



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

(21) BR 112021011599-4 A2



(22) Data do Depósito: 27/12/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 31/08/2021

(54) Título: COMPOSTOS PARA USO COMO SUBSTÂNCIAS TERAPEUTICAMENTE ATIVAS NO TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS NEURORRETINIANAS

(51) Int. Cl.: A61P 27/02; C07D 213/40; C07D 263/32; A61K 31/4164; A61K 31/4409.

(30) Prioridade Unionista: 28/12/2018 US 16/235,543.

(71) Depositante(es): ENDOGENA THERAPEUTICS, INC..

(72) Inventor(es): MATTHIAS STEGER; ALEX MUELLER; MAURO MARIGO; BERNHARD FASCHING; DAPHNA MOKADY.

(86) Pedido PCT: PCT US2019068759 de 27/12/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/140043 de 02/07/2020

(85) Data da Fase Nacional: 15/06/2021

(57) Resumo: COMPOSTOS PARA USO COMO SUBSTÂNCIAS TERAPEUTICAMENTE ATIVAS NO TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS NEURORRETINIANAS. A presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que: A é um resíduo 5-oxazolil ou um resíduo piridin-4-ila, R1 é selecionado a partir do grupo consistindo em flúor e cloro; R2, R3, R4, R5 e R6 do anel fenil B são independentemente uns dos outros selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, um alquil linear ou ramificado tendo 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, metilsulfanila, etilsulfanila, metilsulfonila, etilsulfonila, difluorometóxi, trifluorometóxi, flúor, bromo, cloro, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, hidróxi e amino; e pelo menos dois de R2, R3, R4, R5 e R6 são hidrogênios, com a condição de que se R1 for cloro, R5 não será metóxi. Os referidos compostos são úteis como substâncias terapeuticamente ativas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurorretinianas e, em particular, no tratamento e/ou prevenção de doenças neurorretinianas que levam à perda de fotorreceptores ou degeneração da retina externa.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS PARA USO COMO SUBSTÂNCIAS TERAPEUTICAMENTE ATIVAS NO TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS NEURORRETINIANAS"**.

[001] A presente invenção refere-se a compostos para uso como substâncias terapeuticamente ativas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurorretinianas e, em particular, no tratamento e/ou prevenção de doenças neurorretinianas que levam à perda de fotorreceptores ou degeneração da retina externa.

[002] A principal característica das doenças neurodegenerativas é uma perda crescente de células nervosas, resultando em vários sintomas neurológicos. As doenças podem surgir em diferentes períodos da vida, que se desenvolvem de forma difusa ou generalizada e produzem padrões específicos de danos.

[003] De particular importância são as doenças neurodegenerativas do olho. A degeneração retiniana é uma deterioração da retina, que pode finalmente resultar na morte das células da retina. Uma das formas mais importantes de degeneração da retina é a chamada retinite pigmentosa (RP) ou também conhecida como retinopatia pigmentosa. A principal função da retina é a transdução de luz em impulsos nervosos pelos bastonetes e cones. A retinite pigmentosa é uma degeneração retiniana crônica em que a deterioração é acompanhada por depósitos anormais de pigmento nos bastonetes da retina. A doença causa uma diminuição progressiva da visão periférica levando ao mau funcionamento da visão lateral. Eventualmente, a pessoa com retinite pigmentosa pode ver apenas em frente, de modo que o paciente experimenta uma condição conhecida como "visão em túnel".

[004] As estratégias terapêuticas para tratar a perda de visão causada por dano às células da retina variam, mas todas são direcionadas para controlar a doença que causa o dano, em vez de reverter o

dano causado por uma doença pela restauração ou regeneração das células da retina.

[005] WO 2016/073931 descreve um método para tratar retinite pigmentosa em um ser humano que compreende administrar ao ser humano uma quantidade terapêuticamente eficaz de N-acetilcisteína amida (NACA) que reduz a morte de células em cone no olho.

[006] O documento EP 2 734 202 descreve uma composição farmacêutica contendo 4-bromo-N-(imidazolidin-2-ilideno)-1H-benzimidazol-5-amina como ingrediente ativo para modular os receptores alfa 2 adrenérgicos. Foi demonstrado que o referido composto reduzia e protegia a retina dos danos causados pela luz azul.

[007] US 2015/290215 descreve uma composição compreendendo clozapina, n-desmetil clozapina, olanzapina ou derivados dos mesmos para o tratamento de um distúrbio retiniano, que é causado por estresse oxidativo.

[008] US 2016/0213671 refere-se a uma composição farmacêutica para o tratamento ou profilaxia de uma doença neurodegenerativa, que não é baseada em um distúrbio de desdobramento de proteína compreendendo como agente ativo um inibidor da proteína contendo valosina (inibidor de VCP).

[009] WO 2014/079850 descreve compostos heterocíclicos substituídos que se acreditava estimular células-tronco neuronais adultas e que os referidos compostos podem ser usados para uma pluralidade de doenças diferentes. No entanto, embora as células-tronco neuronais tenham a capacidade de se diferenciar em vários tipos de células, não pode ser previsto se esses novos tipos de células podem ser estimulados pelos mesmos compostos. No entanto, um número significativo de compostos que estimulam as células-tronco neuronais não têm ou têm apenas uma atividade fraca em relação a outros tipos de células, como células retinianas precursoras.

[0010] US 6.117.675 descreve células-tronco isoladas da retina de mamíferos e células retinianas diferenciadas dessas células-tronco e um método para obter células de uma camada epitelial de pigmento retiniana de um mamífero.

[0011] Atualmente, não há maneira de reverter o dano permanente à retina e restaurar a visão. Os tratamentos com drogas se concentram no tratamento da doença e de seus sintomas para evitar mais danos à retina. É necessário reverter o dano à retina e restaurar a visão gerando endogenamente novas células retinianas ou transplantando células retinianas.

[0012] O termo "células precursoras" abrange, neste contexto, qualquer forma de células proliferativas e não proliferativas, tais como células-tronco per se e células progenitoras que podem dar origem a tecidos funcionais diferenciados adicionais do olho. Essas células precursoras incluem, em particular, células precursoras da retina.

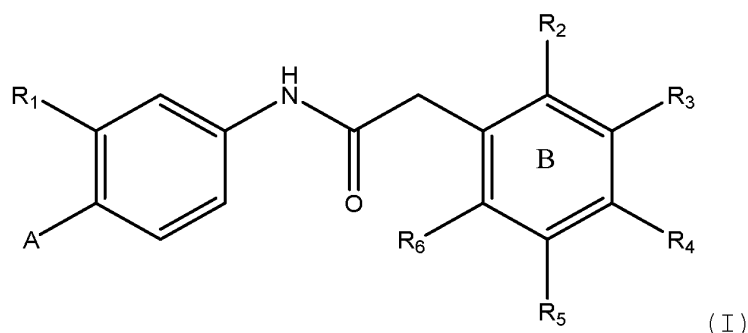
[0013] O problema da presente invenção é, portanto, fornecer novos compostos que estimulem a proliferação de células precursoras da retina.

[0014] O problema é resolvido pelos compostos de fórmula (I) e (Ia). Outras modalidades preferidas estão sujeitas às reivindicações dependentes.

[0015] Foi demonstrado que os compostos de fórmula (I) e (Ia) estimulam a produção de células precursoras retinianas de mamíferos. A ativação seletiva das células precursoras endógenas permite um reparo controlado e regeneração da retina. Assim, é possível restaurar a visão gerando endogenamente novas células precursoras por um composto de acordo com a presente invenção. Portanto, o composto é útil como uma substância terapeuticamente ativa no tratamento de doenças neuroretinianas, isto é, como um medicamento.

[0016] Assim, a presente invenção se refere a um composto de

fórmula (I)



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
em que:

A é um resíduo 5-oxazolil ou um resíduo piridina-4-il

R1 é selecionado a partir do grupo consistindo em flúor e cloro;

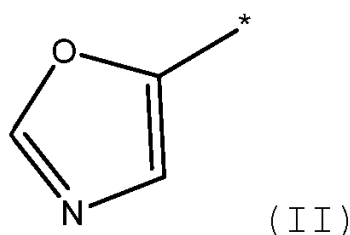
R2, R3, R4, R5 e R6 do anel fenil B são independentemente uns dos outros selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, um alquil linear ou ramificado tendo 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, metilsulfanila, etilsulfanila, metilsulfonila, etilsulfonila, difluorometóxi, trifluorometóxi, flúor, bromo, cloro, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, hidróxi e amino; e

pelo menos dois de R2, R3, R4, R5 e R6 são hidrogênios, com a condição de que se R1 for cloro, R5 não será metóxi.

[0017] O termo "sal farmaceuticamente aceitável" significa formas de sal de ácido não tóxico, terapeuticamente ativas, que o composto de acordo com a presente invenção é capaz de formar.

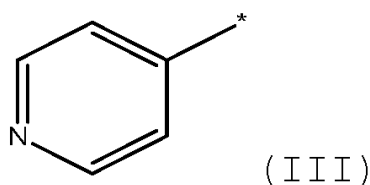
[0018] O termo "alquila" como um grupo refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada contendo 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de "alquila" como no presente documento utilizado incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila e terc-butila.

[0019] O resíduo A pode ser um grupo 5-oxazolil da fórmula (II)



em que "*" denota o ponto de ligação ao restante da molécula.

[0020] Alternativamente, o resíduo A pode ser um grupo piridina da fórmula (III)



em que "*" denota o ponto de ligação ao restante da molécula.

[0021] Preferivelmente, o anel fenil B no composto da presente invenção é monossustituído ou dissustituído, mas também é possível que todos os R2, R3, R4, R5 e R6 sejam hidrogênio. O termo "monossustituído" significa que um de R2, R3, R4, R5 e R6 não é hidrogênio. O termo "dissustituído" significa que dois de R2, R3, R4, R5 e R6 não são hidrogênios.

[0022] Preferivelmente, no composto da presente invenção, R1 é cloro. Os referidos compostos apresentam uma excelente atividade biológica.

[0023] Em uma modalidade da presente invenção, R1 é um resíduo como definido acima e o anel fenil B não é substituído, isto é, todos os R2, R3, R4, R5 e R6 são hidrogênios.

[0024] Em outra modalidade da presente invenção, R1 é um resíduo como definido acima e o anel fenil B é monossustituído, isto é, um de R2, R3, R4, R5 e R6 não é hidrogênio.

[0025] Se o anel fenil B for monossustituído, R2 é preferivelmente selecionado a partir do grupo consistindo em metila, trifluorometila,

metilsulfanila, metilsulfonila, difluorometóxi, flúor, bromo, cloro, metóxi e etóxi, mais preferivelmente difluorometóxi e cloro, e R2, R3, R4, R5 e R6 são hidrogênio. Tal um anel fenil B monossustituído por um resíduo volumoso R2 resulta em uma estimulação particular boa das células precursoras da retina.

[0026] Alternativamente, se o anel fenil B é monossustituído, R2 é hidrogênio e um de R3, R4, R5 e R6 é preferivelmente selecionado a partir do grupo consistindo em trifluorometila, difluorometóxi, metóxi, preferivelmente trifluorometila e difluorometóxi.

[0027] Em outra modalidade da presente invenção, o anel fenil B é dissustituído, isto é, dois de R2, R3, R4, R5 e R6 não são hidrogênios. A dissustituição pode ser uma substituição orto, meta ou para.

[0028] Preferivelmente, R2 é selecionado a partir do grupo consistindo em flúor, bromo e cloro, e um de R3, R4 ou R5 é selecionado a partir do grupo consistindo em flúor, bromo e cloro. Os dois resíduos que são diferentes do hidrogênio podem ser iguais ou diferentes um do outro. Preferivelmente, R2 é cloro e R5 é flúor resultando em uma substituição para, ou ambos R2 e R4 são flúor resultando em uma substituição meta.

[0029] Preferivelmente, o composto de fórmula (I) é selecionado a partir do grupo consistindo em compostos de fórmula (I), em que A, R1, R2, R3, R4, R5 e R6 são

Tabela						
A	R1	R2	R3	R4	R5	R6
5-oxalila	Cl	Cl	H	H	H	H
5-oxalila	Cl	H	Cl	H	H	H
5-oxalila	Cl	H	H	Cl	H	H
5-oxalila	Cl	H	H	H	Cl	H
5-oxalila	Cl	F	H	H	H	H
5-oxalila	Cl	H	F	H	H	H
5-oxalila	Cl	H	H	F	H	H
5-oxalila	Cl	H	H	H	F	H

Tabela						
A	R1	R2	R3	R4	R5	R6
5-oxalila	Cl	Br	H	H	H	H
5-oxalila	Cl	H	Br	H	H	H
5-oxalila	Cl	H	H	Br	H	H
5-oxalila	Cl	H	H	H	Br	H
5-oxalila	Cl	CF ₃	H	H	H	H
5-oxalila	Cl	H	CF ₃	H	H	H
5-oxalila	Cl	H	H	CF ₃	H	H
5-oxalila	Cl	H	H	H	CF ₃	H
5-oxalila	Cl	OCH ₃	H	H	H	H
5-oxalila	Cl	H	OCH ₃	H	H	H
5-oxalila	Cl	H	H	OCH ₃	H	H
5-oxalila	Cl	H	H	H	OCH ₃	H
5-oxalila	Cl	CH ₃	H	H	H	H
5-oxalila	Cl	H	CH ₃	H	H	H
5-oxalila	Cl	H	H	CH ₃	H	H
5-oxalila	Cl	H	H	H	CH ₃	H
5-oxalila	Cl	OCHF ₂	H	H	H	H
5-oxalila	Cl	H	OCHF ₂	H	H	H
5-oxalila	Cl	H	H	OCHF ₂	H	H
5-oxalila	Cl	H	H	H	OCHF ₂	H
5-oxalila	Cl	SO ₂ CH ₃	H	H	H	H
5-oxalila	Cl	H	SO ₂ CH ₃	H	H	H
5-oxalila	Cl	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
5-oxalila	Cl	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H
5-oxalila	F	Cl	H	H	H	H
5-oxalila	F	H	Cl	H	H	H
5-oxalila	F	H	H	Cl	H	H
5-oxalila	F	H	H	H	Cl	H
5-oxalila	F	F	H	H	H	H
5-oxalila	F	H	F	H	H	H
5-oxalila	F	H	H	F	H	H
5-oxalila	F	H	H	H	F	H
5-oxalila	F	Br	H	H	H	H

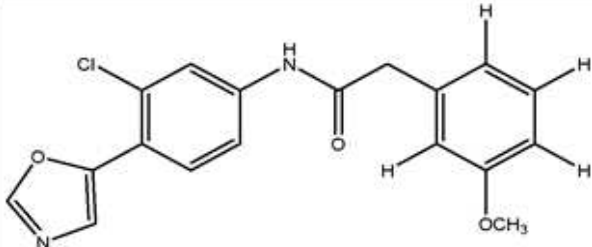
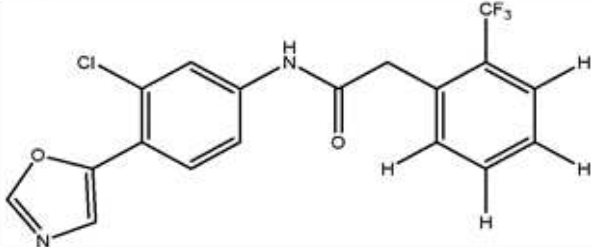
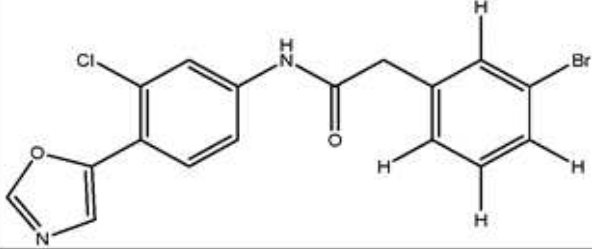
Tabela						
A	R1	R2	R3	R4	R5	R6
5-oxalila	F	H	Br	H	H	H
5-oxalila	F	H	H	Br	H	H
5-oxalila	F	H	H	H	Br	H
5-oxalila	F	CF ₃	H	H	H	H
5-oxalila	F	H	CF ₃	H	H	H
5-oxalila	F	H	H	CF ₃	H	H
5-oxalila	F	H	H	H	CF ₃	H
5-oxalila	F	OCH ₃	H	H	H	H
5-oxalila	F	H	OCH ₃	H	H	H
5-oxalila	F	H	H	OCH ₃	H	H
5-oxalila	F	H	H	H	OCH ₃	H
5-oxalila	F	CH ₃	H	H	H	H
5-oxalila	F	H	CH ₃	H	H	H
5-oxalila	F	H	H	CH ₃	H	H
5-oxalila	F	H	H	H	CH ₃	H
5-oxalila	F	OCHF ₂	H	H	H	H
5-oxalila	F	H	OCHF ₂	H	H	H
5-oxalila	F	H	H	OCHF ₂	H	H
5-oxalila	F	H	H	H	OCHF ₂	H
5-oxalila	F	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H
5-oxalila	F	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H
5-oxalila	F	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H
5-oxalila	F	H	H	H	CO ₂ CH ₃	H
5-oxalila	F	F	H	F	H	H
5-oxalila	F	F	H	H	F	H
5-oxalila	F	F	H	Cl	H	H
5-oxalila	F	F	H	H	Cl	H
5-oxalila	Cl	F	H	F	H	H
5-oxalila	Cl	F	H	H	F	H
5-oxalila	Cl	F	H	Cl	H	H
piridina-4-il	Cl	F	H	H	Cl	H
piridina-4-il	Cl	Cl	H	H	H	H
piridina-4-il	Cl	H	Cl	H	H	H

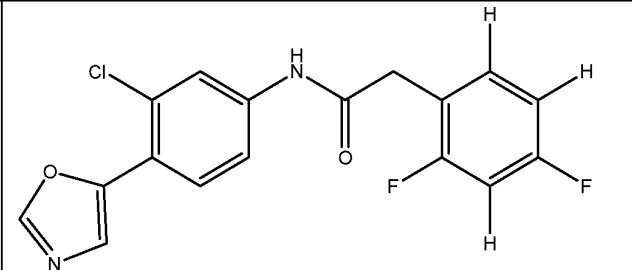
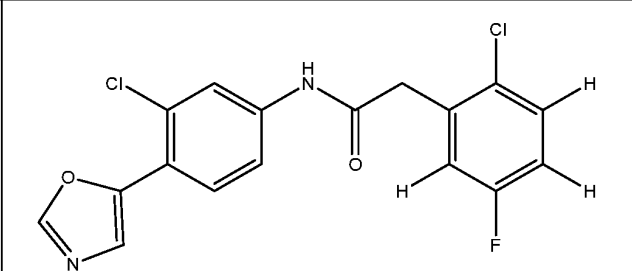
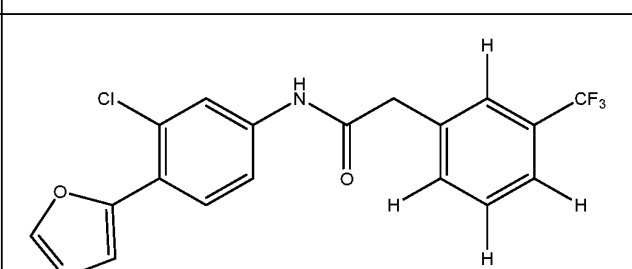
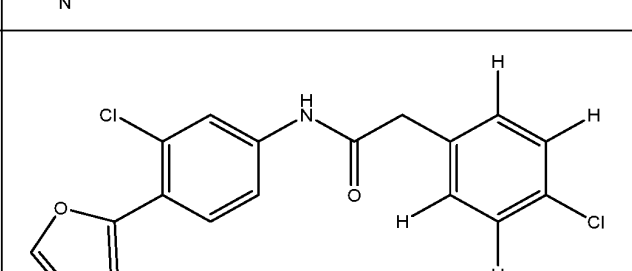
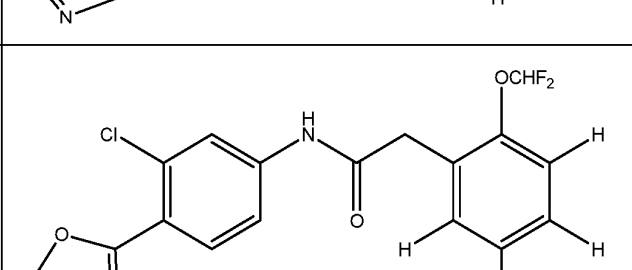
Tabela						
A	R1	R2	R3	R4	R5	R6
piridina-4-il	Cl	H	H	Cl	H	H
piridina-4-il	Cl	H	H	H	Cl	H
piridina-4-il	Cl	F	H	H	H	H
piridina-4-il	Cl	H	F	H	H	H
piridina-4-il	Cl	H	H	F	H	H
piridina-4-il	Cl	H	H	H	F	H
piridina-4-il	Cl	Br	H	H	H	H
piridina-4-il	Cl	H	Br	H	H	H
piridina-4-il	Cl	H	H	Br	H	H
piridina-4-il	Cl	H	H	H	Br	H
piridina-4-il	Cl	CF ₃	H	H	H	H
piridina-4-il	Cl	H	CF ₃	H	H	H
piridina-4-il	Cl	H	H	CF ₃	H	H
piridina-4-il	Cl	H	H	H	CF ₃	H
piridina-4-il	Cl	OCH ₃	H	H	H	H
piridina-4-il	Cl	H	OCH ₃	H	H	H
piridina-4-il	Cl	H	H	OCH ₃	H	H
piridina-4-il	Cl	H	H	H	OCH ₃	H
piridina-4-il	Cl	CH ₃	H	H	H	H
piridina-4-il	Cl	H	CH ₃	H	H	H
piridina-4-il	Cl	H	H	CH ₃	H	H
piridina-4-il	Cl	H	H	H	CH ₃	H
piridina-4-il	Cl	OCHF ₂	H	H	H	H
piridina-4-il	Cl	H	OCHF ₂	H	H	H
piridina-4-il	Cl	H	H	OCHF ₂	H	H
piridina-4-il	Cl	H	H	H	OCHF ₂	H
piridina-4-il	Cl	SO ₂ CH ₃	H	H	H	H
piridina-4-il	Cl	H	SO ₂ CH ₃	H	H	H
piridina-4-il	Cl	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
piridina-4-il	F	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H
piridina-4-il	F	Cl	H	H	H	H
piridina-4-il	F	H	Cl	H	H	H
piridina-4-il	F	H	H	Cl	H	H

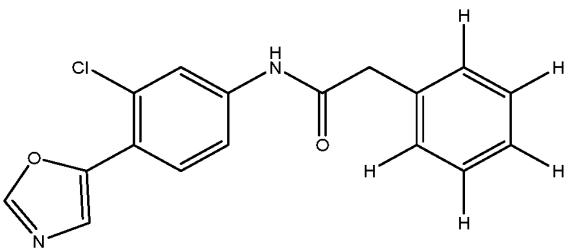
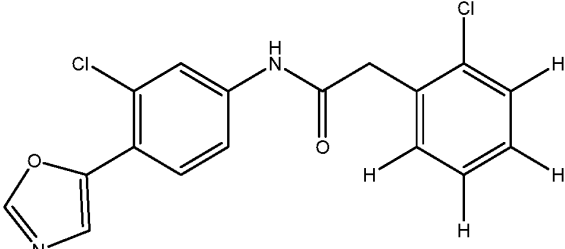
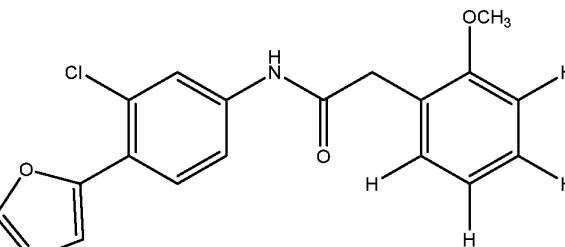
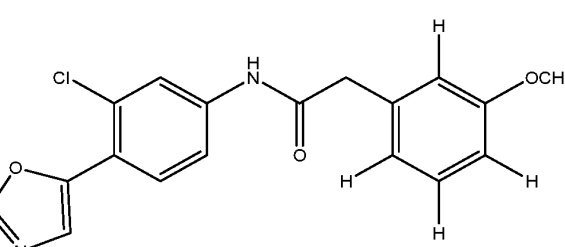
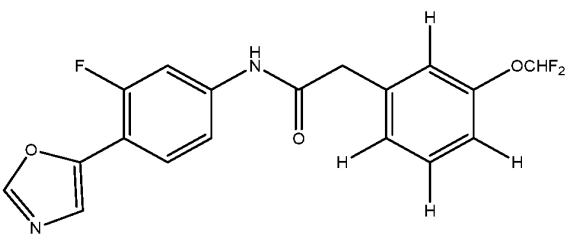
Tabela						
A	R1	R2	R3	R4	R5	R6
piridina-4-il	F	H	H	H	Cl	H
piridina-4-il	F	F	H	H	H	H
piridina-4-il	F	H	F	H	H	H
piridina-4-il	F	H	H	F	H	H
piridina-4-il	F	H	H	H	F	H
piridina-4-il	F	Br	H	H	H	H
piridina-4-il	F	H	Br	H	H	H
piridina-4-il	F	H	H	Br	H	H
piridina-4-il	F	H	H	H	Br	H
piridina-4-il	F	CF ₃	H	H	H	H
piridina-4-il	F	H	CF ₃	H	H	H
piridina-4-il	F	H	H	CF ₃	H	H
piridina-4-il	F	H	H	H	CF ₃	H
piridina-4-il	F	OCH ₃	H	H	H	H
piridina-4-il	F	H	OCH ₃	H	H	H
piridina-4-il	F	H	H	OCH ₃	H	H
piridina-4-il	F	H	H	H	OCH ₃	H
piridina-4-il	F	CH ₃	H	H	H	H
piridina-4-il	F	F	CH ₃	H	H	H
piridina-4-il	F	F	H	CH ₃	H	H
piridina-4-il	F	F	H	H	CH ₃	H
piridina-4-il	F	OCHF ₂	H	H	H	H
piridina-4-il	F	F	OCHF ₂	H	H	H
piridina-4-il	F	F	H	OCHF ₂	H	H
piridina-4-il	F	F	H	H	OCHF ₂	H
piridina-4-il	F	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H
piridina-4-il	F	F	CO ₂ CH ₃	H	H	H
piridina-4-il	F	F	H	CO ₂ CH ₃	H	H
piridina-4-il	F	F	H	H	CO ₂ CH ₃	H
piridina-4-il	F	F	H	F	H	H
piridina-4-il	F	F	H	H	F	H
piridina-4-il	F	F	H	Cl	H	H
piridina-4-il	F	F	H	H	Cl	H

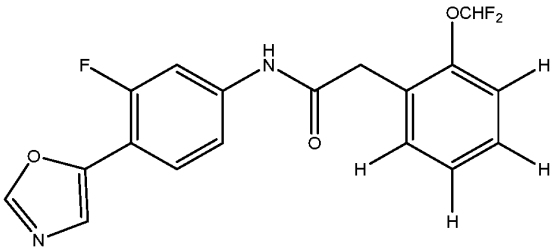
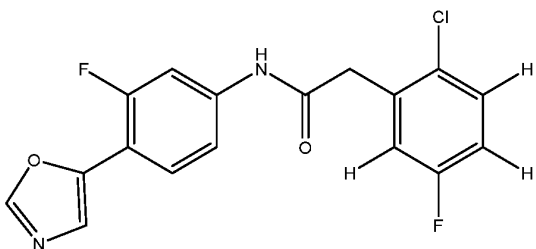
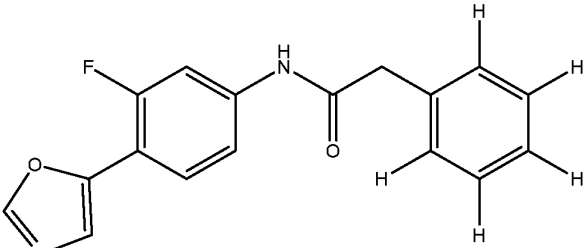
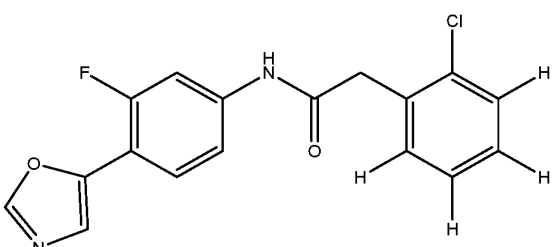
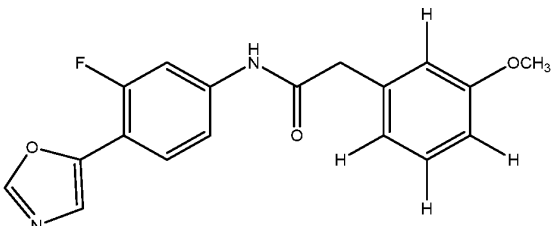
Tabela						
A	R1	R2	R3	R4	R5	R6
piridina-4-il	Cl	F	H	F	H	H
piridina-4-il	Cl	F	H	H	F	H
piridina-4-il	Cl	F	H	Cl	H	H
piridina-4-il	Cl	F	H	H	Cl	H

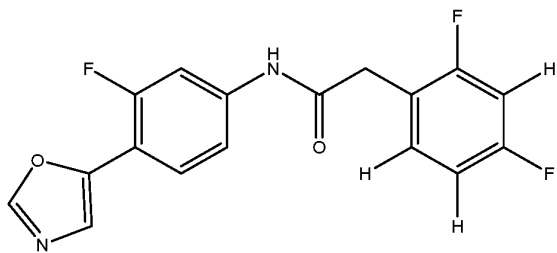
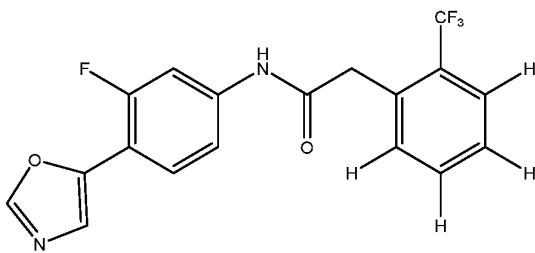
[0030] Resultados especialmente bons podem ser obtidos pelos seguintes compostos de acordo com a presente invenção:

Tabela 2		
Comp. No.	Estrutura Química	Proliferação celular dentro de uma semana [%]
1		203
2		142
3		143

4		157
5		121
6		134
7		133
8		135

9		149
10		158
11		128
12		122
13		120

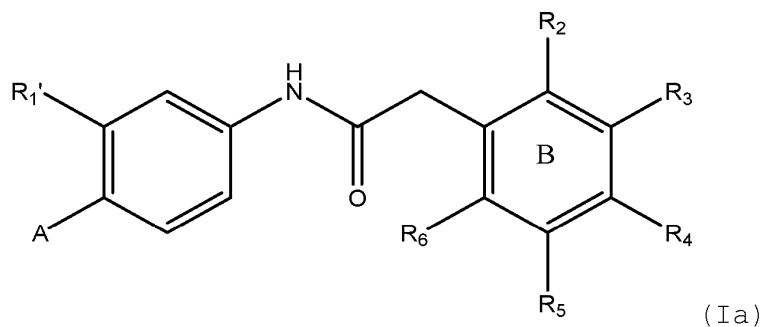
14	 <chem>Oc1cc(O)c(O)c(C(=O)Nc2ccc(Oc3ccnc3)cc2F)c1</chem>	119
15	 <chem>Oc1cc(Cl)c(F)c(C(=O)Nc2ccc(Oc3ccnc3)cc2F)c1</chem>	133
16	 <chem>Oc1cc(O)c(O)c(C(=O)Nc2ccc(Oc3ccnc3)cc2F)c1</chem>	123
17	 <chem>Oc1cc(Cl)c(F)c(C(=O)Nc2ccc(Oc3ccnc3)cc2F)c1</chem>	137
18	 <chem>COc1cc(O)c(C(=O)Nc2ccc(Oc3ccnc3)cc2F)c1</chem>	127

19		140
20		118
C*	---	100

C * = Experimento de controle (ausência de um composto de acordo com a presente invenção)

[0031] Em particular, os compostos de fórmula (1), (10), (4), (9), (3) e (2) apresentam excelentes resultados no que diz respeito à estimulação de células precursoras, e em particular de células precursoras da retina. Dentro de uma semana, o composto de fórmula (1) mostrou um aumento de proliferação celular de 103%, o composto de fórmula (10) de 58%, composto de fórmula (4) de 57%, composto de fórmula (9) de 49 %, composto de fórmula (3) de 43% e composto de fórmula (2) de 42%.

[0032] Em outra modalidade, a presente invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo um veículo e/ou adjuvante farmacologicamente aceitável; e um composto da fórmula (Ia)



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

A é um resíduo 5-oxazolil ou um resíduo piridina-4-il

R1' é selecionado a partir do grupo consistindo em metóxi, hidrogênio, flúor e cloro;

R2, R3, R4, R5 e R6 do anel fenil B são independentemente uns dos outros selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, um alquil linear ou ramificado tendo 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, metilsulfanila, etilsulfanila, metilsulfonila, etilsulfonila, difluorometóxi, trifluorometóxi, flúor, bromo, cloro, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, hidróxi e amino; e

pelo menos dois de R2, R3, R4, R5 e R6 são hidrogênios, com a condição de que se R1' for hidrogênio ou metóxi, A é um resíduo de piridina-4-ila.

como uma substância terapeuticamente ativa.

[0033] A definição do composto de fórmula (Ia) difere da definição do composto de fórmula (I) em que R1' é selecionado a partir do grupo consistindo em metóxi, hidrogênio, flúor e cloro em vez de R1 que foi apenas selecionado a partir do grupo consistindo em flúor e cloro.

[0034] O termo "prevenção" refere-se à prevenção ou redução de sinais e sintomas associados a doenças neuroretinianas, em particular de doenças neuroretinianas primárias que levam à perda de fotorreceptores ou degeneração da camada fotorreceptora da retina em objetos que estão em risco de desenvolver a doença. Nesses objetos, um fator predisponente pode ser retido, mas os sinais e/ou sintomas da doença não ocorrem ou levam muito mais tempo para se desenvolver. Além disso, também inclui a prevenção de uma deterioração adicional dos sintomas, uma vez que a doença ocorreu.

[0035] O termo "composição farmacêutica", conforme usado no presente documento, significa uma composição que é adequada para administração a pacientes humanos para o tratamento de doenças. A

referida composição farmacêutica estimula eficientemente a proliferação, migração ou proliferação e migração de células precursoras retinianas endógenas em um paciente.

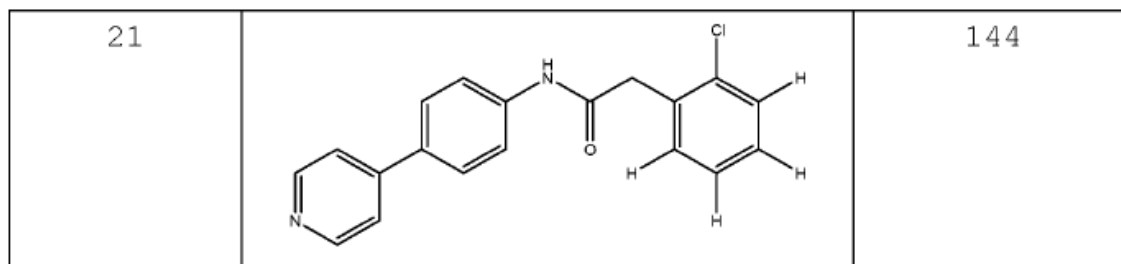
[0036] Em uma modalidade preferida da presente invenção, a composição farmacêutica compreende um veículo e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável; e um composto da fórmula (I) conforme definido acima e, em particular, um composto da fórmula (I) conforme divulgado na Tabela 1 e/ou Tabela 2.

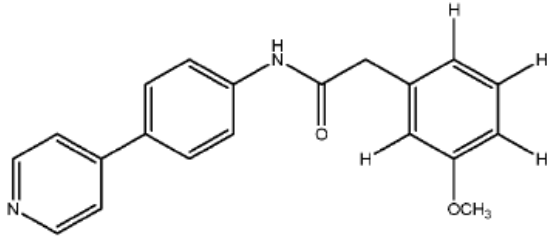
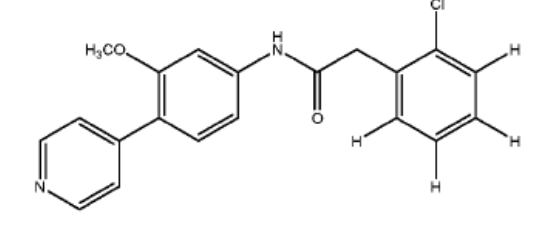
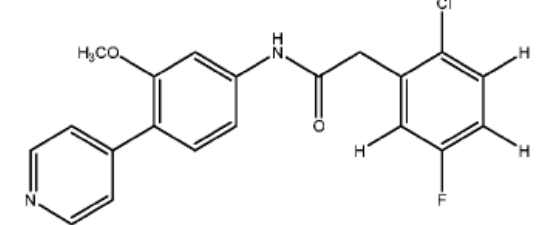
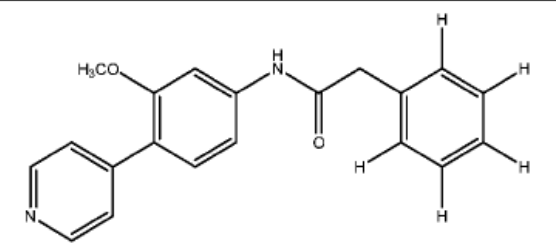
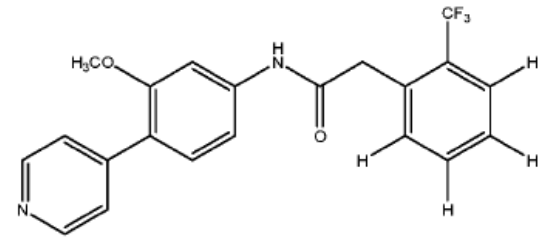
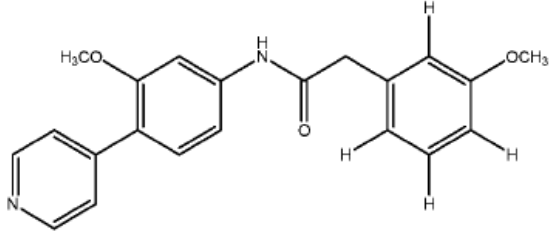
[0037] Em outra modalidade da presente invenção, a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula (Ia), em que R1, R2, R3, R4, R5 e R6 são

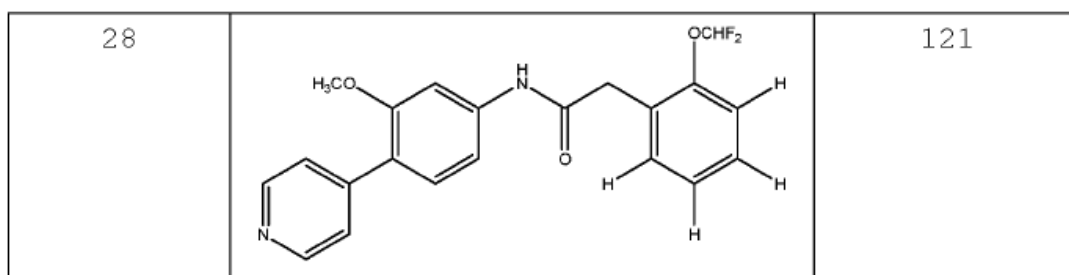
Tabela 3						
A	R1	R2	R3	R4	R5	R6
piridina-4-il	OCH ₃	Cl	H	H	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	Cl	H	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	H	H	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	H	H	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	F	H	H	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	F	H	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	H	F	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	H	H	F	H
piridina-4-il	OCH ₃	Br	H	H	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	Br	H	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	H	Br	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	H	H	Br	H
piridina-4-il	OCH ₃	CF ₃	H	H	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	CF ₃	H	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	H	CF ₃	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	H	H	CF ₃	H
piridina-4-il	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H
piridina-4-il	OCH ₃	CH ₃	H	H	H	H

Tabela 3						
A	R1	R2	R3	R4	R5	R6
piridina-4-il	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	H	CH ₃	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H
piridina-4-il	OCH ₃	OCHF ₂	H	H	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	OCHF ₂	H	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	H	OCHF ₂	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	H	H	OCHF ₂	H
piridina-4-il	OCH ₃	HSO ₂ CH ₃	H	H	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	HSO ₂ CH ₃	H	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	H	HSO ₂ CH ₃	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	H	H	H	HSO ₂ CH ₃	H
piridina-4-il	OCH ₃	F	H	F	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	F	H	H	F	H
piridina-4-il	OCH ₃	F	H	Cl	H	H
piridina-4-il	OCH ₃	F	H	H	Cl	H

[0038] Resultados especialmente bons podem ser obtidos pelos seguintes compostos de acordo com a presente invenção:



22		135
23		148
24		134
25		130
26		113
27		140



[0039] Em particular, os compostos de fórmula (23), (21) (22), (24) e (27) apresentam excelentes resultados no que diz respeito à estimulação de células precursoras e, em particular, de células precursoras da retina. Dentro de uma semana, o composto de fórmula (23) mostrou um aumento de proliferação celular de 48%, o composto de fórmula (21) de 44%, o composto de fórmula (22) de 35%, o composto de fórmula (24) de 34%, e composto de fórmula (27) de 40%.

[0040] Como já mencionado, pode ser demonstrado que os compostos de acordo com a presente invenção e as composições de acordo com a presente invenção estimulam a proliferação de células precursoras da retina. Assim, eles são adequados no tratamento e/ou prevenção de doenças neuroretinianas, em particular de doenças neuroretinianas primárias que levam à perda de fotorreceptores ou degeneração da camada de fotorreceptores da retina.

[0041] Os compostos e composições de acordo com a presente invenção são adequados para o uso no tratamento e/ou prevenção de uma doença selecionada a partir do grupo consistindo em distrofias retinianas hereditárias, incluindo retinite pigmentosa (RP), incluindo formas sindrômicas e não sindrômicas, formas recessivas, dominantes e esporádicas ligadas ao cromossomo X, distrofias de cone de bastonete, síndrome de Usher, doença de Stargardt, distrofias de bastonete de cone, distrofias de cone, acromatopsia, monocromacia de cone azul, síndrome de S-cone aumentada, distrofias de bastonete, coriorretinose, amaurose congênita de Leber, juvenil Retinosquise ligada ao cromossomo X (JXLR), fundo albipunctato, retinite punctata albescens,

mancha da retina de Kandori, distrofia retiniana do cristalino de bietti, distrofia macular de brilho fenestrada, distrofia foveomacular viteliforme vitropatia estacionária de início adulto, doença de Batten, cegueira noturna estacionária congênita, vitreorretinopatia exsudativa familiar (FEVR), albinismo ocular, albinismo oculocutâneo, hipoplasia de fóvea, abetalipoproteinemia, síndrome de Stickler e distrofia retiniana (tipo Bótnia). Mais preferivelmente, o composto da presente invenção é usado no tratamento da retinite pigmentosa (RP), incluindo formas síndrômicas e não síndrômicas, formas recessivas, dominantes e esporádicas ligadas ao cromossomo X.

[0042] Os compostos e composições de acordo com a presente invenção são adequados para o uso no tratamento e/ou prevenção da degeneração adquirida selecionada a partir do grupo consistindo em maculopatia cristalina (relacionada a drogas, hiperoxalúria, cistinose, síndrome de Sjogren-Larsson), maculopatia cristalina da África Ocidental, retinopatia solar, retinopatia de talco, retinopatia diabética, retinopatia falciforme, telangectasia macular, doença de eales, descolamento retinal, diálise retiniana, retinosquise periférica.

[0043] Os compostos e composições de acordo com a presente invenção são adequados para o uso no tratamento e/ou prevenção de degeneração retiniana relacionada com vascular selecionada a partir do grupo consistindo em oclusão da artéria retiniana central/ramificada (CRAO/BRAO), oclusão da veia retiniana central/ramificada (CRVO/BRVO), vasculite retiniana oclusiva hemorrágica (HORV).

[0044] Os compostos e composições de acordo com a presente invenção são adequados para o uso no tratamento e/ou prevenção de maculopatias induzidas por drogas selecionadas a partir do grupo consistindo em cloroquina, hidroxicloroquina, fenotiazina, sulfato de quinina, tioridazina, clofazimina, colopromazina, deferoxamina, derivados de cloroquina, cisplatina, carmustina, clofazimina e vigabatrina, bem

como maculopatias induzidas por cristal, incluindo tamoxifeno, talco, cantaxantina, metoxiflurano, nitrofurantoína, edema macular cistoide (CME) incluindo epinefrina, latanoprost e ácido nicotínico.

[0045] Os compostos e composições de acordo com a presente invenção são adequados para o uso no tratamento e/ou prevenção de doenças oculares infecciosas e/ou inflamatórias selecionadas a partir do grupo consistindo em necrose retiniana externa progressiva (PORN), necrose retiniana aguda (ARN), retinite por CMV, Sarcoidose, coriorretinite placóide sífilítica posterior aguda, coriorretinite tuberculosa, retinocoroidite toxoplasmática, uveíte posterior e vasculite retiniana, uveíte intermediária, pars planitis +/- CME, enoftalmite (precedente e/ou posterior), esclerite posterior e síndromes mascaradas.

[0046] Os compostos e composições de acordo com a presente invenção são adequados para o uso no tratamento e/ou prevenção de síndromes de pontos brancos selecionados a partir do grupo consistindo em coroidite multifocal e panuveíte (MCP), coroidopatia interna pontilhada (PIC), retinocoroidopatia birdhot, neuroretinopatia macular aguda (AMN) e retinopatia externa oculta zonal aguda (AZOOR).

[0047] O composto ou a composição de acordo com a presente invenção pode ser administrado a um paciente, sozinho ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. "Paciente", conforme usado no presente documento, inclui mamíferos como humanos, primatas não humanos, ratos, camundongos, coelhos, lebres, cães, gatos, cavalos, vacas e porcos, preferivelmente humanos.

[0048] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode compreender um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

[0049] Preferivelmente, tal composição farmacêutica fornece propriedades de liberação controlada. O termo "composições farmacêuticas de liberação controlada" no presente documento se refere a qual-

quer composição ou forma de dosagem, que compreende o composto da presente invenção e que é formulado para fornecer uma maior duração de resposta farmacológica após a administração da forma de dosagem do que normalmente experimentada após a administração de uma composição de liberação imediata correspondente compreendendo a mesma droga na mesma quantidade. A liberação controlada pode ser estendida por vários meses, dependendo da matriz usada. Preferivelmente, a liberação do composto de acordo com a presente invenção ocorre ao longo de um período de até 12 meses, mais preferivelmente ao longo de um período de até 6 meses. Tal formulação de liberação controlada resulta em um maior conforto do paciente e em custos significativamente mais baixos.

[0050] O material de matriz usado para uma composição farmacêutica de acordo com o presente pode compreender agentes de controle de liberação hidrofóbicos. É preferivelmente selecionado a partir de, mas não limitado a, dispersão de acetato de polivinila, etil celulose, acetato de celulose, propionato de celulose (peso molecular inferior, médio ou superior), propionato de acetato de celulose, butirato de acetato de celulose, acetato ftalato de celulose, triacetato de celulose, poli (metil metacrilato), poli (etil metacrilato), poli (butil metacrilato), poli (isobutil metacrilato) e poli (hexil metacrilato), poli (isodecil metacrilato), poli (lauril metacrilato), poli (fenil metacrilato), poli (metil acrilato), poli (isopropil acrilato), poli (isobutil acrilato), poli (octadecil acrilato), ceras tais como cera de abelha, cera de carnaúba, cera de parafina, cera microcristalina e ozocerite; álcoois graxos, tais como álcool cetosteárilico, álcool estearílico, álcool cetílico e álcool miristílico, e ésteres de ácidos graxos, tais como gliceril monoestearato; monooleato de glicerol, monoglicerídeos acetilados, tristearina, tripalmitina, cera de ésteres cetílicos, gliceril palmitostearato, gliceril behenato ou óleos vegetais hidrogenados.

[0051] O composto da invenção pode ser administrado ao olho através de uma variedade de vias, incluindo, mas não se limitando a aplicação tópica no olho ou por injeção intraocular, por exemplo, no espaço vítreo ou sub-retiniano (interfotorreceptor); localmente por in-serção ou injeção no tecido que envolve o olho; sistemicamente por via oral ou por injeção subcutânea, intravenosa ou intramuscular; ou via cateter ou implante. Mais preferivelmente, o composto da presente invenção é entregue administrado por injeção intraocular. O composto da invenção pode ser administrado antes do início da condição para prevenir a sua ocorrência, tal como durante a cirurgia ocular, imediatamente após o início da condição patológica ou durante a ocorrência de uma condição aguda ou prolongada.

[0052] Dependendo do modo de administração pretendido, o composto de acordo com a presente invenção pode ser incorporado em qualquer forma de dosagem farmacologicamente aceitável, como, por exemplo, líquidos, incluindo soluções, suspensões e emulsões, comprimidos, supositórios, pílulas, cápsulas, pós ou o semelhantes, preferivelmente formas de dosagem adequadas para administração única de dosagens precisas, ou formas de dosagem de liberação sustentada para administração contínua controlada. Os mais preferidos são os líquidos.

[0053] As formas de dosagem líquidas farmacologicamente administráveis podem ser, por exemplo, uma solução, uma suspensão ou uma emulsão, preferivelmente uma solução compreendendo um composto da presente invenção e adjuvantes farmacêuticos opcionais em um veículo, como por exemplo, água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, etanol, DMSO e semelhantes, para assim formar uma solução ou suspensão. Se desejado, a composição farmacêutica a ser administrada também pode conter pequenas quantidades de substâncias auxiliares não tóxicas, tais como agentes umectantes ou emulsionan-

tes, agentes tamponantes de pH e semelhantes. Exemplos típicos de tais agentes auxiliares são acetato de sódio, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, acetato de sódio e oleato de trietanolamina.

[0054] A presente invenção também se refere a um método de tratar uma doença neuroretiniana que leva à perda de fotorreceptores ou degeneração da retina externa, compreendendo a administração de um composto de fórmula (Ia) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a um paciente com doença retiniana de modo a ser entregue ao olho do paciente em uma quantidade eficaz para tratar a doença retiniana. O composto de fórmula (Ia) é definido acima em detalhe.

Preparação dos compostos da invenção

[0055] Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados por métodos descritos abaixo, juntamente com métodos sintéticos conhecidos na técnica da química orgânica, ou modificações que são familiares aos versados na técnica. Os materiais de partida usados neste documento estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por métodos de rotina conhecidos na técnica, tais como os métodos descritos em livros de referência padrão, tais como "Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-X1N" (publicado com Wiley-Interscience, ISSN: 1934-4783). Os métodos preferidos incluem, mas não estão limitados aos descritos abaixo.

[0056] Os esquemas são representativos de métodos úteis na síntese dos compostos da presente invenção e os exemplos de suporte. Eles não devem restringir o escopo da invenção de forma alguma.

HPLC preparativa

[0057] A cromatografia líquida de alta pressão preparativa (HPLC) usada para purificar a massa de reação nos seguintes exemplos e preparações foi realizada de acordo com o seguinte método, a menos que modificada em exemplos específicos. Um instrumento de autopurificação Waters com uma coluna YMC Triart C18 (250 x 21,2 mm, 5 µ)

operado à temperatura ambiente com uma taxa de fluxo de 16 mL/min. As amostras foram eluídas com 20 mM de bicarbonato de amônio em água (fase móvel A) e acetonitrila (fase móvel B) e um perfil de gradiente de 70% A e 30% B inicialmente, depois 45% A e 55% B em 3 min, adaptado para 20% A e 80% B em 20 min, depois para 5% A e 95% B em 21 min, que foi mantido constante por 2 min. As frações puras foram concentradas para produzir o produto final.

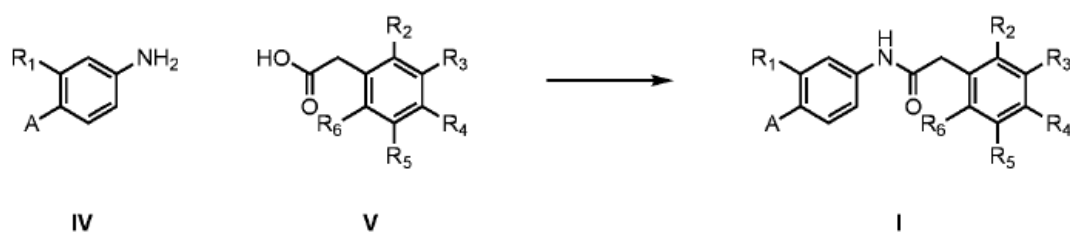
HPLC Analítico

[0058] A cromatografia líquida de ultra desempenho analítica (UPLC) usada nos exemplos e preparações a seguir foi realizada de acordo com o método a seguir, a menos que modificada em exemplos específicos. Uma coluna Chromegabond WR C18 (3 cm x 3,2 mm, 3 μ) operou com uma taxa de fluxo de 1,5 mL/min. Como fases móveis, 0,02% TFA em água (fase móvel C) e 0,02% TFA em CH₃CN (fase móvel D) foram usados em um gradiente começando em 90% C e 10% D, alterado para 10% C e 90% D em 3,0 min, depois para 90% C e 10% D em 4,0 min, que foi mantido constante até 5,1 min.

Métodos gerais - Síntese

Método 1:

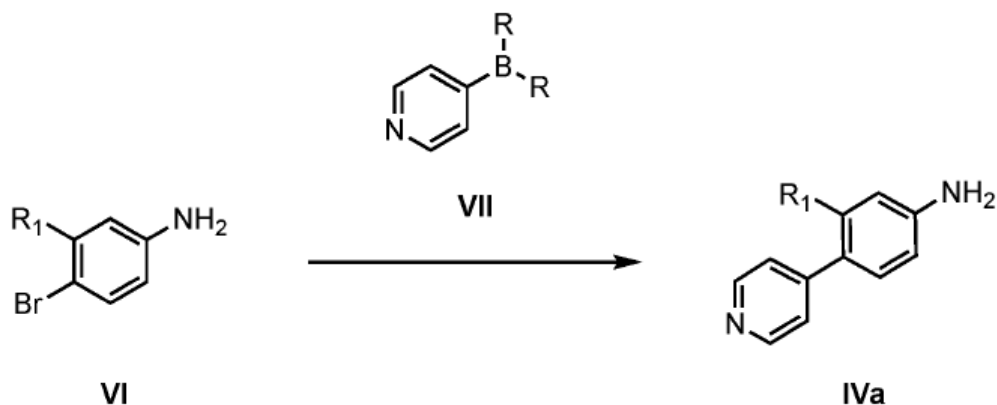
Esquema 1:



onde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ são conforme descrito na fórmula I.

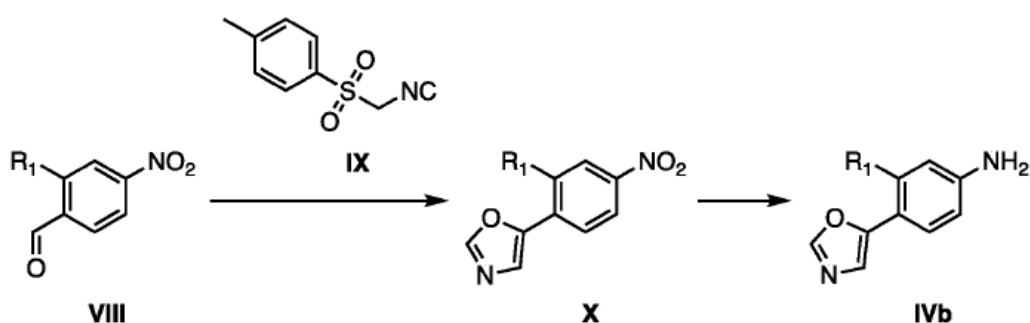
[0059] Os compostos de fórmula geral I (Esquema 1) podem ser preparados fazendo reagir compostos de fórmula geral IV com um ácido carboxílico de fórmula geral V usando procedimentos conhecidos dos químicos especializados na técnica.

Método 2:

Esquema 2:

onde R1 é como descrito na fórmula I, R são grupos hidróxi ou R juntamente com o átomo de boro formam um grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

[0060] Os compostos de fórmula geral IVa (Esquema 2) podem ser preparados a partir de compostos de fórmulas gerais VI e VII na presença de um catalisador de paládio, como tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) e uma base, como carbonato de potássio ou outro acoplamento Suzuki-Miyaura condições de reação conhecidas pelos químicos versados na técnica de síntese orgânica.

Método 3:Esquema 3:

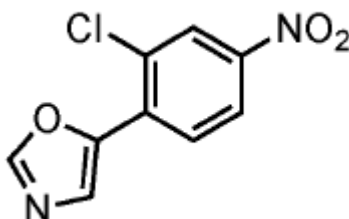
onde R1 é conforme descrito na fórmula I.

[0061] Os compostos de fórmula geral IVb (Esquema 3) podem ser preparados por redução do grupo nitro em compostos de fórmula geral X usando procedimentos conhecidos dos químicos versados na técnica. Os compostos de fórmula geral X podem ser preparados a partir de

aldeídos de fórmula geral VIII por reação na presença de um reagente como isocianometano)sulfonil-4-metilbenzeno (IX) na presença de uma base como carbonato de potássio.

Síntese de compostos compreendendo um resíduo 5-oxazolil

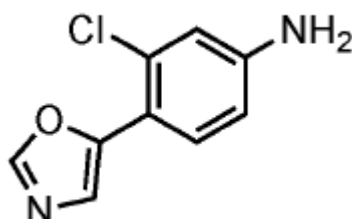
Intermediário 1:



5-(2-cloro-4-nitrofenil) oxazol

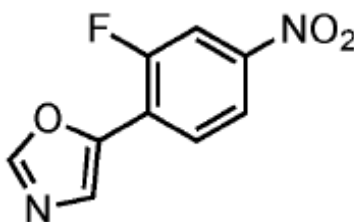
[0062] A uma solução agitada de 2-cloro-4-nitrobenzaldeído (3,00 g, 16,2 mmol) em metanol (20 mL) foi adicionado 1-(isocianometano)sulfonil-4-metilbenzeno (3,80 g, 19,5 mmol) seguido por K₂CO₃ (8,00 g, 58,0 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 80 °C e deixada arrefecer até à temperatura ambiente ao longo de 2 h. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi vertida em solução saturada de NaHCO₃ (20 mL) e extraída em acetato de etila (3 x 200 mL). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo para obter um produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica (100-200) (eluída com 30% de acetato de etila em hexano) para obter 5-(2-cloro-4-nitrofenil) 1,3-oxazol (**Intermediário 1**) (2,9 g, 80%) como um sólido amarelo. LCMS: 225,2 (M + H).

Intermediário 2:



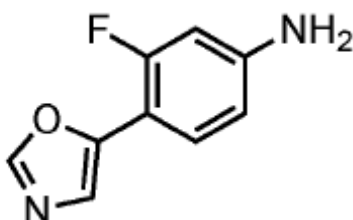
3-cloro-4-(1,3-oxazol-5-il)anilina

[0063] A uma solução agitada de 5-(2-cloro-4-nitrofenil)-1,3-oxazol (**Intermediário 1**) (3 g, 13,39 mmol) em EtOH (40 mL) foram adicionados SnCl₂ di-hidratado (12,08 g, 53,57 mmol) e HCl conc. (5 mL) gota a gota a 0 °C e a mistura de reação foi agitada durante 30 min a 80 °C. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi neutralizada por solução de NaOH a 2N e extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). A camada orgânica foi completamente lavada com água, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo para se obter 3-cloro-4-(1,3-oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 2**) (1,5 g, 57%) como sólido amarelo. LCMS: 195 (M + H).

Intermediário 3:5-(2-fluoro-4-nitrofenil) oxazol

[0064] A uma solução agitada de 2-fluoro-4-nitro benzaldeído (5 g, 29,56 mmol) e 1-(isocianometano) sulfonyl-4-metilbenzeno (7,5 g, 38,43 mmol) em MeOH (35 mL) foi adicionado K₂CO₃ (16,3 g, 118,27 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante 2 h. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi vertida em solução saturada de NaHCO₃ (50 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo para obter um produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica (100-200) (eluída com 30% de acetato de etila em hexano) para fornecer 5-(2-fluoro-4-nitrofenil)-1,3-oxazol (**Intermediário 3**) (2,5 g, 40%) como um sólido amarelo. LCMS: 209,2 (M + H).

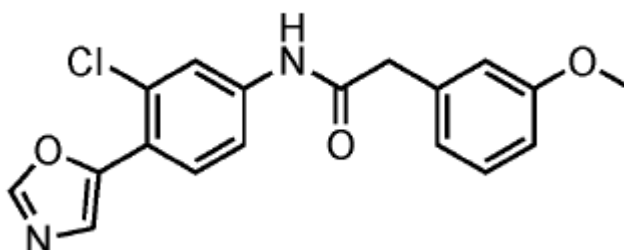
Intermediário 4:



3-fluoro-4-(oxazol-5-il)anilina

[0065] A uma solução agitada de 5-(2-fluoro-4-nitrofenil)-1,3-oxazol (**Intermediário 3**) (700 mg, 3,36 mmol) em EtOH (35 mL) foi adicionado cloreto de estanho (II) SnCl_2 di-hidratado (3,03 g, 13,46 mmol) e HCl conc. (2 mL) gota a gota a 0 °C e a mistura de reação foi agitada durante 30 min a 80 °C. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi neutralizada com uma solução de NaOH a 2N e extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). A camada orgânica foi completamente lavada com água, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo para se obter 3-fluoro-4-(1,3-oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 4**) (350 mg, 53%) como sólido amarelo. LCMS: 179 (M + H).

Síntese do composto (1):

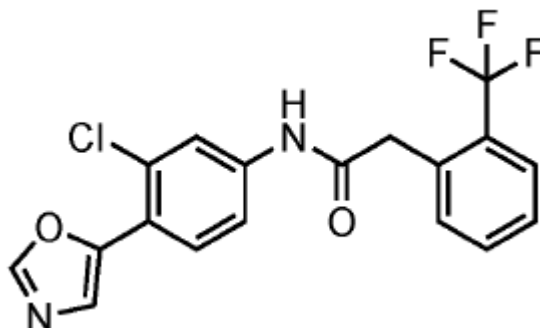


N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(3-metoxifenil)acetamida

[0066] A uma solução agitada de 3-cloro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 2**) (100 mg, 0,51 mmol) e ácido 2-(3-metoxifenil)acético (111 mg, 0,67 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados DIPEA (0,26 mL) e HATU (391,9 mg, 1,03 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para produzir N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(3-metoxifenil)acetamida

(Composto (1)) (46 mg, 26%). UPLC Rt: 1,50 min; MS: 343,1 (M + H).

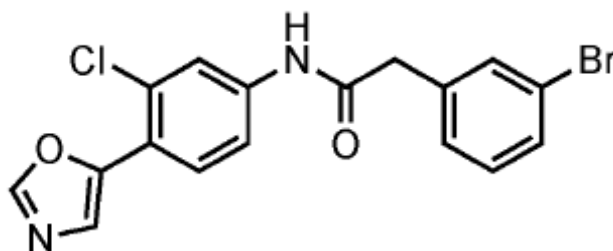
Síntese do composto (2):



N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida

[0067] A uma solução agitada de 3-cloro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 2**) (100 mg, 0,51 mmol) e ácido 2-(2-(trifluorometil)fenil)acético (137 mg, 0,67 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados DIPEA (0,26 mL) e HATU (391,9 mg, 1,03 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para produzir N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida (Composto (2)) (68 mg, 35%). UPLC Rt: 1,74 min; MS: 381,1 (M + H).

Síntese do composto (3):

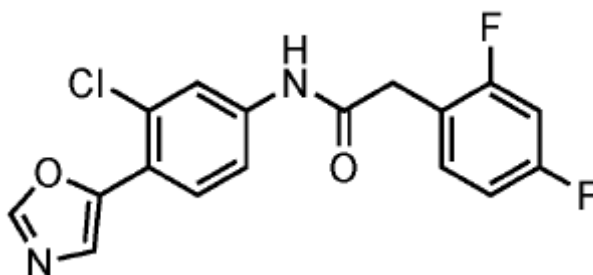


2-(3-bromofenil)-N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)acetamida

[0068] A uma solução agitada de 3-cloro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 2**) (100 mg, 0,51 mmol) e ácido (2-cloro-5-fluoro-fenil)-acético (144 mg, 0,67 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados DIPEA (0,26 mL) e HATU (391,9 mg, 1,03 mmol) à temperatura ambien-

te e a reação foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. Após a conclusão do e reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para render 2-(3-bromofenil)-N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)acetamida (Composto (3)) (62 mg, 31 %). UPLC Rt: 1,77 min; MS: 393,1 (M + H).

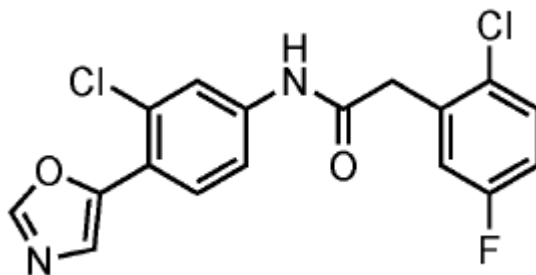
Síntese do composto (4):



N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(2,4-difluorofenil)acetamida

[0069] A uma solução agitada de 3-cloro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 2**) (100 mg, 0,51 mmol) e ácido (2-cloro-5-fluoro-fenil)-acético (115 mg, 0,67 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados DI-PEA (0,26 mL) e HATU (391,9 mg, 1,03 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para produzir N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(2,4-difluorofenil)acetamida (Composto (4)) (57 mg, 32%). UPLC Rt: 1,59 min; MS: 349,1 (M + H).

Síntese do composto (5):

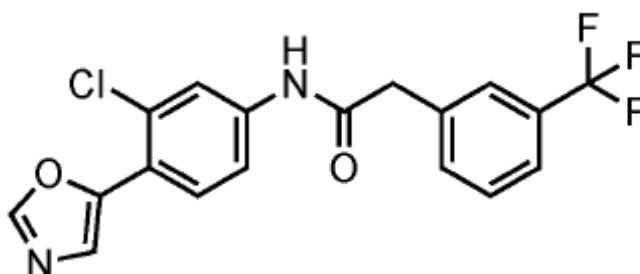


N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)acetamida

[0070] A uma solução agitada de 3-cloro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Inter-**

intermediário 2) (100 mg, 0,51 mmol) e ácido (2-cloro-5-fluoro-fenil)-acético (126 mg, 0,67 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados DIPEA (0,26 mL) e HATU (391,9 mg, 1,03 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para render N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)acetamida (Composto (5)) (34 mg, 18%). UPLC Rt: 1,64 min; MS: 365 (M + H).

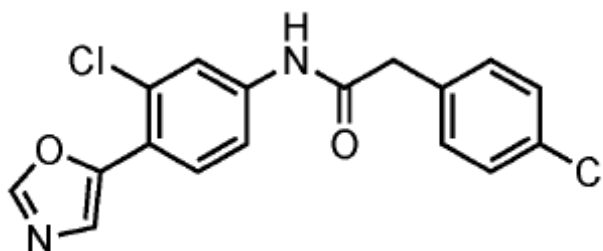
Síntese do composto (6):



N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida

[0071] A uma solução agitada de 3-cloro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 2**) (100 mg, 0,51 mmol) e ácido (3-trifluorometil-fenil)-acético (136 mg, 0,67 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados DIPEA (0,26 mL) e HATU (392 mg, 1,03 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para produzir N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida (Composto (6)) (26 mg, 13%). UPLC Rt: 1,76 min; MS: 381 (M + H).

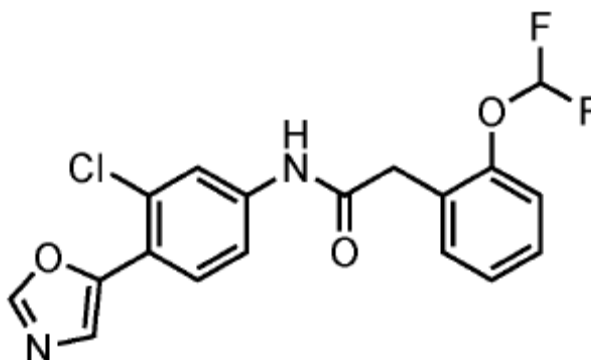
Síntese do composto (7):



N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(4-clorofenil)acetamida

[0072] A uma solução agitada de 3-cloro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 2**) (100 mg, 0,51 mmol) e ácido (4-cloro-fenil)-acético (114 mg, 0,67 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados DIPEA (0,26 mL) e HATU (391,9 mg, 1,03 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para produzir N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(4-clorofenil)acetamida (Composto (7)) (21 mg, 11%). UPLC Rt: 1,68 min; MS: 347,2 (M + H).

Síntese do composto (8):

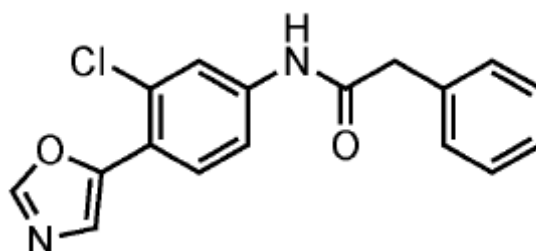


N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(2-(difluorometóxi)fenil)acetamida

[0073] A uma solução agitada de 3-cloro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 2**) (150 mg, 0,77 mmol) e ácido 2-(difluorometóxi)fenil acético (203 mg, 1 mmol) em DMF (1,5 mL) foram adicionados DIPEA (0,39 mL) e HATU (588 mg, 1,55 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC prepara-

tiva para produzir N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(2-(difluorometóxi)fenil)acetamida (Composto (8)) (56 mg, 19%). UPLC Rt: 1,59 min; MS: 379,2 (M + H).

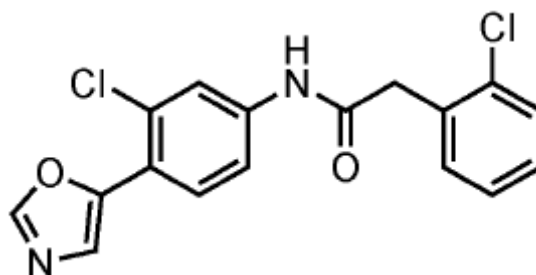
Síntese do composto (9):



N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-fenilacetamida

[0074] A uma solução agitada de 3-cloro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 2**) (150 mg, 0,77 mmol) e ácido fenilacético (136,85 mg, 1,00 mmol) em DMF (1,5 mL) foram adicionados DIPEA (0,39 mL) e HATU (588 mg, 1,55 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para produzir N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-fenilacetamida (Composto (9)) (69 mg, 28%). UPLC Rt: 1,46 min; MS: 313,2 (M + H).

Síntese do composto (10):

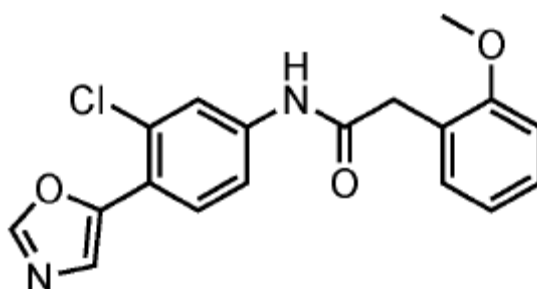


N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida

[0075] A uma solução agitada de 3-cloro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 2**) (150 mg, 0,77 mmol) e ácido 2-clorofenilacético (171 mg, 1,00 mmol) em DMF (1,5 mL) foram adicionados DIPEA (0,39 mL) e HATU (588 mg, 1,55 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. Após a conclusão

da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para produzir N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (Composto (10)) (73 mg, 27%). UPLC Rt: 1,59 min; MS: 347,1 (M + H).

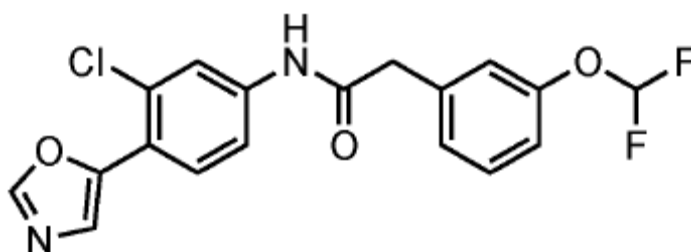
Síntese do composto (11):



N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(2-metoxifenil)acetamida

[0076] A uma solução agitada de 3-cloro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 2**) (150 mg, 0,77 mmol) e ácido 2-metóxi-fenilacético (167 mg, 1,00 mmol) em DMF (1,5 mL) foram adicionados DIPEA (0,39 mL) e HATU (588 mg, 1,55 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para produzir N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(2-metoxifenil)acetamida (Composto (11)) (84 mg, 30%). UPLC Rt: 1,48 min; MS: 343,2 (M + H).

Síntese do composto (12):

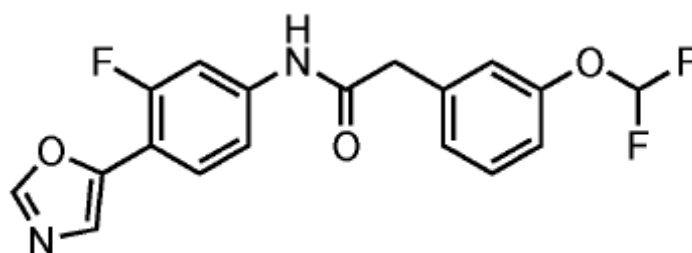


N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(3-(difluorometóxi)fenil)acetamida

[0077] A uma solução agitada de 3-cloro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 2**) (200 mg, 1,03 mmol) e ácido 3-(difluorometóxi)fenil acético (270,93 mg, 1,34 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados DIPEA (0,52 mL) e HATU (784 mg, 2,06 mmol) à temperatura ambien-

te e a reação foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para produzir N-(3-cloro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(3-(difluorometóxi)fenil)acetamida (Composto (12)) (34 mg, 18%). UPLC Rt: 1,66 min; MS: 379,2 (M + H).

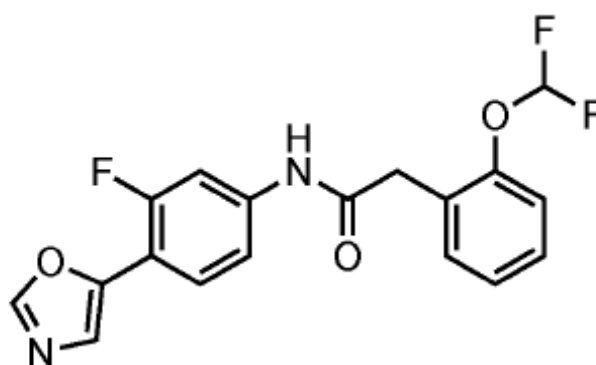
Síntese do composto (13):



2-(3-(difluorometóxi)fenil)-N-(3-fluoro-4-(oxazol-5-il)fenil)acetamida

[0078] A uma solução agitada de 3-fluoro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 4**) (200 mg, 1,12 mmol) e ácido 2-(3-(difluorometóxi)fenil)acético (295,3 mg, 1,46 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados DIPEA (0,58 mL) e HATU (854,4 mg, 2,24 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para render 2-(3-(difluorometóxi)fenil)-N-(3-fluoro-4-(oxazol-5-il)fenil)acetamida (Composto (13)) (104 mg, 25%). UPLC Rt: 1,55 min; MS: 363,2 (M + H).

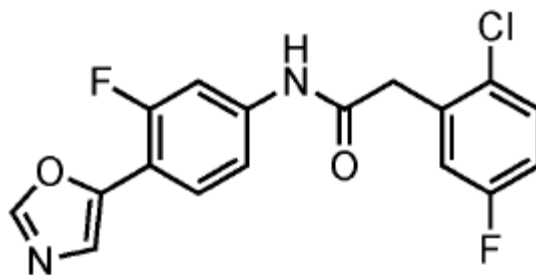
Síntese do composto (14):



2-(2-(difluorometóxi)fenil)-N-(3-fluoro-4-(oxazol-5-il)fenil)acetamida

[0079] A uma solução agitada de 3-fluoro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 4**) (200 mg, 1,12 mmol) e ácido 2-(difluorometóxi)fenil acético (295,3 mg, 1,46 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados DIPEA (0,58 mL) e HATU (854,4 mg, 2,24 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para render 2-(2-(difluorometóxi)fenil)-N-(3-fluoro-4-(oxazol-5-il)fenil)acetamida (Composto (14)) (147 mg, 36%). UPLC Rt: 1,50 min; MS: 363,2 (M + H).

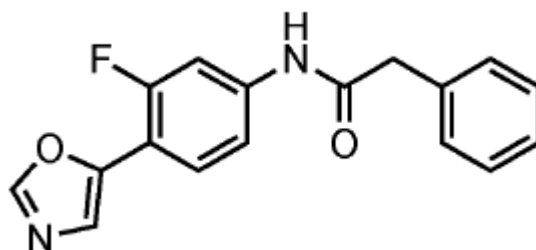
Síntese do composto (15):



2-(2-cloro-5-fluorofenil)-N-(3-fluoro-4-(oxazol-5-il)fenil)acetamida

[0080] A uma solução agitada de 3-fluoro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 4**) (200 mg, 1,12 mmol) e ácido (2-cloro-5-fluoro-fenil)-acético (275,5 mg, 1,46 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados DIPEA (0,58 mL) e HATU (854,4 mg, 2,24 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para render 2-(2-cloro-5-fluorofenil)-N-(3-fluoro-4-(oxazol-5-il)fenil)acetamida (Composto (15)) (137 mg, 34%). UPLC Rt: 1,57 min; MS: 349,2 (M + H).

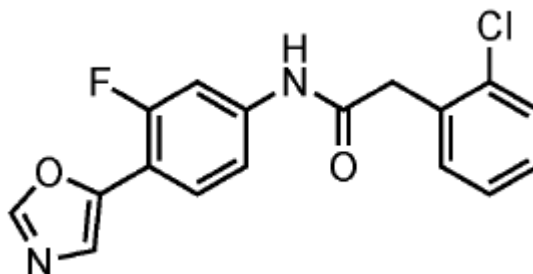
Síntese do composto (16):



N-(3-fluoro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-fenilacetamida

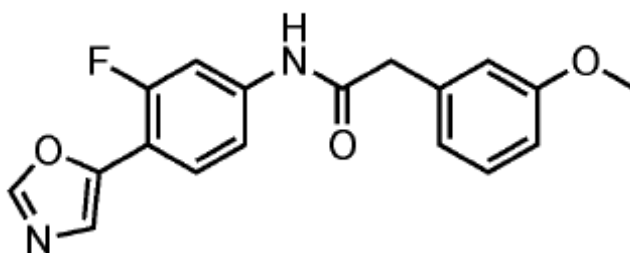
[0081] A uma solução agitada de 3-fluoro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 4**) (100 mg, 0,56 mmol) e ácido 2-fenilacético (99,4 mg, 0,73 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados DIPEA (0,29 mL) e HATU (427 mg, 1,12 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para produzir N-(3-fluoro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-fenilacetamida (Composto (16)) (43 mg, 25%). UPLC Rt: 1,36 min; MS: 297,2 (M + H).

Síntese do composto (17):

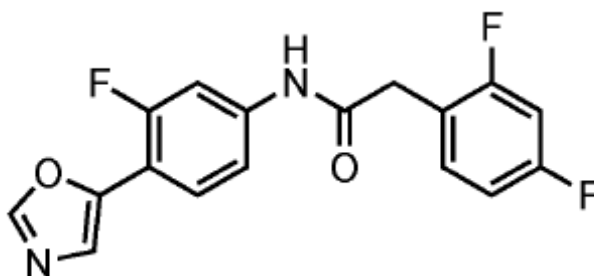


2-(2-clorofenil)-N-(3-fluoro-4-(oxazol-5-il)fenil)acetamida

[0082] A uma solução agitada de 3-fluoro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 4**) (150 mg, 0,84 mmol) e ácido 2-(2-clorofenil)acético (186,9 mg, 1,09 mmol) em DMF (1,5 mL) foram adicionados DIPEA (0,44 mL) e HATU (641 mg, 1,68 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para produzir 2-(2-clorofenil)-N-(3-fluoro-4-(oxazol-5-il)fenil)acetamida (Composto (17)) (123 mg, 44%). UPLC Rt: 1,50 min; MS: 331,2 (M + H).

Síntese do composto (18):N-(3-fluoro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(3-metoxifenil)acetamida

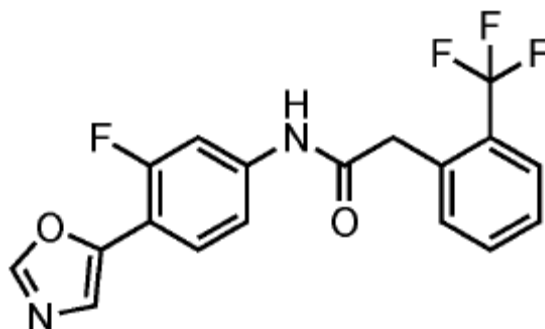
[0083] A uma solução agitada de 3-fluoro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 4**) (150 mg, 0,84 mmol) e ácido 3-metóxi-fenilacético (182,1 mg, 1,09 mmol) em DMF (1,5 mL) foram adicionados DIPEA (0,44 mL) e HATU (641 mg, 1,68 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para produzir N-(3-fluoro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(3-metoxifenil)acetamida (Composto (18)) (87 mg, 31%). UPLC Rt: 1,37 min; MS: 327,2 (M + H).

Síntese do composto (19):2-(2,4-difluorofenil)-N-(3-fluoro-4-(oxazol-5-il)fenil)acetamida

[0084] A uma solução agitada de 3-fluoro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 4**) (150 mg, 0,84 mmol) e ácido 2,4-difluorofenil acético (188,56 mg, 1,09 mmol) em DMF (1,5 mL) foram adicionados DIPEA (0,44 mL) e HATU (641 mg, 1,68 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para se obter 2-(2,4-difluorofenil)-N-(3-fluoro-4-(oxazol-5-il)fenil)acetamida (Composto (19)) (87 mg, 31%). UPLC Rt: 1,37 min; MS: 327,2 (M + H).

il)fenil)acetamida (Composto (19)) (125 mg, 44%). UPLC Rt: 1,52 min; MS: 333,2 (M + H).

Síntese do composto (20):

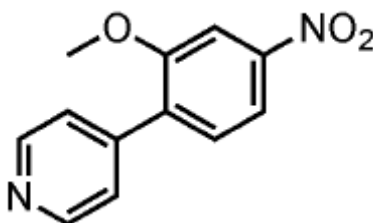


N-(3-fluoro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida

[0085] A uma solução agitada de 3-fluoro-4-(oxazol-5-il)anilina (**Intermediário 4**) (150 mg, 0,84 mmol) e ácido 2-(trifluorometil)fenil acético (223,6 mg, 1,09 mmol) em DMF (1,5 mL) foram adicionados DIPEA (0,44 mL) e HATU (641 mg, 1,68 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a massa de reação foi purificada por HPLC preparativa para se obter N-(3-fluoro-4-(oxazol-5-il)fenil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida (Composto (20)) (125 mg, 40%). UPLC Rt: 1,69 min; MS: 365 (M + H).

Síntese de compostos compreendendo um resíduo de piridina-4-il

Intermediário 5:

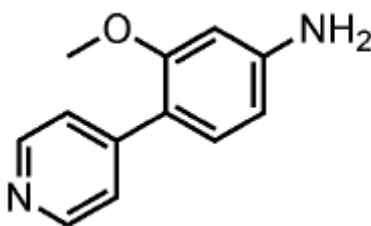


4-(2-metóxi-4-nitrofenil) piridina

[0086] A uma solução agitada de 1-bromo-2-metóxi-4-nitrobenzeno (5 g, 21,55 mmol) em 1,4 dioxano (50 ml) e água (10 ml) foram adicionados (piridin-4-il) ácido borônico (3,97 g, 32,32 mmol) e K₂CO₃ (8,92 g, 64,65 mmol). Após desgaseificação com nitrogênio por

10 min, Pd (Ph₃P) 4 (0,498 g, 0,431 mmol) foi adicionado e o frasco foi desgaseificado novamente com nitrogênio para então deixar a mistura de reação ser agitada a 85-90 °C por 12 h. Depois de se completar a reação, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (100 ml) seguido de lavagem da camada de acetato de etila com água (2 x 50 ml) e salmoura (2 x 50 ml) sucessivamente. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada até a secar e a massa bruta foi purificada por cromatografia em coluna flash, eluída com 15% de EA-Hexano, para fornecer 4-(2-metóxi-4-nitrofenil) piridina (**Intermediário 5**) (2,5 g, 50,4%) como um sólido branco. LCMS: 230 (M + H).

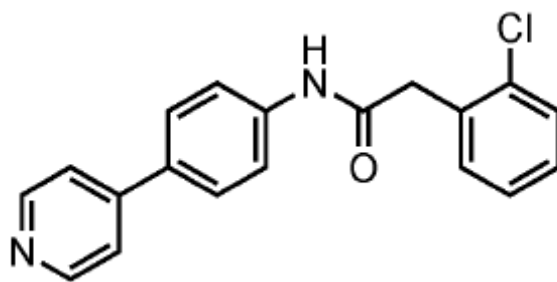
Intermediário 6:



3-metóxi-4-(piridin-4-il)anilina

[0087] Um frasco contendo 4-(2-metóxi-4-nitrofenil) piridina (**Intermediário 5**) (2,5 g, 10,8 mmol) foi lavado com N₂ e 10% pd/c (2,3 g, 21,7 mmol) foi adicionado. Acetato de etila (50 mL) foi adicionado à mistura, o fornecimento de N₂ foi substituído por H₂ e a suspensão preta foi agitada sob H₂ durante 5 h após o que a reação foi completada. A suspensão foi filtrada através de celite, lavada com acetato de etila e concentrada sob vácuo para render 3-metóxi-4-(piridin-4-il)anilina (**Intermediário 6**) (1,42 g, 65,2%) como um sólido amarelo. LCMS: 200 (M + H).

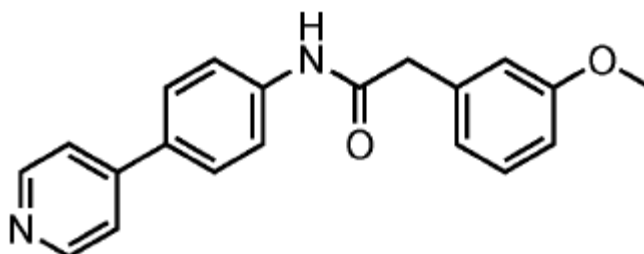
Síntese do composto (21):



2-(2-clorofenil)-N-(4-(piridin-4-il)fenil)acetamida

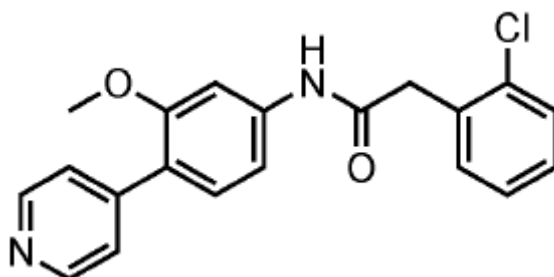
[0088] A uma solução agitada de 4-(piridin-4-il)anilina (75 mg, 0,441 mmol) e ácido 2-(2-clorofenil)acético (112,5 mg, 0,66 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados DIPEA (0,169 mL) e HATU (252,7 mg, 0,66 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 12 horas à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi purificada por HPLC preparativa para render 2-(2-clorofenil)-N-(4-(piridin-4-il)fenil)acetamida (Composto (21)) (51,3 mg, 36 %). UPLC Rt: 0,92 min; MS: 323,2 (M+H).

Síntese do composto (22):

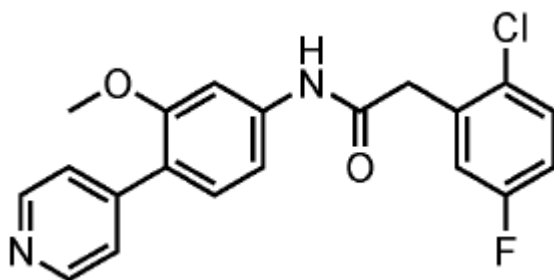


2-(3-metoxifenil)-N-(4-(piridin-4-il)fenil)acetamida

[0089] A uma solução agitada de 4-(piridin-4-il)anilina (75 mg, 0,441 mmol) e ácido 2-(3-metoxifenil)acético (110 mg, 0,66 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados DIPEA (0,169 mL) e HATU (252,7 mg, 0,66 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 12 horas à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi purificada por HPLC preparativa para render 2-(3-metoxifenil)-N-(4-(piridin-4-il)fenil)acetamida (Composto (22)) (56 mg, 40 %). UPLC Rt: 0,86 min; MS: 319,2 (M + H).

Síntese do composto (23):2-(2-clorofenil)-N-(3-metóxi-4-(piridin-4-il)fenil)acetamida

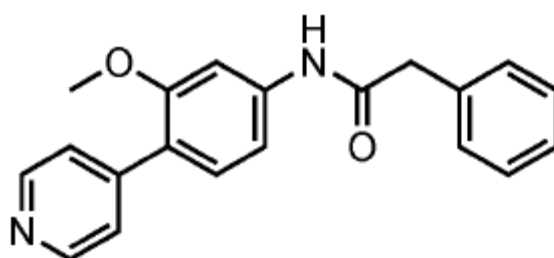
[0090] A uma solução agitada de 3-metóxi-4-(piridin-4-il)anilina (**Intermediário 6**) (75 mg, 0,375 mmol) e ácido 2-(2-clorofenil)acético (96 mg, 0,563 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados DIPEA (0,144 mL) e HATU (214,8 mg, 0,563 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 12 h à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi purificada por HPLC preparativa para render 2-(2-clorofenil)-N-(3-metóxi-4-(piridin-4-il)fenil)acetamida (Composto (23)) (20 mg, 15%). UPLC Rt: 0,96 min; MS: 353,25 (M + H).

Síntese do composto (24):2-(2-cloro-5-fluorofenil)-N-(3-metóxi-4-(piridin-4-il)fenil)acetamida

[0091] A uma solução agitada de 3-metóxi-4-(piridin-4-il)anilina (**Intermediário 6**) (75 mg, 0,375 mmol) e ácido 2-(2-cloro-5-fluorofenil)acético (105,7 mg, 0,563 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados DIPEA (0,144 mL) e HATU (214,8 mg, 0,563 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 12 h à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi purificada

por HPLC preparativa para render 2-(2-cloro-5-fluorofenil)-N-(3-metóxi-4-(piridin-4-il)fenil)acetamida (Composto (24)) (69 mg, 50%). UPLC Rt: 1,05 min; MS: 371,2 (M + H).

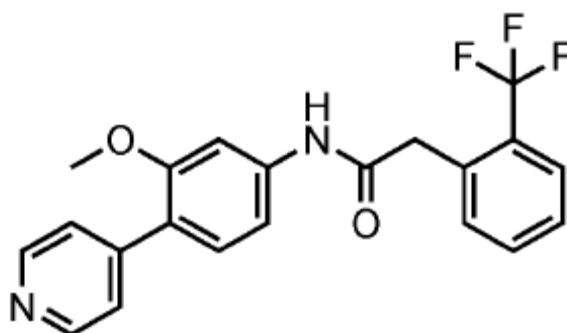
Síntese do composto (25):



N-(3-metóxi-4-(piridin-4-il)fenil)-2-fenilacetamida

[0092] A uma solução agitada de 3-metóxi-4-(piridin-4-il)anilina (**Intermediário 6**) (75 mg, 0,375 mmol) e ácido 2-fenilacético (73,1 mg, 0,563 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados DIPEA (0,144 mL) e HATU (214,8 mg, 0,563 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 12 horas à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi purificada por HPLC preparativa para render N-(3-metóxi-4-(piridin-4-il)fenil)-2-fenilacetamida (Composto (25)) (46 mg, 39%) UPLC Rt: 0,88 min; MS: 319,2 (M + H).

Síntese do composto (26):

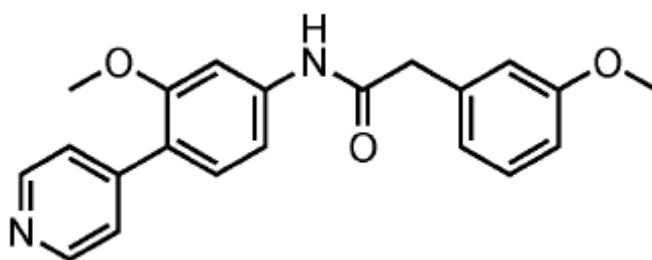


N-(3-metóxi-4-(piridin-4-il)fenil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida

[0093] A uma solução agitada de 3-metóxi-4-(piridin-4-il)anilina (**Intermediário 6**) (75 mg, 0,375 mmol) e ácido 2-(2-(trifluorometil)fenil)acético (114,9 mg, 0,563 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados DIPEA (0,144 mL) e HATU (214,8 mg, 0,563 mmol) à

temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 12 horas à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi purificada por HPLC preparativa para N-(3-metóxi-4-(piridin-4-il)fenil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida (Composto (26)) (118 mg, 81%). UPLC Rt: 1,13 min; MS: 387,3 (M + H).

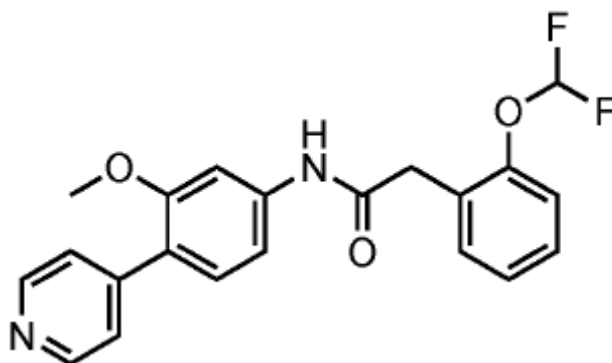
Síntese do composto (27):



N-(3-metóxi-4-(piridin-4-il)fenil)-2-(3-metoxifenil)acetamida

[0094] A uma solução agitada de 3-metóxi-4-(piridin-4-il)anilina (**Intermediário 6**) (75 mg, 0,375 mmol) e ácido 2-(3-metoxifenil)acético (93,3 mg, 0,563 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados DIPEA (0,144 mL) e HATU (214,8 mg, 0,563 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 12 horas à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi purificada por HPLC preparativa para produzir N-(3-metóxi-4-(piridin-4-il)fenil)-2-(3-metoxifenil)acetamida (Composto (27)) (68 mg, 52%). UPLC Rt: 0,91 min; MS: 349,3 (M + H).

Síntese do composto (28):



2-(2-(difluorometóxi)fenil)-N-(3-metóxi-4-(piridin-4-il)fenil)acetamida

[0095] A uma solução agitada de 3-metóxi-4-(piridin-4-il)anilina (**Intermediário 6**) (75 mg, 0,375 mmol) e ácido 2-(2-(difluorometóxi)fenil)acético (113,6 mg, 0,563 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados DIPEA (0,144 mL) e HATU (214,8 mg, 0,563 mmol) à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 12 h à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi purificada por HPLC preparativa para render 2-(2-(difluorometóxi)fenil)-N-(3-metóxi-4-(piridin-4-il)fenil)acetamida (Composto (28)) (75,3 mg, 52%). UPLC Rt: 1,03 min; MS: 385,3 (M + H).

Preparação de Soluções de Dissecação e Soluções Enzimáticas

[0096] Ácido cinurênico (0,2 mg/mL), tripsina (1,33 mg/mL) e hialuronidase (0,67 mg/mL) foram pesados e dissolvidos em fluido espinhal cerebral artificial de alto magnésio/baixo cálcio (aCSF) a 37 °C. Fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGF2; 10ng/mL) e heparina (2 µg/mL) foram adicionados a 100mL de meio livre de soro (SFM). O inibidor de tripsina ovomucoide (1mg/mL) foram dissolvidos em SFM quente e esterilizado por filtração (22µm).

Isolamento de Células Precursoras da Retina do Epitélio Ciliar do Olho e Ensaio da Esfera Primária

[0097] Um microscópio de dissecação, fonte de luz fria e instrumentos cirúrgicos estéreis foram instalados dentro de uma cabine de segurança biológica estéril (BSC). Os olhos dos mamíferos foram enucleados e colocados em uma placa de Petri contendo aCSF estéril e frio. Sob o microscópio de dissecação, cabelo, tecido conjuntivo e os músculos oblíquos dorsal e ventral foram limpos da borda escleral/córnea com dois conjuntos de pinças. Em seguida, tesouras de microdissecação curvadas ou anguladas foram usadas para clivar qualquer tecido muscular extraocular remanescente, o nervo óptico, e cortar o globo ocular em metades simétricas; começando e terminando o corte do orifício deixado pelo nervo óptico. Usando dois conjuntos de

pinças para agarrar a córnea, as duas metades dos olhos foram separadas. O cristalino, o nervo óptico e o vítreo foram separados das conchas do olho e as conchas do olho foram transferidas para uma nova placa de Petri (também contendo aCSF estéril e frio). Para isolar o epitélio ciliar (CE), as conchas dos olhos foram orientadas com a córnea à direita e o epitélio pigmentado da retina (EPR) à esquerda. Um par de pinças retas foi usado para fixar a concha do olho no lado RPE enquanto uma lâmina de bisturi foi inserida entre o CE e a íris, usando pressão para cortar o lado íris/córnea do resto da concha. Em seguida, o bisturi foi passado ao longo da fronteira entre o CE e o EPR para obter o CE isolado como uma fina tira de tecido. As tiras de CE foram então transferidas para um prato de 35 mm contendo 2 mL de solução de dispase (Sigma; T1005) e incubadas por 10 minutos a 37 °C. Em seguida, as tiras foram transferidas da dispase para um prato de 35mm contendo 2mL de ácido quinurênico filtrado estéril, tripsina e solução de hialuronidase e incubadas a 37 °C por 10 minutos. Após a incubação, o prato foi devolvido ao escopo de dissecação, e as tiras de CE foram fixadas com pinças retas e não serrilhadas, enquanto uma pinça curva não serrilhada foi usada para raspar o CE da esclera subjacente. As tiras esclerais nuas foram então descartadas, de modo que apenas as células CE permaneceram na solução de enzima. Usando uma pipeta de vidro polida com algodão, as células e a solução enzimática foram transferidas para um tubo de 15 mL e trituradas aproximadamente 45 vezes para separar o tecido. O tubo de 15 mL/suspensão de células foi centrifugado por 5 minutos a 1500 rpm. O sobrenadante foi aspirado suavemente do pélete resultante usando uma pipeta de vidro polida a fogo e tamponada com algodão e 2 mL de solução inibidora de tripsina foram adicionados ao pélete. Usando uma pipeta de vidro de pequeno furo, polida a fogo e tamponada com algodão, a amostra foi triturada aproximadamente 45 vezes até que se

tornasse uma suspensão de uma única célula. O tubo de 15 mL/suspensão de células foi centrifugado por 5 minutos a 1500 rpm. O sobrenadante foi aspirado suavemente do pélete resultante e 1-2mL de SFM com FGF2 e heparina (meio de plaqueamento) foram adicionados. As células e meios foram misturados para garantir uma suspensão celular uniforme e uma amostra de 10uL foi retirada e a densidade celular foi determinada. As células foram então semeadas e cultivadas a 10c/μL em placas ou frascos tratados com cultura. Após uma semana, cerca de 1 em 500 células proliferaram para formar esferas clonais de flutuação livre com mais de 80 μm de diâmetro.

Passagem de Esfera e Triagem de Drogas de Alto Rendimento

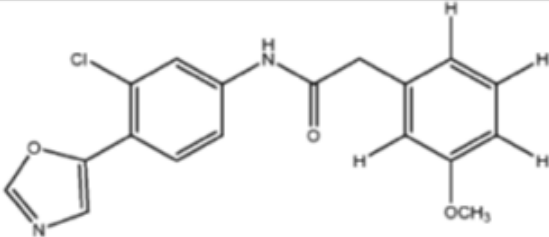
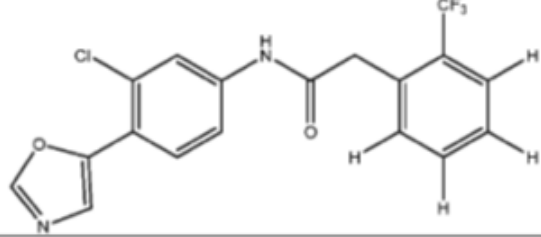
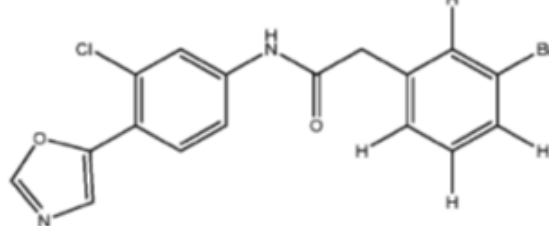
[0098] Esferas de origem humana foram passadas com ácido cinu-
rênico, tripsina, solução de enzima hialuronidase com adição de cola-
genase I (0,5mg/mL), collagenase II (0,5mg/mL) e elastase
(0,1mg/mL). Esferas derivadas de camundongo foram passadas usan-
do hialuronidase (0,67mg/mL), collagenase I (0,5mg/mL) e collagenase
II (0,5mg/mL) dissolvidas em solução de Accustase (Sigma; SCR005).
Esferas foram coletadas em massa de placas ou frascos de cultura,
transferidas para um ou mais tubos de 50mL e centrifugadas por 5 mi-
nutos a 1500rpm. O sobrenadante foi aspirado suavemente do pélete
e 2-5 mL de solução de enzima foram adicionados ao pélete e mistu-
rados completamente. A suspensão de enzima e esfera de 2-5mL foi
transferida para um tubo de 15mL e colocada horizontalmente em um
agitador automático a 37 °C por 45 minutos. Após a incubação, a solu-
ção de enzima com esferas foi triturada aproximadamente 45 vezes
para dissociar mecanicamente as esferas. A suspensão de células foi
centrifugada durante 5 minutos a 1500 rpm. O sobrenadante foi aspi-
rado suavemente e 1-2mL de solução de inibidor de tripsina foi adicio-
nado ao pélete e triturado aproximadamente 45 vezes. A suspensão
de células foi centrifugada durante 5 minutos a 1500 rpm. O sobrena-

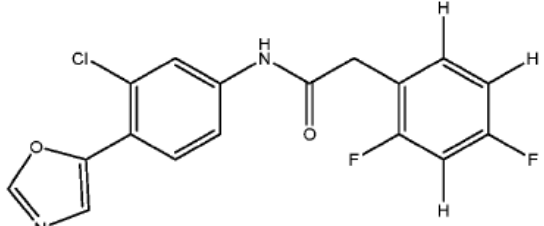
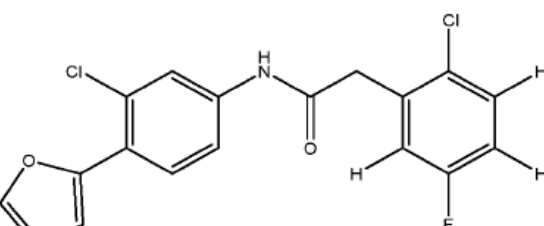
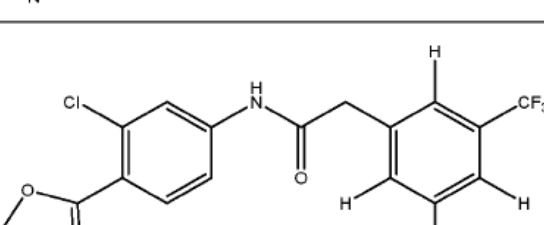
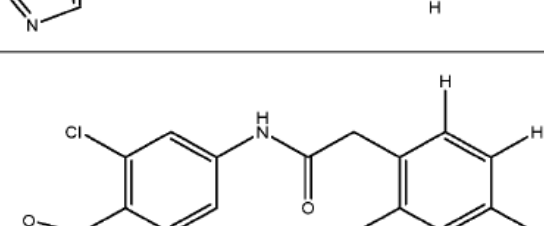
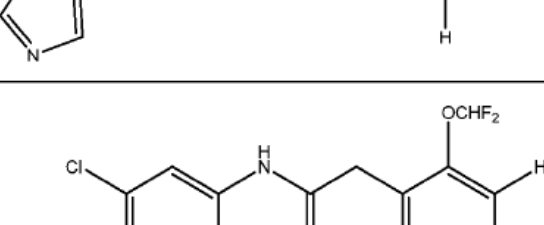
dante foi aspirado suavemente do pélete resultante e foram adicionados 1-2mL de SFM com FGF2 e heparina (meio de plaqueamento). As células e os meios foram misturados para garantir uma suspensão celular uniforme e uma amostra de 10uL foi retirada e a densidade celular foi determinada a partir dessa amostra. As células restantes foram então semeadas e cultivadas a 10c/ μ L em placas de 96 ou 24 poços preparadas com DMSO a 0,1% ou uma concentração selecionada de droga em DMSO a 0,1%. As células foram cultivadas por uma semana e, em seguida, coradas ao vivo para núcleos (Hoechst 33258; 10 μ g/mL). Para tecido de camundongo, uma cepa de camundongo transgênica de proteína fluorescente verde de actina (GFP) (FVB.Cg-Tg (CAG-EGFP) B5Nagy/J) foi usada e comparações de número de células foram feitas com base em núcleos e quantificação baseada em GFP. Para o tecido humano, o corante de viabilidade celular fluorescente verde, calceína AM (ThermoFisher C3100MP; 2 μ M) foi usado e as comparações do número de células foram feitas com base nos núcleos e quantificação baseada na fluorescência da calceína.

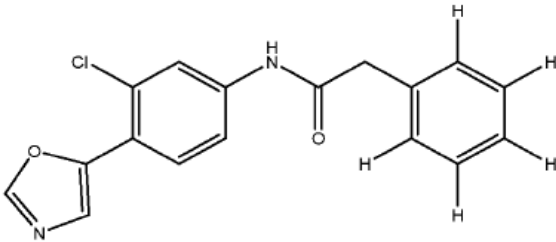
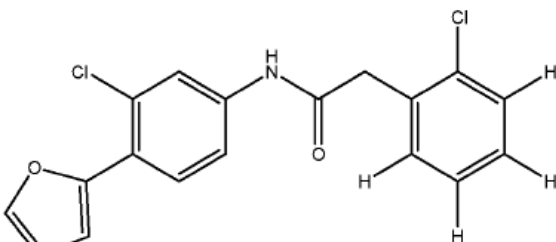
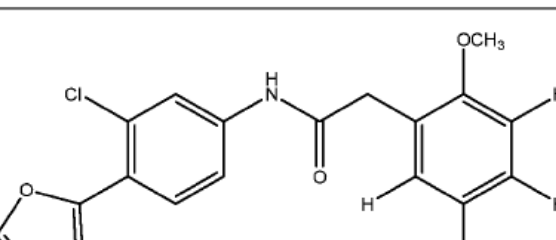
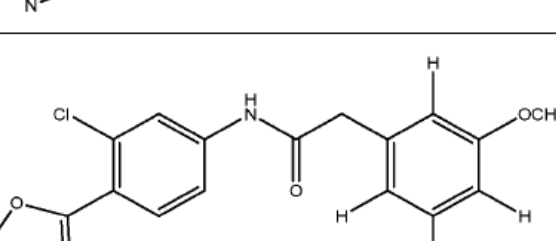
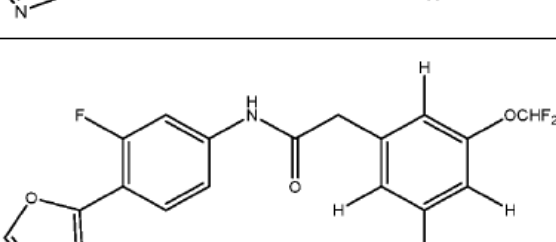
Avaliação Estatística dos Resultados da Triagem de Drogas

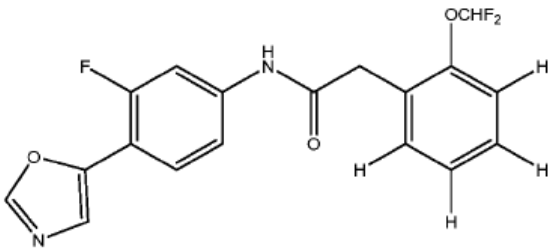
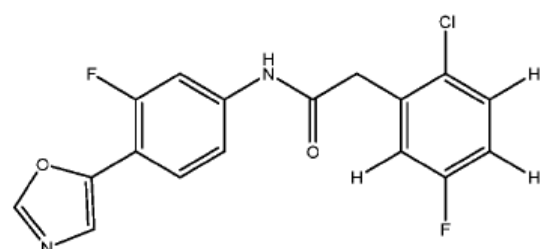
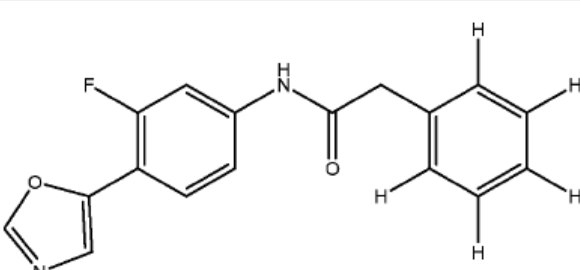
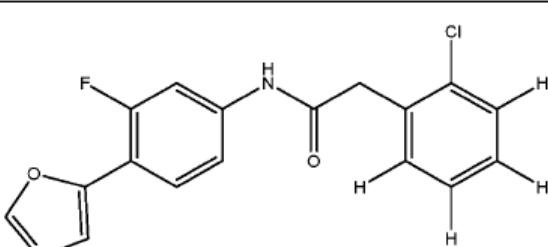
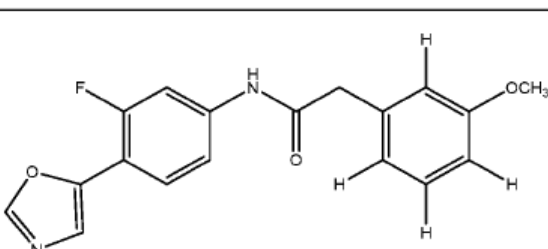
[0099] A significância estatística foi avaliada em uma base de placa a placa usando poços de controle sem tratamento com drogas e concentração equivalente de DMSO no meio. O número mínimo de poços de controle foi de 8 para placas de 96 poços e 6 para placas de 24 poços. Os desvios médios e padrão foram determinados e os poços compostos com números de células fora da faixa de três desvios padrão em torno do valor de controle foram classificados como acertos. As condições de tratamento de compostos individuais em cada placa estavam sempre pelo menos presentes em duplicatas para verificar internamente a validade dos resultados. Os valores numéricos foram então calculados em média para cada composto.

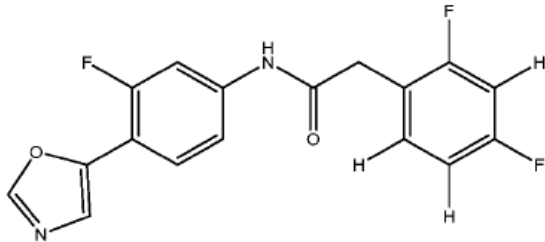
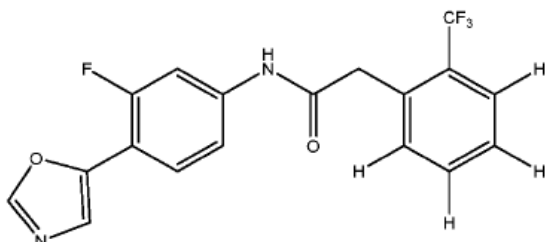
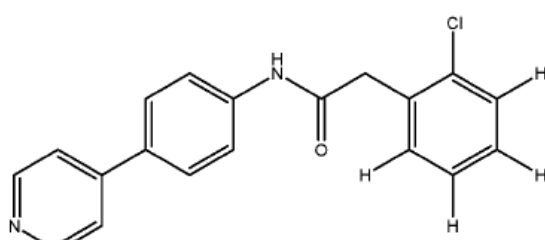
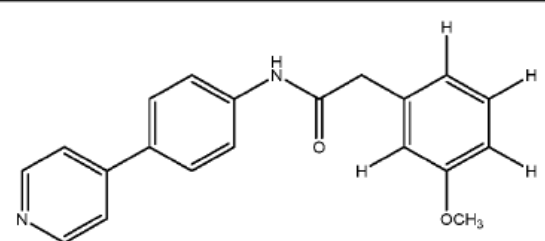
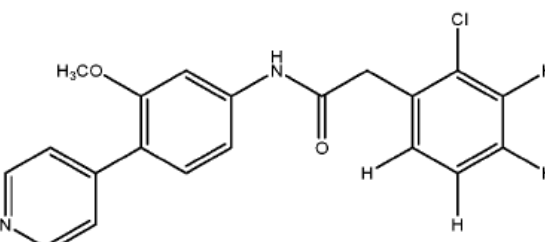
Resultados:

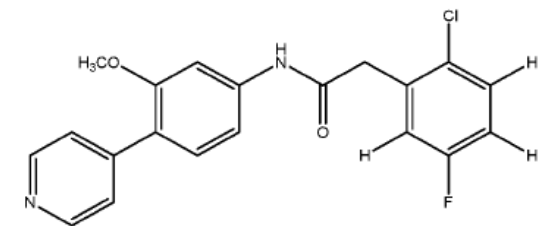
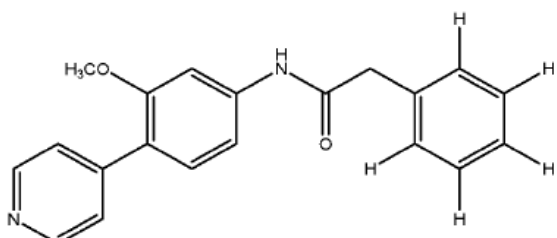
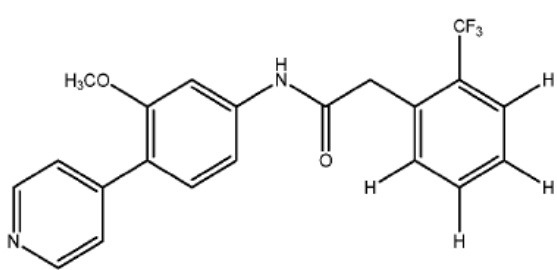
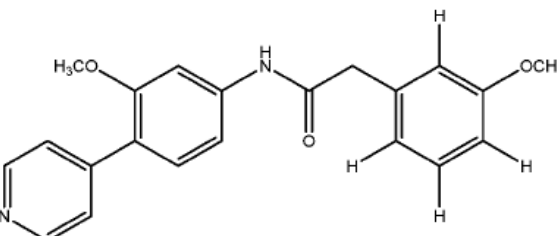
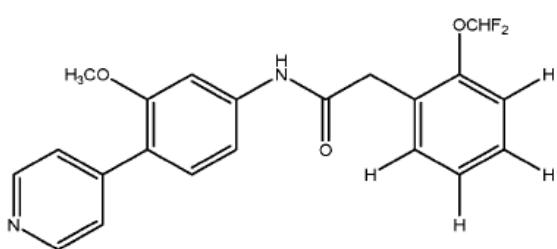
Tabela 4		
Comp. No.	Estrutura Química	Proliferação celular dentro de uma semana [%]
1		203
2		142
3		143

4	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)Cc2cc(F)c(F)c(F)c2)c3cc4occc4n3</chem>	157
5	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)Cc2cc(Cl)c(F)c(C)c2)c3cc4occc4n3</chem>	121
6	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)Cc2cc(C(F)(F)F)c(C)c(C)c2)c3cc4occc4n3</chem>	134
7	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)Cc2cc(Cl)ccc2)c3cc4occc4n3</chem>	133
8	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)Cc2cc(OC(F)F)ccc2)c3cc4occc4n3</chem>	135

9	 <chem>COc1nc2cc(Cl)ccc2n1C(=O)Nc3ccc(Cl)cc3</chem>	149
10	 <chem>COc1nc2cc(Cl)ccc2n1C(=O)Nc3ccc(Cl)cc3</chem>	158
11	 <chem>COc1nc2cc(Cl)ccc2n1C(=O)Nc3ccc(Cl)cc3</chem>	128
12	 <chem>COc1nc2cc(Cl)ccc2n1C(=O)Nc3ccc(Cl)cc3</chem>	122
13	 <chem>COc1nc2cc(Cl)ccc2n1C(=O)Nc3ccc(Cl)cc3</chem>	120

14		119
15		133
16		123
17		137
18		127

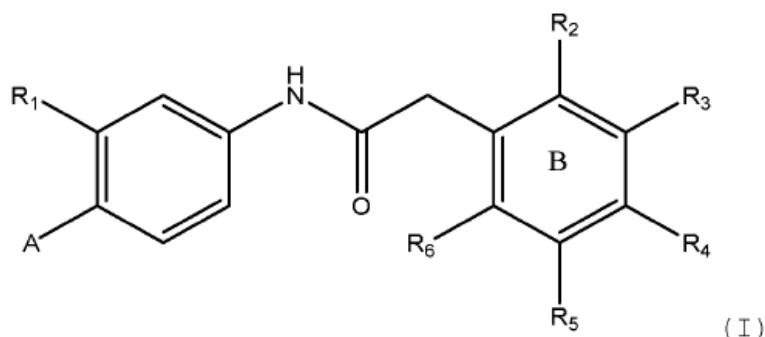
19		140
20		118
21		144
22		135
23		148

24		134
25		130
26		113
27		140
28		121
C*	---	100

C * = Experimento de controle (ausência de um composto de acordo com a presente invenção).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I)



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

A é um resíduo 5-oxazolil ou um resíduo piridina-4-il

R1 é selecionado a partir do grupo consistindo em flúor e cloro;

R2, R3, R4, R5 e R6 do anel fenil B são independentemente uns dos outros selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, um alquil linear ou ramificado tendo 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, metilsulfanila, etilsulfanila, metilsulfonila, etilsulfonila, difluorometóxi, trifluorometóxi, flúor, bromo, cloro, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, hidróxi e amino; e

pelo menos dois de R2, R3, R4, R5 e R6 são hidrogênios, com a condição de que se R1 for cloro, R5 não será metóxi.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R1 é cloro.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A é um resíduo 5-oxazolila.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o anel fenil Ba é monossustituído ou dissustituído.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o anel fenil B é monossustituído.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R2 é selecionado a partir do grupo consistindo em metila, trifluorometila, metilsulfanila, metilsulfonila, difluorometóxi, flúor, bromo, cloro, metóxi e etóxi, preferivelmente difluorometóxi ou cloro.

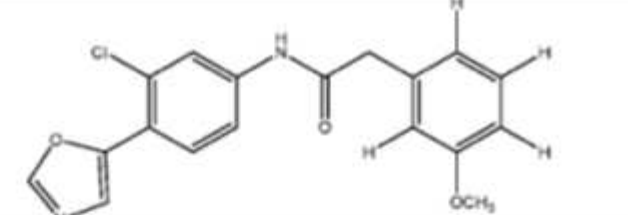
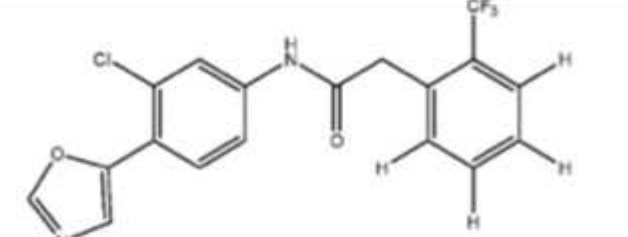
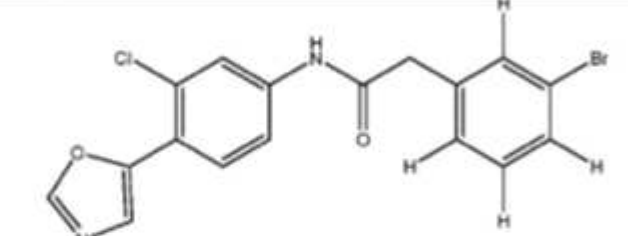
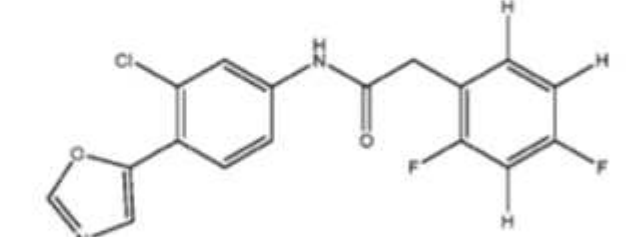
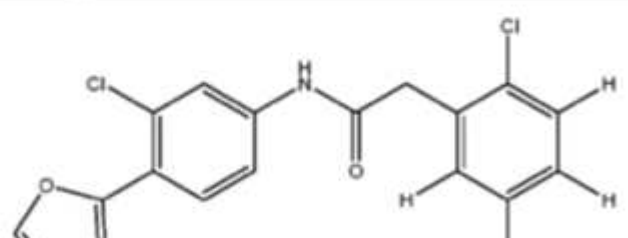
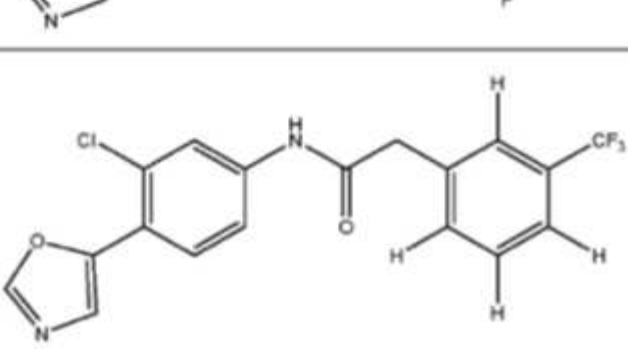
7. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R3 ou R4 é selecionado a partir do grupo consistindo em trifluorometila, difluorometóxi, metóxi, preferivelmente trifluorometila e difluorometóxi.

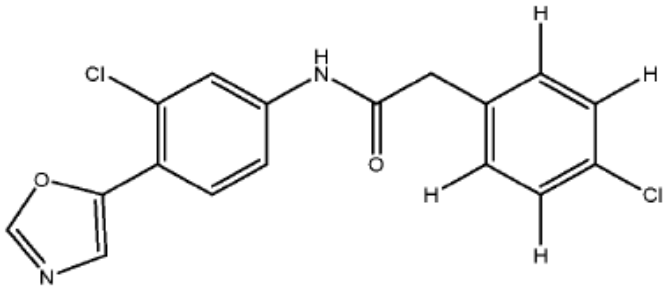
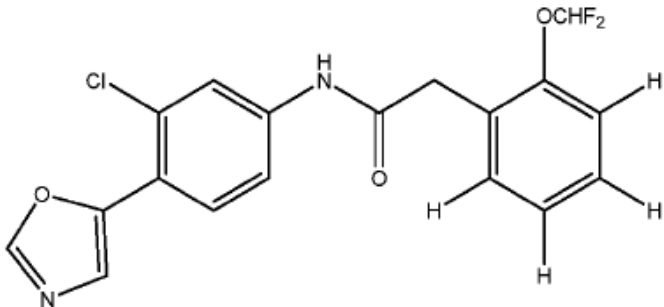
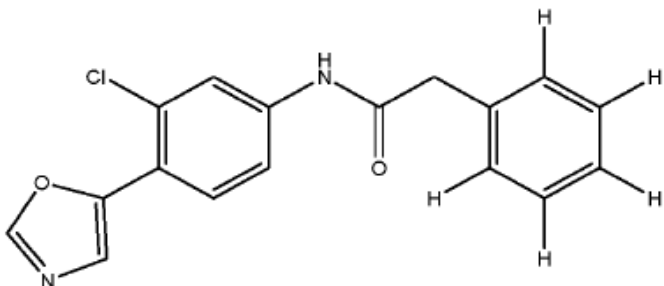
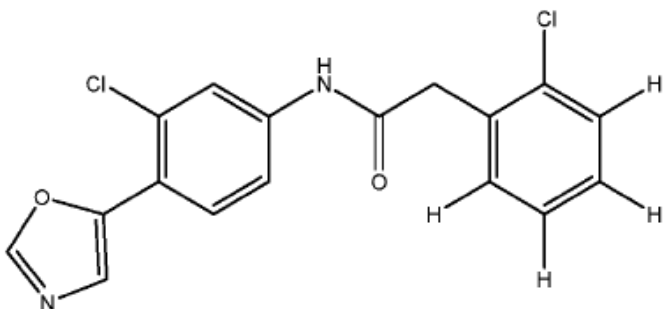
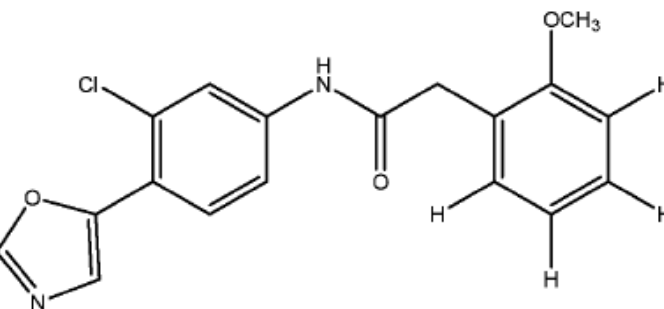
8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o anel fenil B é dissubstituído.

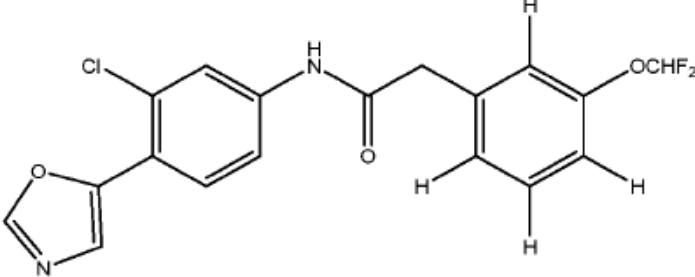
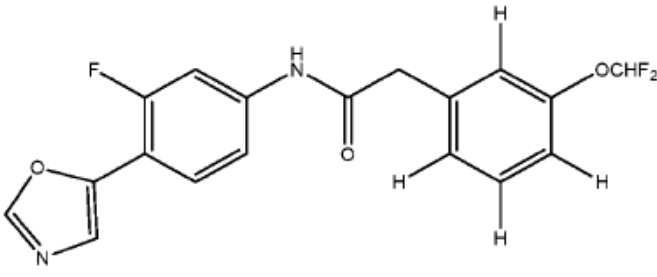
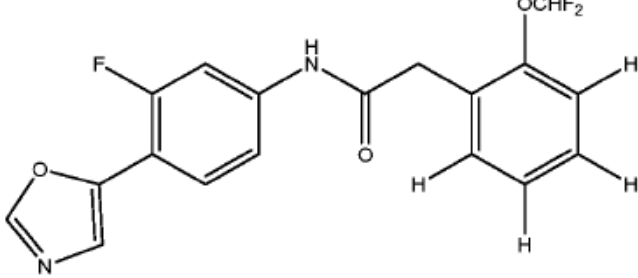
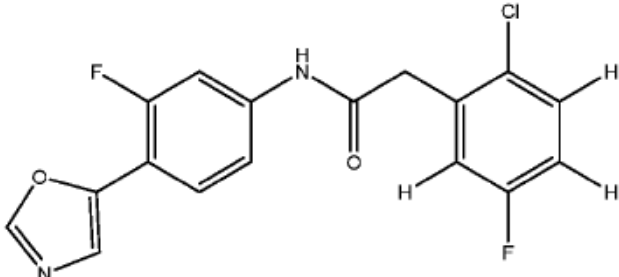
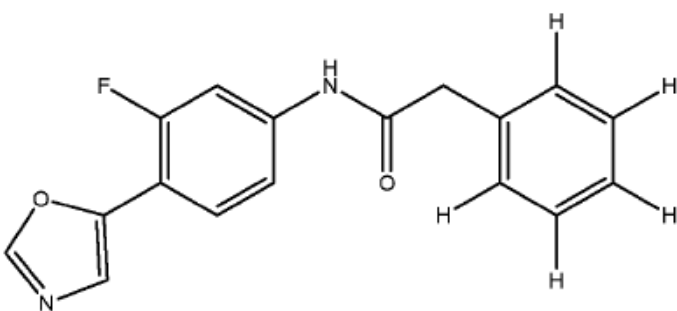
9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R2 é selecionado a partir do grupo consistindo em flúor, bromo e cloro, e um de R3, R4 ou R5 é selecionado a partir do grupo consistindo em flúor, bromo e cloro.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R2 é cloro e R5 é flúor ou em que R2 e R4 são flúor.

11. Composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o referido composto é selecionado a partir do grupo consistindo em

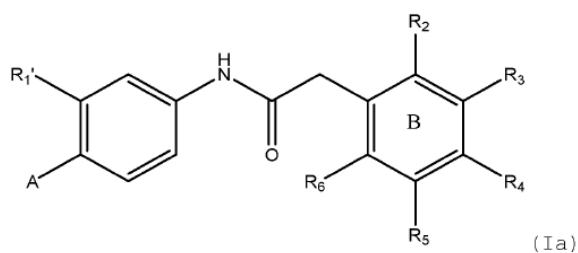
Comp. No.	Estrutura Química
1	
2	
3	
4	
5	
6	

7	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)Cc2cc(Cl)cc(Cl)c2)c3cc4ccncc4o3</chem>
8	 <chem>COc1cc(Cc2cc(Cl)cc(Cl)c2)cc(OCF)cc1C(=O)Nc3ccc(Cl)c4c3ccncc4o</chem>
9	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)Cc2ccccc2)c3cc4ccncc4o3</chem>
10	 <chem>Clc1ccc(NC(=O)Cc2cc(Cl)ccccc2)c3cc4ccncc4o3</chem>
11	 <chem>COc1cc(Cc2cc(Cl)cc(Cl)c2)ccccc1C(=O)Nc3ccc(Cl)c4c3ccncc4o</chem>

12	
13	
14	
15	
16	

17	
18	
19	
20	

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto de fórmula (Ia) para uso no tratamento e/ou prevenção de uma doença neuroretiniana primária que leva à perda de fotorreceptores ou degradação da camada de fotorreceptores da retina.



A é um resíduo 5-oxazolil ou um resíduo piridina-4-il

R1' é selecionado a partir do grupo consistindo em metóxi, hidrogênio, flúor e cloro;

R2, R3, R4, R5 e R6 do anel fenil B são independentemente uns dos outros selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, um alquil linear ou ramificado tendo 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, metilsulfanila, etilsulfanila, metilsulfonila, etilsulfonila, difluorometóxi, trifluorometóxi, flúor, bromo, cloro, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, hidróxi e amino; e

pelo menos dois de R2, R3, R4, R5 e R6 são hidrogênios, com a condição de que se R1' for hidrogênio ou metóxi, A é um resíduo de piridina-4-ila,

como uma substância terapeuticamente ativa.

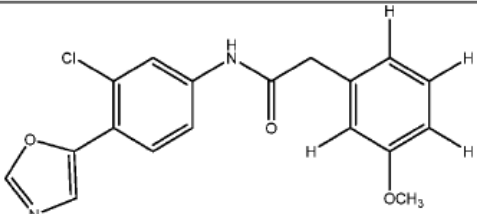
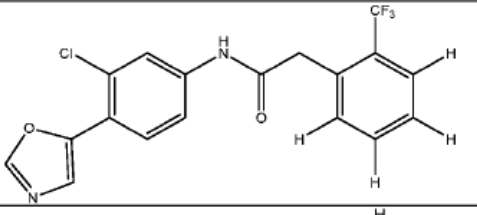
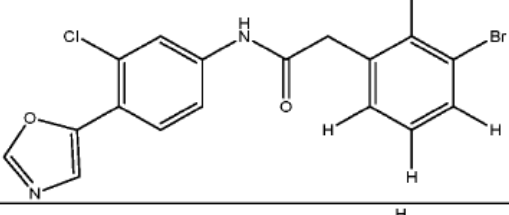
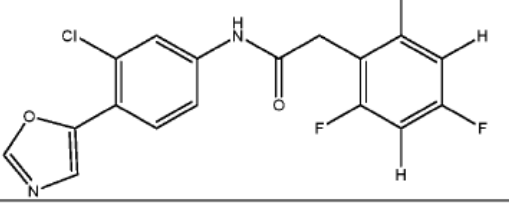
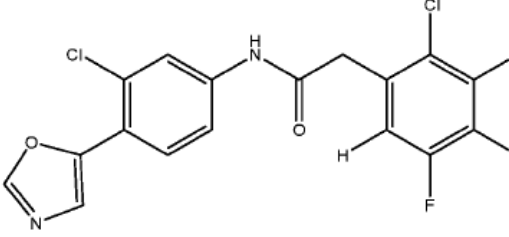
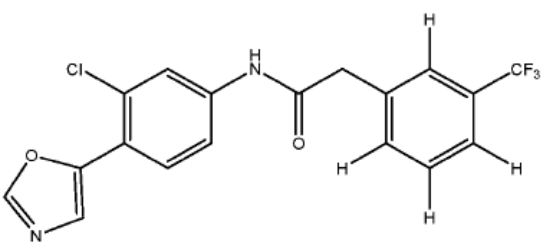
13. Composição para uso de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o uso é selecionado a partir do grupo consistindo em distrofias retinianas herdadas, degeneração de fotorreceptores adquiridos ou induzida por drogas, doenças infecciosas dos olhos e doenças inflamatórias dos olhos, em que a composição farmacêutica, após a administração, trata a doença retiniana por indução da proliferação de células precursoras da retina, preferivelmente para uso no tratamento de uma doença retiniana a partir do grupo consistindo em retinite pigmentosa (RP), incluindo formas síndrômicas e não síndrômicas, formas recessivas, dominantes e esporádicas, ligadas ao cromossomo X, distrofias de cone de bastonete, síndrome de Usher, doença de Stargardt, distrofias de bastonete de cone, distrofias de cone, acromatopsia, monocromacia de cone azul, síndrome de S-cone aprimorada, distrofias de bastonete, corioideremia, amaurose congênita de Leber, retinosquose ligada ao cromossomo X juvenil (JXLR), fundo albipunctatus, retinite punctata albescens, mancha retina de Kandori, distrofia retiniana cristalina bietti, distrofia macular bri-

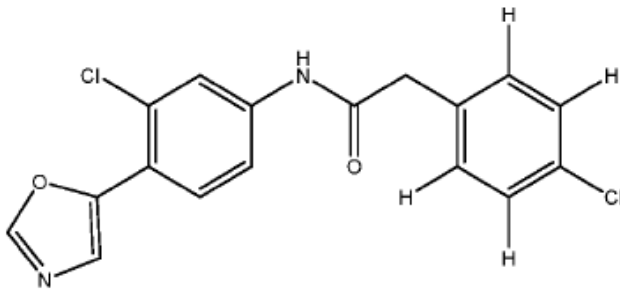
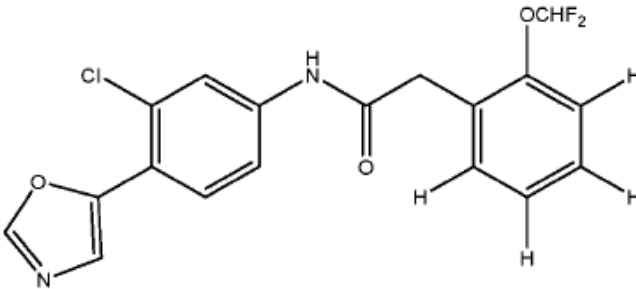
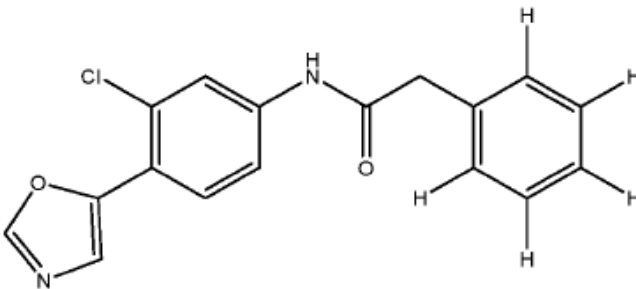
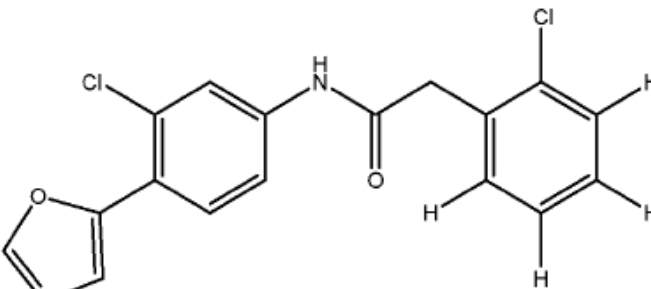
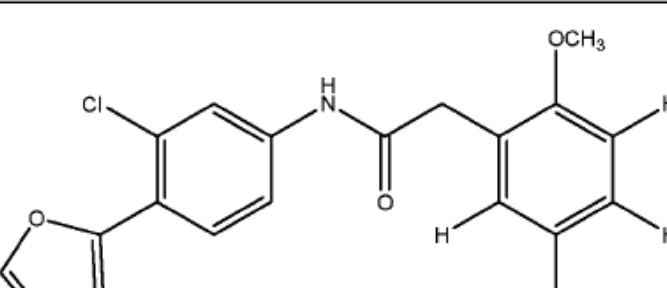
lhante fenestrada, distrofia viteliforme foveomacular de início na idade adulta, doença de Batten, cegueira noturna congênita estacionária, vitreorretinopatia exsudativa familiar (FEVR), albinismo ocular, albinismo oculocutâneo, hipoplasia da fóvea, abetalipoproteinemia, síndrome de Stickler, distrofia retiniana (tipo Botnia), maculopatia cristalina (relacionada a drogas, hiperoxalúria, cistinose, síndrome de Sjogren-Larsson), maculopatia cristalina da África Ocidental, retinopatia solar, retinopatia de talco, retinopatia diabética, retinopatia falciforme, telangectasia macular, doença de eales, descolamento da retina, diálise da retina, retinopatia central oclusão da artéria retiniana do central/ramo (CRAO/BRAO), oclusão da veia retiniana central/ramo (CRVO/BRVO), vasculite retiniana oclusiva hemorrágica (HORV), maculopatias induzidas por drogas incluindo cloroquina, hidroxicloroquina, fenotiazina, sulfato de quinina, tiormazina, clofazina, clofazina deferoxamina, derivados de cloroquina, cisplatina, carmustina, clofazimina e vigabatrina; maculopatias induzidas por cristal incluindo tamoxifeno, talco, cantaxantina, metoxiflurano e nitrofurantoína; edema macular cistóide (CME) incluindo epinefrina, latanoprost, ácido nicotínico, necrose retiniana externa progressiva (PORN), necrose retiniana aguda (ARN), retinite CMV, sarcoidose, coriorretinite placóide posterior sifilítica aguda, coriorretite tuberculosa posterior, coriorretite posterior da tuberculose, uveíte posterior vasculite retiniana, uveíte intermediária, pars planitis +/- CME, enoftalmite (precedente e/ou posterior), esclerite posterior, síndromes mascaradas, coroidite multifocal e panuveíte (MCP), coroidopatia interna puntiforme (PIC), retinocoroidopatia macular aguda, neurorretinopatia macular aguda (AMN) e retinopatia externa oculta zonal aguda (AZOOR),

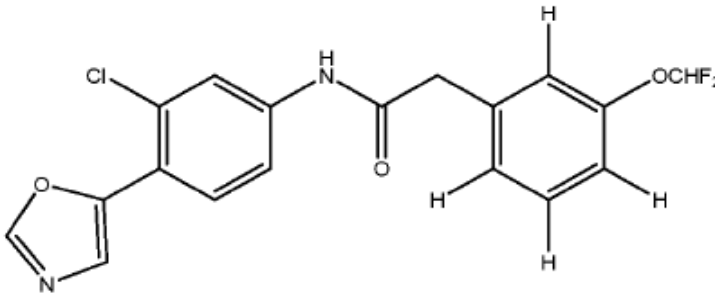
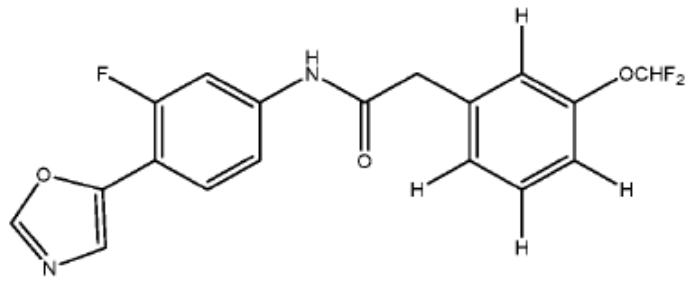
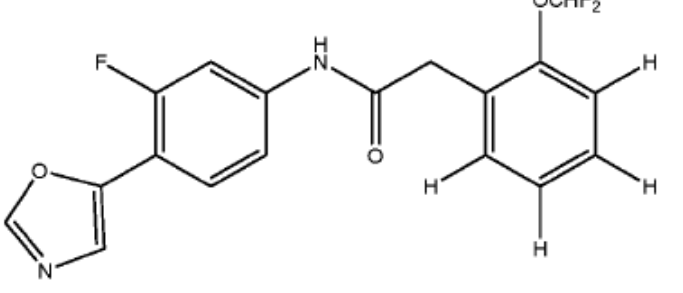
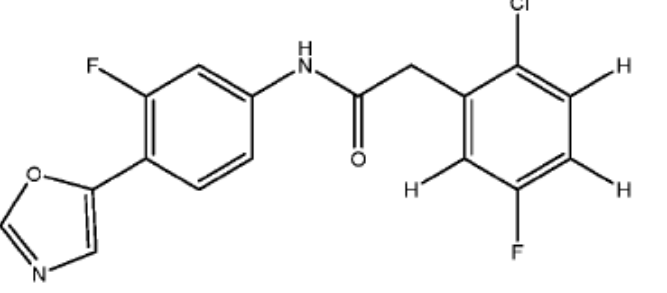
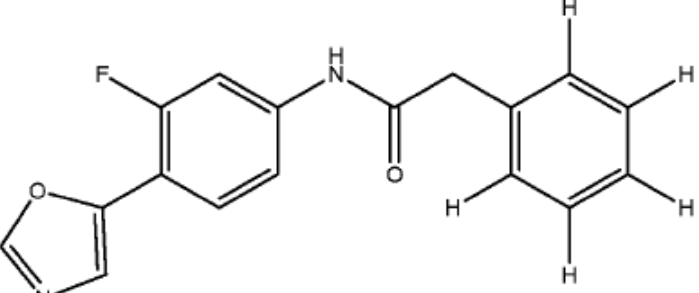
14. Composição para uso de acordo com a reivindicação 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que é para o tratamento e/ou prevenção de distrofias retinianas hereditárias, preferivelmente para uso no

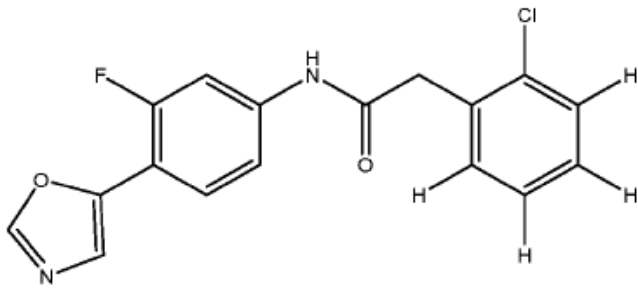
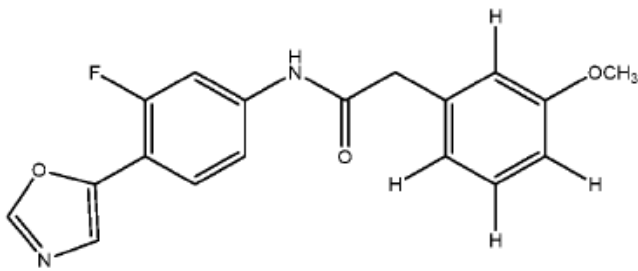
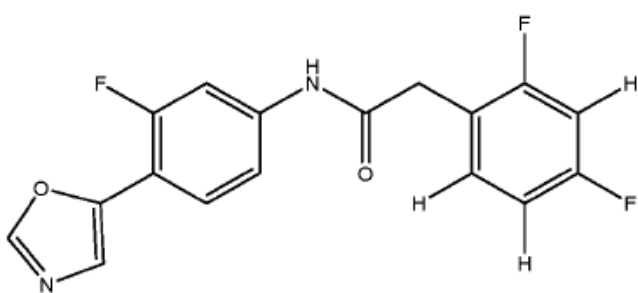
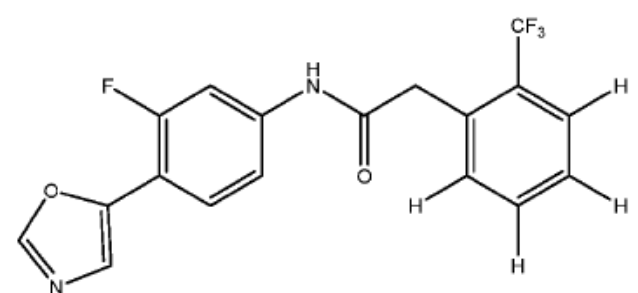
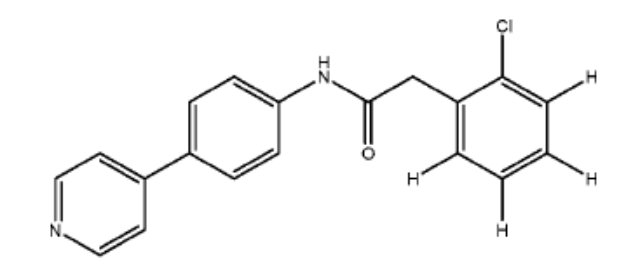
tratamento da retinite pigmentosa (RP).

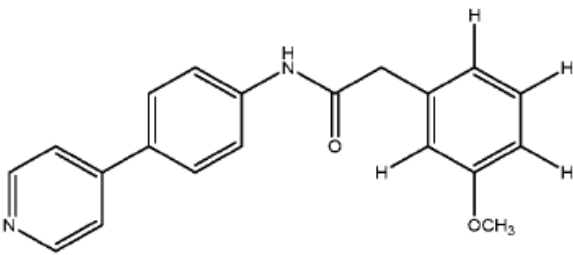
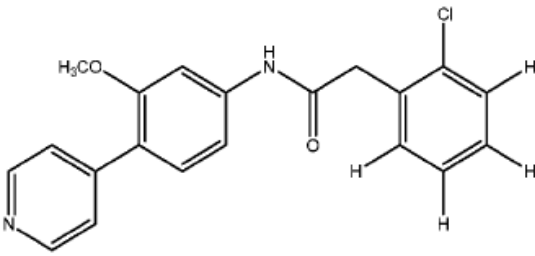
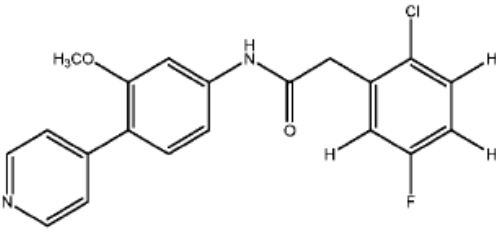
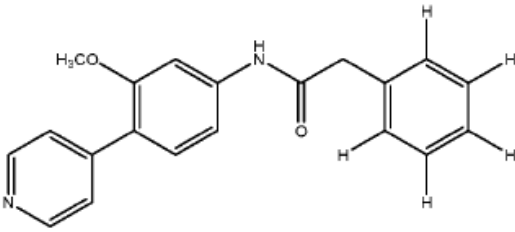
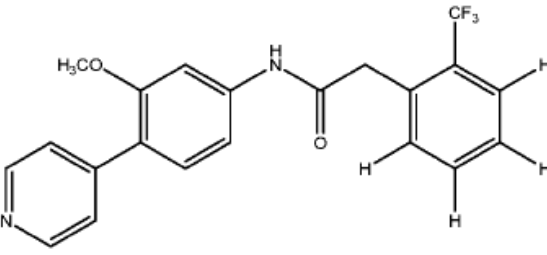
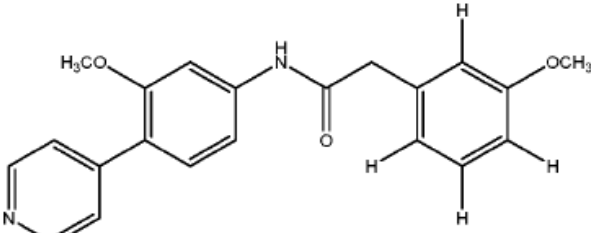
15. Composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 14, caracterizada pelo fato de que selecionada a partir do grupo consistindo em

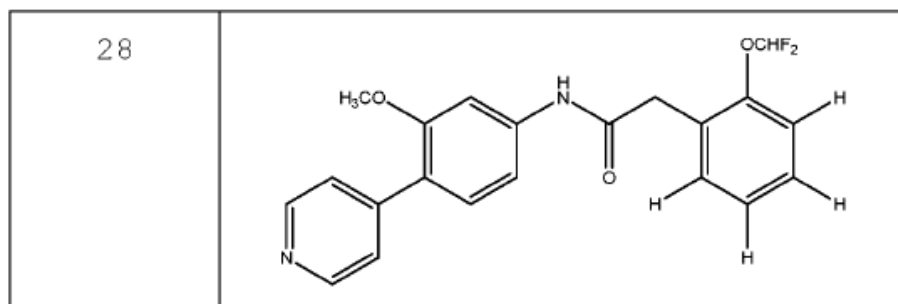
1	
2	
3	
4	
5	
6	

7	
8	
9	
10	
11	

12	 <chem>COc1cc(C)c(C)c(C)c1C(=O)Nc2ccc(F)c(c2)c3cc[nH]3</chem>
13	 <chem>COc1cc(C)c(C)c(C)c1C(=O)Nc2ccc(F)c(c2)c3cc[nH]3</chem>
14	 <chem>COc1cc(C)c(C)c(C)c1C(=O)Nc2ccc(F)c(c2)c3cc[nH]3</chem>
15	 <chem>COc1cc(C)c(C)c(C)c1C(=O)Nc2ccc(F)c(c2)c3cc[nH]3</chem>
16	 <chem>COc1cc(C)c(C)c(C)c1C(=O)Nc2ccc(F)c(c2)c3cc[nH]3</chem>

17	 <chem>Oc1cc(Cl)ccc1CC(=O)Nc2ccc(F)c3[nH]cnc23</chem>
18	 <chem>COc1ccccc1CC(=O)Nc2ccc(F)c3[nH]cnc23</chem>
19	 <chem>Oc1cc(F)c(F)ccc1CC(=O)Nc2ccc(F)c3[nH]cnc23</chem>
20	 <chem>Oc1cc(C(F)(F)F)ccc1CC(=O)Nc2ccc(F)c3[nH]cnc23</chem>
21	 <chem>Oc1cc(Cl)ccc1CC(=O)Nc2ccc3c[nH]cnc23</chem>

22	
23	
24	
25	
26	
27	



16. Composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 15, caracterizada pelo fato de que a referida composição é adequada para injeção intraocular.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS PARA USO COMO SUBSTÂNCIAS TERAPEUTICAMENTE ATIVAS NO TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS NEURORRETINIANAS"**.

A presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que: A é um resíduo 5-oxazolil ou um resíduo piridin-4-ila, R1 é selecionado a partir do grupo consistindo em flúor e cloro; R2, R3, R4, R5 e R6 do anel fenil B são independentemente uns dos outros selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, um alquil linear ou ramificado tendo 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, metilsulfanila, etilsulfanila, metilsulfonila, etilsulfonila, difluorometóxi, trifluorometóxi, flúor, bromo, cloro, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, hidróxi e amino; e pelo menos dois de R2, R3, R4, R5 e R6 são hidrogênios, com a condição de que se R1 for cloro, R5 não será metóxi. Os referidos compostos são úteis como substâncias terapeuticamente ativas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurorretinianas e, em particular, no tratamento e/ou prevenção de doenças neurorretinianas que levam à perda de fotorreceptores ou degeneração da retina externa.