

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

(21) **PI0709595-3 A2**

(22) Data de Depósito: 14/03/2007
(43) Data da Publicação: 19/07/2011
(RPI 2115)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 263/48 2006.01
C07D 277/56 2006.01
C07D 413/06 2006.01
C07D 413/12 2006.01
C07D 413/14 2006.01
C07D 417/06 2006.01
C07D 417/12 2006.01
C07D 417/14 2006.01
C07D 491/04 2006.01
A61K 31/4535 2006.01
A61P 35/00 2006.01
A61K 31/454 2006.01

(54) Título: **INIBIDORES DE NF-KAPAB
HETEROCÍCLICOS**

(30) Prioridade Unionista: 15/03/2006 US 11/375,259,
15/03/2006 EP PCT/EP2006/002396, 15/03/2006 EP
PCT/EP2006/002396, 15/03/2006 US 11/375,259

(73) Titular(es): 4SC AG

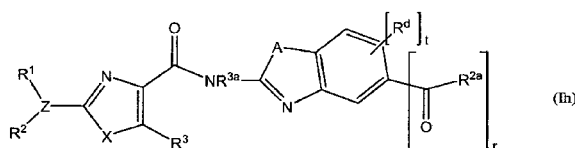
(72) Inventor(es): Andreas Wuzik, Harald Schmitt, Johann Leban,
Kristina Wolf, Rolf Krauss, Stefano Pegoraro

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007002265 de 14/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/104557 de 20/09/2007

(57) **Resumo:** INIBIDORES DE NF-KAPAB HETEROCÍCLICOS. A presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral (Ih) ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes com um ácido ou uma base, ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis ou um estereoisômero destes, em que A é NR², S ou O; R^{3a} é H, OH, SH, NH₂, -C(NR⁷)NR⁷R⁸, -(CH₂)_parila, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -N=CR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, alquila, cicloalquila, hidro-xialquila, haloalquila, haloalquilóxi, alcóxi, alquilamino, hidroxialquilamino, halogênio, arila, ou heteroarila; R³ é H, -C(O)NR²R^b, halogênio, alquila, haloalquila, arila, heteroarila, OH, SH, NR⁴OR⁵, NH₂, hidroxialquilamino, alquilamino, alcóxi, cicloalquila, hetero-cicloalquila, hidroxialquila, ou haloalquilóxi; X é NR², O, ou S; Z é NouCR².





Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INIBIDORES DE NF-KAPAB HETEROCÍCLICOS".

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula geral (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III) ou um estereoisômero destes ou possíveis sais farmacologicamente aceitáveis destes com um ácido ou uma base, ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis destes compostos. Os compostos da invenção podem ser utilizados como um medicamento e são excepcionalmente úteis para o tratamento de doenças associadas com hiperproliferação e proliferação anormal de células em mamíferos, especialmente em seres humanos. Em particular, eles são úteis para o tratamento de doenças caracterizadas por uma hiperproliferação de células T. A presente invenção refere-se aos compostos que são adequados para a terapia de doenças que podem ser tratadas por modulação de séries de reação celulares em eucariotos, por exemplo câncer, distúrbios imunológicos ou inflamatórios, e infecções virais, aos processos para a preparação destes compostos, e ao seu uso.

Homeostase de célula T é crucial para a manutenção de tolerância imune. Defeitos na homeostase de célula T podem resultar em patologia auto-imune. Doenças autoimunes incluem um amplo espectro de entidades clinicamente distintas que compartilham uma etiologia comum, uma resposta imune autodirecionada, mal-orientada. Esta resposta imune pode também ser a consequência de um transplante de órgão. A evidência sugere um papel principal de reatividade de célula T em doenças autoimunes. Avaliação de respostas proliferativas em linfócitos T é um ensaio amplamente utilizado para avaliar a competência imune (Killestein, J. e outro. *J. Neuroimmunol.* **133**, 217-24, 2002).

É Utilizada uma técnica não-radioativa para a avaliação de proliferação de célula T *in vitro* (Messele, T. e outro. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 687-692, 2000). Células mononucleares sangüíneas periféricas (PBMCs) foram isoladas do sangue humano obtido de doadores voluntários. PBMCs foram isoladas por centrifugação em tubos ACCUSPIN utilizando-se HISTOPAQUE. PBMCs foram estimuladas com PHA e a proli-

feração celular foi avaliada com um *kit* de ELISA de incorporação BromUridin colorimétrico Roche.

A regulação da resposta imune é controlada por uma variedade de séries de reação de sinalização tais como sinalização de receptor de TNF ou de célula T (Chen, G. e outro. *Science* 296, 1634-1635, **2002**). Para caracterizar outros alvos de compostos que descobrimos ser ativos no ensaio de proliferação de célula T, testamos os compostos quanto a sua capacidade de inibir o proteassoma humano.

A principal atividade proteolítica neutra no citosol e núcleo é a proteassoma, uma partícula 20S (700 kDa) com múltiplas atividades de peptidase. A renovação contínua de proteínas celulares pela série de reação de ubiquitina-proteassoma é utilizada pelo sistema imune para avaliar a presença de proteínas intracelulares anormais (Dantuma, N.P. e outro. *Nat. Biotechnol.* **2000**, 18(5), 538-43; Goldberg, AL. e outro. *Nature* 357, 375, **1993**). A série de reação de ubiquitina-proteassoma desempenha um papel essencial na regulação da atividade de NF- κ B, sendo responsável pela degradação do inibidor I κ B- α . A fim de ser alvejado para degradação pela proteassoma, I κ B- α deve primeiro sofrer fosforilação seletiva em resíduos de serina 32 e 36, seguida por ubiquitinilação (Chen, ZJ. e outro. *Cell* 84, 853-862, **1996**; Brown, K. e outro. *Science* 267, 1485, **1995**). NF- κ B, um fator de transcrição, regula a transcrição de um grupo importante de genes, envolvidos em respostas inflamatórias (Baeuerle, PA. e outro. *Cell* 87, 1, 13-20, **1996**). Inibidores de proteassoma bloqueiam a degradação de I κ B- α e ativação de NF- κ B (Traeckner e outro. *EMBO J.* 13, 5433, **1994**).

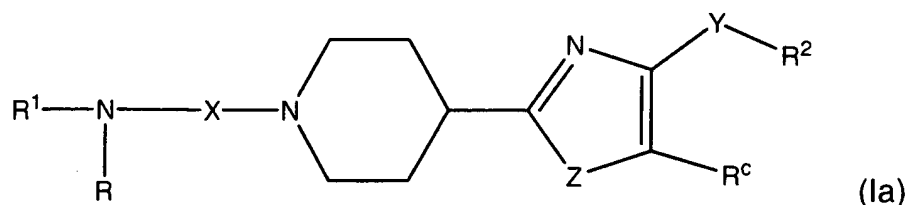
Literatura que descreve inibidores de proteassoma foi descrita em revisões (Adams, J. e outro. *Ann. Rev. Med. Chem.* 31, 279-288, **1996**) e em patentes US 6117887, US 5834487, WO 00/004954, WO 00/04954, WO 00/170204, WO 00/33654, WO 00/64863, WO 00/114324, WO 99/15183, WO 99/37666.

Aqui é descrito novas entidades químicas com atividade inibitória de proteassoma.

NF- κ B (Fator Nuclear- κ B) é um fator de transcrição eucariótico

da família rel, que está localizado no citoplasma em um complexo inativo, como um homo- ou heterodímero. Predominantemente existe como um heterodímero composto de subunidades p50 e p65, ligado às proteínas inibitórias da família I κ B, geralmente I κ B- α (D. Thanos e outro, *Cell* 80, 529, 1995). NF- κ B é ativado em resposta aos diferentes estímulos, entre os quais citocinas inflamatórias, radiação UV, ésteres de forbol, infecções virais e bacterianas. A estimulação dispara a liberação de NF- κ B de I κ B em consequência da fosforilação e a seguinte degradação da proteína I κ B- α (P.A. Baeuerle e outro, *Annu. Rev. Immunol.* 12, 141, 1995) pela proteassoma. Uma vez que é estabelecido livre, NF- κ B não transloca nenhum núcleo onde ele liga-se ao DNA em sítios de κ B específicos e induz a transcrição de uma variedade de genes que codificam proteínas envolvidas no controle das respostas inflamatórias e imunes, entre outras interleucinas, TNF- α , a NO-sintase e a ciclooxigenase 2 (S. Grimm e outro, *J. Biochem.* 290, 297, 1993). Conseqüentemente, NF- κ B é considerado um mediador precoce das respostas inflamatórias e imunes e está envolvido no controle de proliferação celular e na patogênese de várias doenças humanas, tais como artrite reumatóide (H. Beker e outro, *Clin. Exp. Immunol.* 99, 325, 1995), isquemia (A. Salminen e outro, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 212, 939, 1995), arterioesclerose (A.S. Baldwin, *Annals Rev. Immunol.* 212, 649, 1996), bem como na patogênese de AIDS. A inibição da transcrição de gene mediada por NF- κ B pode ser realizada através da inibição de fosforilação da proteína inibitória I κ B, inibição de degradação de I κ B, inibição de translocação nuclear de NF- κ B (p50/p65), a inibição da ligação NF- κ B-DNA ou transcrição de DNA mediada por NF- κ B- (J.C. Epinat e outro, *Oncogene* 18, 6896, 1999).

A presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral (Ia) ou aos sais farmaceuticamente aceitáveis destes com um ácido ou uma base, ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis ou um estereoisômero destes,



em que

- R é independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;
- 5 R¹ é independentemente alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;
- X é CO, CS ou SO₂;
- Y é CO, CS ou SO₂;
- Z é NR^{2'}, S, ou O;
- 10 R^{2'} é H, alquila, -C(O)NR⁷, -C(O)R^e, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
- R^c é independentemente H, OH, SH, NROR¹, NH₂, alquilamino, hidroxialquilamino, halogênio, CONR^dR^e, alcóxi, alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;
- 15 R^d é H, halogênio, alquila, -C(NR⁷)NR⁷R⁸, -(CH₂)_parila, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -N=CR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila ou arila;
- 20 R⁷, R^{7'} independentemente representam H, alquila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila ou arila;
- R⁸ é H, NH₂, alquila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila ou arila;
- 25 R^e independentemente representa H, -CN, -OH, -SH, -CO₂R^{4'}, -C(O)R^{4'}, -SO₂NR^{4'}, -NR^{4'}R^{5'}, -C(O)NR⁷R⁸, -SO₂-alquila, -SO₂R^{4'}, SO₃R^{4'}, -N=CR^{4'}R^{5'}, -NR^{4'}C(O)R^{4''}, -NR^{4'}-CO-haloalquila, -NO₂, -NR^{4'}-SO₂-haloalquila, -NR^{4'}-SO₂-alquila, -NR^{4'}-CO-alquila, -NR^{4'}(CH₂)_pheteroarila, alquila, hidroxialquila, cicloalquila, alquilamino, aril hidroxialquilamino, alcóxi, alquiltio, -O(CH₂)_p[O(CH₂)_p]_qOCH₃, -C(NR^{4''})NR^{4'} -benzimidazolila,

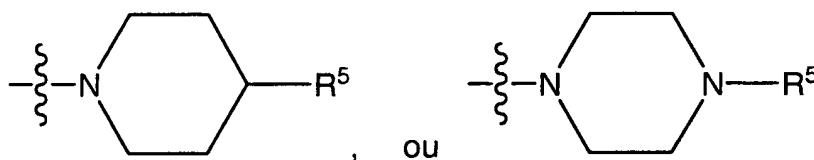
-C(NR^{4''})NR^{4'}benztiazolila, -C(NR^{4''})NR^{4'}benz-oxazolila, ou heteroarila;

5 R^{4'}, R^{4''}, R^{5'} independentemente representam H, alquila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, -C(NR⁷)NR^{7'}R⁸, -(CH₂)_parila, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -N=CR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, halogênio, heteroarila, ou aril

p é 1 a 6;

q é 1 a 6;

R² é independentemente



10 R⁵ é independentemente H, COR⁶, CO₂R⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₃R⁶, alquila, cicloalquila, alcóxi, -NH₂, alquilamina, -NR⁷COR⁶, halogênio, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila ou heteroarila;

15 R⁶ é independentemente H, alquila, cicloalquila, amino, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, arila ou heteroarila;

em que

um grupo alquila, se não estabelecido de outra maneira, denota um C₁-C₆-alquila linear ou ramificada, preferivelmente uma cadeia linear ou ramificada de um a cinco átomos de carbono, um grupo C₂-C₆-alquenila linear ou ramificada ou um grupo C₂-C₆-alquinila linear ou ramificada, que podem opcionalmente ser substituídos por um ou mais substituintes de R';

os resíduos de C₁-C₆-alquila, C₂-C₆-alquenila e C₂-C₆-alquinila podem ser selecionados do grupo compreendendo -CH₃, -C₂H₅, -CH=CH₂, -C≡CH, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -C(R'')₃, -C₂(R')₅, -CH₂-C(R')₃, -C₃(R')₇, -C₂H₄-C(R')₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH=CH-C₂H₅, -CH=C(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH=CH₂, -C₂H₄-C≡CH, -C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡C-CH₃, -C≡C-

- $\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$,
5 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}_2\text{H}_4-$
 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-$
 CH_3 , $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$,
10 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}_3\text{H}_6-$
 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$
 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
15 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_4\text{H}_9$,
 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-$
 $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_3\text{H}_6-$
 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$;

- R' é independentemente H, $-\text{CO}_2\text{R}''$, $-\text{CONHR}''$, $-\text{CR}''\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{NR}''$,
20 $-\text{NR}''-\text{CO}$ -haloalquila, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}''-\text{SO}_2$ -haloalquila, $-\text{NR}''-\text{SO}_2$ -alquila, $-\text{SO}_2$ -
alquila, $-\text{NR}''-\text{CO}$ -alquila, $-\text{CN}$, alquila, cicloalquila, alquilamino, alcóxi, $-\text{OH}$,
 $-\text{SH}$, alquiltio, hidroxialquila, hidroxialquilamino, halogênio, haloalquila, halo-
alquilóxi, arila, ou heteroarila;

- R'' é independentemente H, haloalquila, hidroxialquila, alquila, ci-
25 cloalquila, arila, ou heteroarila;

- um grupo cicloalquila denota um sistema de anel não-aromático
contendo três a oito átomos de carbono, preferivelmente quatro a oito áto-
mos de carbono, em que um ou mais dos átomos de carbono no anel podem
ser substituídos por um grupo E, E sendo O, S, SO, SO_2 , N, ou NR'' , R'' sen-
30 do como definido acima; o resíduo de C_3 - C_8 -cicloalquila pode ser selecio-
nado do grupo compreendendo $-\text{ciclo}-\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{ciclo}-\text{C}_4\text{H}_7$, $-\text{ciclo}-\text{C}_5\text{H}_9$,
 $-\text{ciclo}-\text{C}_6\text{H}_{11}$, $-\text{ciclo}-\text{C}_7\text{H}_{13}$, $-\text{ciclo}-\text{C}_8\text{H}_{15}$, morfolina-4-ila, piperazinila, 1-al-

quilpiperazina-4-ila;

um grupo alcóxi denota um grupo O-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima; o grupo alcóxi é preferivelmente um grupo metóxi, etóxi, isopropóxi, *t*-butóxi ou pentóxi;

- 5 um grupo alquiltio denota um grupo S-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo haloalquila denota um grupo alquila que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alquila sendo como definido acima; o grupo haloalquila é preferivelmente um $-C(R^{10})_3$, $-CR^{10}(R^{10'})_2$,
 10 $-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-C_2(R^{10})_5$, $-CH_2-C(R^{10})_3$, $-CH_2-CR^{10}(R^{10'})_2$, $-CH_2-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-C_3(R^{10})_7$, ou $-C_2H_4-C(R^{10})_3$, em que R^{10} , $R^{10'}$, $R^{10''}$ representam F, Cl, Br ou I, preferivelmente F;

um grupo hidroxialquila denota um grupo HO-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

- 15 um grupo haloalquilóxi denota um grupo alcóxi que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alquila sendo como definido acima; o grupo haloalquilóxi é preferivelmente um $-OC(R^{10})_3$, $-OCR^{10}(R^{10'})_2$,
 $-OCR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-OC_2(R^{10})_5$, $-OCH_2-C(R^{10})_3$, $-OCH_2-CR^{10}(R^{10'})_2$, $-OCH_2-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-OC_3(R^{10})_7$ ou $-OC_2H_4-C(R^{10})_3$, em que R^{10} , $R^{10'}$, $R^{10''}$ representam F, Cl, Br ou I, preferivelmente F;

20 um grupo hidroxialquilamino denota um grupo $(HO\text{-}alquil)_2\text{-N-}$ ou grupo HO-alquil-NH-, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo alquilamino denota um grupo HN-alquila ou N-dialquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

- 25 um grupo halogênio é cloro, bromo, flúor ou iodo;

um grupo arila denota um grupo aromático tendo cinco a quinze átomos de carbono, que podem opcionalmente ser substituídos por um ou mais substituintes de R' , onde R' é como definido acima; o grupo arila é preferivelmente um grupo benzila, um grupo fenila, $-o-C_6H_4-$ R' , $-m-C_6H_4-$ R' ,
 30 $-p-C_6H_4-$ R' , 1-naftila, 2-naftila, 1-antracenila ou 2-antracenila;

um grupo heteroarila denota um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros que contém pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N, e

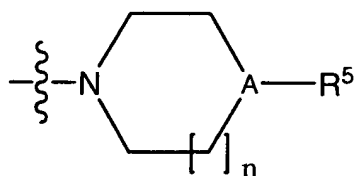
S. Este grupo heterocíclico pode ser fundido a outro anel aromático. Por exemplo, este grupo pode ser selecionado de um tiadiazol, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila, tiazol-5-ila, isotiazol-3-ila, isotiazol-4-ila, isotiazol-5-ila, oxazol-2-ila, oxazol-4-ila, oxazol-5-ila, isooxazol-3-ila, isooxazol-4-ila, isooxazol-5-ila, benzo-
5 zoxazol-2-ila, benzooxazol-4-ila, benzooxazol-5-ila, benzoisooxazol-3-ila, benzoisooxazol-4-ila, benzoisooxazol-5-ila, 1,2,4-oxadiazol-3-ila, 1,2,4-oxadiazol-5-ila, 1,2,5-oxadiazol-3-ila, 1,2,5-oxadiazol-4-ila, 1,2,4-tiadiazol-3-ila, 1,2,4-tiadiazol-5-ila, isotiazol-3-ila, isotiazol-4-ila, isotiazol-5-ila, benzoisotiazol-3-ila, benzoisotiazol-4-ila, benzoisotiazol-5-ila, 1,2,5-tiadiazol-3-ila, 1-
10 imidazolila, 2-imidazolila, 1,2,5-tiadiazol-4-ila, 4-imidazolila, benzoimidazol-4-ila, 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 2-furanila, 3-furanila, 2-tienila, 3-tienila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-piranila, 3-piranila, 4-piranila, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila, 6-pirimidinila, 2,4-dimetóxi-6-pirimidinila, 3-piridazinila, 4-piridazinila, 2-pirazinila, 1-pirazolila, 3-pirazolila, 4-pirazolila, 1,2,3-
15 triazol-4-ila, 1,2,3-triazol-5-ila, 1,2,4-triazol-3-ila, 1,2,4-triazol-5-ila, 1,3,5-triazol-6-ila, 2,4-dimetóxi-1,3,5-triazol-6-ila, 1*H*-tetrazol-2-ila, 1*H*-tetrazol-3-ila, tetrazolila, acridila, furazano, indazolila, fenazinila, carbazolila, fenoxazinila, indolizina, 2-indolila, 3-indolila, 4-indolila, 5-indolila, 6-indolila, 7-indolila, 1-isoindolila, 3-isoindolila, 4-isoindolila, 5-isoindolila, 6-isoindolila, 7-isoindo-
20 lila, 2-indolinila, 3-indolinila, 4-indolinila, 5-indolinila, 6-indolinila, 7-indolinila, benzo[b]furanila, benzofurazano, benzotiofurazano, benzotriazol-1-ila, benzotriazol-4-ila, benzotriazol-5-ila, benzotriazol-6-ila, benzotriazol-7-ila, benzotriazina, benzo[b]tiofenila, benzimidazol-2-ila, 1*H*-benzimidazolila, benzimidazol-4-ila, benzimidazol-5-ila, benzimidazol-6-ila, benzimidazol-7-ila, benzo-
25 tiazolila, quinazolinila, quinoxazolinila, cinolina, quinolinila, tetraidroquinolinila, isoquinolinila, tetraidro-isoquinolinila, purina, ftalazina, pteridina, tiatetraazaindeno, tiatriazaíndeno, isotiazolopirazina, isotiazolopirimidina, pirazolotriazina, pirazolopirimidina, tetra-hidrotieno[3,4-*d*]imidazol-2-ona, pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazina, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-2-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-
30 3-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-5-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-6-ila, 2,6-dimetoxipirimidin-3-ila, 2,6-dimetoxipirimidin-4-ila, imidazopiridazina, imidazopirimidina, imidazopiridina, imidazolotriazina, triazolotriazina, triazolopiridi-

(Ib)

ou R^1 e R^4 juntamente com o X ao qual eles estão ligados formam um sistema de anel monocíclico ou policíclico saturado ou pelo menos parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, em que pelo menos um átomo de anel é um heteroátomo selecionado de O, N, e S, e o anel opcionalmente tem um ou mais substituintes de R^9 ;

	X	é N, ou CR ^{2'} ;
	Y	é CO, CS ou SO ₂ ;
	Z	é NR ^{2''} , S, ou O;
5	R ^{2''}	é H, alquila, -C(O)NR ⁷ , -C(O)R ^e , cicloalquila, haloalquila, hidroxi- alquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
	R ^{2'}	é H, alquila, -C(O)NR ^{4'} , -C(O)R ^{4'} , cicloalquila, haloalquila, hidro- xialquila, hidróxi-alquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
10	R ^{4'} , R ^{4''} , R ^{5'}	independentemente representam H, alquila, cicloalquila, haloal- quila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, -C(NR ⁷)NR ⁷ R ⁸ , -(CH ₂) _p arila, -(CH ₂) _p NR ⁷ R ⁸ , -C(O)NR ⁷ R ⁸ , -N=CR ⁷ R ⁸ , -NR ⁷ C(O)R ⁸ , halogênio, heteroarila, ou arila;
	p	é 1 a 6;
	q	é 1 a 6;
15	R ^a	é independentemente H, OH, SH, NH ₂ , alquila, cicloalquila, hi- droxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, alcóxi, alquilamino, hidro- xialquilamino, halogênio, arila, ou heteroarila;
	R ^b	é independentemente H, OH, SH, NH ₂ , alquila, cicloalquila, hi- droxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, alcóxi, alquilamino, hidro- xialquilamino, halogênio, arila, ou heteroarila;
20	R ^c	é independentemente H, OH, SH, NR ^{4'} OR ^{5'} , NH ₂ , alquilamino, hidroxialquilamino, halogênio, CONR ^d R ^e , alcóxi, alquila, cicloal- quila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;
25	R ^d	é H, halogênio, alquila, -C(NR ⁷)NR ⁷ R ⁸ , -(CH ₂) _p arila, -(CH ₂) _p NR ⁷ R ⁸ , -C(O)NR ⁷ R ⁸ , -N=CR ⁷ R ⁸ , -NR ⁷ C(O)R ⁸ , cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, hete- roarila ou arila;
30	R ⁷ , R ^{7'}	independentemente representam H, alquila, cicloalquila, haloal- quila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila ou arila;
	R ⁸	é H, NH ₂ , alquila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxi- alquilamino, alquilamino, heteroarila ou arila;

- R^e independentemente representa H, -CN, -OH, -SH, -CO₂R^{4'}, -C(O)R^{4'}, -SO₂NR^{4'}, -NR^{4'}R^{5'}, -C(O)NR⁷R⁸, -SO₂-alquila, -SO₂R^{4'}, SO₃R^{4'}, -N=CR^{4'}R^{5'}, -NR^{4'}C(O)R^{4''}, -NR^{4'}-CO-haloalquila, -NO₂, -NR^{4'}-SO₂-haloalquila, -NR^{4'}-SO₂-alquila, -NR^{4'}-CO-alquila, -NR^{4'}(CH₂)_pheteroarila, alquila, hidroxialquila, cicloalquila, alquilamino, hidróxi-alquilamino, alcóxi, alquiltio, -O(CH₂)_p[O(CH₂)_p]_qOCH₃, -C(NR^{4''})NR^{4'}benz-imidazolila, -C(NR^{4''})NR^{4'}benztiazolila, -C(NR^{4''})NR^{4'}benzoxazolila, arila ou heteroarila;
- 5
- 10 R^2 é independentemente



- A é N, O, ou CR^{2'};
- R^5 é independentemente H, SOR⁷, SO₂R⁷, SO₃R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)CHR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)OR⁷, -R⁷C(O)R⁸, -C(S)R⁷, -C(NR⁷)NR⁷R⁸, -(CH₂)_parila, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -N=CR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁷, alquila, cicloalquila, alcóxi, -NH₂, alquilamino, hidroxialquilamino, halogênio, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila ou heteroarila;
- 15
- n é 0 a 2;
- em que
- 20 um grupo alquila, se não estabelecido de outra maneira, denota um C₁-C₆-alquila linear ou ramificada, preferivelmente uma cadeia linear ou ramificada de um a cinco átomos de carbono, um grupo C₂-C₆-alquenila linear ou ramificada ou um C₂-C₆-alquinila linear ou ramificada, que podem opcionalmente ser substituídos por um ou mais substituintes de R¹; os resíduos de C₁-C₆-alquila, C₂-C₆-alquenila e C₂-C₆-alquinila podem ser selecionados do grupo compreendendo -CH₃, -C₂H₅, -CH=CH₂, -C≡CH, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁,
- 25

- $-\text{C}_6\text{H}_{13}$, $-\text{C}(\text{R}'')_3$, $-\text{C}_2(\text{R}')_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}')_3$, $-\text{C}_3(\text{R}')_7$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{R}')_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-$
 5 $\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}_2\text{H}_4-$
 10 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}_3\text{H}_6-$
 15 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-$
 20 $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$;

R' é independentemente H, $-\text{CO}_2\text{R}''$, $-\text{CONHR}''$, $-\text{CR}''\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{NR}''$, $-\text{NR}''-\text{CO}$ -haloalquila, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}''-\text{SO}_2$ -haloalquila, $-\text{NR}''-\text{SO}_2$ -alquila, $-\text{SO}_2$ -alquila, $-\text{NR}''-\text{CO}$ -alquila, $-\text{CN}$, alquila, cicloalquila, alquilamino, alcóxi, $-\text{OH}$,
 25 $-\text{SH}$, alquiltio, hidroxialquila, hidroxialquilamino, halogênio, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;

R'' é independentemente H, haloalquila, hidroxialquila, alquila, cicloalquila, arila, ou heteroarila;

um grupo cicloalquila denota um sistema de anel não-aromático
 30 contendo três a oito átomos de carbono, preferivelmente quatro a oito átomos de carbono, em que um ou mais dos átomos de carbono no anel podem ser substituídos por um grupo E, E sendo O, S, SO, SO_2 , N, ou NR'' , R'' sen-

do como definido acima; o resíduo de C_3-C_8 -cicloalquila pode ser selecionado do grupo compreendendo -ciclo- C_3H_5 , -ciclo- C_4H_7 , -ciclo- C_5H_9 , -ciclo- C_6H_{11} , -ciclo- C_7H_{13} , -ciclo- C_8H_{15} , morfolina-4-ila, piperazinila, 1-alkilpiperazina-4-ila;

- 5 um grupo alcóxi denota um grupo O-alkila, o grupo alkila sendo como definido acima; o grupo alcóxi é preferivelmente um grupo metóxi, etóxi, isopropóxi, *t*-butóxi ou pentóxi;

 um grupo alkiltio denota um grupo S-alkila, o grupo alkila sendo como definido acima;

- 10 um grupo haloalkila denota um grupo alkila que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alkila sendo como definido acima; o grupo haloalkila é preferivelmente um $-C(R^{10})_3$, $-CR^{10}(R^{10'})_2$, $-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-C_2(R^{10})_5$, $-CH_2-C(R^{10})_3$, $-CH_2-CR^{10}(R^{10'})_2$, $-CH_2-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-C_3(R^{10})_7$, ou $-C_2H_4-C(R^{10})_3$, em que R^{10} , $R^{10'}$, $R^{10''}$ representam F, Cl, Br ou I, preferivelmente F;

 um grupo hidroxialquila denota um grupo HO-alkila, o grupo alkila sendo como definido acima;

- um grupo haloalkilóxi denota um grupo alcóxi que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alkila sendo como definido
20 acima; o grupo haloalkilóxi é preferivelmente a $-OC(R^{10})_3$, $-OCR^{10}(R^{10'})_2$, $-OCR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-OC_2(R^{10})_5$, $-OCH_2-C(R^{10})_3$, $-OCH_2-CR^{10}(R^{10'})_2$, $-OCH_2-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-OC_3(R^{10})_7$ ou $-OC_2H_4-C(R^{10})_3$, em que R^{10} , $R^{10'}$, $R^{10''}$ representam F, Cl, Br ou I, preferivelmente F;

- um grupo hidroxialquilamino denota um grupo (HO-alkil) $_2$ -N- ou
25 grupo HO-alkil-NH-, o grupo alkila sendo como definido acima;

 um grupo alquilamino denota um grupo HN-alkila ou N-dialquila, o grupo alkila sendo como definido acima;

 um grupo halogênio é cloro, bromo, flúor ou iodo;

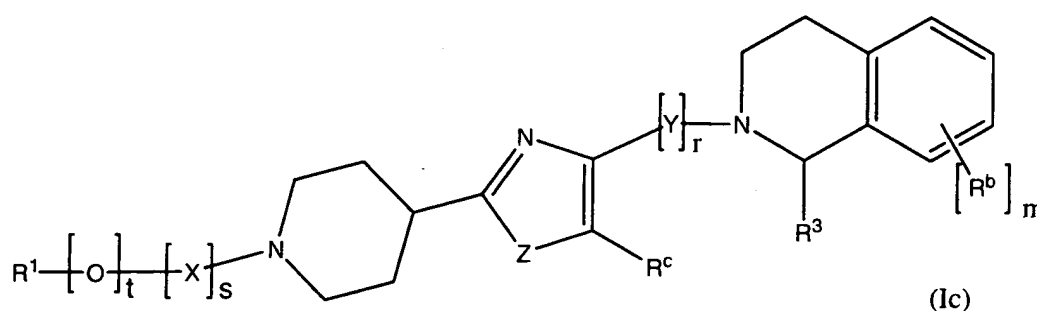
- um grupo arila denota um grupo aromático tendo cinco a quinze
30 átomos de carbono, que podem opcionalmente ser substituídos por um ou mais substituintes de R' , onde R' é como definido acima; o grupo arila é preferivelmente um grupo benzila, um grupo fenila, $-o-C_6H_4-R'$, $-m-C_6H_4-R'$,

–p–C₆H₄– R', 1-naftila, 2-naftila, 1-antracenila ou 2-antracenila;

um grupo heteroarila denota um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros que contém pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N, e S. Este grupo heterocíclico pode ser fundido a outro anel aromático. Por exemplo, este grupo pode ser selecionado de um grupo tiadiazol, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila, tiazol-5-ila, isotiazol-3-ila, isotiazol-4-ila, isotiazol-5-ila, oxazol-2-ila, oxazol-4-ila, oxazol-5-ila, isooxazol-3-ila, isooxazol-4-ila, isooxazol-5-ila, benzooxazol-2-ila, benzooxazol-4-ila, benzooxazol-5-ila, benzoisooxazol-3-ila, benzoisooxazol-4-ila, benzoisooxazol-5-ila, 1,2,4-oxadiazol-3-ila, 1,2,4-oxadiazol-5-ila, 1,2,5-oxadiazol-3-ila, 1,2,5-oxadiazol-4-ila, 1,2,4-tiadiazol-3-ila, 1,2,4-tiadiazol-5-ila, isotiazol-3-ila, isotiazol-4-ila, isotiazol-5-ila, benzoisotiazol-3-ila, benzoisotiazol-4-ila, benzoisotiazol-5-ila, 1,2,5-tiadiazol-3-ila, 1-imidazolila, 2-imidazolila, 1,2,5-tiadiazol-4-ila, 4-imidazolila, benzoimidazol-4-ila, 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 2-furanila, 3-furanila, 2-tienila, 3-tienila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-piranila, 3-piranila, 4-piranila, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila, 6-pirimidinila, 2,4-dimetóxi-6-pirimidinila, 3-piridazinila, 4-piridazinila, 2-pirazinila, 1-pirazolila, 3-pirazolila, 4-pirazolila, 1,2,3-triazol-4-ila, 1,2,3-triazol-5-ila, 1,2,4-triazol-3-ila, 1,2,4-triazol-5-ila, 1,3,5-triazol-6-ila, 2,4-dimetóxi-1,3,5-triazol-6-ila, 1*H*-tetrazol-2-ila, 1*H*-tetrazol-3-ila, tetrazolila, acridila, furazano, indazolila, fenazinila, carbazolila, fenoxazinila, indolizina, 2-indolila, 3-indolila, 4-indolila, 5-indolila, 6-indolila, 7-indolila, 1-isoindolila, 3-isoindolila, 4-isoindolila, 5-isoindolila, 6-isoindolila, 7-isoindolila, 2-indolinila, 3-indolinila, 4-indolinila, 5-indolinila, 6-indolinila, 7-indolinila, benzo[b]furanila, benzofurazano, benzotiofurazano, benzotriazol-1-ila, benzotriazol-4-ila, benzotriazol-5-ila, benzotriazol-6-ila, benzotriazol-7-ila, benzotriazina, benzo[b]tiofenila, benzimidazol-2-ila, 1*H*-benzimidazolila, benzimidazol-4-ila, benzimidazol-5-ila, benzimidazol-6-ila, benzimidazol-7-ila, benzotiazolila, quinazolinila, quinoxazolinila, cinolina, quinolinila, tetraidroquinolinila, isoquinolinila, tetraidro-isoquinolinila, purina, ftalazina, pteridina, tiatetraazaindeno, tiatriazaíndeno, iso-tiazolopirazina, isotiazolopirimidina, pirazolotriazina, pirazolopirimidina, tetraidro-tieno[3,4-*d*]imidazol-2-ona, pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazina, imidazopiridazina, imidazo-pirimidina, imidazopiridi-

na, imidazotriazina, triazotriazina, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-2-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-3-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-5-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-6-ila, 2,6-dimetoxipirimidin-3-ila, 2,6-dimetoxipirimidin-4-ila, triazolopiridina, triazolopirazina, triazolopirimidina, 4-[1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-3-ila, 1-furo[2,3-c]piridin-4-ila, 1-furo[2,3-c]piridin-5-ila, 1-furo[2,3-c]piridin-3-ila, e triazolopiridazina. Este grupo heterocíclico pode ser substituído por um ou mais substituintes de R', em que R' é como definido acima.

A presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral (Ic) ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes com um ácido ou uma base, ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis ou um estereoisômero destes,



em que

- R¹ independentemente representa H, alquila, cicloalquila, hidroalquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;
- 15 X é CO, CS ou SO₂;
- Y é CO, CS ou SO₂;
- Z é NR^{2''}, S, ou O;
- R^{2''} é H, alquila, -C(O)NR⁷, -C(O)R^e, cicloalquila, haloalquila, hidroalquila, hidróxi-alquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
- 20 R^{4'}, R^{4''}, R^{5'} independentemente representam H, alquila, cicloalquila, haloalquila, hidroalquila, hidroalquilamino, alquilamino, -C(NR⁷)NR⁷R⁸, -(CH₂)_parila, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -N=CR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, halogênio, heteroarila, ou arila;
- p é 1 a 6;
- 25 q é 1 a 6;
- m é 0 a 4;

- r é 0, ou 1;
 t é 0, ou 1;
 s é 0, ou 1;
 R^b é independentemente H, OH, SH, $NR^{4'}OR^{5'}$, NH_2 , alquilamino, hidroxialquilamino, halogênio, $CONR^dR^e$, alcóxi, alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;
5 R^c é independentemente H, OH, SH, $NR^{4'}OR^{5'}$, NH_2 , alquilamino, hidroxialquilamino, halogênio, $CONR^dR^e$, alcóxi, alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;
10 R^d é H, halogênio, alquila, $-C(NR^7)NR^7R^8$, $-(CH_2)_p$ arila, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-N=CR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila ou arila;
15 $R^7, R^{7'}$ independentemente representam H, alquila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila ou arila;
 R^8 é H, NH_2 , alquila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila ou arila;
20 R^e independentemente representa H, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-CO_2R^{4'}$, $-C(O)R^{4'}$, $-SO_2NR^{4'}$, $-NR^{4'}R^{5'}$, $-C(O)NR^7R^8$, $-SO_2$ -alquila, $-SO_2R^{4'}$, $SO_3R^{4'}$, $-N=CR^{4'}R^{5'}$, $-NR^{4'}C(O)R^{4''}$, $-NR^{4'}-CO$ -haloalquila, $-NO_2$, $-NR^{4'}-SO_2$ -haloalquila, $-NR^{4'}-SO_2$ -alquila, $-NR^{4'}-CO$ -alquila, $-NR^{4'}(CH_2)_p$ heteroarila, alquila, hidroxialquila, cicloalquila, alquilamino, hidroxialquil-amino, alcóxi, alquiltio, $-O(CH_2)_p[O(CH_2)_p]_qOCH_3$, $-C(NR^{4''})NR^{4'}$ benz-imidazolila, $-C(NR^{4''})NR^{4'}$ benztiazolila, $-C(NR^{4''})NR^{4'}$ benz-oxazolila, arila ou heteroarila;
25 R^3 é independentemente H, OH, SH, $NR^{4'}OR^{5'}$, NH_2 , hidroxialquilamino, alquilamino, halogênio, $CONR^dR^e$, alcóxi, alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;
30

la;

um grupo alquila, se não estabelecido de outra maneira, denota um C₁-C₆-alquila linear ou ramificada, preferivelmente uma cadeia linear ou ramificada de um a cinco átomos de carbono, um grupo C₂-C₆-alquenila linear ou ramificada ou um C₂-C₆-alquinila linear ou ramificada, que podem 5 opcionalmente ser substituídos por um ou mais substituintes de R';

os resíduos de C₁-C₆-alquila, C₂-C₆-alquenila e C₂-C₆-alquinila podem ser selecionados do grupo compreendendo -CH₃, -C₂H₅, -CH=CH₂, -C≡CH, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, 10 -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -C(R'')₃, -C₂(R')₅, -CH₂-C(R')₃, -C₃(R')₇, -C₂H₄-C(R')₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH=CH-C₂H₅, -CH=C(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH=CH₂, -C₂H₄-C≡CH, -C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡C-CH₃, -C≡C-CH=CH₂, -CH=CH-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₃H₇, 15 -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -C₃H₆-CH=CH₂, -CH=CH-C₃H₇, -C₂H₄-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-C₂H₅, -CH₂-CH=CH-CH=CH₂, -CH=CH-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -CH₂-CH=C(CH₃)₂, C(CH₃)=C(CH₃)₂, -C₃H₆-C≡CH, -C≡C-C₃H₇, -C₂H₄-C≡C-CH₃, -CH₂-C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡C-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-C≡CH, -CH₂-C≡C-C≡CH, -C≡C-CH=CH-CH₃, -CH=CH-C≡C-CH₃, -C≡C-C≡C-CH₃, -C≡C-CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₂-C≡CH, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH-C≡CH, -CH=C(CH₃)-C≡CH, -C≡C-C(CH₃)=CH₂, -C₃H₆-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)-C₃H₇, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH₂-C(CH₃)₂-C₂H₅, -C(CH₃)₂-C₃H₇, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -C₄H₈-CH=CH₂, -CH=CH-C₄H₉, -C₃H₆-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-C₃H₇, -C₂H₄-CH=CH-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)=C(CH₃)₂, -C₂H₄-CH=C(CH₃)₂, -C₄H₈-C≡CH, -C≡C-C₄H₉, -C₃H₆-C≡C-CH₃, -CH₂-C≡C-C₃H₇, -C₂H₄-C≡C-C₂H₅; 30

R' é independentemente H, -CO₂R'', -CONHR'', -CR''O, -SO₂NR'',

-NR"-CO-haloalquila, -NO₂, -NR"-SO₂-haloalquila, -NR"-SO₂-alquila, -SO₂-alquila, -NR"-CO-alquila, -CN, alquila, cicloalquila, alquilamino, alcóxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquila, hidroxialquilamino, halogênio, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;

- 5 R" é independentemente H, haloalquila, hidroxialquila, alquila, cicloalquila, arila, ou heteroarila;

um grupo cicloalquila denota um sistema de anel não-aromático contendo três a oito átomos de carbono, preferivelmente quatro a oito átomos de carbono, em que um ou mais dos átomos de carbono no anel podem ser substituídos por um grupo E, E sendo O, S, SO, SO₂, N, ou NR", R" sendo como definido acima; o resíduo de C₃-C₈-cicloalquila pode ser selecionado do grupo compreendendo -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -ciclo-C₇H₁₃, -ciclo-C₈H₁₅, morfolina-4-ila, piperazinila, 1-alquilpiperazina-4-ila;

- 15 um grupo alcóxi denota um grupo O-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima; o grupo alcóxi é preferivelmente um grupo metóxi, etóxi, isopropóxi, *t*-butóxi ou pentóxi;

um grupo alquiltio denota um grupo S-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

- 20 um grupo haloalquila denota um grupo alquila que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alquila sendo como definido acima; o grupo haloalquila é preferivelmente um -C(R¹⁰)₃, -CR¹⁰(R^{10'})₂, -CR¹⁰(R^{10'})R^{10''}, -C₂(R¹⁰)₅, -CH₂-C(R¹⁰)₃, -CH₂-CR¹⁰(R^{10'})₂, -CH₂-CR¹⁰(R^{10'})R^{10''}, -C₃(R¹⁰)₇, ou -C₂H₄-C(R¹⁰)₃, em que R¹⁰, R^{10'}, R^{10''} representam F, Cl, Br ou I, preferivelmente F;

um grupo hidroxialquila denota um grupo HO-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

- um grupo haloalquilóxi denota um grupo alcóxi que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alquila sendo como definido acima; o grupo haloalquilóxi é preferivelmente um -OC(R¹⁰)₃, -OCR¹⁰(R^{10'})₂, -OCR¹⁰(R^{10'})R^{10''}, -OC₂(R¹⁰)₅, -OCH₂-C(R¹⁰)₃, -OCH₂-CR¹⁰(R^{10'})₂, -OCH₂-CR¹⁰(R^{10'})R^{10''}, -OC₃(R¹⁰)₇ ou -OC₂H₄-C(R¹⁰)₃, em que R¹⁰, R^{10'}, R^{10''} repre-

sentam F, Cl, Br ou I, preferivelmente F;

um grupo hidroxialquilamino denota um grupo (HO-alquil)₂-N- ou grupo HO-alquil-NH-, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo alquilamino denota um grupo HN-alquila ou
5 N-dialquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

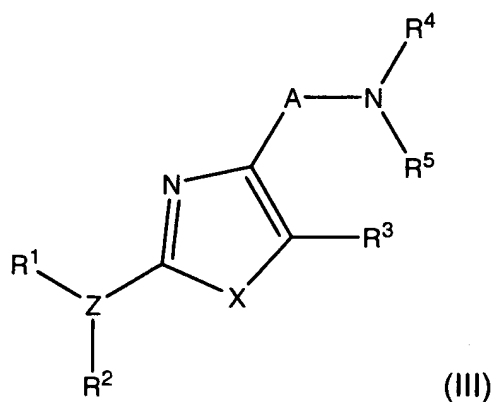
um grupo halogênio é cloro, bromo, flúor ou iodo;

um grupo arila denota um grupo aromático tendo cinco a quinze átomos de carbono, que podem opcionalmente ser substituídos por um ou mais substituintes de R', onde R' é como definido acima; o grupo arila é pre-
10 ferivelmente um grupo benzila, um grupo fenila, -o-C₆H₄- R', -m-C₆H₄- R', -p-C₆H₄- R', 1-naftila, 2-naftila, 1-antracenila ou 2-antracenila;

um grupo heteroarila denota um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros que contém pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N, e S. Este grupo heterocíclico pode ser fundido a outro anel aromático. Por e-
15 xemplo, este grupo pode ser selecionado de um grupo tiadiazol, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila, tiazol-5-ila, isotiazol-3-ila, isotiazol-4-ila, isotiazol-5-ila, oxazol-2-ila, oxazol-4-ila, oxazol-5-ila, isooxazol-3-ila, isooxazol-4-ila, isooxazol-5-ila, benzooxazol-2-ila, benzooxazol-4-ila, benzooxazol-5-ila, benzoisooxazol-3-ila, benzoisooxazol-4-ila, benzoisooxazol-5-ila, 1,2,4-oxadiazol-3-ila, 1,2,4-oxadiazol-5-ila, 1,2,5-oxadiazol-3-ila, 1,2,5-oxadiazol-4-ila, 1,2,4-tiadiazol-3-ila, 1,2,4-tiadiazol-5-ila, isotiazol-3-ila, isotiazol-4-ila, isotiazol-5-ila, benzoisotiazol-3-ila, benzoisotiazol-4-ila, benzoisotiazol-5-ila, 1,2,5-tiadiazol-3-ila, 1-imidazolila, 2-imidazolila, 1,2,5-tiadiazol-4-ila, 4-imidazolila, benzoimidazol-4-ila, 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 2-furanila, 3-furanila, 2-tienila, 3-tienila, 2-
25 piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-piranila, 3-piranila, 4-piranila, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila, 6-pirimidinila, 2,4-dimetóxi-6-pirimidinila, 3-piridazinila, 4-piridazinila, 2-pirazinila, 1-pirazolila, 3-pirazolila, 4-pirazolila, 1,2,3-triazol-4-ila, 1,2,3-triazol-5-ila, 1,2,4-triazol-3-ila, 1,2,4-triazol-5-ila, 1,3,5-triazol-6-ila, 2,4-dimetóxi-1,3,5-triazol-6-ila, 1H-tetrazol-2-ila, 1H-tetra-
30 zol-3-ila, tetrazolila, acridila, furazano, indazolila, fenazinila, carbazolila, fenoxazinila, indolizina, 2-indolila, 3-indolila, 4-indolila, 5-indolila, 6-indolila, 7-indolila, 1-isoindolila, 3-isoindolila, 4-isoindolila, 5-isoindolila, 6-isoindolila, 7-

isoindolila, 2-indolinila, 3-indolinila, 4-indolinila, 5-indolinila, 6-indolinila, 7-indolinila, benzo[b]furanila, benzofurazano, benzotiofurazano, benzotriazol-1-ila, benzotriazol-4-ila, benzotriazol-5-ila, benzotriazol-6-ila, benzotriazol-7-ila, benzotriazina, benzo[b]tiofenila, benzimidazol-2-ila, 1H-benzimidazolila, benzimidazol-4-ila, benzimidazol-5-ila, benzimidazol-6-ila, benzimidazol-7-ila, benzotiazolila, quinazolinila, quinoxazolinila, cinolina, quinolinila, tetraidroquinolinila, isoquinolinila, tetraidro-tieno[3,4-d]imidazol-2-ona, pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazina, tetraidroisoquinolinila, purina, ftalazina, pteridina, tiatetraazaindeno, tiatriazaindeno, isotiazolopirazina, isotiazolopirimidina, pirazolotriazina, pirazolopirimidina, imidazopiridazina, imidazo-pirimidina, imidazopiridina, imidazolotriazina, triazolotriazina, triazolopiridina, triazolo-pirazina, triazolopirimidina, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-2-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-3-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-5-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-6-ila, 2,6-dimetoxipirimidin-3-ila, 2,6-dimetoxipirimidin-4-ila, 4-[1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-3-ila, 1-furo[2,3-c]piridin-4-ila, 1-furo[2,3-c]piridin-5-ila, 1-furo[2,3-c] piridin-3-ila, e triazolopiridazina. Este grupo heterocíclico pode ser substituído por um ou mais substituintes de R', em que R' é como definido acima.

A presente invenção também refere-se aos compostos da fórmula geral (III) ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes com um ácido ou uma base, ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis ou um estereoisômero destes,



em que

R¹ é -C(O)R^{7a}, -C(O)CHR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)OR⁷, -R⁷C(O)R⁸, ou -C(S)R^{7b};

R² é H, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxial-

- quila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila,
ou R^1 e R^2 juntamente com o átomo de N ou o átomo de C ao qual eles estão ligados formam um sistema de anel monocíclico ou policíclico saturado ou pelo menos parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, em que pelo menos um ou mais dos átomos de carbono no anel é um heteroátomo selecionado de O, N, e S, e o anel pode ser substituído por um ou mais R^9 ;
- 5 R^{4a} é H, C_1 - C_6 -alquila, C_2 - C_6 -alquenila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, $-C(NR^7)NR^7R^8$, $-(CH_2)_p$ arila, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-N=CR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, halogênio, heteroarila, ou arila;
- 10 R^3 é H, $-C(O)NR^aR^b$, halogênio, alquila, haloalquila, arila, heteroarila, OH, SH, NR^4OR^5 , NH_2 , hidroxialquilamino, alquilamino, alcóxi, cicloalquila, heterocicloalquila, hidroxialquila, ou haloalquilóxi;
- 15 R^4 é H, OH, SH, NH_2 , alcóxi, haloalquilóxi, halogênio, alquila, $-C(NR^7)NR^7R^8$, $-(CH_2)_p$ arila, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-N=CR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
- 20 R^5 é halogênio, alquila, $-C(NR^7)NR^7R^8$, $-(CH_2)_p$ arila, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-N=CR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
- 25 R^a é H, halogênio, alquila, $-C(NR^7)NR^7R^8$, $-(CH_2)_p$ arila, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-N=CR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
- 30 R^b independentemente representa H, -CN, -OH, -SH, $-CO_2R^4$, $-C(O)R^4$, $-SO_2NR^4$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^7R^8$, $-SO_2$ -alquila, $-SO_2R^4$, SO_3R^4 , $-N=CR^4R^5$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4$ -CO-haloalquila, $-NO_2$, $-NR^4$ - SO_2 -haloalquila, $-NR^4$ - SO_2 -alquila, $-NR^4$ -CO-alquila, $-NR^4(CH_2)_p$ heteroarila, alquila, cicloalquila, alquilamino,

- alcóxi, alquiltio, halogênio, haloalquila, haloalquilóxi,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p[\text{O}(\text{CH}_2)_p]_q\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{NR}^{4''})\text{NR}^{4'}$ benzimidazolila,
 $-\text{C}(\text{NR}^{4''})\text{NR}^{4'}$ benztiazolila, $-\text{C}(\text{NR}^{4''})\text{NR}^{4'}$ benzoxazolila, hidroxial-
 quila, hidróxi-cicloalquila, hidroxialquilamino, heterocicloalquila,
 5 arila ou heteroarila;
 $\text{R}^{4'}$, $\text{R}^{4''}$, $\text{R}^{5'}$ independentemente são H, halogênio, alquila, $-\text{C}(\text{NR}^7)\text{NR}^{7'}\text{R}^8$,
 $-(\text{CH}_2)_p$ arila, haloalquila, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}=\text{CR}^7\text{R}^8$,
 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, cicloalquila, heterocicloalquila, hidroxialquila, hidro-
 xialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
 10 R^7 , $\text{R}^{7'}$, R^8 independentemente são H, halogênio, alquila, cicloalquila, hete-
 rocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, al-
 quilamino, arilamino heteroarila, ou arila;
 R^{7a} é cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, hete-
 roarila, ou arila;
 15 R^{7b} é H, halogênio, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalqui-
 la, hidroxialquila, hidroxialquilamino, heteroarila, ou arila;
 A é CO ou SO_2 ;
 X é $\text{NR}^{2'}$, O, ou S;
 Z é N ou $\text{CR}^{2'}$;
 20 $\text{R}^{2'}$ é H, alquila, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, cicloalquila, heterocicloalquila,
 haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, hete-
 roarila, ou arila;
 p é 1 a 6;
 q é 1 a 6;
 25 R^9 independentemente representa H, -CN, -OH, -SH, alcóxi, alquil-
 tio, $-\text{CO}_2\text{R}^{4'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{4a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{4'}$, $-\text{NR}^{4'}\text{R}^{5'}$, $-\text{SO}_2$ -
 alquila, $-\text{SO}_2\text{R}^{4'}$, $\text{SO}_3\text{R}^{4'}$, $-\text{N}=\text{CR}^{4'}\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^{4'}\text{C}(\text{O})\text{R}^{4''}$, $-\text{NR}^{4'}-\text{CO}$ -
 haloalquila, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{4'}-\text{SO}_2$ -haloalquila, $-\text{NR}^{4'}-\text{SO}_2$ -alquila,
 $-\text{NR}^{4'}-\text{CO}$ -alquila, $-\text{NR}^{4'}(\text{CH}_2)_p$ heteroarila, alquila, hidroxialquila,
 30 cicloalquila, halogênio, haloalquila, alquilamino,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p[\text{O}(\text{CH}_2)_p]_q\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{NR}^{4''})\text{NR}^{4'}$ benzimidazolila,
 $-\text{C}(\text{NR}^{4''})\text{NR}^{4'}$ benztiazolila, $-\text{C}(\text{NR}^{4''})\text{NR}^{4'}$ benzoxazolila, hidroxici-

cicloalquila, hidroxialquilamino, haloalquilóxi, heterocicloalquila, $-(CH_2)_pNR^7COR^8$, arila, ou heteroarila;

em que

um grupo C_1-C_6 -alquila, se não estabelecido de outra maneira,
 5 denota um C_1-C_6 -alquila linear ou ramificada, preferivelmente uma cadeia linear ou ramificada de um a cinco átomos de carbono, que podem opcionalmente ser substituídos por um ou mais substituintes de R' ;

um grupo C_2-C_6 -alquenila, se não estabelecido de outra maneira, denota um C_2-C_6 -alquenila linear ou ramificada, preferivelmente uma
 10 cadeia linear ou ramificada de dois a seis átomos de carbono, que podem opcionalmente ser substituídos por um ou mais substituintes de R' ;

um grupo alquila, se não estabelecido de outra maneira, denota um C_1-C_6 -alquila linear ou ramificada, preferivelmente uma cadeia linear ou ramificada de um a seis átomos de carbono, um grupo C_2-C_6 -alquenila linear
 15 ou ramificada ou um grupo C_2-C_6 -alquinila linear ou ramificada, que podem ser substituídos por um ou mais substituintes de R' ;

R' é independentemente H, $-CO_2R''$, $-CONHR''$, $-CR''O$, $-SO_2NR''$, $-NR''-CO$ -haloalquila, $-NO_2$, $-NR''-SO_2$ -haloalquila, $-NR''-SO_2$ -alquila, $-SO_2$ -alquila, $-NR''-CO$ -alquila, $-CN$, alquila, cicloalquila, alquilamino, alcóxi, $-OH$,
 20 $-SH$, alquiltio, hidroxialquila, hidroxialquilamino, halogênio, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;

R'' é independentemente H, haloalquila, hidroxialquila, alquila, cicloalquila, arila, ou heteroarila;

um grupo cicloalquila denota um sistema de anel não-aromático
 25 contendo três a oito átomos de carbono, preferivelmente quatro a oito átomos de carbono, em que um ou mais dos átomos de carbono no anel podem ser substituídos por um grupo R' sendo como definido acima; o resíduo de C_3-C_8 -cicloalquila pode ser selecionado do grupo compreendendo $-ciclo-C_3H_5$, $-ciclo-C_4H_7$, $-ciclo-C_5H_9$, $-ciclo-C_6H_{11}$, $-ciclo-C_7H_{13}$, $-ciclo-C_8H_{15}$;

um grupo heterocicloalquila denota um sistema de anel não-aromático contendo dois a dez átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N, e S, em que um ou mais dos átomos de carbono
 30

no anel podem ser substituídos por R' sendo como definido acima; grupos heterocicloalquila preferidos são morfolina-4-ila, piperazinila, 1-alquilpiperazina-4-ila, piperidinila, pirrolidinila, azepano-1-ila;

- um grupo alcóxi denota um grupo O-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima; o grupo alcóxi é preferivelmente um grupo metóxi, etóxi, isopropóxi, *t*-butóxi ou pentóxi;

um grupo alquiltio denota um grupo S-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

- um grupo haloalquila denota um grupo alquila que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alquila sendo como definido acima; o grupo haloalquila é preferivelmente um $-C(R^{10})_3$, $-CR^{10}(R^{10'})_2$, $-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-C_2(R^{10})_5$, $-CH_2C(R^{10})_3$, $-CH_2CR^{10}(R^{10'})_2$, $-CH_2CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-C_3(R^{10})_7$, ou $-C_2H_4C(R^{10})_3$, em que R^{10} , $R^{10'}$, $R^{10''}$ representam F, Cl, Br ou I, preferivelmente F;

- um grupo hidroxialquila denota um grupo HO-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

- um grupo haloalquilóxi denota um grupo alcóxi que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alquila sendo como definido acima; o grupo haloalquilóxi é preferivelmente um $-OC(R^{10})_3$, $-OCR^{10}(R^{10'})_2$, $-OCR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-OC_2(R^{10})_5$, $-OCH_2C(R^{10})_3$, $-OCH_2CR^{10}(R^{10'})_2$, $-OCH_2CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-OC_3(R^{10})_7$, ou $-OC_2H_4C(R^{10})_3$, em que R^{10} , $R^{10'}$, $R^{10''}$ representam F, Cl, Br ou I, preferivelmente F;

um grupo hidroxialquilamino denota um grupo (HO-alquil)₂-N- ou grupo HO-alquil-NH-, o grupo alquila sendo como definido acima;

- um grupo alquilamino denota um grupo HN-alquila ou N-dialquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo halogênio é flúor, cloro, bromo, ou iodo;

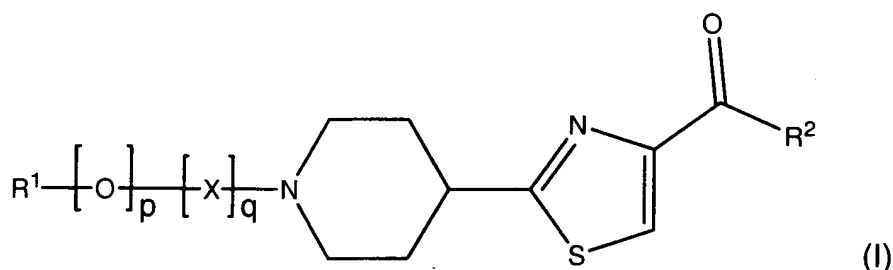
- um grupo arila denota um grupo aromático tendo cinco a quinze átomos de carbono, que podem ser substituídos por um ou mais substituintes de R', onde R' é como definido acima; o grupo arila é preferivelmente um grupo benzila, um grupo fenila, $-o-C_6H_4-R'$, $-m-C_6H_4-R'$, $-p-C_6H_4-R'$, 1-naftila, 2-naftila, 1-antracenila ou 2-antracenila, R' sendo como definido acima;

um grupo arilamino denota um grupo HN-arila ou N-diarila, o grupo arila sendo como definido acima;

um grupo heteroarila denota um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros que contém pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N, e S. Este grupo heterocíclico pode ser fundido a outro anel aromático. Por exemplo, este grupo pode ser selecionado de um grupo tiadiazol, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila, tiazol-5-ila, isotiazol-3-ila, isotiazol-4-ila, isotiazol-5-ila, oxazol-2-ila, oxazol-4-ila, oxazol-5-ila, isooxazol-3-ila, isooxazol-4-ila, isooxazol-5-ila, benzooxazol-2-ila, benzooxazol-4-ila, benzooxazol-5-ila, benzoisooxazol-3-ila, benzoisooxazol-4-ila, benzoisooxazol-5-ila, 1,2,4-oxadiazol-3-ila, 1,2,4-oxadiazol-5-ila, 1,2,5-oxadiazol-3-ila, 1,2,5-oxadiazol-4-ila, 1,2,4-tiadiazol-3-ila, 1,2,4-tiadiazol-5-ila, isotiazol-3-ila, isotiazol-4-ila, isotiazol-5-ila, benzoisotiazol-3-ila, benzoisotiazol-4-ila, benzoisotiazol-5-ila, 1,2,5-tiadiazol-3-ila, 1-imidazolila, 2-imidazolila, 1,2,5-tiadiazol-4-ila, 4-imidazolila, benzoimidazol-4-ila, 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 2-furanila, 3-furanila, 2-tienila, 3-tienila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-piranila, 3-piranila, 4-piranila, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila, 6-pirimidinila, 2,4-dimetóxi-6-pirimidinila, 3-piridazinila, 4-piridazinila, 2-pirazinila, 1-pirazolila, 3-pirazolila, 4-pirazolila, 1,2,3-triazol-4-ila, 1,2,3-triazol-5-ila, 1,2,4-triazol-3-ila, 1,2,4-triazol-5-ila, 1,3,5-triazol-6-ila, 2,4-dimetóxi-1,3,5-triazol-6-ila, 1*H*-tetrazol-2-ila, 1*H*-tetrazol-3-ila, tetrazolila, acridila, furazano, indazolila, fenazinila, carbazolila, fenoxazinila, indolizina, 2-indolila, 3-indolila, 4-indolila, 5-indolila, 6-indolila, 7-indolila, 1-isoindolila, 3-isoindolila, 4-isoindolila, 5-isoindolila, 6-isoindolila, 7-isoindolila, 2-indolinila, 3-indolinila, 4-indolinila, 5-indolinila, 6-indolinila, 7-indolinila, benzo[b]furanila, benzofurazano, benzotiofurazano, benzotriazol-1-ila, benzotriazol-4-ila, benzotriazol-5-ila, benzotriazol-6-ila, benzotriazol-7-ila, benzotriazina, benzo[b]tiofenila, benzimidazol-2-ila, 1*H*-benzimidazolila, benzimidazol-4-ila, benzimidazol-5-ila, benzimidazol-6-ila, benzimidazol-7-ila, benzotiazolila, quinazolinila, quinoxazolinila, cinolina, quinolinila, tetraidroquinolinila, isoquinolinila, tetraidro-tieno[3,4-*d*]imidazol-2-ona, pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazina, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-2-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-3-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-5-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-6-ila, 2,6-

dimetoxipirimidin-3-ila, 2,6-dimetoxipirimidin-4-ila, tetraidroisoquinolinila, purina, ftalazina, pteridina, tiatetraazaindeno, tiatriazaindeno, isotiazolopirazina, isotiazolopirimidina, pirazolotriazina, pirazolopirimidina, imidazopiridazina, imidazo-pirimidina, imidazopiridina, imidazolotriazina, triazolotriazina, triazolopiridina, triazolopirazina, triazolopirimidina, 4-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ila, 1-furo[2,3-c]piridin-4-ila, 1-furo[2,3-c]piridin-5-ila, 1-furo[2,3-c]piridin-3-ila, e triazolopiridazina. Este grupo heterocíclico pode ser substituído por um ou mais substituintes de R', em que R' é como definido acima.

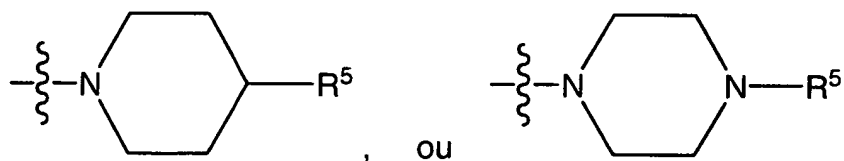
Os seguintes compostos são excluídos da fórmula (III):



10 em que

R¹ independentemente representa hidrogênio, alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, arilalquila ou arilalquila substituída;

15 R² independentemente representa -NR³R⁴,



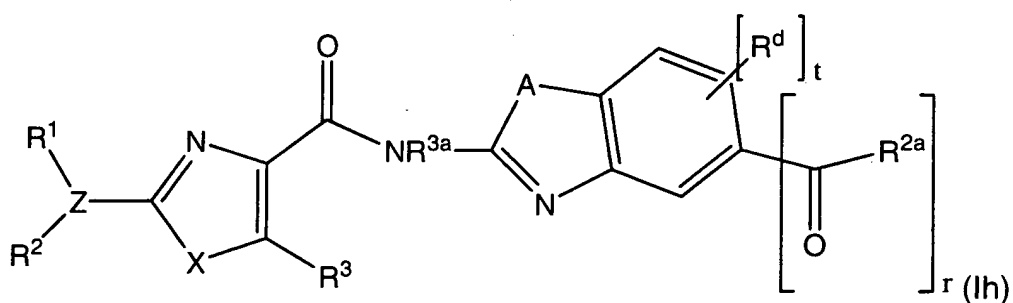
R³ independentemente representa alquila, cicloalquila, alcóxi, alquilamina, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila ou heteroarila,

20 R⁴ independentemente representa alquila, cicloalquila, alcóxi, alquilamina, alquiltio, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila ou heteroarila;

R⁵ independentemente representa H, COR⁶, CO₂R⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₃R⁶, alquila, cicloalquila, alcóxi, -NH₂, alquilamina, -NR⁷COR⁶, halogênio, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquila, haloalquila, haloal-

- quilóxi, arila ou heteroarila;
- R^6 independentemente representa H, alquila, cicloalquila, $-NH_2$, alquilamina, arila ou heteroarila;
- R^7 independentemente representa H, alquila, cicloalquila, alcóxi,
- 5 $-OH$, $-SH$, alquiltio, hidroxialquila, arila, ou heteroarila;
- p é 0, ou 1;
- q é 0, ou 1;
- X é CO ou SO_2 .

A presente invenção, refere-se também aos compostos da fórmula geral (Ih) ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes com um ácido ou uma base, ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis ou um estereoisômero destes,



- em que
- A é $NR^{2'}$, S ou O;
- 15 t é 0 a 4;
- r é 0, ou 1;
- R^{2a} é independentemente H, OH, SH, NH_2 , alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, alcóxi, alquilamino, hidroxialquilamino, halogênio, arila, ou heteroarila;
- 20 R^{3a} é H, OH, SH, NH_2 , $-C(NR^7)NR^7R^8$, $-(CH_2)_p$ arila, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-N=CR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, alcóxi, alquilamino, hidroxialquilamino, halogênio, arila, ou heteroarila;
- R^d é H, halogênio, alquila, $-C(NR^7)NR^7R^8$, $-(CH_2)_p$ arila,
- 25 $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-N=CR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, hete-

- roarila ou arila;
- R^1 é $-C(O)R^{7a}$, $-C(O)CHR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^7C(O)R^8$, ou $-C(S)R^{7b}$;
- R^2 é H, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, ou heteroarila;
- 5 ou R^1 e R^2 juntamente com o átomo de N ou o átomo de C ao qual eles estão ligados formam um sistema de anel monocíclico ou policíclico saturado ou pelo menos parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, em que pelo menos um ou mais dos átomos de carbono no anel é um heteroátomo selecionado de O, N, e S, e o anel pode ser substituído por um ou mais R^9 ;
- 10 R^{4a} é H, C_1 - C_6 -alquila, C_2 - C_6 -alquenila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, $-C(NR^7)NR^7R^8$, $-(CH_2)_p$ arila, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-N=CR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, halogênio, heteroarila, ou arila;
- 15 R^3 é H, $-C(O)NR^aR^b$, halogênio, alquila, haloalquila, arila, heteroarila, OH, SH, NR^4OR^5 , NH_2 , hidroxialquilamino, alquilamino, alcóxi, cicloalquila, heterocicloalquila, hidroxialquila, ou haloalquilóxi;
- R^a é H, halogênio, alquila, $-C(NR^7)NR^7R^8$, $-(CH_2)_p$ arila, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-N=CR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
- 20 R^b independentemente representa H, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-CO_2R^{4'}$, $-C(O)R^{4'}$, $-SO_2NR^{4'}$, $-NR^{4'}R^{5'}$, $-C(O)NR^7R^8$, $-SO_2$ -alquila, $-SO_2R^{4'}$, $SO_3R^{4'}$, $-N=CR^{4'}R^{5'}$, $-NR^{4'}C(O)R^{4''}$, $-NR^{4'}-CO$ -haloalquila, $-NO_2$, $-NR^{4'}-SO_2$ -haloalquila, $-NR^{4'}-SO_2$ -alquila, $-NR^{4'}-CO$ -alquila, $-NR^{4'}(CH_2)_p$ heteroarila, alquila, cicloalquila, alquilamino, alcóxi, alquiltio, halogênio, haloalquila, haloalquilóxi, $-O(CH_2)_p[O(CH_2)_p]_qOCH_3$, $-C(NR^{4''})NR^{4'}$ benzimidazolila, $-C(NR^{4''})NR^{4'}$ benztiazolila, $-C(NR^{4''})NR^{4'}$ benzoxazolila, hidroxialquila, hidróxi-cicloalquila, hidroxialquilamino, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;
- 25
- 30

- $R^{4'}$, $R^{4''}$, $R^{5'}$ independentemente são H, halogênio, alquila, $-C(NR^7)NR^{7'}R^8$, $-(CH_2)_p$ arila, haloalquila, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-N=CR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, cicloalquila, heterocicloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
- 5 R^7 , $R^{7'}$, R^8 independentemente são H, halogênio, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, arilamino heteroarila, ou arila;
- R^{7a} é cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, heteroarila, ou arila;
- 10 R^{7b} é H, halogênio, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, heteroarila, ou arila;
- X é $NR^{2'}$, O, ou S;
- Z é N ou $CR^{2'}$;
- $R^{2'}$ é H, alquila, $-C(O)NR^7$, $-C(O)R^b$, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
- 15
- p é 1 a 6;
- q é 1 a 6;
- R^9 independentemente representa H, -CN, -OH, -SH, alcóxi, alquiltio, $-CO_2R^{4'}$, $-C(O)R^{4a}$, $-C(O)NR^7R^8$, $-SO_2NR^{4'}$, $-NR^{4'}R^{5'}$, $-SO_2$ -alquila, $-SO_2R^{4'}$, $SO_3R^{4'}$, $-N=CR^{4'}R^{5'}$, $-NR^{4'}C(O)R^{4''}$, $-NR^{4'}-CO$ -haloalquila, $-NO_2$, $-NR^{4'}-SO_2$ -haloalquila, $-NR^{4'}-SO_2$ -alquila, $-NR^{4'}-CO$ -alquila, $-NR^{4'}(CH_2)_p$ heteroarila, alquila, hidroxialquila, cicloalquila, halogênio, haloalquila, alquilamino,
- 20
- 25 $-O(CH_2)_p[O(CH_2)_p]_qOCH_3$, $-C(NR^{4''})NR^{4'}$ benzimidazolila, $-C(NR^{4''})NR^{4'}$ benztiazolila, $-C(NR^{4''})NR^{4'}$ benzoxazolila, hidroxicicloalquila, hidroxialquilamino, haloalquilóxi, heterocicloalquila, $-(CH_2)_pNR^7COR^8$, arila, ou heteroarila;
- em que
- 30 um grupo C_1 - C_6 -alquila, se não estabelecido de outra maneira, denota um C_1 - C_6 -alquila linear ou ramificada, preferivelmente uma cadeia linear ou ramificada de um a cinco átomos de carbono, que podem opcio-

nalmente ser substituídos por um ou mais substituintes de R';

- um grupo C₂-C₆-alquenila, se não estabelecido de outra maneira, denota um C₂-C₆-alquenila linear ou ramificada, preferivelmente uma cadeia linear ou ramificada de dois a seis átomos de carbono, que podem
- 5 opcionalmente ser substituídos por um ou mais substituintes de R';

- um grupo alquila, se não estabelecido de outra maneira, denota um C₁-C₆-alquila linear ou ramificada, preferivelmente uma cadeia linear ou ramificada de um a seis átomos de carbono, um grupo C₂-C₆-alquenila linear ou ramificada ou um C₂-C₆-alquinila linear ou ramificada, que podem ser
- 10 substituídos por um ou mais substituintes de R';

- R' é independentemente H, -CO₂R", -CONHR", -CR"O, -SO₂NR", -NR"-CO-haloalquila, -NO₂, -NR"-SO₂-haloalquila, -NR"-SO₂-alquila, -SO₂-alquila, -NR"-CO-alquila, -CN, alquila, cicloalquila, alquilamino, alcóxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquila, hidroxialquilamino, halogênio, haloalquila, halo-
- 15 alquilóxi, arila, ou heteroarila;

R" é independentemente H, haloalquila, hidroxialquila, alquila, cicloalquila, arila, ou heteroarila;

- um grupo cicloalquila denota um sistema de anel não-aromático contendo três a oito átomos de carbono, preferivelmente quatro a oito átomos de carbono, em que um ou mais dos átomos de carbono no anel podem
- 20 ser substituídos por um grupo R' sendo como definido acima; o resíduo de C₃-C₈-cicloalquila pode ser selecionado do grupo compreendendo -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -ciclo-C₇H₁₃, -ciclo-C₈H₁₅;

- um grupo heterocicloalquila denota um sistema de anel não-aromático contendo dois a dez átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N, e S, em que um ou mais dos átomos de carbono no anel podem ser substituídos por R' sendo como definido acima; grupos heterocicloalquila preferidos são morfolina-4-ila, piperazinila, 1-alkilpiperazina-4-ila, piperidinila, pirrolidinila, azepano-1-ila;
- 25

- um grupo alcóxi denota um grupo O-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima; o grupo alcóxi é preferivelmente um grupo metóxi, etóxi, isopropóxi, *t*-butóxi ou pentóxi;
- 30

um grupo alquiltio denota um grupo S-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo haloalquila denota um grupo alquila que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alquila sendo como definido
 5 acima; o grupo haloalquila é preferivelmente um $-C(R^{10})_3$, $-CR^{10}(R^{10'})_2$, $-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-C_2(R^{10})_5$, $-CH_2C(R^{10})_3$, $-CH_2CR^{10}(R^{10'})_2$, $-CH_2CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-C_3(R^{10})_7$, ou $-C_2H_4C(R^{10})_3$, em que R^{10} , $R^{10'}$, $R^{10''}$ representam F, Cl, Br ou I, preferivelmente F;

um grupo hidroxialquila denota um grupo HO-alquila, o grupo al-
 10 quila sendo como definido acima;

um grupo haloalquilóxi denota um grupo alcóxi que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alquila sendo como definido acima; o grupo haloalquilóxi é preferivelmente um $-OC(R^{10})_3$, $-OCR^{10}(R^{10'})_2$, $-OCR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-OC_2(R^{10})_5$, $-OCH_2C(R^{10})_3$, $-OCH_2CR^{10}(R^{10'})_2$,
 15 $-OCH_2CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-OC_3(R^{10})_7$, ou $-OC_2H_4C(R^{10})_3$, em que R^{10} , $R^{10'}$, $R^{10''}$ representam F, Cl, Br ou I, preferivelmente F;

um grupo hidroxialquilamino denota um grupo $(HO\text{-alquil})_2\text{-N-}$ ou grupo HO-alquil-NH-, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo alquilamino denota um grupo HN-alquila ou N-
 20 dialquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo halogênio é flúor, cloro, bromo, ou iodo;

um grupo arila denota um grupo aromático tendo cinco a quinze átomos de carbono, que podem ser substituídos por um ou mais substituintes de R' , onde R' é como definido acima; o grupo arila é preferivelmente um
 25 grupo benzila, um grupo fenila, $-o\text{-C}_6\text{H}_4\text{-R}'$, $-m\text{-C}_6\text{H}_4\text{-R}'$, $-p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-R}'$, 1-naftila, 2-naftila, 1-antracenila ou 2-antracenila, R' sendo como definido acima;

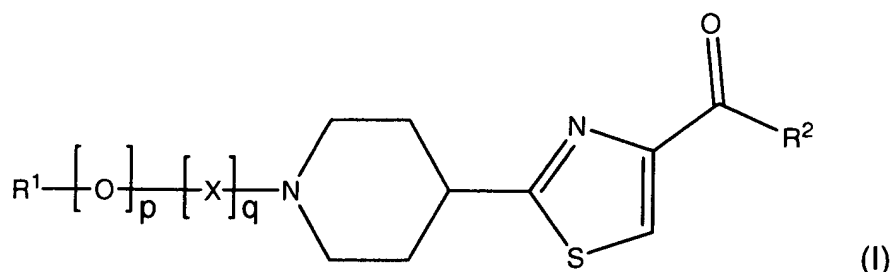
um grupo arilamino denota um grupo HN-arila ou N-diarila, o grupo arila sendo como definido acima;

um grupo heteroarila denota um grupo heterocíclico de 5 ou 6
 30 membros que contém pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N, e S. Este grupo heterocíclico pode ser fundido a outro anel aromático. Por exemplo, este grupo pode ser selecionado de um grupo tiadiazol, tiazol-2-ila,

tiazol-4-ila, tiazol-5-ila, isotiazol-3-ila, isotiazol-4-ila, isotiazol-5-ila, oxazol-2-
 5 ila, oxazol-4-ila, oxazol-5-ila, isooxazol-3-ila, isooxazol-4-ila, isooxazol-5-ila,
 benzooxazol-2-ila, benzooxazol-4-ila, benzooxazol-5-ila, benzoisooxazol-3-
 10 ila, benzoisooxazol-4-ila, benzoisooxazol-5-ila, 1,2,4-oxadiazol-3-ila, 1,2,4-
 oxadiazol-5-ila, 1,2,5-oxadiazol-3-ila, 1,2,5-oxadiazol-4-ila, 1,2,4-tiadiazol-3-
 15 ila, 1,2,4-tiadiazol-5-ila, isotiazol-3-ila, isotiazol-4-ila, isotiazol-5-ila, benzoiso-
 tiazol-3-ila, benzoisotiazol-4-ila, benzoisotiazol-5-ila, 1,2,5-tiadiazol-3-ila, 1-
 imidazolila, 2-imidazolila, 1,2,5-tiadiazol-4-ila, 4-imidazolila, benzoimidazol-4-
 20 ila, 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 2-furanila, 3-furanila, 2-tienila, 3-tienila, 2-
 piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-piranila, 3-piranila, 4-piranila, 2-pirimidinila, 4-
 pirimidinila, 5-pirimidinila, 6-pirimidinila, 2,4-dimetóxi-6-pirimidinila, 3-
 piridazinila, 4-piridazinila, 2-pirazinila, 1-pirazolila, 3-pirazolila, 4-pirazolila,
 1,2,3-triazol-4-ila, 1,2,3-triazol-5-ila, 1,2,4-triazol-3-ila, 1,2,4-triazol-5-ila,
 1,3,5-triazol-6-ila, 2,4-dimetóxi-1,3,5-triazol-6-ila, 1*H*-tetrazol-2-ila, 1*H*-tetra-
 25 zol-3-ila, tetrazolila, acridila, furazano, indazolila, fenazinila, carbazolila, fe-
 noxazinila, indolizina, 2-indolila, 3-indolila, 4-indolila, 5-indolila, 6-indolila, 7-
 indolila, 1-isoindolila, 3-isoindolila, 4-isoindolila, 5-isoindolila, 6-isoindolila, 7-
 isoindolila, 2-indolinila, 3-indolinila, 4-indolinila, 5-indolinila, 6-indolinila, 7-
 indolinila, benzo[b]furanila, benzofurazano, benzotiofurazano, benzotriazol-1-
 30 ila, benzotriazol-4-ila, benzotriazol-5-ila, benzotriazol-6-ila, benzotriazol-7-ila,
 benzotriazina, benzo[b]tiofenila, benzimidazol-2-ila, 1*H*-benzimidazolila, ben-
 zimidazol-4-ila, benzimidazol-5-ila, benzimidazol-6-ila, benzimidazol-7-ila,
 benzotiazolila, quinazolinila, quinoxazolinila, cinolina, quinolinila, tetraidro-
 quinolinila, isoquinolinila, tetraidro-tieno[3,4-*d*]imidazol-2-ona, pirazolo[5,1-
 25 *c*][1,2,4]triazina, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-2-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-
 3-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-5-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-6-ila, 2,6-
 dimetoxipirimidin-3-ila, 2,6-dimetoxipirimidin-4-ila, tetraidroisoquinolinila, pu-
 rina, ftalazina, pteridina, tiatetraazaindeno, tiatriazaaindeno, isotiazolopirazina,
 isotiazolopirimidina, pirazolotriazina, pirazolopirimidina, imidazopiridazina,
 30 imidazo-pirimidina, imidazopiridina, imidazolotriazina, triazolotriazina, triazo-
 lopiridina, triazolopirazina, triazolopirimidina, 4-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-
 35 ila, 1-furo[2,3-*c*]piridin-4-ila, 1-furo[2,3-*c*]piridin-5-ila, 1-furo[2,3-*c*]piridin-3-ila,

e triazolopiridazina. Este grupo heterocíclico pode ser substituído por um ou mais substituintes de R', em que R' é como definido acima.

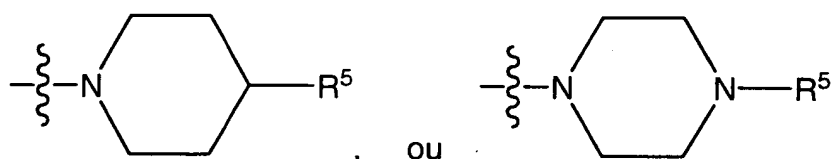
Os seguintes compostos são excluídos da fórmula (Ih):



em que

5 R¹ independentemente representa hidrogênio, alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, arilalquila ou arilalquila substituída;

 R² independentemente representa -NR³R⁴,



10 R³ independentemente representa alquila, cicloalquila, alcóxi, alquilamina, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila ou heteroarila;

 R⁴ independentemente representa alquila, cicloalquila, alcóxi, alquilamina, alquiltio, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila ou heteroarila;

15 R⁵ independentemente representa H, COR⁶, CO₂R⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₃R⁶, alquila, cicloalquila, alcóxi, -NH₂, alquilamina, -NR⁷COR⁶, halogênio, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila ou heteroarila;

20 R⁶ independentemente representa H, alquila, cicloalquila, -NH₂, alquilamina, arila ou heteroarila;

 R⁷ independentemente representa H, alquila, cicloalquila, alcóxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquila, arila, ou heteroarila;

 p é 0, ou 1;

- q é 0, ou 1;
 X é CO ou SO₂.

Na fórmula (Ih), os seguintes substituintes são preferidos, sozinhos ou em combinação:

- 5 X é preferivelmente S ou O, mais preferivelmente S.
 R^{3a} é preferivelmente H.

- Em uma modalidade preferida, Z é CR^{2'} e R¹ e R² juntamente com o átomo de C aos quais eles estão ligados formam um anel saturado de 6 membros. Em outra modalidade preferida, Z é N e R¹ e R² juntamente com o átomo de N aos quais eles estão ligados formam um anel saturado de 6 membros.

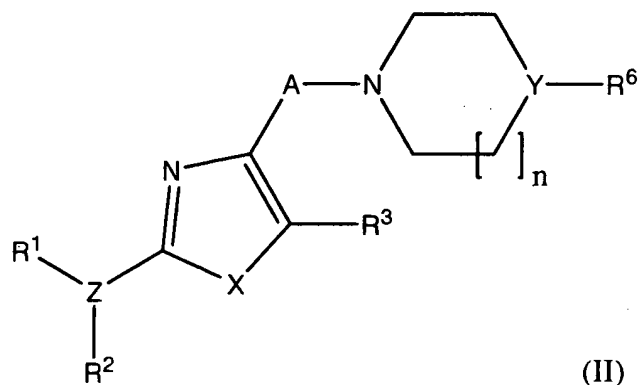
- R⁹ é preferivelmente heteroarila, arila ou benzila, mais preferivelmente heteroarila. R⁹ é ainda mais preferivelmente tienopirimidina, quina-zolina, purina, pirazolopirimidina ou triazolpirimidina. Ainda mais preferivel-
 15 mente, R⁹ é tienopirimidina.

t é preferivelmente 0.

r é preferivelmente 1.

R^{2a} é preferivelmente OH, alquila, arila ou heteroarila, mais pre-ferivelmente alquila, especialmente metila.

- 20 A presente invenção refere-se também aos compostos da fórmula geral (II) ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes com um ácido ou uma base, ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis, ou um estereoi-sômero destes,



em que

- 25 R¹ é -C(O)R⁷, -C(O)CHR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)OR⁷, -R⁷C(O)R⁸, ou

- C(S)R⁷;
- R² é H, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, alquilamino, hidroxialquilamino, ou heteroarila;
- ou R¹ e R² juntamente com o átomo de N ou o átomo de C ao qual eles estão ligados formam um sistema de anel monocíclico ou policíclico saturado ou pelo menos parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, em que pelo menos um ou mais dos átomos de carbono no anel é um heteroátomo selecionado de O, N, e S, e o anel pode ser substituído por um ou mais R⁹;
- 10 R³ é H, -C(O)NR^aR^b, halogênio, alquila, haloalquila, arila, heteroarila, OH, SH, NR⁴OR⁵, NH₂, hidroxialquilamino, alquilamino, alcóxi, cicloalquila, heterocicloalquila, hidroxialquila, ou haloalquilóxi;
- R^a é H, halogênio, alquila, -C(NR⁷)NR⁷R⁸, -(CH₂)_parila, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -N=CR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, cicloalquila,
- 15 heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
- R^b independentemente representa H, -CN, -OH, -SH, -CO₂R^{4'}, -C(O)R^{4'}, -SO₂NR^{4'}, -NR^{4'}R^{5'}, -C(O)NR⁷R⁸, -SO₂-alquila, -SO₂R^{4'}, SO₃R^{4'}, -N=CR^{4'}R^{5'}, -NR^{4'}C(O)R^{4''}, -NR^{4'}-CO-haloalquila, -NO₂,
- 20 -NR^{4'}-SO₂-haloalquila, -NR^{4'}-SO₂-alquila, -NR^{4'}-CO-alquila, -NR^{4'}(CH₂)_pheterociclo, alquila, cicloalquila, alquilamino, alcóxi, alquiltio, halogênio, haloalquila, haloalquilóxi, -O(CH₂)_p[O(CH₂)_p]_qOCH₃, -C(NR^{4''})NR^{4'}benzimidazolila, -C(NR^{4''})NR^{4'}benztiazolila, -C(NR^{4''})NR^{4'}benzoxazolila, hidroxialquila, hidróxi-alquilamino, arila, heterocicloalquila, ou heteroarila;
- 25 R⁶ é halogênio, -C(O)R⁷, -C(O)CHR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)OR⁷, -R⁷C(O)R⁸, -C(S)R⁷, -C(NR⁷)NR⁷R⁸, -(CH₂)_parila, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -N=CR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R^{7'}, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
- 30 R⁷, R^{7'}, R⁸ independentemente são H, halogênio, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, al-

- quilamino, -NH₂arila, heteroarila, ou arila;
- A é CO ou SO₂;
- X é NR^{2'}, O, ou S;
- Y é N, CR^{2'} ou se Y é O então R⁶ é ausente;
- 5 Z é N ou CR^{2'}; se Z é CH então X é O ou NR^{2'}
- R^{2'} é H, alquila, -C(O)NR², -C(O)R^b, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
- n é 0 a 2;
- 10 p é 1 a 6;
- q é 1 a 6;
- R⁹ independentemente representa H, -CN, -OH, -SH, -CO₂R^{4'}, -C(O)R^{4a}, -C(O)NR⁷R⁸, -SO₂NR^{4'}, -NR^{4'}R^{5'}, -SO₂-alquila, -SO₂R^{4'}, SO₃R^{4'}, -N=CR^{4'}R^{5'}, -NR^{4'}C(O)R^{4''}, -NR^{4'}-CO-haloalquila, -NO₂, -NR^{4'}-SO₂-haloalquila, -NR^{4'}-SO₂-alquila, -NR^{4'}-CO-alquila, -NR^{4'}(CH₂)_pheteroarila, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilamino, alcóxi, alquiltio, halogênio, haloalquila, haloalquilóxi, hidroxialquilamino, hidroxialquila, hidroxicicloalquila, arila, -O(CH₂)_p[O(CH₂)_p]_qOCH₃, -C(NR^{4''})NR^{4'}benzimidazolila, -C(NR^{4''})NR^{4'}benztiazolila, -C(NR^{4''})NR^{4'}benzoxazolila, -C(NR^{4''})NR^{4'}benzoxazolila, -C(NR^{4''})NR^{4'}benztiazolila, -C(NR^{4''})NR^{4'}benzoxazolila, -(CH₂)_pNR⁷COR⁸, ou heteroarila;
- 15
- R^{4'}, R^{4''}, R^{5'} independentemente são H, halogênio, alquila, -C(NR⁷)NR⁷R⁸, -(CH₂)_parila, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -N=CR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
- 20
- R^{4a} é H, C₁-C₆-alquila, C₂-C₆-alquenila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, -C(NR⁷)NR⁷R⁸, -(CH₂)_parila, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -N=CR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, halogênio, heteroarila, ou arila;
- 25
- em que
- 30 um grupo C₁-C₆-alquila, se não estabelecido de outra maneira, denota um C₁-C₆-alquila linear ou ramificada, preferivelmente uma cadeia

linear ou ramificada de um a cinco átomos de carbono, que podem opcionalmente ser substituídos por um ou mais substituintes de R';

um grupo C₂-C₆-alquenila, se não estabelecido de outra maneira, denota um C₂-C₆-alquenila linear ou ramificada, preferivelmente uma
5 cadeia linear ou ramificada de dois a seis átomos de carbono, que podem opcionalmente ser substituídos por um ou mais substituintes de R';

um grupo alquila, se não estabelecido de outra maneira, denota um C₁-C₆-alquila linear ou ramificada, preferivelmente uma cadeia linear ou ramificada de um a seis átomos de carbono, um grupo C₂-C₆-alquenila linear
10 ou ramificada ou um C₂-C₆-alquinila linear ou ramificada, que podem ser substituídos por um ou mais substituintes de R';

R' é independentemente H, -CO₂R", -CONHR", -CR"O, -SO₂NR", -NR"-CO-haloalquila, -NO₂, -NR"-SO₂-haloalquila, -NR"-SO₂-alquila, -SO₂-alquila, -NR"-CO-alquila, -CN, alquila, cicloalquila, alquilamino, alcóxi, -OH,
15 -SH, alquiltio, hidroxialquila, hidroxialquilamino, halogênio, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;

R" é independentemente H, haloalquila, hidroxialquila, alquila, cicloalquila, arila, ou heteroarila;

um heterociclo denota um grupo heterocicloalquila ou um grupo
20 heteroarila;

um grupo cicloalquila denota um sistema de anel não-aromático contendo três a oito átomos de carbono, preferivelmente quatro a oito átomos de carbono, em que um ou mais dos átomos de carbono no anel podem ser substituídos por um grupo R' sendo como definido acima; o resíduo de
25 C₃-C₈-cicloalquila pode ser selecionado do grupo compreendendo -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -ciclo-C₇H₁₃, -ciclo-C₈H₁₅;

um grupo heterocicloalquila denota um sistema de anel não-aromático contendo dois a dez átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N, e S, em que um ou mais dos átomos de carbono no anel podem ser substituídos por R' sendo como definido acima; grupos
30 heterocicloalquila preferidos são morfolina-4-ila, piperazinila, 1-alkilpiperazina-4-ila, piperidinila, pirrolidinila, azocano-1-ila;

um grupo alcóxi denota um grupo O-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima; o grupo alcóxi é preferivelmente um grupo metóxi, etóxi, isopropóxi, *t*-butóxi ou pentóxi;

um grupo alquiltio denota um grupo S-alquila, o grupo alquila
5 sendo como definido acima;

um grupo haloalquila denota um grupo alquila que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alquila sendo como definido acima; o grupo haloalquila é preferivelmente um $-C(R^{10})_3$, $-CR^{10}(R^{10'})_2$, $-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-C_2(R^{10})_5$, $-CH_2C(R^{10})_3$, $-CH_2CR^{10}(R^{10'})_2$, $-CH_2CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$,
10 $-C_3(R^{10})_7$, ou $-C_2H_4C(R^{10})_3$, em que R^{10} , $R^{10'}$, $R^{10''}$ representam F, Cl, Br ou I, preferivelmente F;

um grupo hidroxialquila denota um grupo HO-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo haloalquilóxi denota um grupo alcóxi que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alquila sendo como definido
15 acima; o grupo haloalquilóxi é preferivelmente um $-OC(R^{10})_3$, $-OCR^{10}(R^{10'})_2$, $-OCR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-OC_2(R^{10})_5$, $-OCH_2C(R^{10})_3$, $-OCH_2CR^{10}(R^{10'})_2$, $-OCH_2CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-OC_3(R^{10})_7$, ou $-OC_2H_4C(R^{10})_3$, em que R^{10} , $R^{10'}$, $R^{10''}$ representam F, Cl, Br ou I, preferivelmente F;

um grupo hidroxialquilamino denota um grupo $(HO\text{-}alquil)_2\text{-N-}$ ou grupo HO-alquil-NH-, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo alquilamino denota um grupo HN-alquila ou N-dialquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo halogênio é flúor, cloro, bromo, ou iodo;

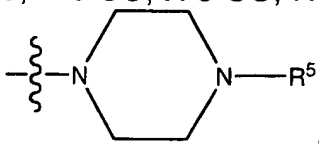
um grupo arila denota um grupo aromático tendo cinco a quinze átomos de carbono, que podem ser substituídos por um ou mais substituintes de R' , onde R' é como definido acima; o grupo arila é preferivelmente um grupo benzila, um grupo fenila, $-o\text{-}C_6H_4\text{-}R'$, $-m\text{-}C_6H_4\text{-}R'$, $-p\text{-}C_6H_4\text{-}R'$, 1-naftila, 2-naftila, 1-antracenila ou 2-antracenila, R' sendo como definido acima;

um grupo heteroarila denota um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros que contém pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N, e S. Este grupo heterocíclico pode ser fundido a outro anel aromático. Por e-

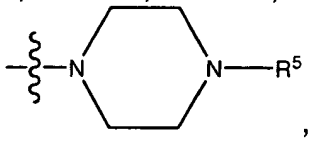
xemplo, este grupo pode ser selecionado de um grupo tiadiazol, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila, tiazol-5-ila, isotiazol-3-ila, isotiazol-4-ila, isotiazol-5-ila, oxazol-2-ila, oxazol-4-ila, oxazol-5-ila, isooxazol-3-ila, isooxazol-4-ila, isooxazol-5-ila, benzooxazol-2-ila, benzooxazol-4-ila, benzooxazol-5-ila, benzoisooxazol-3-ila, benzoisooxazol-4-ila, benzoisooxazol-5-ila, 1,2,4-oxadiazol-3-ila, 1,2,4-oxadiazol-5-ila, 1,2,5-oxadiazol-3-ila, 1,2,5-oxadiazol-4-ila, 1,2,4-tiadiazol-3-ila, 1,2,4-tiadiazol-5-ila, isotiazol-3-ila, isotiazol-4-ila, isotiazol-5-ila, benzoisotiazol-3-ila, benzoisotiazol-4-ila, benzoisotiazol-5-ila, 1,2,5-tiadiazol-3-ila, 1-imidazolila, 2-imidazolila, 1,2,5-tiadiazol-4-ila, 4-imidazolila, benzoimidazol-4-ila, 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 2-furanila, 3-furanila, 2-tienila, 3-tienila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-piranila, 3-piranila, 4-piranila, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila, 6-pirimidinila, 2,4-dimetóxi-6-pirimidinila, 3-piridazinila, 4-piridazinila, 2-pirazinila, 1-pirazolila, 3-pirazolila, 4-pirazolila, 1,2,3-triazol-4-ila, 1,2,3-triazol-5-ila, 1,2,4-triazol-3-ila, 1,2,4-triazol-5-ila, 1,3,5-triazol-6-ila, 2,4-dimetóxi-1,3,5-triazol-6-ila, 1*H*-tetrazol-2-ila, 1*H*-tetrazol-3-ila, tetrazolila, acridila, furazano, indazolila, fenazinila, carbazolila, fenoxazinila, indolizina, 2-indolila, 3-indolila, 4-indolila, 5-indolila, 6-indolila, 7-indolila, 1-isoindolila, 3-isoindolila, 4-isoindolila, 5-isoindolila, 6-isoindolila, 7-isoindolila, 2-indolinila, 3-indolinila, 4-indolinila, 5-indolinila, 6-indolinila, 7-indolinila, benzo[b]furanila, benzofurazano, benzotiofurazano, benzotriazol-1-ila, benzotriazol-4-ila, benzotriazol-5-ila, benzotriazol-6-ila, benzotriazol-7-ila, benzotriazina, benzo[b]tiofenila, benzimidazol-2-ila, 1*H*-benzimidazolila, benzimidazol-4-ila, benzimidazol-5-ila, benzimidazol-6-ila, benzimidazol-7-ila, benzotiazolila, quinazolinila, quinoxazolinila, cinolina, quinolinila, tetraidroquinolinila, isoquinolinila, tetraidro-tieno[3,4-*d*]imidazol-2-ona, pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazina, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-2-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-3-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-5-ila, 2,3-diidrobenzo[1,4]-dioxin-6-ila, 2,6-dimetoxipirimidin-3-ila, 2,6-dimetoxipirimidin-4-ila, tetraidroisoquinolinila, purina, ftalazina, pteridina, tiatetraazaindeno, tiatriazaindeno, isotiazolopirazina, isotiazolopirimidina, pirazolotriazina, pirazolopirimidina, imidazopiridazina, imidazopirimidina, imidazopiridina, imidazolotriazina, triazolotriazina, triazolopiridina, triazolopirazina, triazolopirimidina, 4-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-

ila, 1-furo[2,3-c]piridin-4-ila, 1-furo[2,3-c]piridin-5-ila, 1-furo[2,3-c]piridin-3-ila, e triazolopiridazina. Este grupo heterocíclico pode ser substituído por um ou mais substituintes de R', em que R' é como definido acima.

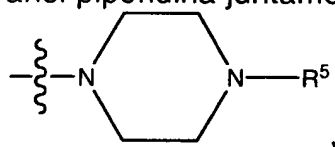
Em uma modalidade preferida da invenção, nos compostos da
5 fórmula (Ia), Z é S, Y é CO, X é CO, R é H, R^c é H, e R¹ é arila, benzila, ou

heteroarila, R² é , e R⁵ é arila, benzila ou heteroarila
opcionalmente substituída.

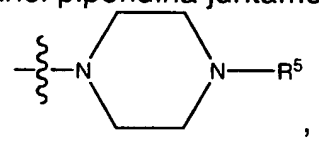
Em uma modalidade preferida da invenção, nos compostos da
fórmula (Ia), Z é O, Y é CO, X é CO, R é H, R^c é H, e R¹ é arila, benzila, ou

heteroarila, R² é , e R⁵ é arila, benzila ou heteroarila
opcionalmente substituída.

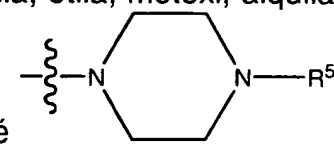
Em uma modalidade preferida da invenção, nos compostos da
fórmula (Ib), Z é S, Y é CO, X forma um anel piperidina juntamente com R¹ e

R⁴, R^a e R^b é H, R^c é H ou metila, R² é , e R⁵ é arila,
15 benzila ou heteroarila opcionalmente substituída.

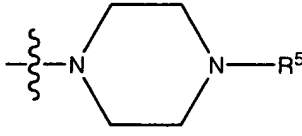
Em uma modalidade preferida da invenção, nos compostos da
fórmula (Ib), Z é O, Y é CO, X forma um anel piperidina juntamente com R¹ e

R⁴, R^a e R^b é H, R^c é H ou metila, R² é , e R⁵ é arila,
benzila ou heteroarila opcionalmente substituída.

20 Em outra modalidade preferida, nos compostos da fórmula (Ic), r
é 1, Y é CO, Z é O, t é 0, s é 1, X é CO, R^c é H, metila, etila, metóxi, alquila-

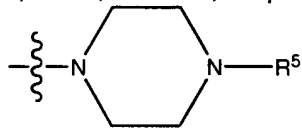
mino, morfolino, N-metilpiperazina, CF₃, ou OCF₃, R² é ,
e R⁵ é arila, benzila ou heteroarila opcionalmente substituída.

Em outra modalidade preferida, nos compostos da fórmula (Ic), r
25 é 1, Y é CO, Z é S, t é 0, s é 0, R^c é H, metila, etila, metóxi, alquilamino, mor-

folino, N-metilpiperazina, CF_3 , ou OCF , R^2 é , e R^5 é arila, benzila ou heteroarila opcionalmente substituída.

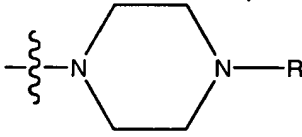
Em outra modalidade preferida, nos compostos da fórmula (Ic), r é 1, Y é CO , Z é S ,

5 t é 0, s é 1, X é CO , R^c é H , metila, etila, metóxi, alquilamino, morfolino, N-

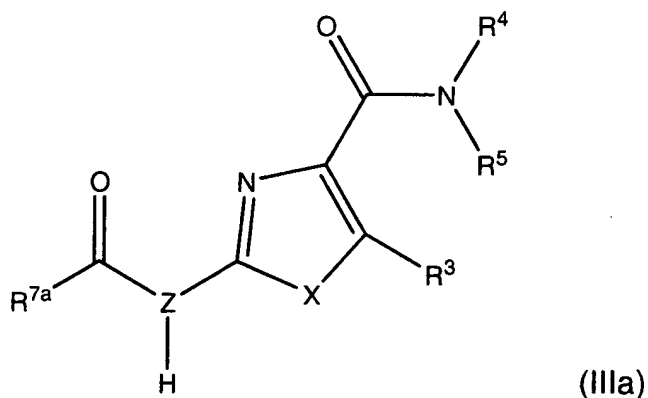
metilpiperazina, CF_3 , ou OCF , R^2 é , e R^5 é arila, benzila ou heteroarila opcionalmente substituída.

Em outra modalidade preferida, nos compostos da fórmula (Ic), r é 1, Y é CO , Z é O ,

10 t é 0, s é 0, R^c é H , metila, etila, metóxi, alquilamino, morfolino, N-

metilpiperazina, CF_3 , ou OCF , R^2 é , e R^5 é arila, benzila ou heteroarila opcionalmente substituída.

Uma modalidade preferida da invenção, nos compostos da fórmula (III), são os compostos da fórmula (IIIa),



15 R^3 , R^4 , R^5 , R^{7a} e Z são definidos como acima.

Preferivelmente, R^3 é H , Me , OMe , CF_3 , OCF_3 , Cl , OH ou SH , mais preferivelmente H , Me , OMe , CF_3 , OCF_3 , ainda mais preferivelmente H .

Preferivelmente, Z é N .

Preferivelmente, R^4 é H .

20 Preferivelmente, R^{7a} é arila ou heteroarila, mais preferivelmente

arila, ainda mais preferivelmente fenila. Mais preferivelmente, R^{7a} é substituído por um ou dois substituintes de R' , mais preferivelmente por um substituinte de R' . Em uma modalidade particularmente preferida, R^{7a} é 2-trifluorometoxifenila. Em outra modalidade particularmente preferida, R^{7a} é 2-metoxifenila. Em outra modalidade particularmente preferida, R^{7a} é 2-clorofenila. E em ainda outra modalidade particularmente preferida, R^{7a} é 2-metilfenila.

Preferivelmente, R^5 é arila ou heteroarila, mais preferivelmente heteroarila. A heteroarila contém preferivelmente 2 átomos de nitrogênio e é particularmente preferivelmente 2-imidazolila ou 2-benzoimidazolila, ainda mais preferivelmente 2-benzoimidazolila. Em outra modalidade preferida, a heteroarila contém 1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de enxofre e é particularmente preferivelmente 2-tiazolila ou 2-benzotiazolila, ainda mais preferivelmente 2-benzotiazolila. A heteroarila mais preferivelmente é substituída por um a quatro substituintes de R' , mais preferivelmente por um ou dois substituintes de R' . Em uma modalidade particularmente preferida, R^5 é 5,6-dimetil-1H-benzoimidazol-2-ila. Em outra modalidade particularmente preferida, R^5 é 5,6-dimetil-1H-benzotiazol-2-ila.

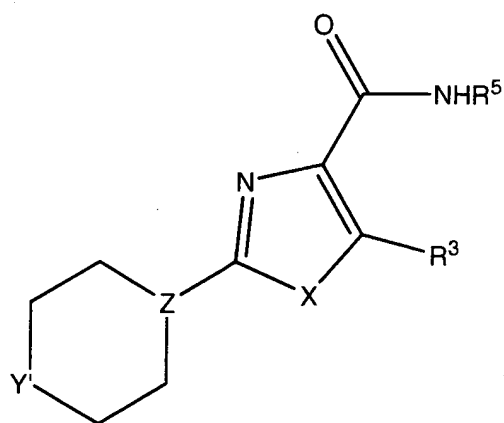
Preferivelmente, R' é $-\text{SO}_2$ -alquila, $-\text{NO}_2$, halogênio, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OH}$, haloalquilóxi, alcóxi ou alquila. Particularmente preferido para R' são os seguintes: metanossulfonila, nitro, flúor, cloro, bromo, grupo carboxila, hidroxila, trifluormetóxi, metóxi, etóxi, metila, etila ou trifluoroetila.

Em uma modalidade preferida X é O. Em outra modalidade preferida X é S. Em ainda outra modalidade preferida X é $\text{NR}^{2'}$.

Em uma modalidade preferida do composto da fórmula (IIIa), R^3 é H, metila, metóxi, CF_3 , ou OCF_3 ; R^4 , R^5 , R^{7a} são definidos como acima; X é $\text{NR}^{2'}$, O ou S; e Z é como definido acima.

Outra modalidade preferida da invenção, nos compostos da fórmula (III) são os compostos da fórmula (IIIa), com $R^{7a} = -\text{NH}$ -arila.

Outra modalidade preferida da invenção, nos compostos da fórmula (III), são os compostos da fórmula (IIIb),

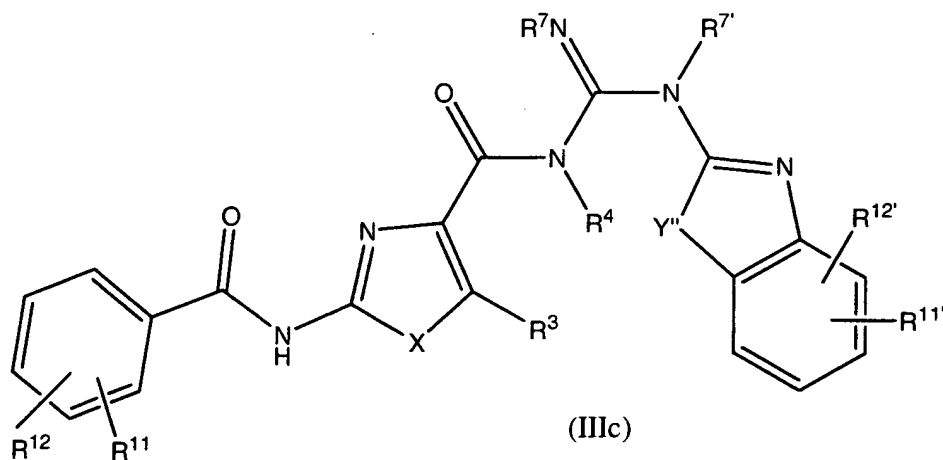


(IIIb)

em que

R^3 é H, metila, metóxi, CF_3 , ou OCF_3 ; R^5 é definido como acima; X é $NR^{2'}$, O ou S; se Z é N então X é $NR^{2'}$, O ou S; se Z é $CR^{2'}$ então X é O; Y' é O ou $NR^{2'}$, $R^{2'}$ é como definido acima.

5 Outra modalidade preferida da invenção, nos compostos da fórmula (III), são os compostos da fórmula (IIIc),



(IIIc)

em que

R^{11} , R^{12} independentemente representam H, -CN, -OH, -SH, - CO_2R^4 , - $C(O)R^4$, - SO_2NR^4 , - NR^4R^5 , - SO_2 -alquila, - SO_2R^4 , SO_3R^4 , - $N=CR^4R^5$, - $NR^4C(O)R^4$, - NR^4 -CO-haloalquila, - NO_2 , - NR^4 - SO_2 -haloalquila, - NR^4 - SO_2 -alquila, - NR^4 -CO-alquila, - NR^4 (CH_2)_pheteroarila, alquila, cicloalquila, alquilamino, alcóxi, alquiltio, - $O(CH_2)_p[O(CH_2)_p]_qOCH_3$, - $C(NR^4)NR^4$ benzimidazolila, - $C(NR^4)NR^4$ benztiazolila, hidroxialquila de - $C(NR^4)NR^4$ benzoxazolila, hidroxicicloalquila, hidroxialquilamino, halogênio, haloalquila, haloalquilóxi, arila, arilalquila ou um heterociclo; R^4 , R^4 , R^5 são definidos como acima; R^3 é H, metila, metóxi, CF_3 , ou OCF_3 ; X é $NR^{2'}$, O ou

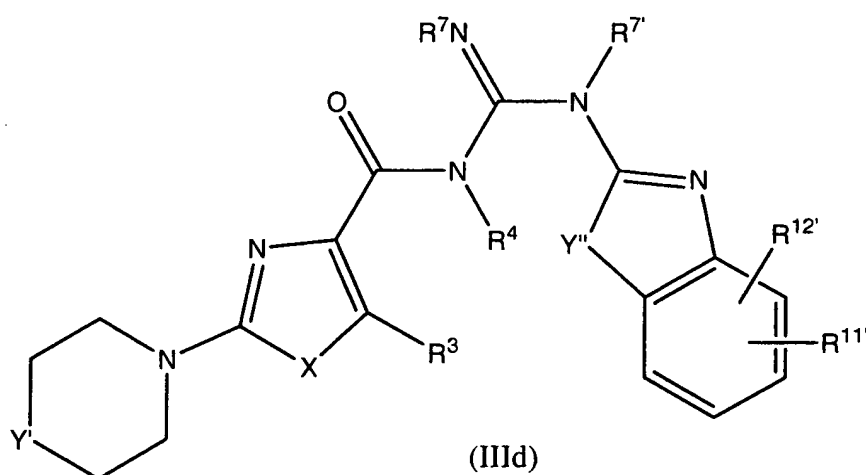
10

15

S; R^4 é definido como acima;

R^7 e $R^{7'}$ são definidos como acima; $R^{11'}$, $R^{12'}$ independentemente representam H, -CN, -OH, -SH, -CO₂ $R^{4'}$, -C(O) $R^{4'}$, -SO₂ $NR^{4'}$, -NR^{4'} $R^{5'}$, -SO₂-alquila, -SO₂ $R^{4'}$, SO₃ $R^{4'}$, -N=CR^{4'} $R^{5'}$, -NR^{4'}C(O) $R^{4''}$, -NR^{4'}-CO-haloalquila, -NO₂, -NR^{4'}-SO₂-haloalquila, -NR^{4'}-SO₂-alquila, -NR^{4'}-CO-alquila, -NR^{4'}(CH₂)_pheteroarila, alquila, cicloalquila, alquilamino, alcóxi, alquiltio, -O(CH₂)_p[O(CH₂)_p]_qOCH₃, -C(NR^{4''})NR^{4'}benzimidazolila, -C(NR^{4''})NR^{4'}bemztiazolila, hidroxialquila de -C(NR^{4''})NR^{4'}benzoxazolila, hidroxicicloalquila, hidroxialquil-amino, halogênio, haloalquila, haloalquilóxi, arila, arilalquila ou um heterociclo; e $R^{4'}$, $R^{4''}$, $R^{5'}$ são definidos como acima.

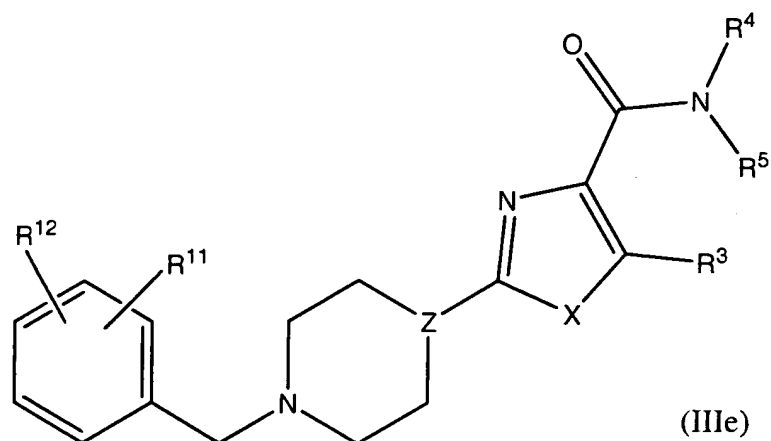
Uma modalidade mais preferida da invenção, nos compostos da fórmula (III), são os compostos da fórmula (III_d),



em que

R^3 é H, metila, metóxi, CF₃, ou OCF₃; X é NR^{2'}, O ou S; R^4 é definido como acima; R^7 e $R^{7'}$ são definidos como acima; Y'' e R^{11'}, R^{12'} são definidos como acima sob a fórmula (III_c); Y' é O ou NR^{2'} e R^{2'} é como definido acima.

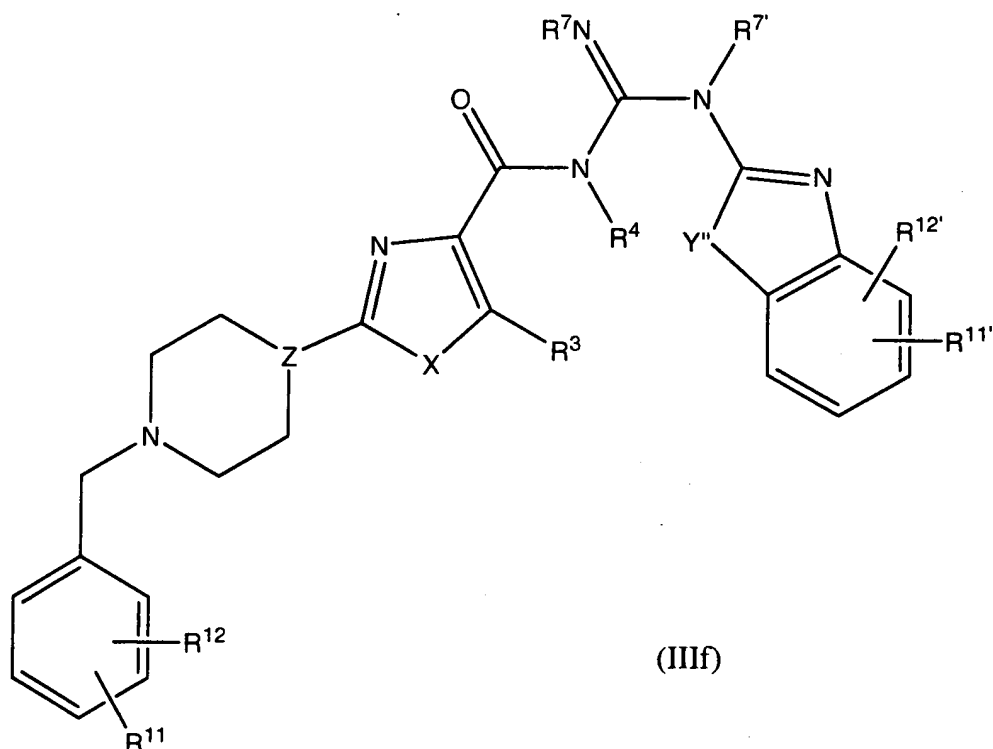
Outra modalidade mais preferida da invenção, nos compostos da fórmula (III), são os compostos da fórmula (III_e),



em que

R^3 , R^4 e R^5 são definidos como acima; X é O ou S; R^{11} e R^{12} são definidos como acima sob a fórmula (IIIc); e se Z é N, X é $NR^{2'}$, O ou S; se Z é CH, X é O.

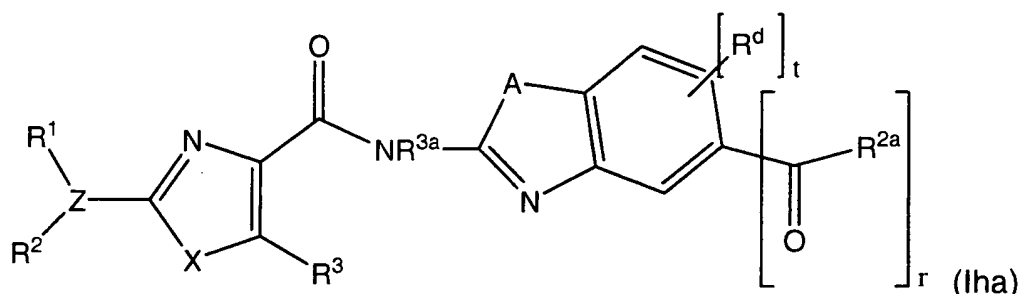
- 5 Outra modalidade mais preferida da invenção, nos compostos da fórmula (III), são os compostos da fórmula (IIIf),



em que

- Z é N ou CH; R^3 é H, metila, metóxi, CF_3 , ou OCF_3 ; X é $NR^{2'}$, O ou S; R^4 é definido como acima; R^7 e $R^{7'}$ são definidos como acima; $R^{2'}$ é como definido acima; Y'' e R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , $R^{12'}$ são definidos como acima sob a fórmula (IIIc).
- 10

Uma modalidade preferida da invenção são os compostos da fórmula (Iha),

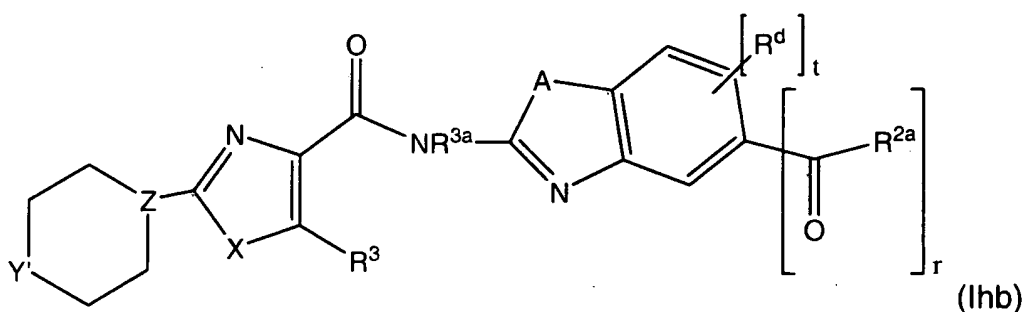


em que

- 5 R^1 é COR^{7a} ;
 R^2 e R^{3a} são H;
A é NH;
 R^7 é como definido acima;
Z é N;
X é $NR^{2'}$, O ou S;
10 R^3 é H, metila, etila, metóxi, amina, alquilamina, morfolino, N-metilpiperazina, CF_3 , ou OCF_3 ;
t é 0;
r é 1; e
 R^{2a} é arila, benzila ou heteroarila opcionalmente substituída.

- 15 Outra modalidade preferida da invenção, nos compostos da fórmula (Ih), são os compostos da fórmula (Iha), em que R^{7a} é arila, benzila ou heteroarila opcionalmente substituída.

Outra modalidade preferida da invenção, nos compostos da fórmula (Ih), são os compostos da fórmula (Ihb),



20 em que

R^{3a} é H;

A é NH;

X é $\text{NR}^{2'}$, O ou S;

Y' é O ou $\text{NR}^{2'}$;

$\text{R}^{2'}$ é como definido acima;

5 R^3 é H, metila, etila, metóxi, amina, alquilamina, morfolino, N-metilpiperazina, CF_3 , ou OCF_3 ;

t é 0;

r é 1; e

R^{2a} é arila, benzila ou heteroarila opcionalmente substituída.

10 Na fórmula (Ihb), os seguintes substituintes são preferidos, sozinhos ou em combinação:

Z é preferivelmente $\text{CR}^{2'}$.

Y' é preferivelmente $\text{NR}^{2'}$. Em uma modalidade preferida, o $\text{R}^{2'}$ no $\text{NR}^{2'}$ de Y' é preferivelmente heteroarila substituída ou não-substituída.

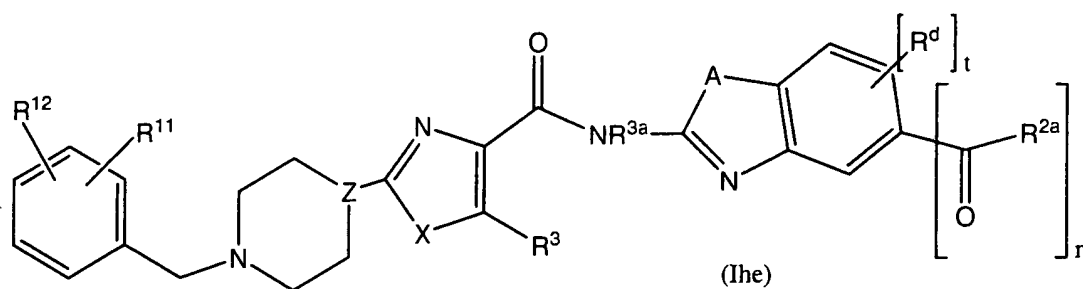
15 Em outra modalidade preferida, o $\text{R}^{2'}$ no $\text{NR}^{2'}$ de Y' é arila. Em ainda outra modalidade preferida, o $\text{R}^{2'}$ no $\text{NR}^{2'}$ de Y' é benzila. Em uma modalidade mais preferida, o $\text{R}^{2'}$ no $\text{NR}^{2'}$ de Y' é pirimidina ou triazina. Em outra modalidade mais preferida, o $\text{R}^{2'}$ no $\text{NR}^{2'}$ de Y' é uma heteroarila bicíclica substituída ou não-substituída. Mais preferivelmente tienopirimidina, quinazolina, pu-
20 rina, pirazolopirimidina ou triazolpirimidina, ainda mais preferivelmente tienopirimidina.

Em uma modalidade preferida, X é S. Em outra modalidade preferida, X é O. Em ainda outra modalidade preferida, X é $\text{NR}^{2'}$.

R^3 é preferivelmente H.

25 R^{2a} é preferivelmente arila ou heteroarila, mais preferivelmente fenila.

Outra modalidade mais preferida da invenção, nos compostos da fórmula (Ih), são os compostos da fórmula (Ihe),



em que

R^{3a} é H; A é NH; X é $NR^{2'}$, O ou S;

- R^{11} e R^{12} independentemente representam H, -CN, -OH, -SH, -CO₂R^{4'}, -C(O)R^{4'}, -SO₂NR^{4'}, -NR^{4'}R^{5'}, -SO₂-alquila, -SO₂R^{4'}, SO₃R^{4'},
 5 -N=CR^{4'}R^{5'}, -NR^{4'}C(O)R^{4''}, -NR^{4'}-CO-haloalquila, -NO₂, -NR^{4'}-SO₂-haloalquila, -NR^{4'}-SO₂-alquila, -NR^{4'}-CO-alquila, -NR^{4'} (CH₂)_pheteroarila, alquila, cicloalquila, alquilamino, alcóxi, alquiltio, -O(CH₂)_p[O(CH₂)_p]_qOCH₃, -C(NR^{4''})NR^{4'} benzimidazolila, -C(NR^{4''})NR^{4'}benztiazolila, hidroxialquila de -C(NR^{4''})NR^{4'} benzoxazolila, hidroxicicloalquila, hidroxialquilamino, halogênio, haloalquila,
 10 haloalquilóxi, arila, arilalquila ou um heterociclo;

$R^{4'}$, $R^{4''}$, $R^{5'}$ são definidos como acima;

$R^{2'}$ é como definido acima;

R^3 é H, metila, etila, metóxi, amina, alquilamina, morfolino, N-metilpiperazina, CF₃, ou OCF₃;

- 15 t é 0;

r é 1; e

R^{2a} é arila, benzila ou heteroarila opcionalmente substituída.

Na fórmula (Ihe), os seguintes substituintes são preferidos, sozinhos ou em combinação:

- 20 Z é preferivelmente CR^{2'}.

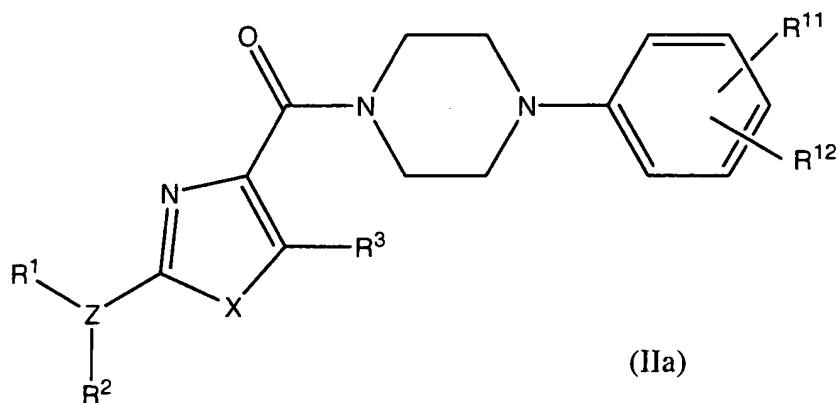
Em uma modalidade preferida, X é S. Em outra modalidade preferida, X é O. Em ainda outra modalidade preferida, X é NR^{2'}.

R^{11} é preferivelmente -H, -CN, -OH, halogênio, haloalquila, haloalquilóxi, mais preferivelmente -CN.

- 25 R^{12} é preferivelmente H.

R^{2a} é preferivelmente arila ou heteroarila, mais preferivelmente fenila.

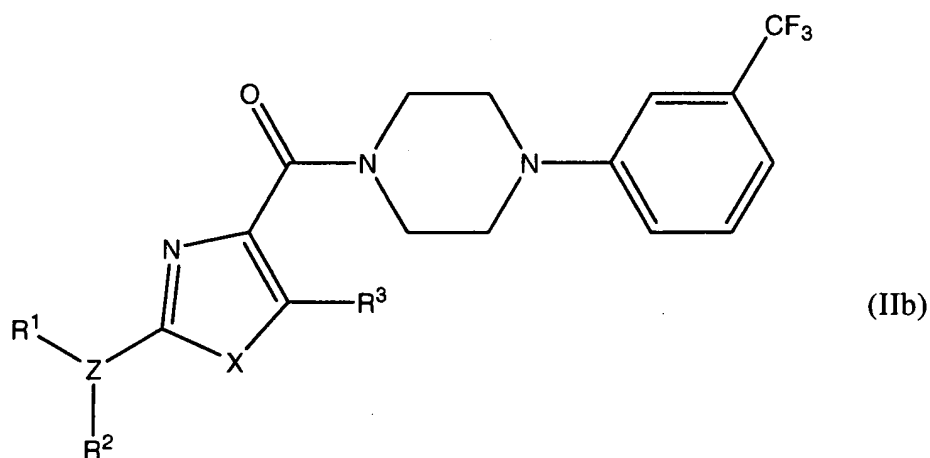
Uma modalidade preferida da invenção, nos compostos da fórmula (II), são os compostos da fórmula (IIa),



em que

R^1 e R^2 são definidos como acima; Z é definido como acima; X é
 5 O ou S; R^3 é H, metila, metóxi, CF_3 , ou OCF_3 ; R^{11} e R^{12} são definidos como
 acima sob a fórmula (IIIc).

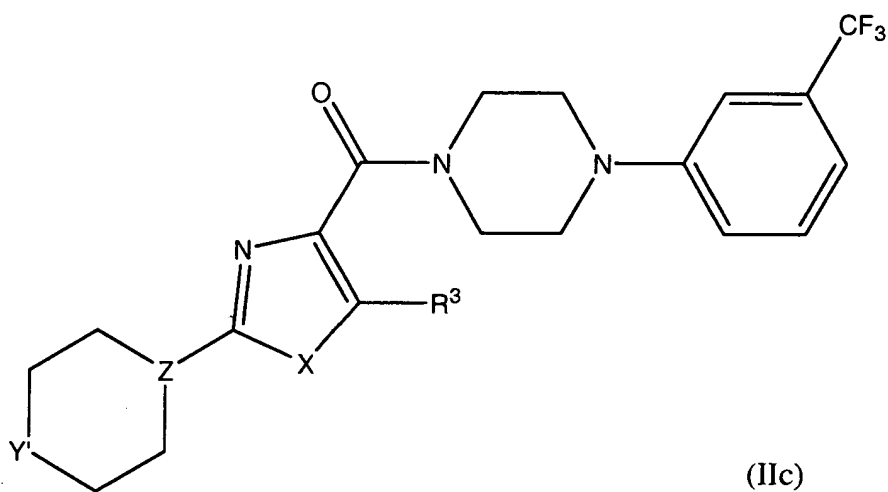
Uma modalidade mais preferida da invenção, nos compostos da
 fórmula (II), são os compostos da fórmula (IIb),



em que

R^1 e R^2 são definidos como acima; Z é definido como acima; X é
 10 O ou S; R^3 é H, metila, metóxi, CF_3 , ou OCF_3 .

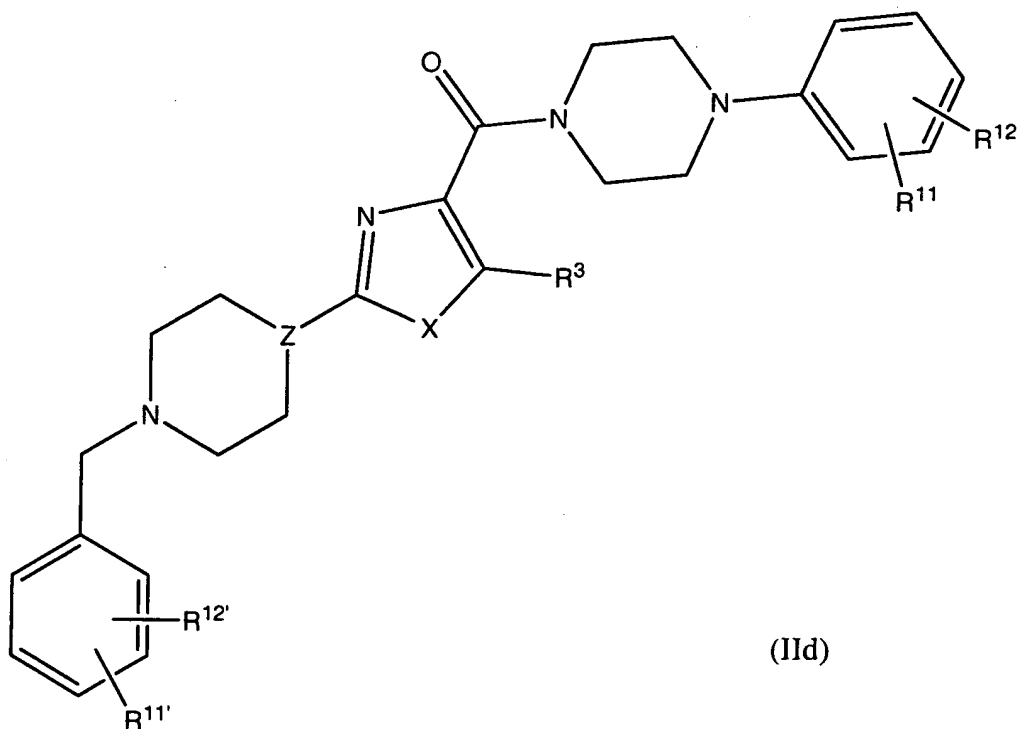
Outra modalidade mais preferida da invenção, nos compostos da
 fórmula (II), são os compostos da fórmula (IIc),



em que

X é O ou S; R^3 é H, metila, metóxi, CF_3 , ou OCF_3 ; Y' é $NR^{2'}$.

Outra modalidade mais preferida da invenção, nos compostos da fórmula (II), são os compostos da fórmula (IId),



5 em que

Z é definido como acima; R^3 é H, metila, metóxi, CF_3 , ou OCF_3 ; R^{11} , $R^{11'}$ e R^{12} , $R^{12'}$ são definidos como acima.

Além disso, a presente invenção fornece métodos para preparação dos compostos da invenção tais como compostos da fórmula (Ia), (Ib),

10 (Ic), (Ih), (II), ou (III).

Os compostos da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III) podem ser obtidos por meio de vários métodos.

Piperidin-4il-tiazol-4-carboxamida pode ser preparado por vários métodos descritos na literatura. Um tal exemplo é a oxidação dos 2,5-
5 diidrotiazóis apropriados como descrito em *Houben-Weyl*, **2002**, 730. Os diidrotiazóis podem também ser sintetizados por métodos descritos na mesma referência ou descritos em You, S., Razavi, H., Kelly, J.W. *Angew. Chem.* **2003**, 115, 87 ou Katritzky, AR., Cai, C., Suzuki, K., Singh, SK. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 811-814 e referências em ambos os documentos. Métodos
10 alternativos foram descritos por Yasuchika, S. e outro. *Heterocycles*, Vol. 57, Nº. 5, **2002**.

Os compostos das fórmulas (II), (Ic), e (III) transportando um outro substituinte sobre o heterociclo podem ser obtidos por meio de vários métodos descritos em *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 9, p. 155; e Vol. 74, p.
15 229; *J. Org. Chem.*, **1975**, Vol. 40, Nº. 10, página 1521, *J. Am. Chem. Soc.* 96:19/18 de Setembro de 1974; *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4484-4487; *Chemische Berichte* **1968**, 101 (1), 302-307; *Agricultural Chemistry and Biotechnology*, **2002**, 45 (1), página 37-42.

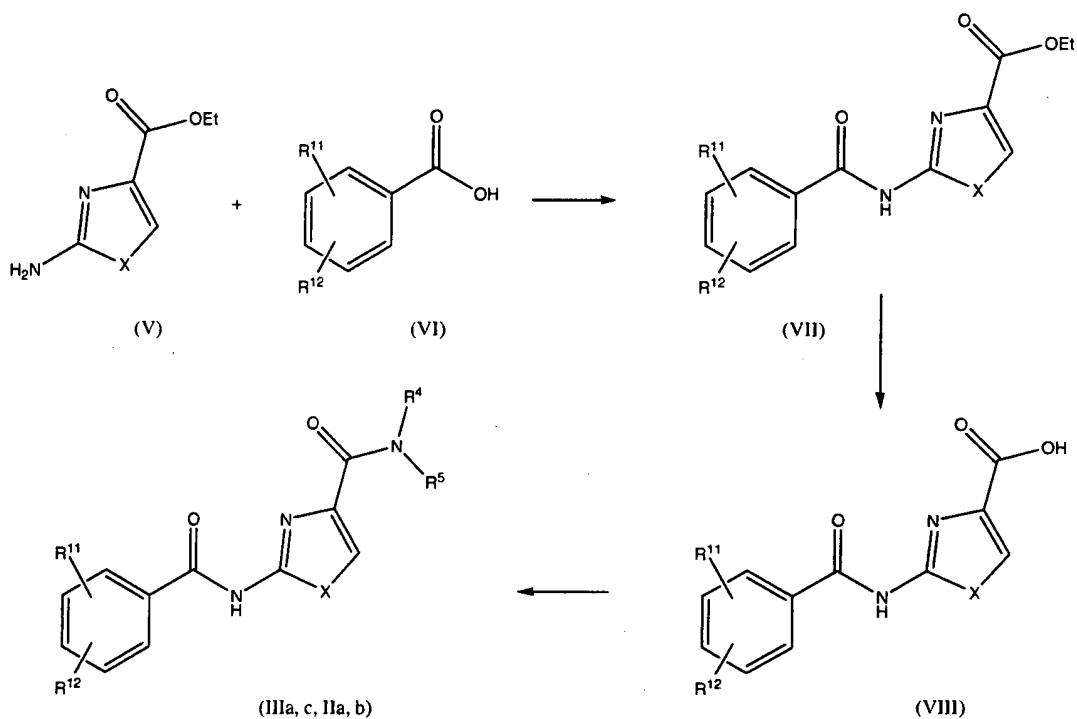
Uma possibilidade para a síntese de substituinte de benzimidazol substituído da fórmula (III) é descrita em *Synthesis*, **2006**, 4, 597-602.
20

Uma possibilidade para a síntese de compostos da fórmulas (III-a, c e IIa, b) (vide esquema 1) compreende uma etapa de reagir um composto da fórmula (V) com um composto da fórmula (VI) sob condições de acoplamento de amida clássicas, como por exemplo HBTU, iPr_2NEt , DMF, 0°C a
25 temperatura ambiente para obter o intermediário (VII). Outra alternativa para esta etapa pode ser a reação de (V) com o cloreto de ácido correspondente de (VI) para produzir (VII). Em uma segunda etapa, o composto (VII) é saponificado com uma solução de NaOH a 1 M, obtendo o ácido esperado (VIII) quase em produção quantitativa. Esta etapa pode ser realizada sob condições
30 ácidas também. Finalmente, outra etapa de acoplamento de amida (com aminas primárias ou secundárias), que funciona similarmente à etapa 1 descrita acima, completa a síntese para os compostos dos tipos (IIIa, c e IIa,

e b).

Esquema 1

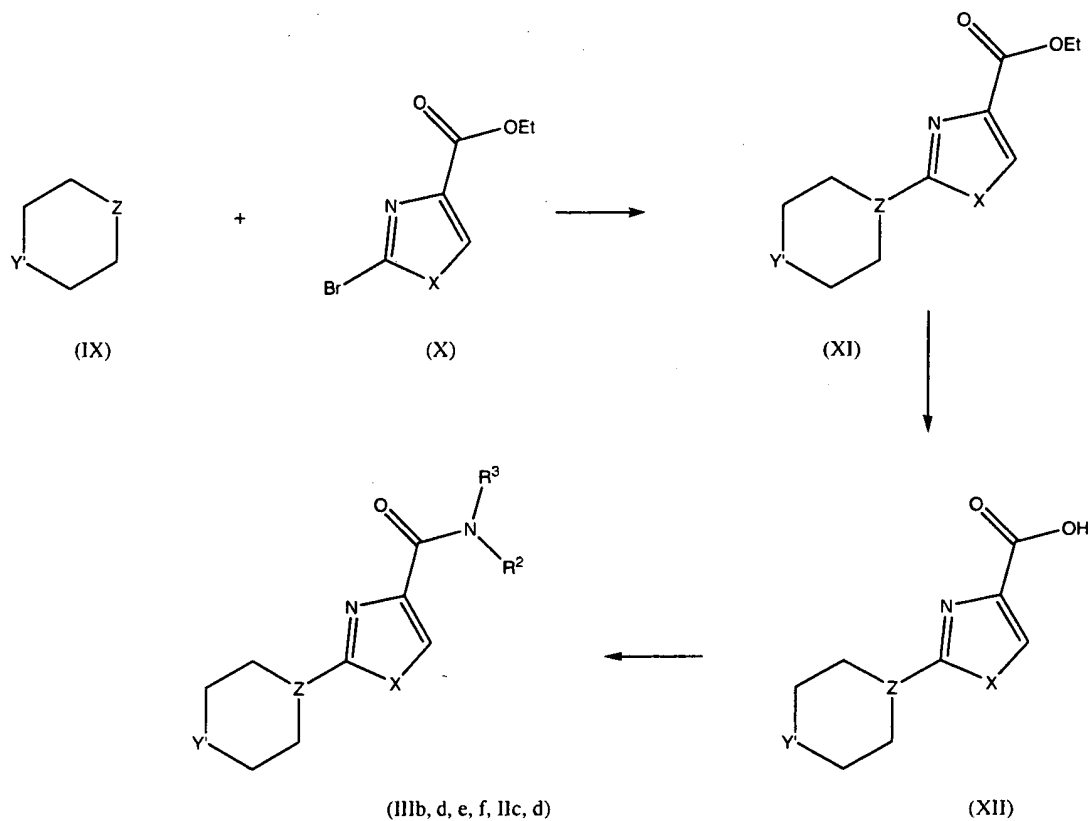
Síntese de derivados dos tipos (IIIa, c) e (IIa, b)



- Compostos lidando com as estruturas (IIIb, d, e, f) e (IIc, d) podem ser sintetizados de acordo com o procedimento exibido no esquema 2. Aqui, um heterociclo (IX) é reagido com um composto bromo (X), por meio de uma reação de substituição nucleofílica, para ganhar um éster bicíclico (XI), que é em seguida saponificado sob condições bem-conhecidas e padrão ao ácido (XII), completando a síntese com outra etapa de acoplamento como descrito no esquema 1 acima.

Esquema 2

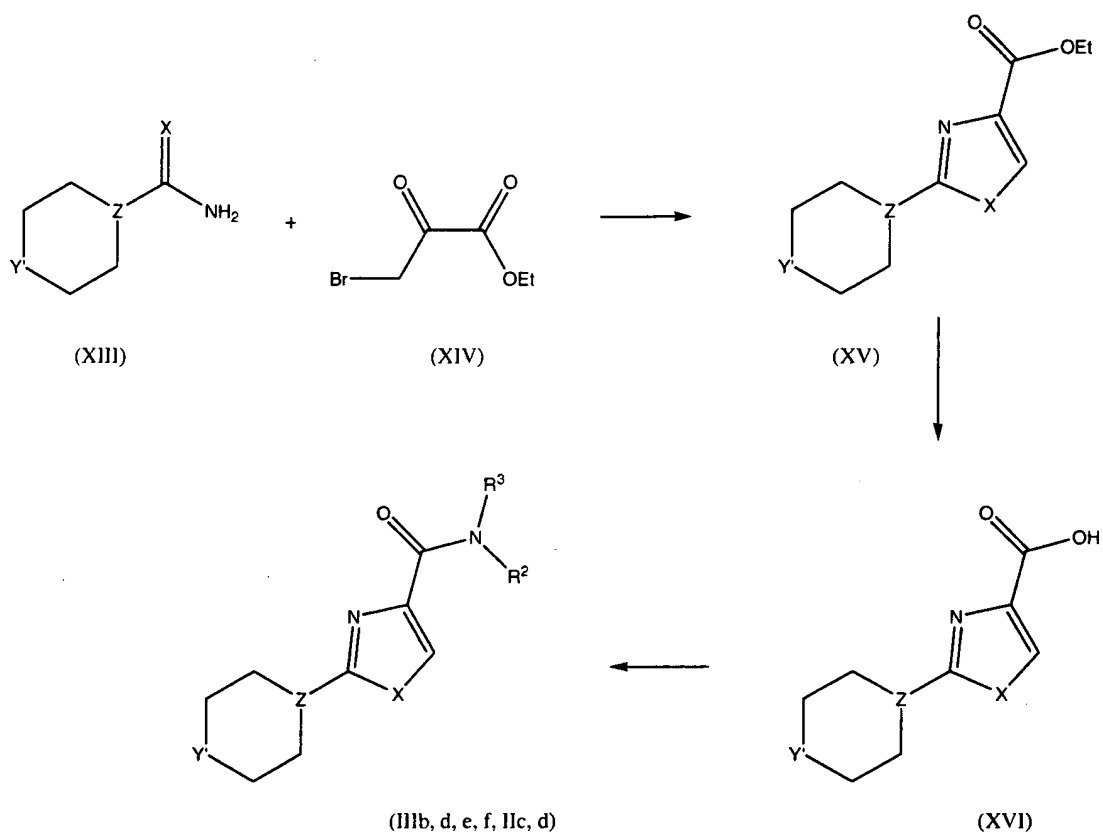
Síntese de derivados dos tipos (IIIb, d, e, f) e (IIc, d), com $Z = N$



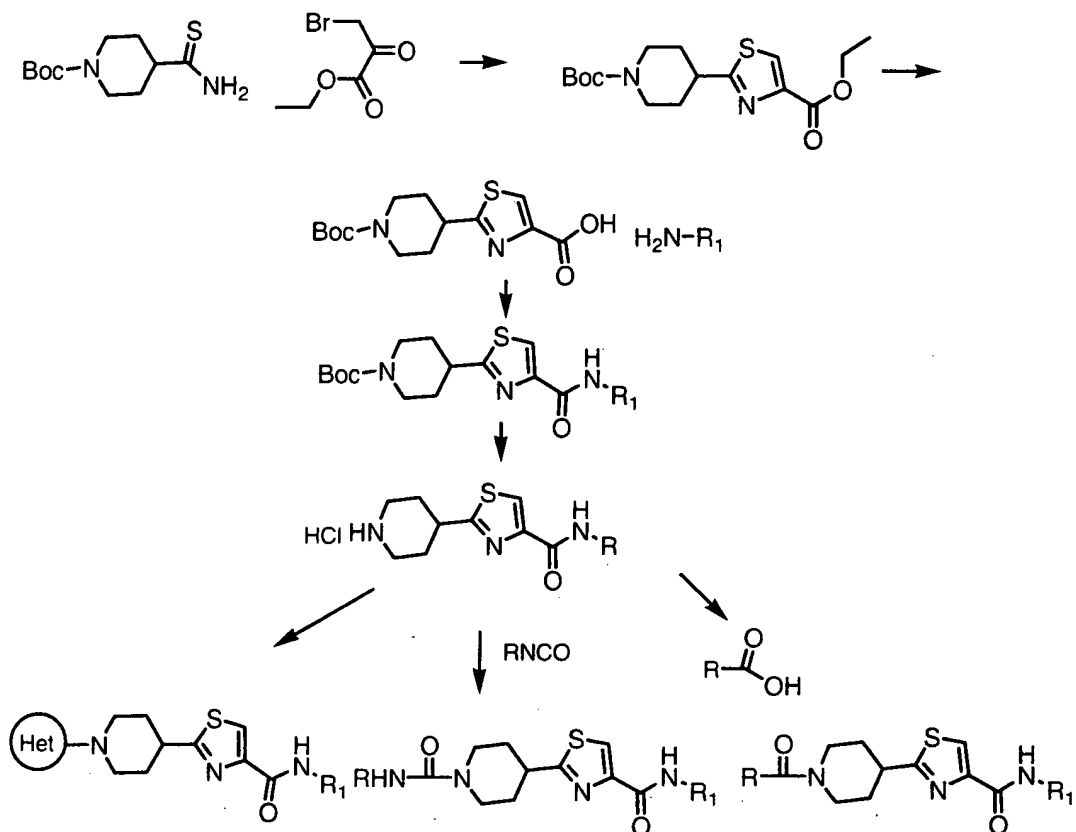
- No caso de $Z = CH$, compostos tipo estruturas (IIIb, d, e, f) e (IIc, d) podem facilmente ser sintetizados seguindo um protocolo delineado no esquema 3, em que um heterociclo (XIII) é convertido no composto (XV) por uma etapa de ciclocondensação. Após saponificação, (XVI) é acoplado com uma amina para produzir o produto desejado (IIIb, d, e, f) ou (IIc, d).
- 5

Esquema 3

Síntese de derivados dos tipos (IIIb, d, e, f) e (IIc, d), com Z = CH



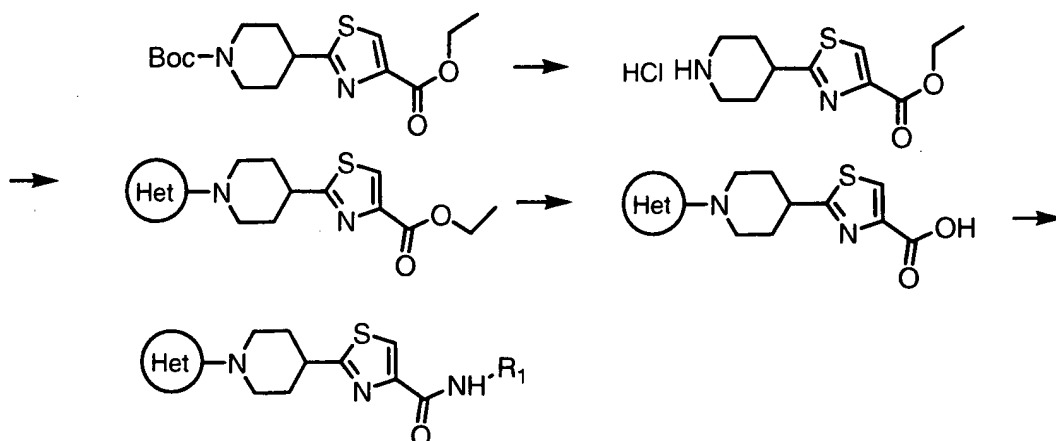
Compostos da presente invenção transportando um substituinte de piperidin-4-ila na posição 2 do anel de tiazol podem, por exemplo, ser preparados como mostrado no seguinte esquema. Esta rotina sintética é parcialmente descrita em WO 2004/058750.



Ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxílico pode ser convertido na amida R₁ apropriada por acoplamento com HBTU, DIPEA em DMF. As diferentes aminas R₁ são comercialmente disponíveis ou podem ser facilmente sintetizadas. O grupo de proteção Boc pode ser removido sob condições-padrão, tal como tratamento com TFA durante 2 a 3 horas a 0° ou com 4 N de HCl em dioxano durante 2 a 3 horas. O derivado de piperidino desprotegido, sal de HCl, pode em seguida ser convertido nas amidas correspondentes, uréias e análogos heterocíclicos de N como segue.

Compostos piperidino substituídos por uréia podem ser sintetizados por acoplamento com isocianatos comercialmente disponíveis na presença de DIPEA. Compostos piperidino substituídos com heterociclos podem ser sintetizados por procedimentos-padrão, tais como acoplamento com o cloroheterociclo correspondente na presença de uma base. Alternativamente, compostos piperidino substituídos com heterociclos podem ser obtidos por acoplamento cruzado mediado por paládio. Como uma outra alternativa, derivados de hidroxipiridina podem ser acoplados ao composto piperidino pelo método de acoplamento HBTU.

Uma rotina alternativa para compostos da presente invenção transportando um substituinte de piperidin-4-ila na posição 2 do anel de tiazol é mostrada no seguinte esquema.



O grupo de proteção Boc pode ser removido sob condições-padrão, tal como tratamento com TFA durante 2 a 3 horas a 0° ou com 4 N de HCl em dioxano durante 2 a 3 horas. O derivado de piperidino desprotegido, sal de HCl, pode em seguida ser convertido no análogo heterocíclico de N correspondente por vários métodos como descrito acima.

Para os compostos da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III) acima, o termo "estereoisômero" significa isomerismo cis/trans ou E/Z. Mais particularmente, as possíveis ligações duplas presentes nos vários substituintes dos compostos da presente invenção podem ser de configuração E ou Z. Estes isômeros geométricos puros ou impuros, sozinhos ou como uma mistura, formam uma parte integral dos compostos da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III). O termo "estereoisômero" inclui também todas as formas isoméricas, sozinhos ou como mistura, resultando da presença de um ou mais eixos e/ou centros de simetria nas moléculas, e resultando na rotação de um raio de luz polarizada. Mais particularmente, inclui enantiômeros e diastereômeros, em forma pura ou como uma mistura.

Os compostos da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III) a serem utilizados de acordo com a invenção podem formar sais com bases ou ácidos inorgânicos ou orgânicos. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis compreendem sem limitação sais inorgânicos ou orgânicos não-tóxicos tais como acetato derivados de ácido acético, derivados de aconitato de áci-

do aconítico, derivados de ascorbato de ácido ascórbico, derivados de benzoato de ácido benzóico, derivados de cinamato de ácido cinâmico, derivados de citrato de ácido cítrico, derivados de embonato de ácido embônico, derivados de enantato de ácido heptanóico, derivados de formiato de ácido fórmico, derivados de fumarato de ácido fumárico, derivados de glutamato de ácido glutâmico, derivados de glicolato de ácido glicólico, derivados de cloreto de ácido hidrolórico, derivados de brometo de ácido hidrobrômico, derivados de lactato de ácido lático, derivados de maleato de ácido maléico, derivados de malonato de ácido malônico, derivados de mandelato de ácido mandélico, derivados de metanossulfonato de ácido metanossulfônico, derivados de naftalina-2-sulfonato de ácido naftalina-2-sulfônico, derivados de nitrato de ácido nítrico, derivados de perclorato de ácido perclórico, derivados de fosfato de ácido fosfórico, derivados de ftalato de ácido ftálico, derivados de salicilato de ácido salicílico, derivados de sorbato de ácido sórbico, derivados de estearato de ácido esteárico, derivados de succinato de ácido succínico, derivados de sulfato de ácido sulfúrico, derivados de tartarato de ácido tartárico, derivados de tolueno-p-sulfato de ácido p-tolueno-sulfônico e outros. Tais sais podem ser produzidos por métodos conhecidos por alguém versado na técnica e descritos na técnica anterior.

Outros sais tipo derivados de oxalato de ácido oxálico, que não são considerados como farmacologicamente aceitáveis podem ser apropriados como intermediários para a produção de compostos da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III) ou um sal farmacologicamente aceitável destes ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis, ou um estereoisômero destes.

A invenção abrange os sais farmacologicamente aceitáveis, como indicado acima, porém também sais que permitem uma cristalização ou separação adequada dos compostos da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III), tais como os sais obtidos com aminas quirais.

Os compostos da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III) acima também compreendem os pró-fármacos destes compostos. O termo "pró-fármaco" como utilizado aqui refere-se aos compostos que assim que administrados ao paciente não são por si próprios farmacologicamente ativos ('pró-

fármacos') porém que são quimicamente e/ou biologicamente transformados em sua forma farmacêutica ativa (compostos da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III)) *in vivo*, isto é no indivíduo ao qual o composto é administrado. Pró-fármacos incluem, por exemplo, compostos da invenção em que grupos

5 hidróxi, amina ou sulfidril são ligados a qualquer grupo que, quando administrado a um paciente, cliva-se para formar os grupos hidróxi, amina ou sulfidril. Desse modo, exemplos representativos de pró-fármacos incluem, porém não são limitados a, derivados de acetato, formiato e benzoato de grupos funcionais álcool, sulfidril e amina dos compostos da presente invenção. Além disso, no caso de ácido carboxílico (-COOH), ésteres podem ser

10 empregados, tais como metil ésteres, etil ésteres, ésteres duplos e similares. Ésteres podem ser ativos por sua própria conta e/ou ser hidrolisáveis sob condições *in vivo* no corpo humano.

Os compostos de acordo com a invenção e medicamentos preparados com eles são geralmente úteis para o tratamento de distúrbios de

15 proliferação celular, para o tratamento ou profilaxia de doenças e condições imunológicas (como por exemplo doenças inflamatórias, doenças neuroimunológicas, doenças autoimunes ou outras).

Os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento

20 de doenças que são causadas por proliferação celular maligna, tais como todas as formas de tumores sólidos, leucemias e linfomas. Portanto os compostos de acordo com a invenção e medicamentos preparados com eles são geralmente úteis para regular a ativação celular, proliferação celular, sobrevivência celular, diferenciação celular, ciclo celular, maturação celular e morte celular ou para induzir alterações sistêmicas no metabolismo tais como

25 alterações no metabolismo de açúcar, lipídeo ou proteína. Eles podem também ser utilizados para suportar poiese de geração celular, incluindo geração e desenvolvimento de célula sangüínea (efeito pró-hematopoiético) após depleção ou destruição de células, como causado por, por exemplo, agentes

30 tóxicos, radiação, imunoterapia, defeitos de desenvolvimento, mal nutrição, mal absorção, desregulação imune, anemia e similares ou para fornecer um controle terapêutico de degradação e geração de tecido, e modificação tera-

pêutica de manutenção celular e tecidual e homeostase de célula sangüínea.

Estas doenças e condições incluem porém não são limitadas a câncer como hematológico (por exemplo leucemia, linfoma, mieloma) ou tumores sólidos (por exemplo mama, próstata, fígado, bexiga, pulmão, esôfago, estômago, colorretal, genitourinário, gastrointestinal, pele, pancreático, 5 cérebro, uterino, cólon, cabeça e pescoço, cervical, e ovário, melanoma, astrocitoma, câncer de pulmão de célula pequena, glioma, carcinoma de célula escamosa e basal, sarcomas como sarcoma de Kaposi e osteossarcoma) ou para o tratamento de doenças que são curadas ou abrandadas pela inibição 10 de uma ou diversas cinases e/ou fosfatases. Os compostos de acordo com a invenção e medicamentos preparados com eles são particularmente úteis para o tratamento de câncer de próstata, melanoma, câncer de ovário e mieloma múltiplo.

"Tratamento" de acordo com a presente invenção é pretendido 15 significar cura completa ou parcial de uma doença, ou alívio de uma doença ou interrupção da progressão de uma determinada doença.

Desse modo, em uma modalidade, a invenção refere-se ao uso dos compostos da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis, ou um 20 estereoisômero destes se desejado com adjuvantes e aditivos apropriados para a produção de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença caracterizada por hiperproliferação de queratinócitos e/ou células T, especialmente distúrbios inflamatórios e distúrbios imunes, preferivelmente selecionados do grupo consistindo em doença de Addison, alopecia 25 em áreas, espondilite anquilosante, anemia hemolítica (anemia hemolítica), anemia perniciosa (anemia perniciosa), afta, estomatite aftosa, artrite, distúrbios arterioscleróticos, osteoartrite, artrite reumatóide, aspermiogênese, asma brônquica, asma auto-imune, hemólise auto-imune, doença de Bechet, doença de Boeck, doença do intestino inflamatória, linfoma de Burkitt, doença 30 ça de Crohn, corioidite, colite ulcerosa, doença celíaca, crioglobulinemia, dermatite herpetiforme, dermatomiosite, diabetes tipo I dependente de insulina, diabetes juvenil, diabetes insípido idiopática, diabetes melito dependen-

- te de insulina, doenças desmielinizantes autoimunes, contratura de Dupuytren, encefalomielite, encefalomielite alérgica, endoftalmia facoanafilática, enterite alérgica, síndrome enteropática auto-imune, eritema nodoso de lepra, paralisia facial idiopática, síndrome de fadiga crônica, febre reumática,
- 5 glomérulo nefrite, síndrome de Goodpasture, doença de Graves, doença de Harnman-Rich, doença de Hashimoto, tiroidite de Hashimoto, perda de audição súbita, perda de audição sensoneural, hepatite crônica, doença de Hodgkin, hemoglobinúria paroxística, hipogonadismo, ileíte regional, iríte, leucopenia, leucemia, lúpus eritematoso disseminado, lúpus eritematoso sis-
- 10 têmico, lúpus eritematoso cutâneo, linfogranuloma maligno, mononucleose infecciosa, miastenia grave, mielite transversa, mixedema idiopático primário, nefrose, oftalmia simpática, orquite granulomatosa, pancreatite, pênfigo, pênfigo vulgar, poliarterite nodosa, poliartrite crônica primária, polimiosite, poliradiculite aguda, psoríase, púrpura, piodermatite gangrenosa, tireoidite
- 15 de Quervain, síndrome de Reiter, sarcoidose, esclerose atáxica, esclerose sistêmica progressiva, esclerite, esclerodermia, esclerose múltipla, esclerose disseminada, atrofia espênica adquirida, infertilidade devido a anticorpos antiespermatozóides, trombocitopenia, púrpura trombocitopênica idiopática, timoma, uveíte anterior aguda, vitiligo, AIDS, HIV, SCID e doenças associa-
- 20 das com vírus *Epstein Barr* tais como síndrome de Sjorgren, linfoma de célula B associado com vírus (AIDS ou EBV), doenças parasíticas tais como *Leishmania*, e estados de doença imunossupressora tais como infecções virais após transplantes de aloenxerto, AIDS, câncer, diabetes por hepatite ativa crônica, síndrome de choque tóxico e intoxicação alimentar.
- 25 Os compostos de acordo com a invenção e medicamentos preparados com eles são particularmente úteis para o tratamento de doenças autoimunes e doenças inflamatórias, tais como artrite reumatóide, esclerose múltipla, doença do intestino inflamatória (em particular colite e crohn *morbis*), doenças da pele inflamatórias (em particular neurodermite e psoríase)
- 30 e lúpus eritematoso.

Além disso, a invenção refere-se a um método de tratamento ou prevenção de doenças que compreende a administração de uma quantidade

eficaz de compostos da (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III) ou um sal farmacêuticamente aceitável ou pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis, ou um estereoisômero destes.

5 A invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III), em forma livre ou na forma de sais farmacêuticamente aceitáveis e pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis, juntamente com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável portanto.

10 Em uma modalidade preferida, a invenção refere-se ao uso de compostos da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III), ou um sal farmacêuticamente aceitável ou pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis ou um estereoisômero destes se desejado com adjuvantes e aditivos apropriados para a produção de um medicamento para o tratamento ou prevenção de doenças de pele nas quais as células T desempenham um papel; especialmente
15 te preferivelmente as doenças de pele são selecionadas do grupo consistindo em psoríase, dermatite atópica, alopecia em áreas, alopecia total, alopecia subtotal, alopecia universal, alopecia difusa, lúpus eritematoso da pele, líquen plano, dermatomiosite da pele, eczema atópico, morféia, esclerodermia, psoríase vulgar, psoríase *capitis*, psoríase em gota, psoríase inversa,
20 alopecia em áreas tipo ofíase, alopecia androgenética, eczema de contato alérgico, eczema de contato irritativo, eczema de contato, pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, pênfigo vegetante, penfigóide de mucosa cicatrizante, penfigóide bolhosa, penfigóide mucosa, dermatite, dermatite herpetiforme (doença de Duhring), urticária, necrobiose lipoídica, eritema nodoso, líquen viral,
25 prurigo simples, prurigo nodular, prurigo agudo, dermatose por IgA linear, dermatoses leves polimórficas, eritema solar, líquen escleroso e atrófico, exantema da pele, exantema por fármaco, púrpura crônica progressiva, eczema diidrótico, Eczema, exantema por fármaco fixo, reação da pele fotoalérgica, líquen simples *erionale*, dermatite e "Doença de Enxerto versus Hospedeiro", acne, rosácea, cicatrização, quelóides e vitiligo.
30

Além disso, os compostos da presente invenção podem ser utilizados para o tratamento de doenças resultando de isquemia e/ou dano de

reperfusão de órgãos e/ou de partes do corpo selecionados do grupo compreendendo coração, cérebro, membro periférico, rim, fígado, baço e pulmão, e/ou nas quais a disfunção endotelial é associada com doenças selecionadas de um grupo compreendendo infartos tais como infarto miocárdico e isquemia de membro crítica, e/ou nas quais a disfunção endotelial é associada com doenças selecionadas do grupo compreendendo doenças isquêmicas tais como doença arterial oclusiva periférica, por exemplo isquemia da perna crítica, infarto miocárdico e doenças isquêmicas de órgãos, por exemplo do rim, baço, cérebro e pulmão.

Os compostos desta invenção também podem ser aplicados para a prevenção e o tratamento de doenças ou distúrbios neurológicos (doenças ou distúrbios associados com o sistema nervoso e cerebral), incluindo porém não limitados a, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, Doença de Creutzfeld-Jacob, Demência por Corpo de Lewy, esclerose lateral amiotrófica, acidente vascular cerebral, epilepsia, esclerose múltipla, miastenia grave, Doença de Huntington, Síndrome de Down, surdez nervosa, e doença de Meniere.). Outras doenças e distúrbios neurológicos serão evidentes para aqueles versados na técnica e são abrangidos pela definição como utilizado nesta invenção. Os compostos de acordo com a invenção e medicamentos preparados com eles são particularmente úteis para o tratamento de acidente vascular cerebral, dano de reperfusão e mal de Alzheimer.

Os compostos da presente invenção podem também ser utilizados para doenças que são causadas por infestações protozoárias em seres humanos e animais. Tais protozoários patogênicos humanos e veterinários são preferivelmente parasitas ativos intracelulares da *phylum Apicomplexa* ou *Sarcomastigophora*, especialmente *Trypanosoma*, *Plasmodia*, *Leishmania*, *Babesia* e *Theileria*, *Cryptosporidia*, *Sacrocytista*, *Amoebia*, *Coccidia* e *Trichomonadia*. Estas substâncias ativas ou fármacos correspondentes são especialmente adequados para o tratamento de Malária trópica, causada por *Plasmodium falciparum*, Malária tercã, causada por *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale* e para o tratamento de Malária quartã, causada por *Plasmodium malariae*. Eles são também adequados para o tratamento de

- Toxoplasmose, causada por *Toxoplasma gondii*, Cocidiose, causada por exemplo por *Isospora belli*, Sarcosporidiose intestinal, causada por *Sarcocystis suihominis*, disenteria causada por *Entamoeba histolytica*, Criptosporidiose, causada por *Cryptosporidium parvum*, doença de Chagas, causada por *Trypanosoma cruzi*, doença do sono, causada por *Trypanosoma brucei rhodesiense* ou *gambiense*, a cutânea e visceral bem como outras formas de Leishmaniose. Eles são também adequados para o tratamento de animais infectados por protozoários patogênicos veterinários, tipo *Theileria parva*, o patógeno causando febre da Costa Oriental de bovino, *Trypanosoma congolense congolense* ou *Trypanosoma vivax vivax*, *Trypanosoma brucei brucei*, patógenos causando doença de gado Nagana na África, *Trypanosoma brucei evansi* causando Surra, *Babesia bigemina*, o patógeno causando febre de Texas em gado e búfalos, *Babesia bovis*, o patógeno causando Babesiose bovina Européia bem como Babesiose em cães, gatos e ovelha, *Sarcocystis ovicanis* e *ovifelis*, patógenos causando Sarcocistiose em ovelha, gado e porcos, *Cryptosporidia*, patógenos causando Criptosporidioses em gado e pássaros, espécies *Eimeria* e *Isospora*, patógenos causando Cocidiose em coelhos, gado, ovelha, cabras, porcos e pássaros, especialmente em frangos e perus. O uso dos compostos da presente invenção é preferido em particular para o tratamento de infecções por Malária ou Cocidiose, ou para a preparação de um fármaco ou substância alimentar para o tratamento destas doenças. Este tratamento pode ser profilático ou curativo. No tratamento de malária, os compostos da presente invenção podem ser combinados com outros agentes antimalária.
- Os compostos da presente invenção podem também ser utilizados para a profilaxia e/ou tratamento de doenças infecciosas causadas entre outros por bactérias e viroses, incluindo infecções oportunistas em um mamífero, incluindo um ser humano. O referido método compreende administrar ao mamífero uma quantidade de pelo menos um composto da fórmula geral (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III) e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes, eficaz para prevenir e/ou tratar a referida doença infecciosa e/ou infecção oportunista.

A doença infecciosa pode ser selecionada do grupo compreendendo AIDS, Doença Alveolar Hidátide (AHD, Equinococose), Amebíase (Infecção por *Entamoeba histolytica*), Infecção por Angiostrôngilo, Anisakiase, Antraz, Babesiose (Infecção por *Babesia*), Infecção por Balantídio (Balantidíase), Infecção por *Baylisascaris* (Nematódeo *Raccoon*), Bilhárzia (Esquistossomíase), Infecção por *Blastocystis hominis* (Blastomicose), Boreliose, Botulismo, Diarréia *brainerd*, Brucelose, BSE (Encefalopatia Esponjiforme Bovina), Candidíase, Capilariase (Infecção por *Capillaria*), CFS (Síndrome de Fadiga Crônica), Doença de Chagas (Tripanossomíase Americana), Varicela (vírus *Varicella-Zoster*), Infecção por *Chlamydia pneumoniae*, Cólera, Síndrome de Fadiga Crônica, CJD (Doença de Creutzfeldt-Jakob), Clonorchíase (Infecção por *Clonorchis*), CLM (*Cutaneous Larva Migrans*, Infecção por Ancilóstomo duodenal), Coccidioidomicose, Conjuntivite, *Coxsackievirus* A16 (Doença da Mão, Pé e Boca), Criptococose, Infecção por Criptosporídio (Criptosporidiose), mosquito *Culex* (Vetor de Vírus *West Nile*), *Cutaneous Larva Migrans* (CLM), ciclosporíase (Infecção por *Ciclospora*), Cisticercose (Neurocisticercose), Infecção por Citomegalovírus (CMV), Dengue / Febre da Dengue, Infecção por Dipilídio (Tênia de Pulga de Gato e Cão), Febre Hemorrágica por vírus Ebola, Equinococose (Doença Alveolar Hidátide), Encefalite, Infecção por *Entamoeba coli*, Infecção por *Entamoeba dispar*, Infecção por *Entamoeba hartmanni*, Infecção por *Entamoeba histolytica* (Amebíase), Infecção por *Entamoeba polecki*, Enterobíase (Infecção por Oxiúro), Infecção por Enterovírus (Não Pólio), Infecção por vírus *Epstein-Barr*, Infecção por *Escherichia coli*, Infecção transportada por alimento, Doença do pé e boca, Dermatite Fúngica, Gastroenterite, Doença Estreptocócica do grupo A, Doença Estreptocócica do grupo B, doenças causadas por infecções estafilocócicas (*Staphylococcus aureus* e outras espécies de *Staphylococcus*), doenças causadas por infecções com *pseudomonas aeruginosa* e outras espécies de *pseudomonas*, infecções por *Burkholderia cepacia*, Doença de Hansen (Lepra), Síndrome Pulmonar por Hantavírus, Infestação de Piolhos na Cabeça (Pediculose), Infecção por *Helicobacter pylori*, Doença Hematológica, Infecção por Hendra vírus, Hepatite, *Herpes Zoster* (Herpes Zoster), In-

fecção por HIV, Erliquiose Humana, Infecção por *Parainfluenza* vírus humano, *Influenza*, Isosporíase (Infecção por *Isospora*), Febre *Lassa*, Leishmaníase, calazar (calazar, Infecção por *Leishmania*), Lepra, Piolhos (Piolhos corporais, Piolhos de cabeça, Piolhos púbicos), Doença de Lyme, Febre Hemorrágica de *Marburg*, Sarampo, Meningite, Doenças transportadas por mosquito, Infecção por Complexo por Micobactéria *avium* (MAC), Infecção por *Naegleria*, Infecções Nossocomiais, Infecção por Amebas Intestinais Não Patogênicas, Oncocercíase (Cegueira de Rio), Opistorcíase (Infecção por *Opisthorcis*), Infecção por Parvovírus, Peste, PCP (Pneumonia por *Pneumocystis carinii*), Pólio, Febre Q, Raiva, Infecção por Vírus Sincicial Respiratório (RSV), Febre Reumática, Febre do Vale Rift, Cegueira de Rio (Oncocercíase), Infecção por Rotavírus, Infecção por Nematódeos, Salmonelose, Enterite por *Salmonella*, Escabiose, Shigelose, Herpes Zoster, doença do sono, Varíola, Infecção Estreptocócica, Infecção por Tênia (Infecção por Tênia), Tétano, Síndrome de Choque Tóxico, Tuberculose, Úlceras (Doença de Úlcera Péptica), Febre do Vale, Infecção por *Vibrio parahaemolyticus*, Infecção por *Vibrio vulnificus*, Febre Hemorrágica Viral, Verrugas, doenças infecciosas transportadas por água, Infecção por vírus *West Nile* (Encefalite de *West Nile*), Coqueluche, Febre Amarela. Os compostos de acordo com a invenção e medicamentos preparados com eles são particularmente úteis para o tratamento de doenças virais, tais como hepatite B, hepatite C, infecções por vírus *influenza* (em particular infecções por vírus *influenza A*), AIDS (Infecções por HIV) e infecções por vírus papiloma humano.

Os compostos de acordo com a invenção e medicamentos preparados com eles são também particularmente úteis para o tratamento de arterioesclerose.

Os compostos de acordo com a invenção e medicamentos preparados com eles são também particularmente úteis para o tratamento de osteoporose.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se ao uso de um composto ou uma composição da presente invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença carac-

terizada por hiperproliferação de células.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se ao uso de um composto ou uma composição da presente invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença resultando de isquemia e/ou dano de reperfusão de órgãos e/ou de partes do corpo selecionadas do grupo compreendendo coração, cérebro, membro periférico, rim, fígado, baço e pulmão, e/ou na qual a disfunção endotelial é associada com doenças selecionadas de um grupo compreendendo infartos tais como infarto miocárdico e isquemia de membro crítica, e/ou na qual a disfunção endotelial é associada com doenças selecionadas do grupo compreendendo doenças isquêmicas, infarto miocárdico e doenças isquêmicas de órgãos.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se ao uso de um composto ou uma composição da presente invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios neurológicos selecionados do grupo compreendendo mal de Alzheimer, mal de Parkinson, Doença de Creutzfeld-Jacob, Demência por Corpo de Lewy, esclerose lateral amiotrófica, acidente vascular cerebral, epilepsia, esclerose múltipla, miastenia grave, Doença de Huntington, Síndrome de Down, surdez nervosa, e doença de Meniere.

Os compostos da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser administrados aos animais, preferivelmente aos mamíferos, e em particular aos humanos, cães e frangos como produtos terapêuticos por si próprios, como misturas de um com o outro ou na forma de preparações farmacêuticas que permitem uso enteral ou parenteral e que como constituintes ativos contêm uma dose eficaz de pelo menos um composto da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III) ou um sal deste, além de aditivos e excipientes farmaceuticamente inócuos habituais. Os compostos da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III) podem também ser administrados na forma de seus sais, que são obteníveis por reação dos respectivos compostos com ácidos e bases fisiologicamente aceitáveis.

A produção de medicamentos contendo os compostos da fórmula

la (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III) de acordo com a invenção e sua aplicação pode ser realizada de acordo com métodos farmacêuticos bem-conhecidos.

Ao mesmo tempo que os compostos da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III) de acordo com a invenção para uso na terapia podem ser administrados na forma do composto químico bruto, é preferido introduzir o ingrediente ativo, opcionalmente na forma de um sal fisiologicamente aceitável em uma composição farmacêutica juntamente com um ou mais adjuvantes, excipientes, veículos, tampões, diluentes, e/ou outros auxiliares farmacêuticos habituais. Tais sais dos compostos podem ser anidrosos ou solvados.

Em uma modalidade preferida, a invenção fornece medicamentos compreendendo compostos da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III) de acordo com a invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis ou um estereoisômero destes, juntamente com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis destes, e, opcionalmente, outros ingredientes terapêuticos e/ou profiláticos. O(s) veículo(s) deve(m) ser "aceitável(is)" no sentido de ser(em) compatível(is) com os outros ingredientes da formulação e não nocivos ao recipiente destes.

Um medicamento da invenção pode ser aqueles adequados para administração oral, retal, brônquica, nasal, tópica, bucal, sublingual, transdérmica, vaginal ou parenteral (incluindo cutânea, subcutânea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intracerebral, infusão ou injeção intraocular), ou aqueles em uma forma adequada para administração por inalação ou insuflação, incluindo administração de aerossol líquido e pós, ou por sistemas de liberação sustentada. Exemplos adequados de sistemas de liberação sustentada incluem matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo o composto da invenção, cujas matrizes podem ser na forma de artigos moldados, por exemplo películas ou micro-cápsulas.

Os compostos de acordo com a invenção, juntamente com um adjuvante, veículo, ou diluente convencional, podem desse modo ser colocados na forma de medicamento e dosagens unitárias destes. Tais formas

incluem sólidos, e em particular formas de comprimidos, cápsulas carregadas, pó e pélete, e líquidos, em particular soluções aquosas ou não aquosas, suspensões, emulsões, elixires, e cápsulas carregadas com os mesmos, todos para uso oral, supositórios para administração retal, e soluções injetáveis estéreis para uso parenteral. Tal medicamento e formas de dosagem unitárias deste podem compreender ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem princípios ou compostos ativos adicionais, e tais formas de dosagens unitárias podem conter qualquer quantidade eficaz adequada do ingrediente ativo comensurada com a faixa de dosagem diária pretendida a ser empregada.

O composto utilizável de acordo com a invenção pode ser administrado em uma ampla variedade de formas de dosagem oral e parenteral. Será óbvio para aqueles versados na técnica que as seguintes formas de dosagem podem compreender, como o componente ativo, um composto da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III) de acordo com a invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável ou estereoisômero deste.

Para preparar um medicamento de um composto da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III), veículos farmaceuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. Preparações de forma sólida incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, selos, supositórios, e grânulos dispersíveis. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que podem também agir como diluentes, agentes flavorizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, aglutinantes, preservativos, agentes desintegrantes de comprimido, ou um material encapsulante.

Em pós, o veículo é um sólido bem dividido que está em uma mistura com o componente ativo bem dividido. Em comprimidos, o componente ativo é misturado com o veículo tendo a capacidade de ligação necessária em proporções adequadas e compactado na forma e tamanho desejados. Veículos adequados são carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, uma cera de fusão baixa, manteiga de cacau, e similares. O termo "preparação" é pretendido incluir a formula-

ção do composto ativo com material encapsulante como veículo fornecendo uma cápsula em que o componente ativo, com ou sem veículos, é circundado por um veículo, que está desse modo em associação com ele. Similarmente, selos e losangos são incluídos. Comprimidos, pós, cápsulas, pílulas, selos, e losangos podem ser utilizados como formas sólidas adequadas para administração oral.

Para preparar supositórios, uma cera de fusão baixa, tal como uma mistura de glicerídeo de ácido graxo ou manteiga de cacau, é primeiro fundida e o componente ativo é disperso homogeneamente nesse lugar, como por agitação. A mistura homogênea fundida é em seguida vertida em moldes de tamanho conveniente, deixada resfriar, e desse modo solidificar-se. Composições adequadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou *sprays* contendo além do ingrediente ativo tais veículos como são conhecidos na técnica ser apropriados. Preparações líquidas incluem soluções, suspensões, e emulsões, por exemplo, água ou soluções de água-propileno glicol. Por exemplo, preparações líquidas de injeção parenteral podem ser formuladas como soluções em solução de polietileno glicol aquosa.

Os compostos da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III) de acordo com a presente invenção podem desse modo ser formulados para administração parenteral (por exemplo por injeção, por exemplo injeção em bolo ou infusão contínua) e podem ser apresentados em forma de dose unitária em ampolas, seringas pré-carregadas, infusão de volume pequeno ou em recipientes de múltiplas doses com um preservativo adicionado. As composições podem tomar tais formas como suspensões, soluções, ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de formulação tais como agentes de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser em forma de pó, obtido por isolamento asséptico de sólido estéril ou por liofilização de solução, para constituição com um veículo adequado, por exemplo água livre de pirogênio, estéril, antes do uso.

Soluções adequadas aquosas para uso oral podem ser prepara-

das dissolvendo-se o componente ativo em água e adicionando agentes colorantes, flavorizantes, estabilizantes e espessantes adequados, como desejado. Suspensões adequadas aquosas para uso oral podem ser preparadas por dispersão do componente ativo bem dividido em água com material viscoso, tais como gomas sintéticas ou naturais, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, ou outros agentes de suspensão bem-conhecidos.

São também inclusas preparações de forma sólida que são pretendidas ser convertidas, concisamente antes do uso, em preparações de forma líquida para administração oral. Tais formas líquidas incluem soluções, suspensões, e emulsões. Estas preparações podem conter, além do componente ativo, agentes colorantes, flavorizantes, estabilizantes, tampões, adoçantes artificiais e naturais, dispersantes, espessantes, solubilizantes, e similares.

Em uma modalidade da presente invenção, o medicamento é aplicado topicamente ou sistemicamente ou por meio de uma combinação das duas rotinas.

Em uma modalidade especialmente preferida da presente invenção o medicamento é aplicado topicamente. Isto reduz possíveis efeitos colaterais e limita o tratamento necessário àquelas áreas afetadas.

Preferivelmente o medicamento é preparado na forma de um unguento, um gel, um emplasto, uma emulsão, uma loção, uma espuma, um creme de um sistema de emulsão anfifílica ou de fase mista (fase mista óleo/água-água/óleo), um lipossoma, um transferssoma, uma pasta ou um pó.

Ungüentos e cremes podem, por exemplo, ser formulados com uma base oleosa ou aquosa com a adição de agentes espessantes e/ou gelificantes adequados. Loções podem ser formuladas com uma base oleosa ou aquosa e em geral também conterão um ou mais agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, ou agentes de coloração.

Composições adequadas para administração tópica na boca incluem losangos compreendendo o agente ativo em uma base flavorizada, geralmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas compreendendo o

ingrediente ativo em uma base inerte tais como gelatina e glicerina ou saca-rose e acácia; e anti-sépticos bucais compreendendo o ingrediente ativo em um veículo líquido adequado.

Soluções ou suspensões são aplicadas diretamente à cavidade nasal por métodos convencionais, por exemplo com um conta-gotas, pipeta ou *spray*. As composições podem ser fornecidas em forma de múltiplas doses ou dose única. No último caso de um conta-gotas ou pipeta, isto pode ser obtido pelo paciente administrando um volume pré-determinado, apropriado da solução ou suspensão. No caso de um *spray*, isto pode ser obtido por exemplo por meio de uma bomba em *spray* flavorizante de medição.

Administração ao trato respiratório pode também ser obtida por meio de uma formulação aerossol em que o ingrediente ativo é fornecido em um pacote pressurizado com um propelente adequado tal como um clorofluorocarbono (CFC) por exemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, ou diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, ou outro gás adequado. O aerossol pode convenientemente também conter um tensoativo tal como lecitina. A dose de fármaco pode ser controlada por provisão de uma válvula medidora.

Alternativamente o ingrediente ativo pode ser fornecido na forma de um pó seco, por exemplo uma mistura em pó do composto em uma base em pó adequada tais como lactose, amido, derivados de amido tais como hidroxipropilmetil celulose e polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente o veículo em pó formará um gel na cavidade nasal. A composição em pó pode ser apresentada em forma de dose unitária por exemplo em cápsulas ou cartuchos de, por exemplo, gelatina, ou pacotes de empola dos quais o pó pode ser administrado por meio de um inalador.

Em composições pretendidas para administração ao trato respiratório, incluindo composições intranasais, o composto geralmente terá um tamanho de partícula pequeno por exemplo da ordem de 5 microns ou menos. Um tal tamanho de partícula pode ser obtido por métodos conhecidos na técnica, por exemplo por micronização.

Quando desejado, composições adaptadas para fornecer libera-

ção sustentada do ingrediente ativo podem ser empregadas.

As preparações farmacêuticas são preferivelmente em formas de dosagem unitárias. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente ativo. A forma de dosagem unitária pode ser um preparação enpacotada, o pacote contendo quantidades distintas de preparação, tais como comprimidos, cápsulas, e pós enpacotados em frascos ou ampolas. Também, a forma de dosagem unitária pode ser uma cápsula, comprimido, selo, ou losango propriamente dito, ou pode ser o número apropriado de qualquer um destes em forma enpacotada. Comprimidos ou cápsulas para administração oral e líquidos para administração intravenosa e infusão contínua são composições preferidas.

Outros detalhes sobre técnicas para formulação e administração podem ser encontrados na última edição de Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co. Easton, Pa.).

Composições farmacêuticas podem também conter dois ou mais compostos da fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ih), (II), ou (III) ou seus sais farmacologicamente aceitáveis e também outras substâncias terapeuticamente ativas.

Desse modo, os compostos da presente invenção podem ser utilizados na forma de um composto sozinho ou em combinação com outros compostos ativos – por exemplo com medicamentos anteriormente conhecidos para o tratamento das doenças anteriormente mencionadas, por meio dos quais no último caso um aditivo favorável, o efeito de amplificação é observado. Quantidades adequadas a serem administradas aos humanos podem variar de 5 a 500 mg.

Para preparar as preparações farmacêuticas, excipientes orgânicos ou inorgânicos farmacêuticamente inertes podem ser utilizados. Para preparar pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos e cápsulas de gelatina duras, por exemplo, lactose, amido de milho ou derivados destes, talco, ácido esteárico ou seus sais etc. podem ser utilizados. Excipientes para cápsulas de gelatina macias e supositórios são, por exemplo, gorduras, ceras, polióis semi-sólidos e líquidos, óleos endurecidos ou naturais etc. excipien-

tes adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, sacarose, açúcar invertido, glicose, polióis etc., excipientes adequados para a produção de soluções de injeção são, por exemplo, água, álcoois, glicerol, polióis ou óleos vegetais.

- 5 A dose pode variar dentro de amplos limites e deve ser ajustada às condições individuais em cada caso individual. Para os usos acima a dose apropriada variará dependendo do modo de administração, da condição particular a ser tratada e do efeito desejado. Em geral, entretanto, resultados satisfatórios são obtidos em taxas de dosagem de cerca de 1 a 100 mg/kg
- 10 de peso corporal do animal preferivelmente 1 a 50 mg/kg. Em geral, taxas de dosagem adequadas para mamíferos maiores, por exemplo seres humanos, podem ser da ordem de cerca de 10 mg a 3 g/dia, convenientemente administradas de uma vez, em doses divididas 2 a 4 vezes ao dia, ou em forma de liberação sustentada.
- 15 Em geral, uma dose diária de aproximadamente 10 mg a 5000 mg, preferivelmente 50 a 500 mg, por indivíduo humano é apropriada no caso da administração oral. No caso de outras formas de administração também, a dose diária é em faixas similares. Para liberação tópica, dependendo da permeabilidade da pele, do tipo e da severidade da doença e dependendo do tipo da formulação e frequência de aplicação, concentrações diferentes de compostos ativos dentro do medicamento podem ser suficientes para extrair um efeito terapêutico por aplicação tópica. Preferivelmente a concentração de um composto ativo ou um sal farmaceuticamente aceitável deste ou um derivado fisiologicamente funcional ou um estereoisômero deste dentro de um medicamento de acordo com a invenção é na faixa entre 1 $\mu\text{mol/l}$
- 20 e 100 mmols/l.

- Os seguintes exemplos e figuras são incluídos para demonstrar as modalidades preferidas da invenção. Deve ser apreciado por aqueles versados na técnica que as técnicas descritas nos exemplos que seguem
- 30 representam técnicas descobertas pelos inventores funcionarem bem na prática da invenção, e desse modo podem ser consideradas modos preferidos para sua prática. Entretanto, aqueles versados na técnica devem, levan-

do em consideração a presente descrição, apreciar que muitas alterações podem ser feitas nas modalidades específicas que são descritas sem afastar-se do espírito e escopo da invenção como mencionado nas reivindicações anexas. Todas as referências citadas são incorporadas aqui por referência.

Exemplos

Abreviações: min, minuto(s); h, hora(s); r.t., temperatura ambiente; t-, terc-.

Espectros de RMN: Bruker Avance 300 MHz. Os espectros foram registrados em 300 MHz (^1H -RMN), respectivamente, utilizando-se o pico de solvente residual como um padrão interno (DMSO- d_6 , $\delta_{\text{H}} = 2,49$; CD_3OD , $\delta_{\text{H}} = 3,31$; CDCl_3 , $\delta_{\text{H}} = 7,26$; CD_3CN , $\delta_{\text{H}} = 1,93$; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, $\delta_{\text{H}} = 2,05$).

LC/ESI-MS analítica: Sistema de Distribuição de Multissolvente 2 x Waters 600. 50 μl de loop de amostra. Coluna, Chromolith Speed ROD RP18e (Merck, Darmstadt), 50 x 4,6 mm, com 2 μm de pré-filtro (Merck). Eluente A, H_2O + 0,1% de HCO_2H ; eluente B, MeCN. Gradiente, 5% de B a 100% de B dentro de 5 min; fluxo, 3 ml/min. Espectrômetro de massa quádruplo simples Waters LCZ com fonte de eletrovaporização. Método MS, MS 8 min PM-80-800-20V; varredura de modo de íon positivo/negativo, m/z 80 - 800 em 1 s; capilar, 3,5 kV; voltagem do cone, 20 V; voltagem multiplicadora, 400 V; temperatura da sonda e gás de dessolvação, 120° C e 350° C, respectivamente. Detector de Absorvência Waters 2487 Dual λ , fixado em 254 nm.

HPLC-MS Preparativa: Sistema de Distribuição de Multissolvente Waters 600 com cabeças de bomba preparativas. 2000 μl ou 5000 μl de loop de amostra. Coluna, Waters X-Terra RP18, 7 μm , 19 x 150 mm com cartucho protetor X-Terra RP18 de 7 μm , 19 x 10 mm; utilizado em taxa de fluxo de 20 ml/min ou YMC ODS-A, 120 Å, 40 x 150 mm com cartucho protetor X-Terra RP18 de 7 μm , 19 x 10 mm; utilizado em taxa de fluxo de 50 ml/min. Preparação de solvente: MeCN – H_2O – HCO_2H 80:20:0,05 (v:v:v). Eluente A, H_2O + 0,1% de HCO_2H ; eluente B, MeCN. Diferentes gradientes

lineares de 5 – 100% de eluente B, adaptados à amostra. Volume de injeção: 500 µl – 2000 µl dependendo da amostra. Espectrômetro de massa quádruplo simples Waters ZQ com fonte de eletrovaporização. Varredura de modo de íon positivo ou negativo m/z 80 - 800 em 1 s; capilar, 3,5 kV ou 3,0 kV; voltagem do cone, 20 V; voltagem multiplicadora, 400 V; temperatura da sonda e gás de dessolvação, 120° C e 350° C, respectivamente. Coletor de Fração II Waters com coleção de fração iniciada por massa. Detector de disposição de foto diodo Waters 996.

Síntese de t-butil éster de ácido 4-(metóxi-metil-carbamoil)-piperidina-1-carboxílico

Mono-terc-butil éster de ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (1,0 eq, 21,8 mmols) foi dissolvido sob condições inertes em 35 ml de N,N-dimetilformamida seco. Cloridrato de O,N-dimetil-hidroxilamina (1,03 eq, 22,5 mmols), monoidrato de benzotriazol-1-ol (1,03 eq, 22,5 mmols) e trietilamina (1,5 eq, 32,7 mmols) foram adicionados. A mistura reacional foi resfriada para 0°C, cloridrato de N-(3-Dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (1,0 eq, 21,8 mmols) foi adicionado durante um período de 10 minutos e a mistura foi vigorosamente agitada a 0°C durante 1 h e em temperatura ambiente durante 18 h.

O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi suspenso em 400 ml de etilacetato. A camada orgânica foi extraída 3 vezes com 100 ml de 1 M de ácido cítrico, carbonato de sódio aquoso e duas vezes com 100 ml de salmoura, secada sobre MgSO₄ e filtrada. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por destilação resultando em uma produção de 80%.

Síntese de t-Butil éster de ácido 4-formil-piperidina-1-carboxílico

Terc-butil éster de ácido 4-(metóxi-metil-carbamoil)-piperidina-1-carboxílico (1,0 eq, 16,4 mmols) foi dissolvido em 100 ml de tetraidrofurano seco sob atmosfera inerte. Esta solução foi adicionada gota a gota durante um período de 1 h a uma suspensão de litioalanato (3,0 eq, 49,6 mmols) em 70 ml de tetraidrofurano seco a -50°C. Durante a adição da mistura, a temperatura foi mantida em - 50°C e em seguida deixada aquecer para 0°C dentro de 3 h.

A mistura foi resfriada para -78°C e interrompida bruscamente cuidadosamente com 100 ml de 1 M de ácido cítrico. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e diluída com 400 ml de etilacetato. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída 3 vezes com 70 ml etilacetato.

- 5 As camadas orgânicas combinadas foram extraídas 3 vezes com 100 ml de 1 M de ácido cítrico, carbonato de sódio aquoso e 2 vezes com 100 ml de salmoura, secadas sobre MgSO_4 e filtradas. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por destilação resultando em uma produção de 85%.

Síntese de t-Butil éster de ácido 4-(4-etoxicarbonil-4,5-diidro-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico.

- 10 Terc-butil éster de ácido 4-formil-piperidina-1-carboxílico (1,0 eq, 13 mmols) foi dissolvido sob condições inertes em 40 ml de tolueno. A esta solução cloridrato de etiléster de L-cisteína(1,6 eq, 21 mmols) e trietilamina (1,6 eq, 21 mmols) foram adicionados. A mistura foi refluxada durante 14 h.
- 15 A água gerada foi removida com uma Armadilha Dean & Stark.

- O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em 100 ml de etilacetato. A camada orgânica foi extraída 3 vezes com 50 ml de 1 M de ácido cítrico, carbonato de hidrogênio de potássio aquoso e 2 vezes com 50 ml de salmoura, secada sobre MgSO_4 e filtrada. O solvente foi removido e o
- 20 resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel utilizando-se um gradiente de 4:1 de PE/ EA. Produção: 75%.

Síntese de t-Butil éster de ácido 4-(4-etoxicarbonil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico

- Terc-butil éster de ácido 4-(4-etoxicarbonil-4,5-diidro-tiazol-2-il)-
- 25 piperidina-1-carboxílico (1,0 eq, 8,7 mmols) foi dissolvido em 160 ml de tolueno sob condições inertes. A esta solução MnO_2 (15,0 eq, 130 mmols) foi adicionado. A reação foi aquecida para 70°C sob agitação durante 5 h. A mistura foi filtrada sobre celita e o agente de filtração foi lavado 3 vezes com 30 ml de tolueno e etilacetato. As camadas orgânicas combinadas foram
- 30 destiladas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel utilizando-se um gradiente de 95:5 de DCM/MeOH. Produção: 30%.

Funcionalização de C-terminal

Terc-butil éster de ácido 4-(4-etoxicarbonil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (1,0 eq, 2,9 mmols) foi dissolvido sob gás inerte em 40 ml de dioxano. Sob agitação 1,5 ml de 2 N de NaOH aquoso foi adicionado gota a gota durante um período de 10 min. Posteriormente a mistura foi agitada durante 2 h em temperatura ambiente.

A reação foi neutralizada com 2 N de HCl e o solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em 50 ml de etilacetato. A camada orgânica foi extraída 3 vezes com 10 ml de 1 M de ácido cítrico e água, secada sobre MgSO_4 e filtrada. O solvente foi removido e o resíduo foi secado a vácuo. Produção: 95%.

Terc-butil éster de ácido 4-(4-carbóxi-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (1 eq) foi dissolvido sob condições inertes em dimetilacetamida seca (0,03 mmol/ml). A esta solução aril- ou alquilamina (1 eq), diisopropiletilamina (2 eq) e hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio (2 eq) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada durante 12 h em temperatura ambiente.

O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi dissolvido em etilacetato. A camada orgânica foi extraída 3 vezes com 1 M de ácido cítrico, carbonato de hidrogênio de potássio aquoso e 2 vezes com salmoura, secada sobre MgSO_4 e filtrada. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel utilizando-se um gradiente de 95:5 de DCM/MeOH. Produção: 40-80%.

Funcionalização de N-terminal

O substrato protegido por N foi tratado sob condição inerte com 4 M de HCl/dioxano (0,03 mmol de substrato conc. em 1 mL de HCl/dioxano) e foi agitado durante 2 h em temperatura ambiente.

O solvente foi removido a vácuo para produzir o sal de HCl da amina livre sem outra purificação.

O composto amino livre (1 eq) foi dissolvido sob condições inertes em dimetilacetamida seca (0,03 mmol/ml). A esta solução ácido aril- ou alquilcarboxílico (1 eq), diisopropiletilamina (2 eq) e hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio (2 eq) foram adicionados nesta

seqüência e a mistura reacional foi agitada durante 12 h em temperatura ambiente.

O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi dissolvido em etilacetato. A camada orgânica foi extraída 3 vezes com 1 M de ácido cítrico, 5 carbonato de hidrogênio de potássio aquoso e 2 vezes com salmoura, secada sobre MgSO_4 e filtrada. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel utilizando-se um gradiente de 95:5 de DCM/MeOH. Produção: 40-80%.

Síntese geral para os compostos do tipo (III) e (II)

10 *Procedimento para a síntese de compostos do tipo (IIIa), (IIIc), (IIa) e (IIb)*

7,3x10⁻⁴ mol do derivado do ácido benzóico (VI) foram dissolvidos em 5 ml de DMF e 1 eq. de base de Hünig foi adicionado, agitando a mistura reacional por alguns minutos, seguido pela adição de 1 eq. de HBTU e em seguida agitando em temperatura ambiente durante 2 min. Posteriormente 1 eq. de etil éster de ácido 2-amino-tiazol-4-carboxílico foi adicionado, 15 agitando a mistura durante a noite na mesma temperatura. Subseqüentemente, o solvente foi removido por filtração e o resíduo redissolvido em 5 ml de dioxano e tratado com 0,5 ml de uma solução de 1M de NaOH. Após a reação ser concluída, o pH foi diminuído para 1-2 com uma solução de 1M 20 de HCl e o produto precipitado (VII) filtrado e secado a vácuo. Para a próxima etapa, o intermediário (VII) foi dissolvido em 3 ml de DMF e 1 eq. de base de Hünig foi adicionado, agitando a mistura reacional por alguns minutos, seguido pela adição de 1 eq. de HBTU e em seguida agitando em temperatura ambiente durante 2 min. Posteriormente 1 eq. do componente amino foi 25 adicionado, agitando a mistura durante a noite na mesma temperatura. Subseqüentemente, o solvente foi removido por filtração e o produto bruto redissolvido em 10 ml de acetato de etila, lavado duas vezes com 10 ml de ácido cítrico (solução a 1M), 10 ml de solução de NaHCO_3 sat. e 10 ml de água. A fase orgânica foi em seguida evaporada e o resíduo secado sobre MgSO_4 . O 30 solvente foi removido e a purificação final foi realizada por HPLC preparativa como descrito acima.

Como uma segunda variante para a primeira etapa, o derivado

de cloreto de ácido correspondente de (VI) pode ser reagido com o etil éster de ácido 2-amino-tiazol-4-carboxílico (1:1) utilizando-se 1,1 eq. de base de Hünig.

Procedimento para a síntese de compostos do tipo (IIIb, d, e, f) e (IIc, d)

- 5 $6,3 \times 10^{-4}$ mol de etil éster de ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico (X) foram dissolvidos em 10 ml de THF juntamente com 2,2 eq. da respectiva piperazina (IX), deixando refluxar durante a noite. Posteriormente o solvente foi removido a vácuo e o resíduo purificado por pTLC (PE/EE 2/1).

- 10 As segunda e terceira etapas da reação foram realizadas como descrito acima sob o procedimento para a síntese de compostos do tipo (IIIa) e (IIlc).

Para um protocolo de síntese dos compostos tipo (IIIb, d, e, f e IIc, d) com Z = CH, vide WO 2004/058750.

- 15 Compostos exemplares da fórmula (Ia) da presente invenção incluem, porém não são limitados a, os seguintes:

Cp.	Nome	Massa	LC/(+)-ESI-MS:	Atividade biológica ¹⁾
74	(7-Flúor-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico	619	620 [M+H] ⁺	++
75	(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico	601	602 [M+H] ⁺	++
76	(5-Metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico	615	616 [M+H] ⁺	++
77	(2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico	577	578 [M+H] ⁺	+++
78	Isopropilamida de ácido 4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico	509	510 [M+H] ⁺	+
79	(2-Trifluorometóxi-fenil)-amida de ácido	627	628	+++

Cp.	Nome	Massa	LC/(+)-ESI-MS:	Atividade biológica ¹⁾
	4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico		[M+H] ⁺	
80	(3-Metóxi-fenil)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico	573	574 [M+H] ⁺	+
81	(3,4,5-Trimetóxi-fenil)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico	633	634 [M+H] ⁺	++
114	4-(4-{4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carbonil)-benzonitrilo	568	569 [M+H] ⁺	+
134	Fenilamida de ácido 4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico	543	544 [M+H] ⁺	+
142	(3-Flúor-fenil)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico	561	562 [M+H] ⁺	++
143	(4-Flúor-fenil)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico	561	562 [M+H] ⁺	+

¹⁾ Os dados biológicos referem-se aos resultados obtidos do ensaio de inflamação NF-κB.

["+ " significa 50-80% de inibição, "++" significa 80-90% e "+++" significa 90-100% de inibição].

5 Compostos exemplares da fórmula (Ib) da presente invenção incluem, porém não são limitados a, os seguintes:

Cp.	Nome	Massa	LC/(+)-ESI-MS:	Atividade biológica ¹⁾
103	2-{5-Metil-2-[1-(2-trifluorometóxi-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona	640	641 [M+H] ⁺	++
128	1-[4-(3-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-{5-metil-2-[1-(2-trifluorometóxi-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-etanona	606	607 [M+H] ⁺	+++

¹⁾ Os dados biológicos referem-se aos resultados obtidos do ensaio de inflamação NF- κ B.

["+ " significa 50-80% de inibição, "++" significa 80-90% e "+++" significa 90-100% de inibição].

5 Compostos exemplares da fórmula (Ic) da presente invenção incluem, porém não são limitados a, os seguintes:

Cp.	Nome	Massa	LC/(+)-ESI-MS:	Atividade biológica ¹⁾
150	[1-(5-Cloro-2-metilamino-fenil)-3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il]-(2-[1-(2-trifluorometóxi-benzoi)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il)-metanona	654	655 [M+H] ⁺	++
160	1-{4-[4-(6,7-Diidróxi-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-(4-flúor-fenil)-etanona	495	496 [M+H] ⁺	+
161	1-{4-[4-(6,7-Dimetóxi-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-(4-flúor-fenil)-etanona	523	524 [M+H] ⁺	+
163	1-{4-[4-(3,4-Diidro-1H-isoquinolina-2-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-(4-flúor-fenil)-etanona	463	464 [M+H] ⁺	+
232	1-{4-[4-(6,7-Dimetóxi-3-metil-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-(4-flúor-fenil)-etanona	537	538 [M+H] ⁺	+
233	1-{4-[4-(6,7-Diidróxi-1-metil-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-(4-flúor-fenil)-etanona	509	510 [M+H] ⁺	+
234	1-{4-[4-(6,7-Dimetóxi-1-metil-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-(4-flúor-fenil)-etanona	537	538 [M+H] ⁺	+
235	1-(4-{4-[1-(5-Cloro-2-metilamino-fenil)-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carbonil]-tiazol-2-il}-piperidin-1-il)-2-(4-flúor-fenil)-etanona	602	603 [M+H] ⁺	+

¹⁾ Os dados biológicos referem-se aos resultados obtidos do ensaio de inflamação NF- κ B.

["+ " significa 50-80% de inibição, "++" significa 80-90% e "+++" significa 90-100% de inibição].

Compostos exemplares da fórmula (II) da presente invenção incluem, porém não são limitados a, os seguintes:

Cp.	Nome	Massa	LC/(+)-ESI-MS:	Atividade biológica ¹⁾
3	N-{4-[4-(4-Flúor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-2-trifluorometóxi-benzamida	494	495 [M+H] ⁺	++
5	N-[5-(4-pirimidin-2-il-piperazina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-2-trifluorometóxi-benzamida	478	479 [M+H] ⁺	+
15	2-Metóxi-N-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-benzamida	490	491 [M+H] ⁺	+++
16	3-Flúor-4-trifluorometil-N-(1-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}piperidin-4-ilmetil)-benzamida	643	644 [M+H] ⁺	++
17	3-Ciclopentil-N-(1-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-piperidin-4-ilmetil)-propionamida	577	578 [M+H] ⁺	++
18	2-Trifluorometóxi-N-(1-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-piperidin-4-ilmetil)-benzamida	641	642 [M+H] ⁺	++
19	4-Ciano-N-(1-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-piperidin-4-ilmetil)-benzamida	582	583 [M+H] ⁺	++
20	[4-(3-Trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-tiazol-4-il}-metanona	569	570 [M+H] ⁺	++
21	{2-[4-(4-Trifluorometóxi-fenil)-piperazin-1-il]-tiazol-4-il}-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	585	586 [M+H] ⁺	+
22	{2-[4-(2-Trifluorometóxi-benzil)-piperazin-1-il]-tiazol-4-il}-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	599	600 [M+H] ⁺	+++
23	{2-[4-(4-Bromo-benzil)-piperazin-1-il]-tiazol-4-il}-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	593	594 [M+H] ⁺	+++
24	{2-[4-(3-Trifluorometóxi-benzil)-piperazin-1-il]-tiazol-4-il}-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	599	600 [M+H] ⁺	+++

Cp.	Nome	Massa	LC/(+)-ESI-MS:	Atividade biológica ¹⁾
32	2-Trifluorometóxi-N-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-benzamida	544	545 [M+H] ⁺	+++
33	3-Ciclopentil-N-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-propionamida	480	481 [M+H] ⁺	+++
34	3-Flúor-4-trifluorometil-N-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-benzamida	546	547 [M+H] ⁺	+++
37	3-Ciclopentil-1-(4-[4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il]-piperazin-1-il)-propan-1-ona	549	550 [M+H] ⁺	+++
38	{2-[4-(2-Metóxi-benzoil)-piperazin-1-il]-tiazol-4-il}-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	559	560 [M+H] ⁺	+++
39	{2-[4-(2-Trifluorometóxi-benzoil)-piperazin-1-il]-tiazol-4-il}-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	613	614 [M+H] ⁺	+++
41	N-{4-[4-(3,4-Dicloro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-2-trifluorometóxi-benzamida	544	545 [M+H] ⁺	+++
44	N-{4-[4-(2-Metóxi-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-2-trifluorometóxi-benzamida	506	507 [M+H] ⁺	++
55	1-(2-Trifluorometóxi-fenil)-3-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-uréia	559	560 [M+H] ⁺	+++
58	N-[4-(4-Benzidril-piperazina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-2-trifluorometóxi-benzamida	566	567 [M+H] ⁺	++
59	{2-[4-(3,5-Bis-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-tiazol-4-il}-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	665	666 [M+H] ⁺	+
60	{2-[4-(3-Flúor-4-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-tiazol-4-il}-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	615	616 [M+H] ⁺	+++
61	4-(4-{4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-	554	555	+++

Cp.	Nome	Massa	LC/(+)-ESI-MS:	Atividade biológica ¹⁾
	piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il)-piperazina-1-carbonil)-benzonitrilo		[M+H] ⁺	
62	4-(4-{4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il)-piperazina-1-ilmetil)-benzonitrilo	540	541 [M+H] ⁺	+++
63	Terc-butil éster de ácido 4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il)-piperazina-1-carboxílico	525	526 [M+H] ⁺	++
64	(2-Piperazin-1-il-tiazol-4-il)-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	425	426 [M+H] ⁺	+
65	{2-[4-(2-Metóxi-fenil)-piperazin-1-il]-tiazol-4-il)-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	531	532 [M+H] ⁺	++
66	1-[4-(4-{4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-etanona	543	544 [M+H] ⁺	++
67	[4-(3-Trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-{2-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-tiazol-4-il)-metanona	569	570 [M+H] ⁺	+
68	[2-(4-Fenil-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	501	502 [M+H] ⁺	+
69	{2-[4-(4-Flúor-fenil)-piperazin-1-il]-tiazol-4-il)-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	519	520 [M+H] ⁺	++
71	(4-Benzidril-piperazin-1-il)-[2-(4-benzil-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-metanona	537	538 [M+H] ⁺	+++
72	[2-(4-Benzil-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	515	516 [M+H] ⁺	+++
99	3-Flúor-4-trifluorometil-N-(1-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il)-piperidin-4-ilmetil)-benzamida	642	643 [M+H] ⁺	+
100	3-Ciclopentil-N-(1-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il)-piperidin-4-ilmetil)-propionamida	576	577 [M+H] ⁺	+
101	2-Trifluorometóxi-N-(1-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-	640	641 [M+H] ⁺	+

Cp.	Nome	Massa	LC/(+)-ESI-MS:	Atividade biológica ¹⁾
	tiazol-2-il}-piperidin-4-ilmetil)-benzamida			
102	4-Ciano-N-(1-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-piperidin-4-ilmetil)-benzamida	581	582 [M+H] ⁺	+
241	{2-[1-(2,6-Dimetóxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-5-metóxi-oxazol-4-il}-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	576	577 [M+H] ⁺	++
242	{2-[1-(4,6-Dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il]-5-metóxi-oxazol-4-il}-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	577	578 [M+H] ⁺	++
243	{2-[1-(2,6-Dimetóxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-5-metóxi-oxazol-4-il}-[4-(5-trifluorometil-benzotriazol-1-il)-piperidin-1-il]-metanona	616	617 [M+H] ⁺	++
244	{2-[1-(4,6-Dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il]-5-metóxi-oxazol-4-il}-[4-(5-trifluorometil-benzotriazol-1-il)-piperidin-1-il]-metanona	617	618 [M+H] ⁺	++
245	4-(4-{4-[4-(5-Trifluorometil-benzotriazol-1-il)-piperidina-1-carbonil]-tiazol-2-il}-piperazin-1-il-metil)-benzonitrilo	580	581 [M+H] ⁺	++
246	(2-Morfolin-4-il-oxazol-4-il)-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	410	411 [M+H] ⁺	+

¹⁾ Os dados biológicos referem-se aos resultados obtidos do ensaio de inflamação NF-κB.

["+ " significa 50-80% de inibição, "++" significa 80-90% e "+++" significa 90-100% de inibição].

5 Compostos exemplares da fórmula (III) da presente invenção incluem, porém não são limitados a, os seguintes:

Cp.	Nome	Massa	LC/(+)-ESI-MS:	Atividade biológica ¹⁾
1	(5,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida de ácido 2-morfolin-4-il-tiazol-4-carboxílico	357	358 [M+H] ⁺	+

Cp.	Nome	Massa	LC/(+)-ESI-MS:	Atividade biológica ¹⁾
2	(1H-Benzoimidazol-2-il)-amida de ácido 2-[3-(2-trifluorometóxi-fenil)-ureído]-tiazol-4-carboxílico	462	463 [M+H] ⁺	+
4	(5,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida de ácido 2-(2-flúor-benzoilamino)-tiazol-4-carboxílico	409	410 [M+H] ⁺	+
6	N-{4-[N'-(1H-Benzoimidazol-2-il)-guanidinocarbonil]-tiazol-2-il}-3,4-diflúor-benzamida	441	442 [M+H] ⁺	++
7	N-{4-[N'-(1H-Benzoimidazol-2-il)-guanidinocarbonil]-tiazol-2-il}-4-flúor-benzamida	423	424 [M+H] ⁺	++
8	N-{4-[N'-(1H-Benzoimidazol-2-il)-guanidinocarbonil]-oxazol-2-il}-2-trifluorometóxi-benzamida	473	474 [M+H] ⁺	+++
9	(4-Dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-amida de ácido 2-(2-trifluorometóxi-benzoilamino)-tiazol-4-carboxílico	453	454 [M+H] ⁺	+
10	N-{4-[N'-(1H-Benzoimidazol-2-il)-guanidinocarbonil]-tiazol-2-il}-4-bromo-benzamida	483	484 [M+H] ⁺	++
11	N-{4-[N'-(1H-Benzoimidazol-2-il)-guanidinocarbonil]-tiazol-2-il}-2-metóxi-benzamida	435	436 [M+H] ⁺	++
12	N-{4-[N'-(1H-Benzoimidazol-2-il)-guanidinocarbonil]-tiazol-2-il}-2-trifluorometóxi-benzamida	489	490 [M+H] ⁺	+++
13	N-(1H-Benzoimidazol-2-il)-N'-(2-[4-(2-trifluorometóxi-benzoil)-piperazin-1-il]-tiazol-4-carbonil)-guanidina	558	559 [M+H] ⁺	+
14	N-(1H-Benzoimidazol-2-il)-N'-[2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-tiazol-4-carbonil]-guanidina	420	421 [M+H] ⁺	+
25	(5,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida de ácido 2-(2-trifluorometóxi-benzoilamino)-tiazol-4-carboxílico	475	476 [M+H] ⁺	+++
26	Etil éster de ácido 2-(3-flúor-4-trifluorometil-benzoilamino)-oxazol-4-carboxílico	536	537 [M+H] ⁺	+++

Cp.	Nome	Massa	LC/(+)-ESI-MS:	Atividade biológica ¹⁾
27	N-{4-[N'-(1H-Benzoimidazol-2-il)-guanidinocarbonil]-oxazol-2-il}-3-flúor-4-trifluorometil-benzamida	475	476 [M+H] ⁺	+++
30	N-(1H-Benzoimidazol-2-il)-N'-[2-(4-benzil-piperazin-1-il)-tiazol-4-carbonil]-guanidina	460	461 [M+H] ⁺	+++
31	(1H-Benzoimidazol-2-il)-amida de ácido 2-(2-trifluorometóxi-benzoilamino)-tiazol-4-carboxílico	447	448 [M+H] ⁺	+++
36	N-(1H-Benzoimidazol-2-il)-N'-[2-[1-(2-trifluorometóxi-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carbonil]-guanidina	557	558 [M+H] ⁺	+++
40	(5,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida de ácido 2-(2-trifluorometóxi-benzoilamino)-oxazol-4-carboxílico	459	460 [M+H] ⁺	+++
42	[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-benzotiazol-2-il]-amida de ácido 2-(2-trifluorometóxi-benzoilamino)-tiazol-4-carboxílico	562	563 [M+H] ⁺	+++
43	(5-Nitro-1H-benzoimidazol-2-il)-amida de ácido 2-(2-trifluorometóxi-benzoilamino)-tiazol-4-carboxílico	492	493 [M+H] ⁺	+++
45	N-{4-[N'-(1H-Benzoimidazol-2-il)-guanidinocarbonil]-tiazol-2-il}-2-cicloexil-benzamida	487	488 [M+H] ⁺	+++
46	(1-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida de ácido 2-(2-trifluorometóxi-benzoilamino)-tiazol-4-carboxílico	461	462 [M+H] ⁺	+++
47	[5-(Propano-1-sulfonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida de ácido 2-(2-trifluorometóxi-benzoilamino)-tiazol-4-carboxílico	553	554 [M+H] ⁺	+++
49	N-(1H-Benzoimidazol-2-il)-N'-(2-morfolin-4-il-tiazol-4-carbonil)-guanidina	371	372 [M+H] ⁺	+++
51	N-{4-[N'-(1H-Benzoimidazol-2-il)-guanidinocarbonil]-tiazol-2-il}-4-trifluorometil-benzamida	473	474 [M+H] ⁺	+++
52	[5-(Propano-1-sulfonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida de ácido 2-[1-(2-trifluorometóxi-benzoil)-piperidin-4-il]-	621	622 [M+H] ⁺	+++

Cp.	Nome	Massa	LC/(+)-ESI-MS:	Atividade biológica ¹⁾
	tiazol-4-carboxílico			
53	N-{4-[N'-(1H-Benzoimidazol-2-il)-guanidinocarbonil]-tiazol-2-il}-2-flúor-4-trifluorometil-benzamida	491	492 [M+H] ⁺	+++
54	1-{4-[N'-(1H-Benzoimidazol-2-il)-guanidinocarbonil]-tiazol-2-il}-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-uréia	504	505 [M+H] ⁺	+++
56	N-{4-[N'-(1H-Benzoimidazol-2-il)-guanidinocarbonil]-tiazol-2-il}-3-flúor-4-trifluorometil-benzamida	491	492 [M+H] ⁺	+++
57	N-{4-[N'-(1H-Benzoimidazol-2-il)-guanidinocarbonil]-tiazol-2-il}-2,6-diflúor-benzamida	441	442 [M+H] ⁺	+++
91	N-(1H-Benzoimidazol-2-il)-N'-(2-morfolin-4-il-tiazol-4-carbonil)-guanidina	371	372 [M+H] ⁺	+
250	N-(1H-Benzoimidazol-2-il)-N'-{2-[1-(4-ciano-benzil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carbonil}-guanidina	484	485 [M+H] ⁺	++
251	N-Benzotiazol-2-il-N'-{2-[1-(4-ciano-benzil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carbonil}-guanidina	501	502 [M+H] ⁺	++
252	N-(1H-Benzoimidazol-2-il)-N'-{2-[4-(4-ciano-benzil)-piperazin-1-il]-tiazol-4-carbonil}-guanidina	485	485 [M+H] ⁺	+++
253	N-{2-[4-(4-Ciano-benzil)-piperazin-1-il]-tiazol-4-carbonil}-N'-(4-metil-tiazol-2-il)-guanidina	466	467 [M+H] ⁺	++
254	N-(4-Metil-tiazol-2-il)-N'-(2-morfolin-4-il-tiazol-4-carbonil)-guanidina	352	353 [M+H] ⁺	+
255	N-(1H-Benzoimidazol-2-il)-N'-(2-morfolin-4-il-tiazol-4-carbonil)-guanidina	371	372 [M+H] ⁺	+++
256	N-Benzotiazol-2-il-N'-(2-morfolin-4-il-tiazol-4-carbonil)-guanidina	388	389 [M+H] ⁺	+++
257	N-(1H-Benzoimidazol-2-il)-N'-(2-morfolin-4-il-oxazol-4-carbonil)-guanidina	355	356 [M+H] ⁺	++
258	N-Benzooxazol-2-il-N'-(2-morfolin-4-il-tiazol-4-carbonil)-guanidina	372	373 [M+H] ⁺	++
259	N-(2-Morfolin-4-il-tiazol-4-carbonil)-N'-(5-	417	418	++

Cp.	Nome	Massa	LC/(+)-ESI-MS:	Atividade biológica ¹⁾
	nitro-benzooxazol-2-il)-guanidina		[M+H] ⁺	
260	N-(5-Metil-benzooxazol-2-il)-N'-(2-morfolin-4-il-tiazol-4-carbonil)-guanidina	386	387 [M+H] ⁺	+
261	N-(5-Cloro-benzooxazol-2-il)-N'-(2-morfolin-4-il-tiazol-4-carbonil)-guanidina	406	407 [M+H] ⁺	++
262	N-{2-[1-(4-Ciano-benzil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carbonil}-N'-(4-metil-tiazol-2-il)-guanidina	465	466 [M+H] ⁺	+
263	N-(6-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-N'-{2-[1-(2-trifluorometóxi-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carbonil}-guanidina	591	592 [M+H] ⁺	+++
264	N-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-N'-{2-[1-(2-trifluorometóxi-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carbonil}-guanidina	625	626 [M+H] ⁺	++
265	[4-(5-Trifluorometil-benzotiazol-2-il)-fenil]-amida de ácido 2-morfolin-4-il-tiazol-4-carboxílico	490	491 [M+H] ⁺	
266	(5-Benzotiazol-2-il-piridin-2-il)-amida de ácido 2-morfolin-4-il-tiazol-4-carboxílico	423	424 [M+H] ⁺	
267	(4-Benzotiazol-2-il-2-flúor-fenil)-amida de ácido 2-morfolin-4-il-tiazol-4-carboxílico	440	441 [M+H] ⁺	
268	(4-Benzotiazol-2-il-2-trifluoromet-óxi-fenil)-amida de ácido 2-morfolin-4-il-tiazol-4-carboxílico	506	507 [M+H] ⁺	
269	(5-Benzoil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida de ácido 2-(1-furo[2,3-c]piridin-4-il-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	548	549 [M+H] ⁺	
270	(5-Benzoil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida de ácido 2-[1-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	570	571 [M+H] ⁺	
271	(5-Flúor-benzotiazol-2-il)-amida de ácido 2-[1-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	501	502 [M+H] ⁺	
272	(5-Benzoil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida de ácido 2-[1-(4-ciano-benzil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	546	547 [M+H] ⁺	++
273	(5-Benzoil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida de ácido 2-(1-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il-	565	566 [M+H] ⁺	++

Cp.	Nome	Massa	LC/(+)-ESI-MS:	Atividade biológica ¹⁾
	piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico			
274	(5-Benzoil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida de ácido 2-[1-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	570	571 [M+H] ⁺	+++
275	(5-Benzoil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida de ácido 2-[1-(6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	577	578 [M+H] ⁺	++
276	(5-Etóxi-1H-benzoimidazol-2-il)-amida de ácido 2-[1-(4-ciano-benzil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	486	487 [M+H] ⁺	+
277	(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-amida de ácido 2-[1-(4-ciano-benzil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	476	477 [M+H] ⁺	++
278	(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-amida de ácido 2-[1-(4-ciano-benzil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	510	511 [M+H] ⁺	++

¹⁾ Os dados biológicos referem-se aos resultados obtidos do ensaio de inflamação NF-κB.

["+"] significa 50-80% de inibição, "++" significa 80-90% e "+++" significa 90-100% de inibição].

5 Compostos exemplares da fórmula (Ih) da presente invenção incluem, porém não são limitados a, os seguintes:

Cp.	Nome	Massa	LC/(+)-ESI-MS: [M+H] ⁺	Atividade biológica
279	2-(1-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)piperidin-4-il)-N-(6-(tiofeno-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	575	576	+
280	2-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-N-(6-(tiofeno-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	571	572	+++
281	2-(1-(4,6-dimetóxi-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-il)-N-(6-(tiofeno-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	576	577	+++

Cp.	Nome	Massa	LC/(+)-ESI-MS: [M+H] ⁺	Atividade biológica
282	N-(6-benzoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(1-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxamida	569	570	+++
283	N-(5-acetilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxamida	520	521	+++
284	N-(5-(3-flúor-4-metoxibenzoil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxamida	630	631	+
285	N-(5-(4-hidróxi-3-metoxibenzoil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxamida	628	629	+
286	N-(6-benzoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(1-(tiofen-2-ilsulfonil)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxamida	577	578	++
287	N-(5-benzoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxamida	619	620	+++
288	N-(5-(3-metoxibenzoil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxamida	612	613	+
289	2-(1-(7H-purin-6-il)piperidin-4-il)-N-(6-benzoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	549	550	+++
290	N-(6-benzoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(1-(2,6-dicloropiridin-4-ilcarbamoil)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxamida	619	620	+++
291	N-(6-benzoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(1-(4-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxamida	533	534	+
292	N-(5-benzoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(1-(4,6-dimetóxi-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxamida	570	571	+++
293	N-(6-benzoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxamida	565	566	++

Cp.	Nome	Massa	LC/(+)- ESI-MS: [M+H] ⁺	Atividade biológica
294	N-(6-benzoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(1-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxamida	577	578	++
295	N-(5-benzoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxamida	546	547	++
296	2-(1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperidin-4-il)-N-(5-benzoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	549	550	+++
297	N-(5-benzoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(1-(2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxamida	562	563	+++
298	Metil éster de ácido 4-{4-[4-(5-benzoil-1H-benzoimidazol-2-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico	620	621	+
299	7-(4-(4-(5-Benzoil-1H-benzo[d]imidazol-2-ilcarbamoil)tiazol-2-il)piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de metila	607	608	++

¹⁾ Os dados biológicos referem-se aos resultados obtidos do ensaio de inflamação NF-κB.

["+" significa um EC₅₀ de 30-100 μM, "++" significa um EC₅₀ de 10-30 μM e "+++" significa um EC₅₀ menor do que 10 μM].

5 Compostos exemplares da fórmula (IIIa) da presente invenção incluem, porém não são limitados a, os seguintes:

Cp.	Nome	Massa	LC/(+/-)- ESI-MS: [M+H] ⁺ ([M-H] ⁻)	Atividade biológica ¹⁾
300	2-(Isonicotinamido)-N-(6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	459	460	+
301	2-Cinamamido-N-(6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	484	485	+

Cp.	Nome	Massa	LC/(+/-)-ESI-MS: [M+H] ⁺ ([M-H] ⁻)	Atividade biológica ¹⁾
302	2-(Furan-2-carboxamido)-N-(6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	448	449	+
303	N-(5,6-Dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(furan-2-carboxamido)tiazol-4-carboxamida	381	382	+
304	N-(5,6-Dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(isonicotinamido)tiazol-4-carboxamida	392	393	+
305	2-Cinamamido-N-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	417	418	+
306	2-(2-(2-(Trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de etila	519	518 [M-H] ⁻	+++
307	2-(2-(2-(Trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamido)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de etila	536	535 [M-H] ⁻	++
308	2-(2-clorobenzamido)-N-(6-(feniltio)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	506	505 [M-H] ⁻	+
309	N-(5-benzoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-clorobenzamido)tiazol-4-carboxamida	501	500 [M-H] ⁻	++
310	2-(2-(2-Clorobenzamido)tiazol-4-carboxamido)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de etila	486	485 [M-H] ⁻	+
311	2-(2-clorobenzamido)-N-(6-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	482	481 [M-H] ⁻	++
312	2-(2-clorobenzamido)-N-(4-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	444	443 [M-H] ⁻	++
313	2-(2-clorobenzamido)-N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	428	427 [M-H] ⁻	+++
314	2-(2-clorobenzamido)-N-(6-nitrobenzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-	459	458	++

Cp.	Nome	Massa	LC/(+/-)-ESI-MS: [M+H] ⁺ ([M-H] ⁻)	Atividade biológica ¹⁾
	carboxamida		[M-H] ⁻	
315	2-(2-clorobenzamido)-N-(6-etoxibenzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	458	457 [M-H] ⁻	+
316	2-(2-clorobenzamido)-N-(6-hidroxibenzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	430	429 [M-H] ⁻	++
317	2-(2-clorobenzamido)-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	444	443 [M-H] ⁻	++
318	2-(2-clorobenzamido)-N-(4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	428	427 [M-H] ⁻	+
319	2-(2-clorobenzamido)-N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	432	431 [M-H] ⁻	+++
320	2-(2-clorobenzamido)-N-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	448	447 [M-H] ⁻	+
321	N-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-clorobenzamido)tiazol-4-carboxamida	493	492 [M-H] ⁻	+
322	2-(2-clorobenzamido)-N-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	448	447 [M-H] ⁻	+++
323	2-(2-clorobenzamido)-N-(5,6-dimetilbenzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	442	441 [M-H] ⁻	++
324	2-(2-clorobenzamido)-N-(6-(trifluorometóxi)benzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	498	497 [M-H] ⁻	+++
325	2-(2-clorobenzamido)-N-(6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	492	491 [M-H] ⁻	+
326	N-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(1-(tiofen-2-il)cicloexanocarboxamido)tiazol-4-carboxamida	479	478 [M-H] ⁻	+

Cp.	Nome	Massa	LC/(+/-)- ESI-MS: [M+H] ⁺ ([M-H] ⁻)	Atividade biológica ¹⁾
327	N-(5,6-Dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)- 2-(1-fenilciclopropanocarboxamido)tiazol-4- carboxamida	431	430 [M-H] ⁻	+
328	N-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)- 2-(2,5-dimetiltiofeno-3- carboxamido)tiazol-4-carboxamida	425	424 [M-H] ⁻	+
329	N-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)- 2-(tetraidrofuran-3-carboxamido)tiazol-4- carboxamida	385	386	+
330	N-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)- 2-(5-metil-2-(trifluorometil)furan-3- carboxamido)tiazol-4-carboxamida	463	462 [M-H] ⁻	+
331	N-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)- 2-(2-(dimetilamino)acetamido)tiazol-4- carboxamida	372	373	+
332	N-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)- 2-(5-(morfolinometil)furan-2- carboxamido)tiazol-4-carboxamida	480	479 [M-H] ⁻	+
333	Ácido 2-(2-(2-metoxibenzamido)tiazol-4- carboxamido)benzo[d]tiazol-6-carboxílico	454	453 [M-H] ⁻	+++
334	2-(2-metoxibenzamido)-N-(6-(feniltio)- 1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiazol-4- carboxamida	501	502	++
335	N-(4-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2- ilcarbamoil)tiazol-2-il)tieno[2,3-b]pirazina- 6-carboxamida	449	448 [M-H] ⁻	+++
336	N-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)- 2-(2-morfolinoisonicotinamido)tiazol-4- carboxamida	477	476 [M-H] ⁻	+
337	2-(2-(2-Metoxibenzamido)tiazol-4- carboxamido)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de etila	482	481 [M-H] ⁻	+
338	N-(5-benzoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2- (2-metoxibenzamido)tiazol-4- carboxamida	496	495 [M-H] ⁻	+++
339	2-(2-metoxibenzamido)-N-(6- (trifluorometóxi)benzo[d]tiazol-2-il)tiazol-	494	493	+++

Cp.	Nome	Massa	LC/(+/-)- ESI-MS: [M+H] ⁺ ([M-H] ⁻)	Atividade biológica ¹⁾
	4-carboxamida		[M-H] ⁻	
340	2-(2-metoxibenzamido)-N-(6-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	478	477 [M-H] ⁻	+
341	2-(2-metoxibenzamido)-N-(4-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	440	441	+++
342	2-(2-metoxibenzamido)-N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	424	423 [M-H] ⁻	+
343	2-(2-metoxibenzamido)-N-(6-nitrobenzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	455	454 [M-H] ⁻	+
344	N-(6-etoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-metoxibenzamido)tiazol-4-carboxamida	454	453 [M-H] ⁻	+
345	4-(5,6-Dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-ilcarbamoi)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butila	387	388	+
346	N-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	461	462	+++
347	N-(5-etóxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	491	492	+++
348	N-(6-flúor-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	465	466	+++
349	N-(1-etil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	475	476	+++
350	N-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	492	493	+++
351	N-(5-metil-7-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	531	532	+

Cp.	Nome	Massa	LC/(+/-)- ESI-MS: [M+H] ⁺ ([M-H] ⁻)	Atividade biológica ¹⁾
352	N-(6-benzoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	551	552	+
353	N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	461	462	+++
354	N-(6-hidroxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-metoxibenzamido)tiazol-4-carboxamida	426	425 [M-H] ⁻	+++
355	2-(2-metoxibenzamido)-N-(4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	424	425	+++
356	N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-metoxibenzamido)tiazol-4-carboxamida	428	429	+++
357	N-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-metoxibenzamido)tiazol-4-carboxamida	488	487 [M-H] ⁻	+++
358	N-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-metoxibenzamido)tiazol-4-carboxamida	444	445	+++
359	N-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-metoxibenzamido)tiazol-4-carboxamida	444	445	+++
360	N-(5,6-dimetilbenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-metoxibenzamido)tiazol-4-carboxamida	438	439	+++
361	2-(2-metoxibenzamido)-N-(6-(trifluorometóxi)benzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	494	495	+++
362	2-(2-metoxibenzamido)-N-(6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	488	489	+++
363	Etil éster de ácido 2-([2-(2-trifluorometóxi-benzoilamino)-tiazol-4-carbonil]-amino)-benzotiazol-6-carboxílico	536	537	++
364	N-(6-hidroxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	480	481	++
365	N-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	498	499	++

Cp.	Nome	Massa	LC/(+/-)- ESI-MS: [M+H] ⁺ ([M-H] ⁻)	Atividade biológica ¹⁾
366	N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	482	483	+++
367	N-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	542	543	+++
368	N-(7-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	498	499	+
369	N-(6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	542	541 [M-H] ⁻	++
370	N-(6-nitrobenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	509	510	+
371	N-(5-nitrobenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	509	510	+
372	N-(5-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	494	495	+
373	N-(7-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	494	495	+
374	N-(5-etoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	508	509	+
375	2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)-N-(5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	532	533	+
376	2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)-N-(5-(trifluorometóxi)benzo[d]tiazol-2-il)tiazol-4-carboxamida	548	549	+
377	N-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-(2-(trifluorometóxi)benzamido)tiazol-4-carboxamida	482	481 [M-H] ⁻	+

¹⁾ Os dados biológicos referem-se aos resultados obtidos do ensaio de in-

flamação por NF- κ B.

["+" significa uma EC₅₀ de 30-100 μ M, "++" significa uma EC₅₀ de 10-30 μ M e "+++" significa uma EC₅₀ menor do que 10 μ M].

Ensaio de proteassoma:

5 A atividade quimiotríptica do proteassoma 20S (Immatics, Tübingen) foi determinada utilizando-se uma leitora de placa Tecan Ultra e Suc-LLVT-AMC como substrato (Bachem). Nas cavidades de uma placa de polipropileno de 96 cavidades pretas, 2 μ l do respectivo inibidor dissolvido em DMSO foram misturados com 50 μ l de solução de substrato (25 mM de HEPES, pH 7,5 a 20°C, 0,5 mM de EDTA e Suc-LLVT-AMC (na concentração
10 apropriada) e a reação foi iniciada adicionando-se 150 μ l de solução de proteassoma (1,3 μ g/ml de proteassoma 20S em 25 mM de HEPES, pH 7,5 a 20°C, 0,5 mM de EDTA, 0,033% (peso/v) de SDS). A hidrólise do substrato foi seguida por espectroscopia por fluorescência (comprimento de onda de
15 excitação: 360 nm; comprimento de onda de emissão: 465 nm) durante 20 min a 30°C e as velocidades iniciais foram calculadas e expressas como mudança em unidades de fluorescência relativa (RFU) por segundo.

Para determinar os valores de IC₅₀ (concentração inibidora requerida para 50% de inibição) pelo menos quatro concentrações inibidoras
20 diferentes foram aplicadas. Cada ponto de dados foi registrado em triplicatas. As curvas foram ajustadas com o programa adequado a.

Ensaio de Proliferação de Linfócito T:

Inibição de monócitos sangüíneos periféricos estimulados (PBMC).

25 PBMCs foram isolados do sangue de voluntários sadios com a ajuda de tubos Histopaque®-1077 de Sistema ACCUSPIN®, lavados e res-suspensos com 10⁶ células/ml em meio Eagles modificado de Dulbecco, contendo 10% de soro de bezerro fetal e 2 mM de glutamina. As células foram estimuladas com 2 μ g/ml de fitoemoaglutinina na presença de composto
30 teste ou veículo absoluto durante 72 h. 4 h antes do fim do período de incubação, 5-bromo-2'-desoxiurridina (BrdU) foi adicionado para rotular a proliferação das células. Após a incubação, as células foram separadas por centri-

fugação e o sobrenadante da cultura removido. BrdU incorporado foi quantificado com a ajuda de um ensaio imunossorvente ligado à enzima. Para a determinação dos valores de IC_{50} (concentração inibidora requerida para 50% de inibição) pelo menos quatro concentrações inibidoras diferentes foram aplicadas. Cada ponto de dados foi registrado em triplicatas. As curvas foram ajustadas com o programa adequado a.

Com base nos resultados obtidos no ensaio de proliferação de linfócito T, os compostos da presente invenção são adequados para tratar doenças inflamatórias ou doenças associadas com células T.

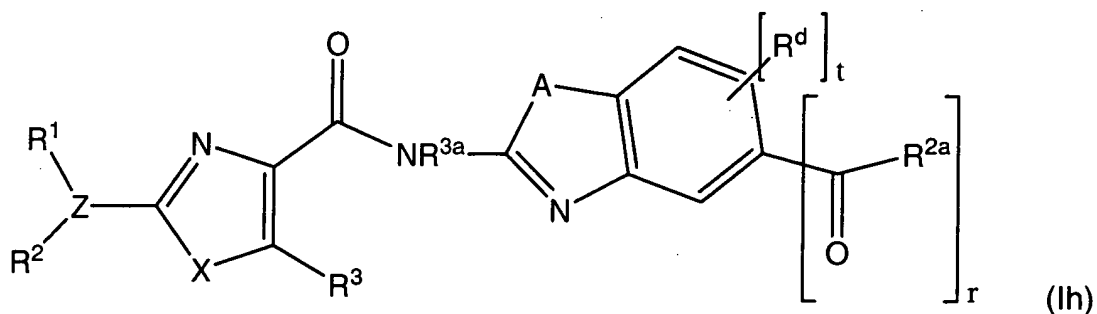
10 Inibição de inflamação induzida por NF- κ B:

Para determinar a atividade antiinflamatória dos compostos, o Ensaio Instantâneo PRINCESS® NINA de Cell Culture Service GmbH foi utilizado. Este ensaio é baseado nas células repórter A549-NF- κ B-SEAP recombinantes pré-semeadas em placas de base plana de 96 cavidades. Quando o gene repórter transfectado para SEAP (fosfatase alcalina embrionária secretada) está sob controle transcricional de um elemento responsivo a NF- κ B-, a expressão deste repórter é ativada em estimulação com TNF- α . Secreção de SEAP no sobrenadante da cultura pode ser detectada pelo substrato quimioluminescente CSPD®. Compostos testes que inibem a ativação de NF- κ B mostram atividade de SEAP reduzida e leitura de luminescência reduzida.

Após 18 h de reativação em 37°C, 5% de CO₂ e 90% de umidade relativa, as células foram incubadas com 0,01 até 100 μ M de composto teste durante 4,5 h antes da estimulação com 2 ng/ml de TNF- α . Após estimulação com TNF- α durante 22 h fosfatases endógenas foram inativadas e substrato CSPD® foi suprido durante 40 min. Atividade de SEAP em seguida foi quantificada avaliando-se a luminescência como unidades de luz relativa (RLU) utilizando-se uma leitora Tecan Ultra. Cada ponto de dados foi registrado em quadruplicatas e valores de EC50 foram calculados por meio de função de ajuste e do *Microsoft Excel Solver*.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula geral (Ih) ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes com um ácido ou uma base, ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis ou um estereoisômero destes,



5 em que

A é $\text{NR}^{2'}$, S ou O;

t é 0 a 4;

r é 0, ou 1;

R^{2a} é independentemente H, OH, SH, NH_2 , alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, alcóxi, alquilamino, hidroxialquilamino, halogênio, arila, ou heteroarila;

10

R^{3a} é H, OH, SH, NH_2 , $-\text{C}(\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_p\text{arila}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}=\text{CR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, alcóxi, alquilamino, hidroxialquilamino, halogênio, arila, ou heteroarila;

15

R^d é H, halogênio, alquila, $-\text{C}(\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_p\text{arila}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}=\text{CR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila ou arila;

20

R^1 é $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{R}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, ou $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{7b}$;

R^2 é H, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, ou heteroarila,

ou R^1 e R^2 juntamente com o átomo de N ou o átomo de C ao qual eles estão ligados formam um sistema de anel monocíclico ou policíclico saturado ou pelo menos parcialmente insaturado de 3 a 8

25

- membros, em que pelo menos um ou mais dos átomos de carbono no anel é um heteroátomo selecionado de O, N, e S e o anel pode ser substituído por um ou mais R⁹;
- 5 R³ é H, -C(O)NR^aR^b, halogênio, alquila, haloalquila, arila, heteroarila, OH, SH, NR^{4'}OR^{5'}, NH₂, hidroxialquilamino, alquilamino, alcóxi, cicloalquila, hetero-cicloalquila, hidroxialquila, ou haloalquilóxi;
- 10 R^a é H, halogênio, alquila, -C(NR⁷)NR^{7'}R⁸, -(CH₂)_parila, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, arila, -C(O)NR⁷R⁸, -N=CR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, ou heteroarila;
- 15 R^b independentemente representa H, -CN, -OH, -SH, -CO₂R^{4'}, -C(O)R^{4'}, -SO₂NR^{4'}, -NR^{4'}R^{5'}, -C(O)NR⁷R⁸, -SO₂-alquila, -SO₂R^{4'}, SO₃R^{4'}, -N=CR^{4'}R^{5'}, -NR^{4'}C(O)R^{4''}, -NR^{4'}-CO-haloalquila, -NO₂, -NR^{4'}-SO₂-haloalquila, -NR^{4'}-SO₂-alquila, -NR^{4'}-CO-alquila, -NR^{4'}(CH₂)_pheteroarila, alquila, cicloalquila, alquilamino, alcóxi, alquiltio, halogênio, haloalquila, haloalquilóxi, -O(CH₂)_p[O(CH₂)_p]_qOCH₃, -C(NR^{4''})NR^{4'}benzimidazolila, -C(NR^{4''})NR^{4'}-benztiazolila, -C(NR^{4''})NR^{4'}benzoxazolila, hidroxialquila, hidróxi-cicloalquila, hidroxialquilamino, heterocicloalquila, arila ou heteroarila;
- 20 R^{4'}, R^{4''}, R^{5'} independentemente são H, halogênio, alquila, -C(NR⁷)NR^{7'}R⁸, -(CH₂)_parila, haloalquila, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -N=CR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, cicloalquila, heterocicloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
- 25 R⁷, R^{7'}, R⁸ independentemente são H, halogênio, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila de arilamino, ou arila;
- 30 R^{7a} é cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, heteroarila, ou arila;
- R^{7b} é H, halogênio, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, heteroarila, ou arila;

- X é $\text{NR}^{2'}$, O, ou S;
- Z é N ou $\text{CR}^{2'}$;
- $\text{R}^{2'}$ é H, alquila, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, cicloalquila, heterocicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
- 5 p é 1 a 6;
- q é 1 a 6;
- R^9 independentemente representa H, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, alcóxi, alquiltio, $-\text{CO}_2\text{R}^{4'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{4a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{4'}$, $-\text{NR}^{4'}\text{R}^{5'}$, $-\text{SO}_2$ -alquila, $-\text{SO}_2\text{R}^{4'}$, $\text{SO}_3\text{R}^{4'}$, $-\text{N}=\text{CR}^{4'}\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^{4'}\text{C}(\text{O})\text{R}^{4''}$, $-\text{NR}^{4'}\text{-CO-haloalquila}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{4'}\text{-SO}_2\text{-haloalquila}$, $-\text{NR}^{4'}\text{-SO}_2\text{-alquila}$, $-\text{NR}^{4'}\text{-CO-alquila}$, $-\text{NR}^{4'}(\text{CH}_2)_p\text{heteroarila}$, alquila, hidroxialquila, cicloalquila, halogênio, haloalquila, alquilamino, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p[\text{O}(\text{CH}_2)_p]_q\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{NR}^{4''})\text{NR}^{4'}\text{benzimidazolila}$, $-\text{C}(\text{NR}^{4''})\text{NR}^{4'}\text{-benztiazolila}$, $-\text{C}(\text{NR}^{4''})\text{NR}^{4'}\text{benzoxazolila}$, hidroxicicloalquila, hidróxi-alquilamino, haloalquilóxi, heterocicloalquila, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{COR}^8$, arila, ou heteroarila;
- 10 R^{4a} é H, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquila}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alquenila}$, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, $-\text{C}(\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_p\text{arila}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}=\text{CR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, halogênio, heteroarila, ou arila;
- 15 20

em que

- um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquila}$, se não estabelecido de outra maneira, denota um $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquila}$ linear ou ramificada, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais substituintes de R' ;
- 25

- R' é independentemente H, $-\text{CO}_2\text{R}''$, $-\text{CONHR}''$, $-\text{CR}''\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{NR}''$, $-\text{NR}''\text{-CO-haloalquila}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}''\text{-SO}_2\text{-haloalquila}$, $-\text{NR}''\text{-SO}_2\text{-alquila}$, $-\text{SO}_2\text{-alquila}$, $-\text{NR}''\text{-CO-alquila}$, $-\text{CN}$, alquila, cicloalquila, alquilamino, alcóxi, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, alquiltio, hidroxialquila, hidroxialquilamino, halogênio, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;
- 30

R'' é independentemente H, haloalquila, hidroxialquila, alquila, cicloalquila, arila, ou heteroarila;

um grupo C_2-C_6 -alquenila, se não estabelecido de outra maneira, denota um C_2-C_6 -alquenila linear ou ramificada, que pode opcionalmente ser substituído por um ou mais substituintes de R' ;

um grupo alquila, se não estabelecido de outra maneira, denota
 5 um grupo C_1-C_6 -alquila linear ou ramificada, um C_2-C_6 -alquenila linear ou ramificada ou um C_2-C_6 -alquinila linear ou ramificada, que podem ser substituídos por um ou mais substituintes de R' ; R' sendo definido como acima;

um grupo cicloalquila denota um sistema de anel não-aromático contendo três a oito átomos de carbono, em que um ou mais dos átomos de
 10 carbono no anel podem ser substituídos por um ou mais substituintes de R' ; R' sendo definido como acima;

um grupo heterocicloalquila denota um sistema de anel não-aromático contendo dois a dez átomos de carbono e pelo menos um hetero-átomo selecionado de O, N, e S, em que um ou mais dos átomos de carbono
 15 no anel podem ser substituídos por R' sendo como definido acima;

um grupo alcóxi denota um grupo O-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo alquiltio denota um grupo S-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

20 um grupo haloalquila denota um grupo alquila que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo hidroxialquila denota um grupo HO-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

25 um grupo haloalquilóxi denota um grupo alcóxi que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo hidroxialquilamino denota um grupo $(HO\text{-}alquil)_2\text{-N-}$ ou grupo HO-alquil-NH-, o grupo alquila sendo como definido acima;

30 um grupo alquilamino denota um grupo HN-alquila ou N-dialquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

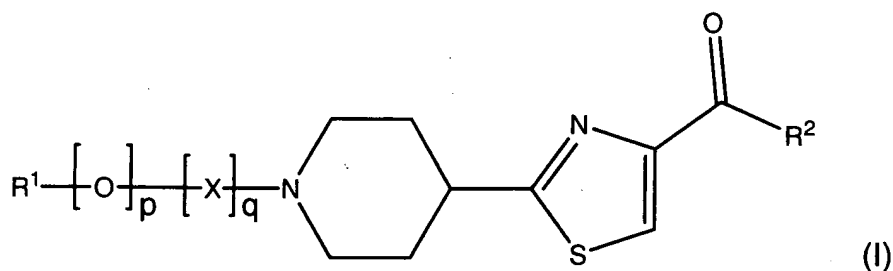
um grupo halogênio é flúor, cloro, bromo, ou iodo;

um grupo arila denota um grupo aromático tendo cinco a quinze átomos de carbono, que podem ser substituídos por um ou mais substituintes de R', onde R' é como definido acima;

um grupo arilamino denota um grupo HN-arila ou N-diarila, o grupo arila sendo como definido acima;

um grupo heteroarila denota um grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 membros que contém pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N, e S, em que o grupo heterocíclico pode ser fundido a outro anel e o grupo heterocíclico ou o anel fundido podem ambos ser substituídos independentemente por um ou mais substituintes de R', em que R' é como definido acima;

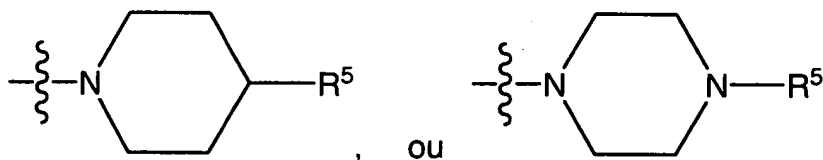
com a condição de que os seguintes compostos sejam excluídos



em que

R¹ independentemente representa hidrogênio, alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, arilalquila ou arilalquila substituída;

R² independentemente representa -NR³R⁴,



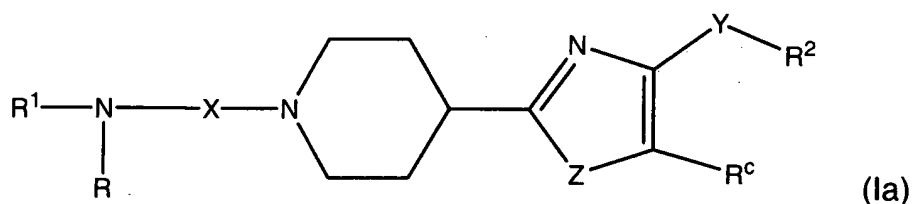
R³ independentemente representa alquila, cicloalquila, alcóxi, alquilamina, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila ou heteroarila;

R⁴ independentemente representa alquila, cicloalquila, alcóxi, alquilamina, alquiltio, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila ou heteroarila;

R⁵ independentemente representa H, COR⁶, CO₂R⁶, SOR⁶, SO₂R⁶,

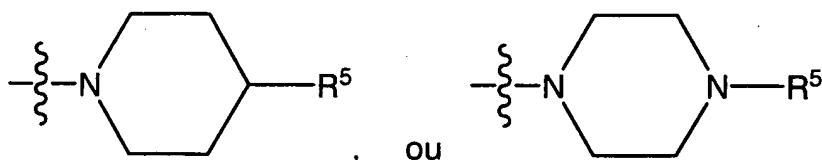
		SO_3R^6 , alquila, cicloalquila, alcóxi, $-\text{NH}_2$, alquilamina, $-\text{NR}^7\text{COR}^6$, halogênio, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, alquiltio, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila ou heteroarila;
5	R^6	independentemente representa H, alquila, cicloalquila, $-\text{NH}_2$, alquilamina, arila ou heteroarila;
	R^7	independentemente representa H, alquila, cicloalquila, alcóxi, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, alquiltio, hidroxialquila, arila, ou heteroarila;
		pé 0, ou 1;
	q	é 0, ou 1;
10	X	é CO ou SO_2 .

2. Composto da fórmula geral (Ia) ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes com um ácido ou uma base, ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis ou um estereoisômero destes,



15	R	é independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;
	R^1	é independentemente alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;
	X	é CO, CS ou SO_2 ;
20	Y	é CO, CS ou SO_2 ;
	Z	é $\text{NR}^{2'}$, S, ou O;
	$\text{R}^{2'}$	é H, alquila, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
25	R^e	é independentemente H, OH, SH, NROR^1 , NH_2 , alquilamino, hidroxialquilamino, halogênio, CONR^dR^e , alcóxi, alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;
	R^d	é H, halogênio, alquila, $-\text{C}(\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_p$ arila, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}=\text{CR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, cicloalquila,

- haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila ou arila;
- 5 R^7, R^7 independentemente representam H, alquila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila ou arila;
- R^8 é H, NH_2 , alquila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila ou arila;
- 10 R^e independentemente representa H, -CN, -OH, -SH, $-CO_2R^{4'}$, $-C(O)R^{4'}$, $-SO_2NR^{4'}$, $-NR^{4'}R^{5'}$, $-C(O)NR^7R^8$, $-SO_2$ -alquila, $-SO_2R^{4'}$, $SO_3R^{4'}$, $-N=CR^{4'}R^{5'}$, $-NR^{4'}C(O)R^{4''}$, $-NR^{4'}-CO$ -haloalquila, $-NO_2$, $-NR^{4'}-SO_2$ -haloalquila, $-NR^{4'}-SO_2$ -alquila, $-NR^{4'}-CO$ -alquila, $-NR^{4'}(CH_2)_p$ heteroarila, alquila, hidroxialquila, cicloalquila, alquilamino, aril hidroxialquilamino, alcóxi, alquiltio, $-O(CH_2)_p[O(CH_2)_p]_qOCH_3$, $-C(NR^{4''})NR^{4'}$ benzimidazolila,
- 15 $-C(NR^{4''})NR^{4'}$ benztiazolila, $-C(NR^{4''})NR^{4'}$ benz-oxazolila, ou heteroarila;
- $R^{4'}$, $R^{4''}$, $R^{5'}$ independentemente representam H, alquila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, $-C(NR^7)NR^7R^8$, $-(CH_2)_p$ arila, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$,
- 20 $-N=CR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, halogênio, heteroarila, ou arila
- p é 1 a 6;
- q é 1 a 6;
- R^2 é independentemente



- 25 R^5 é independentemente H, COR^6 , CO_2R^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , SO_3R^6 , alquila, cicloalquila, alcóxi, $-NH_2$, alquilamina, $-NR^7COR^6$, halogênio, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila ou heteroarila;
- R^6 é independentemente H, alquila, cicloalquila, amino, haloalquila,

hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, arila ou heteroarila;

em que

- um grupo alquila, se não estabelecido de outra maneira, denota
 5 um grupo C₁-C₆-alquila linear ou ramificada, um C₂-C₆-alquenila linear ou ramificada ou um C₂-C₆-alquinila linear ou ramificada, que podem ser substituídos por um ou mais substituintes de R', R', sendo definido como acima.

- R' é independentemente H, -CO₂R", -CONHR", -CR"O, -SO₂NR",
 -NR"-CO-haloalquila, -NO₂, -NR"-SO₂-haloalquila, -NR"-SO₂-alquila, -SO₂-
 10 alquila, -NR"-CO-alquila, -CN, alquila, cicloalquila, alquilamino, alcóxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquila, hidroxialquilamino, halogênio, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;

R" é independentemente H, haloalquila, hidroxialquila, alquila, cicloalquila, arila, ou heteroarila;

- 15 um grupo cicloalquila denota um sistema de anel não-aromático contendo três a oito átomos de carbono, em que um ou mais dos átomos de carbono no anel podem ser substituídos por um grupo E, E sendo O, S, SO, SO₂, N, ou NR", R" sendo como definido acima;

- um grupo alcóxi denota um grupo O-alquila, o grupo alquila sendo
 20 do como definido acima;

um grupo alquiltio denota um grupo S-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

- um grupo haloalquila denota um grupo alquila que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alquila sendo como definido
 25 acima;

um grupo hidroxialquila denota um grupo HO-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

- um grupo haloalquilóxi denota um grupo alcóxi que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alquila sendo como definido
 30 acima;

um grupo hidroxialquilamino denota um grupo (HO-alquil)₂-N- ou grupo HO-alquil-NH-, o grupo alquila sendo como definido acima;

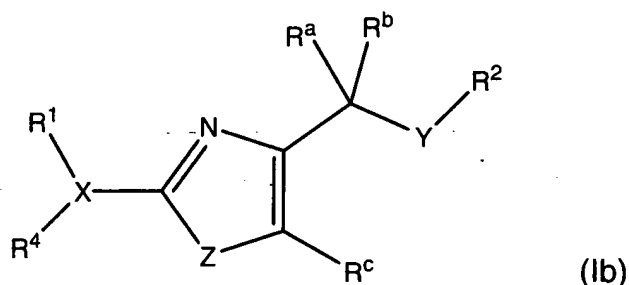
um grupo alquilamino denota um grupo HN-alquila ou N-dialquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo halogênio é flúor, cloro, bromo, ou iodo;

um grupo arila denota um grupo aromático tendo cinco a quinze átomos de carbono, que podem ser substituídos por um ou mais substituintes de R', onde R' é como definido acima;

um grupo heteroarila denota um grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 membros que contém pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N, e S, em que o grupo heterocíclico pode ser fundido a outro anel e o grupo heterocíclico ou o anel fundido podem ambos ser substituídos independentemente por um ou mais substituintes de R', em que R' é como definido acima.

3. Composto da fórmula geral (Ib) ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes com um ácido ou uma base, ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis ou um estereoisômero destes,



em que

R¹ é -C(O)R⁷, -C(O)CHR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)OR⁷, -R⁷C(O)R⁸, ou -C(S)R⁷;

R⁹ independentemente representa H, -CN, -OH, -SH, -CO₂R^{4'},
 -C(O)R^{4'}, -SO₂NR^{4'}, -NR^{4'}R^{5'}, -C(O)NR⁷R⁸, -SO₂-alquila, -SO₂R^{4'},
 SO₃R^{4'}, -N=CR^{4'}R^{5'}, -NR^{4'}C(O)R^{4''}, -NR^{4'}-CO-haloalquila, -NO₂,
 -NR^{4'}-SO₂-haloalquila, -NR^{4'}-SO₂-alquila, -NR^{4'}-CO-alquila,
 -NR^{4'}(CH₂)_pheteroarila, heteroarila, hidroxialquila, cicloalquila, alquilamino, aril hidroxialquilamino, alcóxi, alquiltio,
 -O(CH₂)_p[O(CH₂)_p]_qOCH₃, -C(NR^{4''})NR^{4'}benzimidazolila,
 -C(NR^{4''})NR^{4'}benztiazolila, -C(NR^{4''})NR^{4'}benzoxazolila,
 -(CH₂)_pNR⁷COR⁸, ou alquila

- R^4 é H, alquila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
- ou R^1 e R^4 juntamente com o X ao qual eles estão ligados formam um sistema de anel monocíclico ou policíclico saturado ou pelo menos parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, em que pelo menos um átomo de anel é um heteroátomo selecionado de O, N, e S, e o anel opcionalmente tem um ou mais substituintes de R^9 ;
- 5 X é N, ou $CR^{2'}$;
- Y é CO, CS ou SO_2 ;
- 10 Z é $NR^{2''}$, S, ou O;
- $R^{2''}$ é H, alquila, $-C(O)NR^7$, $-C(O)R^e$, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
- $R^{2'}$ é H, alquila, $-C(O)NR^{4'}$, $-C(O)R^{4'}$, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidróxi-alquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
- 15 $R^{4'}$, $R^{4''}$, $R^{5'}$ independentemente representam H, alquila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, $-C(NR^7)NR^7R^8$, $-(CH_2)_p$ arila, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-N=CR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, halogênio, heteroarila, ou arila;
- p é 1 a 6;
- 20 q é 1 a 6;
- R^a é independentemente H, OH, SH, NH_2 , alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, alcóxi, alquilamino, hidroxialquilamino, halogênio, arila, ou heteroarila;
- R^b é independentemente H, OH, SH, NH_2 , alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, alcóxi, alquilamino, hidroxialquilamino, halogênio, arila, ou heteroarila;
- 25 R^c é independentemente H, OH, SH, $NR^{4'}OR^{5'}$, NH_2 , alquilamino, hidroxialquilamino, halogênio, $CONR^dR^e$, alcóxi, alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;
- 30 R^d é H, halogênio, alquila, $-C(NR^7)NR^7R^8$, $-(CH_2)_p$ arila, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-N=CR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, cicloalquila,

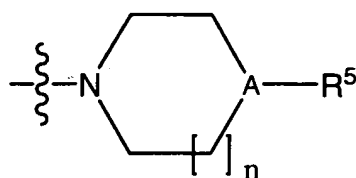
haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila ou arila;

$R^7, R^{7'}$ independentemente representam H, alquila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila ou arila;

R^8 é H, NH_2 , alquila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila ou arila;

R^e independentemente representa H, -CN, -OH, -SH, $-CO_2R^{4'}$, $-C(O)R^{4'}$, $-SO_2NR^{4'}$, $-NR^{4'}R^{5'}$, $-C(O)NR^7R^8$, $-SO_2$ -alquila, $-SO_2R^{4'}$, $SO_3R^{4'}$, $-N=CR^{4'}R^{5'}$, $-NR^{4'}C(O)R^{4''}$, $-NR^{4'}-CO$ -haloalquila, $-NO_2$, $-NR^{4'}-SO_2$ -haloalquila, $-NR^{4'}-SO_2$ -alquila, $-NR^{4'}-CO$ -alquila, $-NR^{4'}(CH_2)_p$ heteroarila, alquila, hidroxialquila, cicloalquila, alquilamino, hidróxi-alquilamino, alcóxi, alquiltio, $-O(CH_2)_p[O(CH_2)_p]_qOCH_3$, $-C(NR^{4''})NR^{4'}$ benz-imidazolila, $-C(NR^{4''})NR^{4'}$ -benztiazolila, $-C(NR^{4''})NR^{4'}$ benzoxazolila, arila ou heteroarila;

R^2 é independentemente



A é N, O, ou $CR^{2'}$;

R^5 é independentemente H, SOR^7 , SO_2R^7 , SO_3R^7 , $-C(O)R^7$, $-C(O)CHR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)OR^7$, $-R^7C(O)R^8$, $-C(S)R^7$, $-C(NR^7)NR^7R^8$, $-(CH_2)_p$ arila, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-N=CR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^7$, alquila, cicloalquila, alcóxi, $-NH_2$, alquilamino, hidroxialquilamino, halogênio, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila ou heteroarila;

n é 0 a 2;

em que

um grupo alquila, se não estabelecido de outra maneira, denota um grupo C_1 - C_6 -alquila linear ou ramificada, um C_2 - C_6 -alquenila linear ou

ramificada ou um C₂-C₆-alquinila linear ou ramificada, que podem ser substituídos por um ou mais substituintes de R'; R' sendo definido como acima;

R' é independentemente H, -CO₂R", -CONHR", -CR"O, -SO₂NR", -NR"-CO-haloalquila, -NO₂, -NR"-SO₂-haloalquila, -NR"-SO₂-alquila, -SO₂-alquila, -NR"-CO-alquila, -CN, alquila, cicloalquila, alquilamino, alcóxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquila, hidroxialquilamino, halogênio, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;

R" é independentemente H, haloalquila, hidroxialquila, alquila, cicloalquila, arila, ou heteroarila;

um grupo cicloalquila denota um sistema de anel não-aromático contendo três a oito átomos de carbono, em que um ou mais dos átomos de carbono no anel podem ser substituídos por um grupo E, E sendo O, S, SO, SO₂, N, ou NR", R" sendo como definido acima;

um grupo alcóxi denota um grupo O-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo alquiltio denota um grupo S-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo haloalquila denota um grupo alquila que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo hidroxialquila denota um grupo HO-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo haloalquilóxi denota um grupo alcóxi que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo hidroxialquilamino denota um grupo (HO-alquil)₂-N- ou grupo HO-alquil-NH-, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo alquilamino denota um grupo HN-alquila ou N-dialquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

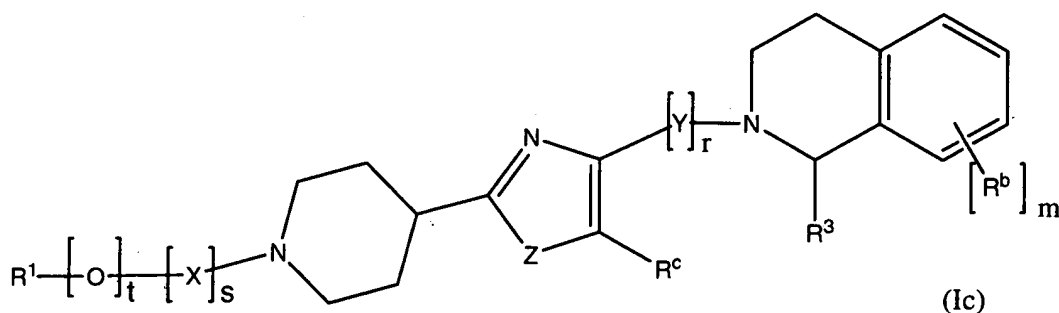
um grupo halogênio é flúor, cloro, bromo, ou iodo;

um grupo arila denota um grupo aromático tendo cinco a quinze átomos de carbono, que podem ser substituídos por um ou mais substituintes

tes de R', onde R' é como definido acima;

um grupo heteroarila denota um grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 membros que contém pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N, e S, em que o grupo heterocíclico pode ser fundido a outro anel e o grupo heterocíclico ou o anel fundido podem ambos ser substituídos independentemente por um ou mais substituintes de R', em que R' é como definido acima.

4. Composto da fórmula geral (Ic) ou sais farmacologicamente aceitáveis destes com um ácido ou uma base, ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis ou um estereoisômero destes,



em que

- R' independentemente representa H, alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, halo-alquilóxi, arila, ou heteroarila;
- X é CO, CS ou SO₂;
- 15 Y é CO, CS ou SO₂;
- Z é NR^{2''}, S, ou O;
- R^{2''} é H, alquila, -C(O)NR⁷, -C(O)R^e, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila, ou arila;
- 20 R^{4'}, R^{4''}, R^{5'} independentemente representam H, alquila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, -C(NR⁷)NR⁷R⁸, -(CH₂)_parila, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -N=CR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, halogênio, heteroarila, ou arila;
- p é 1 a 6;
- q é 1 a 6;
- 25 m é 0 a 4;
- r é 0, ou 1;

	t	é 0, ou 1;
	s	é 0, ou 1;
	R ^b	é independentemente H, OH, SH, NR ^{4'} OR ^{5'} , NH ₂ , alquilamino, hidroxialquilamino, halogênio, CONR ^d R ^e , alcóxi, alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;
5		
	R ^c	é independentemente H, OH, SH, NR ^{4'} OR ^{5'} , NH ₂ , alquilamino, hidroxialquilamino, halogênio, CONR ^d R ^e , alcóxi, alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;
10		
	R ^d	é H, halogênio, alquila, -C(NR ⁷)NR ^{7'} R ⁸ , -(CH ₂) _p arila, -(CH ₂) _p NR ⁷ R ⁸ , -C(O)NR ⁷ R ⁸ , -N=CR ⁷ R ⁸ , -NR ⁷ C(O)R ⁸ , cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila ou arila;
15	R ⁷ , R ^{7'}	independentemente representam H, alquila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila ou arila;
	R ⁸	é H, NH ₂ , alquila, cicloalquila, haloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilamino, alquilamino, heteroarila ou arila;
20	R ^e	independentemente representa H, -CN, -OH, -SH, -CO ₂ R ^{4'} , -C(O)R ^{4'} , -SO ₂ NR ^{4'} , -NR ^{4'} R ^{5'} , -C(O)NR ⁷ R ⁸ , -SO ₂ -alquila, -SO ₂ R ^{4'} , SO ₃ R ^{4'} , -N=CR ^{4'} R ^{5'} , -NR ^{4'} C(O)R ^{4''} , -NR ^{4'} -CO-haloalquila, -NO ₂ , -NR ^{4'} -SO ₂ -haloalquila, -NR ^{4'} -SO ₂ -alquila, -NR ^{4'} -CO-alquila, -NR ^{4'} (CH ₂) _p heteroarila, alquila, hidroxialquila, cicloalquila, alquilamino, hidroxialquil-amino, alcóxi, alquiltio, -O(CH ₂) _p [O(CH ₂) _p] _q OCH ₃ , -C(NR ^{4''})NR ^{4'} benzimidazolila, -C(NR ^{4''})NR ^{4'} benztiazolila, -C(NR ^{4''})NR ^{4'} benz-oxazolila, arila ou heteroarila;
25		
	R ³	é independentemente H, OH, SH, NR ^{4'} OR ^{5'} , NH ₂ , hidroxialquilamino, alquilamino, halogênio, CONR ^d R ^e , alcóxi, alquila, cicloalquila, hidroxialquila, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;
30		

em que

um grupo alquila, se não estabelecido de outra maneira, denota um grupo C₁-C₆-alquila linear ou ramificada, um C₂-C₆-alquenila linear ou ramificada ou um C₂-C₆-alquinila linear ou ramificada, que podem ser substituídos por um ou mais substituintes de R'; R' sendo definido como acima;

R' é independentemente H, -CO₂R", -CONHR", -CR"O, -SO₂NR", -NR"-CO-haloalquila, -NO₂, -NR"-SO₂-haloalquila, -NR"-SO₂-alquila, -SO₂-alquila, -NR"-CO-alquila, -CN, alquila, cicloalquila, alquilamino, alcóxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquila, hidroxialquilamino, halogênio, haloalquila, haloalquilóxi, arila, ou heteroarila;

R" é independentemente H, haloalquila, hidroxialquila, alquila, cicloalquila, arila, ou heteroarila;

um grupo cicloalquila denota um sistema de anel não-aromático contendo três a oito átomos de carbono, em que um ou mais dos átomos de carbono no anel podem ser substituídos por um grupo E, E sendo O, S, SO, SO₂, N, ou NR", R" sendo como definido acima;

um grupo alcóxi denota um grupo O-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo alquiltio denota um grupo S-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo haloalquila denota um grupo alquila que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo hidroxialquila denota um grupo HO-alquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo haloalquilóxi denota um grupo alcóxi que é substituído por um a cinco átomos de halogênio, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo hidroxialquilamino denota um grupo (HO-alquil)₂-N- ou grupo HO-alquil-NH-, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo alquilamino denota um grupo HN-alquila ou N-dialquila, o grupo alquila sendo como definido acima;

um grupo halogênio é flúor, cloro, bromo, ou iodo;

um grupo arila denota um grupo aromático tendo cinco a quinze átomos de carbono, que podem ser substituídos por um ou mais substituintes de R', onde R' é como definido acima;

5 um grupo heteroarila denota um grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 membros que contém pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N, e S, em que o grupo heterocíclico pode ser fundido a outro anel e o grupo heterocíclico ou o anel fundido podem ambos ser substituídos independentemente por um ou mais substituintes de R', em que R' é como definido
10 acima.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, para o uso como um medicamento.

6. Composição contendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, e um diluente ou veículo farmaceuticamente
15 aceitável.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou a composição de acordo com a reivindicação 6 para o tratamento ou prevenção de uma doença caracterizada por hiperproliferação de células.

8. Composto de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4,
20 ou a composição de acordo com a reivindicação 6 para o tratamento ou prevenção de uma doença resultando de isquemia e/ou dano de reperfusão de órgãos e/ou de partes do corpo selecionadas do grupo compreendendo coração, cérebro, membro periférico, rim, fígado, baço e pulmão, e/ou na qual a disfunção endotelial é associada com doenças selecionadas de um grupo
25 compreendendo infartos tais como infarto miocárdico e isquemia de membro crítica, e/ou na qual a disfunção endotelial é associada com doenças selecionadas do grupo compreendendo doenças isquêmicas, infarto miocárdico e doenças isquêmicas de órgãos.

9. Composto de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4,
30 ou a composição de acordo com a reivindicação 6 para o tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios neurológicos selecionados do grupo compreendendo mal de Alzheimer, mal de Parkinson, Doença de Creutzfeld-

Jacob, Demência por Corpo de Lewy, esclerose lateral amiotrófica, acidente vascular cerebral, epilepsia, esclerose múltipla, miastenia grave, Doença de Huntington, Síndrome de Down, surdez nervosa, e doença de Meniere.

10. Composto ou composição de acordo com a reivindicação 7, em que a doença é selecionada do grupo consistindo em psoríase, dermatite atópica, alopecia em áreas, alopecia total, alopecia subtotal, alopecia universal, alopecia difusa, lúpus eritematoso da pele, líquen plano, dermatomiosite da pele, eczema atópico, morféia, esclerodermia, psoríase vulgar, psoríase *capitis*, psoríase em gota, psoríase inversa, alopecia em áreas tipo ofíase, alopecia androgenética, eczema de contato alérgico, eczema de contato irritativo, eczema de contato, pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, pênfigo vegetante, penfigóide de mucosa cicatrizante, penfigóide bolhosa, penfigóide mucosa, dermatite, dermatite herpetiforme (doença de Duhring), urticária, necrobiose lipoídica, eritema nodoso, líquen vidal, prurigo simples, prurigo nodular, prurigo agudo, dermatose por IgA linear, dermatoses leves polimórficas, eritema solar, líquen escleroso e atrófico, exantema da pele, exantema por fármaco, púrpura crônica progressiva, eczema diidrótico, Eczema, exantema por fármaco fixo, reação da pele fotoalérgica, líquen simples *erionale*, dermatite e "Doença de Enxerto versus Hospedeiro", acne, rosácea, cicatrização, quelóides, vitiligo, ceratoses actínicas, hiperkeratoses tipo hiperkeratose epidermolítica, Hiperkeratose Lenticular Persistente, ceratose pilosa e Ictioses.

11. Composto ou composição de acordo com a reivindicação 7, em que a doença é selecionada do grupo consistindo em tumores sólidos ou hematológicos.

12. Composto ou composição de acordo com a reivindicação 11, em que a doença é selecionada do grupo consistindo em câncer de próstata, melanoma, câncer de ovário e mieloma múltiplo.

13. Composto de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4, ou a composição de acordo com a reivindicação 6 para o tratamento ou prevenção de uma doença auto-imune ou uma doença inflamatória.

14. Composto ou composição de acordo com a reivindicação 13, em que a doença é artrite reumatóide, esclerose múltipla, doença do intesti-

no inflamatória, doenças da pele inflamatórias ou lúpus eritematoso.

15. Composto de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4, ou a composição de acordo com a reivindicação 6 para o tratamento ou prevenção de acidente vascular cerebral, dano de reperfusão e mal de Alzheimer.

16. Composto de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4, ou a composição de acordo com a reivindicação 6 para o tratamento ou prevenção de uma doença viral.

17. Composto ou composição de acordo com a reivindicação 16, em que a doença viral é hepatite B, hepatite C, infecções por vírus *influenza*, AIDS (infecções por HIV) e infecções por vírus papiloma humano.

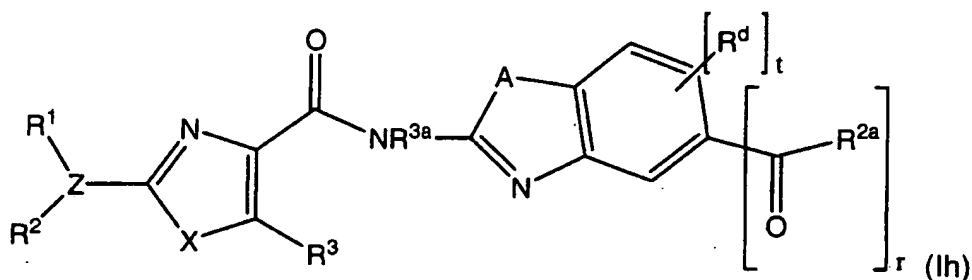
18. Composto de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4, ou a composição de acordo com a reivindicação 6 para o tratamento ou prevenção de arteriosclerose.

19. Composto de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4, ou a composição de acordo com a reivindicação 6 para o tratamento ou prevenção de osteoporose.

RESUMO

Patente de Invenção: "INIBIDORES DE NF-KAPAB HETEROCÍCLICOS".

A presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral (Ih) ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes com um ácido ou uma base, ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis ou um estereoisômero destes,



em que

A é NR^{2'}, S ou O;

R^{3a} é H, OH, SH, NH₂, -C(NR⁷)NR⁷R⁸, -(CH₂)_parila, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -N=CR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, alquila, cicloalquila, hidro-
xialquila, haloalquila, haloalquilóxi, alcóxi, alquilamino, hidroxial-
quilamino, halogênio, arila, ou heteroarila;

R³ é H, -C(O)NR^aR^b, halogênio, alquila, haloalquila, arila, heteroari-
la, OH, SH, NR⁴OR⁵, NH₂, hidroxialquilamino, alquilamino, alcó-
xi, cicloalquila, hetero-cicloalquila, hidroxialquila, ou haloalquilóxi;

X é NR^{2'}, O, ou S;

Z é N ou CR^{2'}.