

(11) Número de Publicação: **PT 2193133 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 513/04 (2015.01) **A61K 31/41** (2015.01)

A61K 35/00 (2015.01) **A61P 25/00** (2015.01)

A61P 17/06 (2015.01) **A61P 29/00** (2015.01)

A61P 33/00 (2015.01) **A61P 31/12** (2015.01)

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

(22) Data de pedido: **2008.09.29**

(30) Prioridade(s): **2007.09.27 EP 07381066**

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

(45) Data e BPI da concessão: **2015.08.19**
207/2015

(73) Titular(es):

**FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE
INVESTIGACIONES ONCOLÓGICAS CARLOS III
C/ MELCHOR FERNANDEZ ALMAGRO 3 28029
MADRID ES**

(72) Inventor(es):

**PAOLO PEVARELLO IT
ANA MARÍA GARCÍA COLLAZO ES
ANA BELÉN GARCÍA GARCÍA ES**

(74) Mandatário:

**JOÃO LUÍS PEREIRA GARCIA PT
RUA CASTILHO, 167 2º 1070-050 LISBOA**

(54) Epígrafe: **IMIDAZOLOTIADIAZÓIS PARA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASES**

(57) Resumo:

SÃO PROPORCIONADOS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I), EM QUE Z, M, R1, X, R2, R3 E B TÊM SIGNIFICADOS PROPORCIONADOS NA DESCRIÇÃO, E ÉSTERES, AMIDAS, SOLVATOS OU SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DOS MESMOS, CUJOS COMPOSTOS SÃO ÚTEIS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NAS QUAIS A INIBIÇÃO DE UMA PROTEÍNA QUINASE (POR EXEMPLO UMA QUINASE DA FAMÍLIA PIM OU PI3K) É DESEJADA E/OU REQUERIDA, E PARTICULARMENTE NO TRATAMENTO DO CANCRO.

RESUMO

IMIDAZOLOTIADIAZÓIS PARA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASES

São proporcionados compostos de fórmula (I), em que Z, M, R1, X, R2, R3 e B têm significados proporcionados na descrição, e ésteres, amidas, solvatos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, cujos compostos são úteis no tratamento de doenças nas quais a inibição de uma proteína quinase (por exemplo uma quinase da família PIM ou PI3K) é desejada e/ou requerida, e particularmente no tratamento do cancro.

DESCRIÇÃO

IMIDAZOLOTIADIAZÓIS PARA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASES

Campo da Invenção

Esta invenção refere-se a novos compostos farmaceuticamente úteis, cujos compostos são úteis como inibidores de proteína quinases (tais como PI3K e as quinases da família PIM). Os compostos são de potencial utilidade no tratamento de doenças tais como o cancro. A invenção também se refere à utilização de tais compostos como medicamentos, a composições farmacêuticas contendo-os, e a vias sintéticas para a sua produção.

Antecedentes da Invenção

O mau funcionamento das proteína quinases (PKs) é a característica de numerosas doenças. Uma grande parte dos oncogenes e proto-oncogene envolvidos nos cancros humanos codificam para PKs. As atividades potenciadas de PKs estão também implicadas em muitas doenças não malignas, tais como a hiperplasia benigna da próstata, adenomatose familiar, polipose, neurofibromatose, psoríase, proliferação de células lisas vasculares associada com aterosclerose, fibrose pulmonar, glomerulonefrite, artrite e estenose e restenose pós-cirúrgicas. As PKs estão também implicadas em condições inflamatórias e na multiplicação de vírus e parasitas. As PKs também têm um papel principal na patogénese e desenvolvimento de distúrbios neurodegenerativos.

Para uma referência geral do mau funcionamento ou desregulação de PKs veja-se, por exemplo, *Current Opinion in Chemical Biology* 1999, 3, 459 - 465.

PIM-1 é o proto-oncogene ativado através do vírus da leucemia murina (sítio de Integração do Provírus para vírus de leucemia murina de Moloney - MoMuLV) que induz linfoma de células T [Cuypers, H.T., et. al. *Cell*, 1984, 37, 141-150].

A expressão do proto-oncogene produz uma serina/treonina quinase não transmembranar de 313 resíduos, incluindo um domínio quinase consistindo em 253 resíduos de aminoácidos. São conhecidas duas isoformas através de iniciação alternativa (p44 e p33) [Saris, C.J.M. et al. EMBO J. 1991, 10, 655-664].

PIM-1, PIM-2 e PIM-3 fosforilam substratos proteicos que são importantes na neogénese e progressão do cancro. Por exemplo, PIM-1 fosforila *inter alia* p21, Bad, c-myb, Cdc 25A e eIF4B (veja-se por exemplo Quian, K. C. et al, J. Biol. Chem. 2005, 280(7), 6130-6137, e referências citadas no mesmo).

Foram descritos dois homólogos de PIM-1 [Baytel, D. Biochem. Biophys. Acta 1998, 1442, 274-285; Feldman, J. et al. J. Biol. Chem. 1998, 273, 16535-16543]. PIM-2 e PIM-3 são respetivamente 58% e 69% idênticas a PIM-1 a nível de aminoácidos. PIM-1 é principalmente expressa no timo, testículos, e células do sistema hematopoiético [Mikkers, H.; Nawijn, M.; Allen, J.; Brouwers, C.; Verhoeven, E.; Jonkers, J.; Berns, Mol. Cell. Biol. 2004, 24, 6104; Bachmann, M.; Moroy, T. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2005, 37, 726-730. 6115]. A expressão de PIM-1 é diretamente induzida por fatores de transcrição STAT (Transdutores de Sinal e Ativadores da Transcrição), e a expressão de PIM-1 é induzida por várias vias de sinalização de citocinas tais como interleuquinas (IL), fator de estimulação de colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), interferão α e γ , eritropoietina e prolactina [Wang, Z et al.. J. Vet. Sci. 2001,2, 167-179].

PIM-1 foi implicada no desenvolvimento de linfoma. A expressão induzida de PIM-1 e o proto-oncogene c-myc funcionam sinergicamente para aumentar a incidência de linfomagenese [Breuer, M. et al. Nature 1989, 340, 61-63; van Lohuizen M. et al. Cell, 1991,65, 737-752]. PIM-1 funciona em vias de sinalização de citocinas e foi mostrado que tem um papel no desenvolvimento de células T [Schmidt, T. et al. EMBO J. 1998, 17, 5349-5359; Jacobs, H. et al. JEM 1999, 190, 1059-1068]. A sinalização através de gp130, uma subunidade comum a recetores

da família de citocinas IL-6, ativa o fator de transcrição STAT3 e pode levar à proliferação de células hematopoiéticas [Hirano, T. *et al.* Oncogene 2000, 19, 2548-2556]. Uma PIM-1 ativa por quinase parece ser essencial para o sinal de proliferação de STAT3 mediado por gp130. Em colaboração com o c-myc PIM-1 pode promover a progressão celular e a anti apoptose mediadas por STAT3 [Shirogane, T. *et al.* immunity, 1999, 11, 709-719]. PIM-1 também parece ser necessária para o crescimento estimulado por IL-3 em mastócitos derivados de medula óssea [Domen, J. *et al.*, Blood, 1993, 82, 1445-1452] e para a sobrevivência de células FDPC1 após retirada de IL-3 [Lilly, M. *et al.*, Oncogene, 1999, 18, 4022-4031].

Adicionalmente, pode ser efetuado controlo da proliferação e sobrevivência celular através de PIM-1 por meio da sua fosforilação dos reguladores do ciclo celular bem estabelecidos cdc25 [Mochizuki, T. *et al.* J. Biol. Chem. 1999, 274, 18659-18666] e/ou p21 (Cip1/WAF1) [Wang Z. *et al.* Biochim. Biophys. Acta 2002, 1593, 45-55] ou fosforilação da proteína de heterocromatina 1, uma molécula envolvida na estrutura da heterocromatina e regulação transcricional [Koike, N. *et al.* FEBS Lett. 2000, 467, 17-21].

Ratinhos deficientes para os três genes PIM mostraram uma resposta deficiente a fatores de crescimento hematopoiético e demonstraram que as proteínas PIM são requeridas para a proliferação eficaz de linfócitos T periféricos. Em particular, foi mostrado que a função PIM é requerida para indução do ciclo celular de células T eficaz como resposta a sinalização por sinergia de recetores de células T e IL-2. Foi identificado um grande número de parceiros de interação e substratos de PIM-1, sugerindo um papel fundamental para PIM-1 no controlo do ciclo celular, proliferação, bem como na sobrevivência celular.

O potencial oncogénico desta quinase foi primeiramente demonstrado em ratinhos E μ PIM-1 transgénicos nos quais a sobreexpressão de PIM-1 está orientada à linhagem de células

B o que leva à formação de tumores de células B [van Lohuizen, M.*et al.*; Cell 1989, 56, 673-682. Subsequentemente foi relatado que PIM-1 é sobreexpressa numa série de cancros da próstata, eritroleucemias, e vários outros tipos de leucemias humanas [Roh, M.*et al.*; Cancer Res. 2003, 63, 8079-8084; Valdman, A. *et al.* Prostate 2004, 60, 367-371.

Por exemplo, a translocação cromossómica de PIM-1 leva à sobreexpressão de PIM-1 em linfomas de células grandes difusos. [Akasaka, H.*et al.*; Cancer Res. 2000, 60, 2335-2341]. Além disso, uma série de mutações de sentido errado em PIM-1 foram relatadas em linfomas do sistema nervoso e em linfomas não Hodgkins induzidos por SIDA que provavelmente afetam a atividade quinase ou a estabilidade de PIM-1 [Pasqualucci, L. *et al.* Nature 2001, 412, 341-346; Montesinos-Rongen, M. *et al.*, Blood 2004, 103, 1869-1875; Gaidano, G. *et al.*, Blood 2003, 102, 1833-184]. Assim, a forte relação entre os dados de sobreexpressão relatados e a ocorrência de mutações de PIM-1 no cancro sugere um papel dominante de PIM-1 na tumorigénese.

Foram descritas várias outras proteína quinases na literatura, nas quais a atividade e/ou atividade elevada de tais proteína quinases foi implicada em doenças tais como o cancro, de forma semelhante a PIM-1, PIM-2 e PIM-3. Tais proteína quinases incluem PI3-K, CDK-2, SRC e GSK-3.

Existe uma necessidade constante de proporcionar inibidores alternativos e/ou mais eficazes das proteína quinases, e particularmente inibidores de CDK-2, SRC, GSK-3, PI3-K, PIM-1, PIM-2 e/ou PIM-3. É esperado que tais moduladores ofereçam alternativas e/ou abordagens melhoradas para a gestão de condições médicas associadas com a atividade e/ou atividade elevada das proteína quinases CDK-2, SRC, GSK-3, PI3-K, PIM-1, PIM-2 e/ou PIM-3.

A listagem ou discussão de um documento aparentemente anteriormente publicado na presente memória descritiva não deve necessariamente ser tomada como um reconhecimento de que o documento forma parte do estado da técnica ou é conhecimento

geral comum.

O pedido de patente internacional WO 2007/064797 divulga vários compostos que podem ser úteis no tratamento do cancro. Contudo, não existe menção no dito documento dos imidazotiadiazóis.

Os pedidos de patente US N.º 2007/0049591 US N.º 2007/0093490 e o pedido de patente internacional WO 2004/058769 divulgam vários compostos que podem ser úteis como inibidores de quinases. Além disso, o pedido de patente internacional WO 2007/0136736 divulga vários compostos que podem ser úteis como inibidores de Lck. Contudo, todos estes documentos somente mencionam compostos nos quais a estrutura de anel nuclear é um sistema de anel 6,5.

O pedido de patente internacional WO 2004/111060 divulga vários imidazotiadiazóis que podem ser úteis no tratamento de doenças neurodegenerativas e do cancro. Contudo, este documento refere-se primariamente a imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazóis 6-arilo substituídos, substituídos na posição 2 com um grupo ligante de enxofre (ou derivado oxidado do mesmo). Além disso, o pedido de patente internacional WO 03/051890 também divulga vários imidazotiadiazóis, que podem ser úteis no tratamento de doenças neurodegenerativas e do cancro. Contudo, este documento refere-se primariamente a imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazóis 6-arilo substituídos, substituídos na posição 2 com um grupo sulfonamida.

O artigo da revista *European Journal of Medicinal Chemistry* (2003), 38:7-8, 781-786 por Terzioglu *et al* divulga vários compostos que podem ser úteis no tratamento do cancro. Contudo, este documento somente divulga compostos que contêm uma fração carboidrazida.

O artigo da revista italiana *Arzneimittel-Forschung* (2000), 50(6), 550-553 por Andreani *et al.* divulga vários compostos incluindo imidazotiadiazóis específicos. Contudo, não existe menção neste artigo de jornal que os compostos

divulgados no mesmo podem ser úteis como inibidores de proteína quinases.

O pedido de patente internacional WO 97/11075 divulga vários compostos de imidazotiadiazóis como herbicidas. Contudo, não existe divulgação de que tais compostos podem ser úteis como farmacêuticos, por exemplo no tratamento do cancro.

O pedido de patente europeu EP 662 477 e o artigo de jornal *Journal of the Indian Chemical Society* (1979), 56(7), 716-17 por Joshi *et al*, divulgam ambos vários compostos heterobocíclicos, incluindo compostos de imidazotiadiazóis específicos, que podem ser ativos como fungicidas. Contudo, não existe menção em nenhum destes documentos que os compostos divulgados nos mesmos podem ser úteis como inibidores de proteína quinases.

O artigo da revista italiana *Farmaco*, Edizione Scientifica (1985), 40(3), 190-9 por Abignente *et al*. e o pedido de patente europeu EP 41215 divulgam ambos vários imidazotiadiazóis, que podem ter sido testados quanto propriedades médicas para fins de investigação.

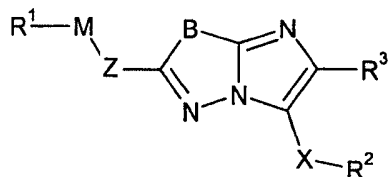
Foram também divulgados vários imidazotiadiazóis em *Journal of the Indian Chemical Society* (1982), 59(10), 1170-3 como potenciais fungicidas e/ou bactericidas.

O documento WO 2007/118318 foi publicado a 25 de outubro de 2007 e é titulado "Use of imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide compounds to treat neuropathic pain".

Foram também divulgados vários outros imidazotiadiazóis na base de dados de registo CAS, mas a cujos compostos não foi atribuída qualquer utilização.

Divulgação da Invenção

De acordo com a invenção, é proporcionado um composto de acordo com a Reivindicação 1. É também divulgado um composto de fórmula I,



em que:

B representa -S-, -S(O)- ou -SO₂-;

Z representa uma ligação direta, -(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-N(R^a)-, -(CH₂)_{n1}-S(O)-, -(CH₂)_n-SO₂-, -(CH₂)_n-NH-SO₂-, -(CH₂)_{n1}-SO₂-NH-, -(CH₂)_n-N(R^a)-CO-, -(CH₂)_n-NH-CO-NH- ou -(CH₂)_n-CO-N(R^a)-;

n representa, em cada ocasião quando utilizado no presente documento, 0, 1 ou 2;

n1 representa, em cada ocasião quando utilizado no presente documento, 1 ou 2;

M representa uma ligação direta ou alquilenos C₁₋₈ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de halo, -OR^b, -SR^b ou -N(R^b)₂;

R¹ representa hidrogénio, halogénio, -CN, -CO₂H, alquilo C₁₋₈ (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A¹), cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo (em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de B¹ e B², respetivamente) arilo ou heteroarilo (em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir de B³ e B⁴, respetivamente);

X representa uma ligação direta, -(CH₂)_m-O-, -(CH₂)_m-S-, -(CH₂)_m-N(R^d)-, -S(O)-, -(CH₂)_m-SO₂-, -(CH₂)_m-NH-SO₂-, -(CH₂)_m-SO₂-NH-, -(CH₂)_m-NH-CO-, -(CH₂)_m-CO-N(R^d)-, -(CH₂)_m-NH-CO-NH- ou alquilenos C₁₋₈ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A²;

m representa, em cada ocasião quando utilizado no presente documento, 0, 1 ou 2;

R^2 representa hidrogénio, halo, $-CO_2H$, alquilo C_{1-8} (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A^3) ou $-T-Q$;

T representa uma ligação direta ou grupo ligante alquileno C_{1-3} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A^4 ;

Q representa cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo (em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de B^5 e B^6 , respetivamente), arilo ou heteroarilo (em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de B^7 e B^8 , respetivamente);

mas em que:

(i) quando X representa uma ligação direta, então R^2 não representa hidrogénio ou halo; e

(ii) quando Z e M representam ambas ligações diretas, então R^1 não representa hidrogénio; e

(iii) quando ou Z ou M representam ligações diretas, então R^1 não representa halo;

A^1 , A^2 , A^3 e A^4 representam independentemente halo, $-OR^e$, alquilo $S-C_{1-4}$, $-N(R^e)_2$, $-C(O)_2R^e$, $-C(O)N(R^e)_2$, $-N(R^e)-C(O)-R^e$, $-C(O)R^e$, $-CN$, $-SO_2N(R^e)_2$ e/ou fenilo (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes halo e/ou $-OR^e$);

B^1 , B^2 , B^3 , B^4 , B^5 , B^6 , B^7 e B^8 representam independentemente halo, $-OR^e$, $-C(O)_2R^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)N(R^e)_2$, $-N(R^e)-C(O)-R^e$, $-CN$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2N(R^e)_2$, $-N(R^e)_2$ e/ou alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo, $-OR^e$ e $-C(O)_2R^e$; ou,

B^1 , B^2 , B^5 e B^6 podem alternativamente e independentemente representar $=O$;

R^3 representa hidrogénio, halo, $-R^f$, $-OR^f$, $-SR^f$, ciano ou $-N(R^f)_2$;

R^a , R^b , R^d , R^e e R^f representam independentemente, em cada ocasião quando utilizado no presente documento, hidrogénio,

fenilo (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes halo ou alquilo C_{1-3}) e/ou alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo, $-OR^h$ e $-N(R^h)_2$;

R^h representa, em cada ocasião quando utilizado no presente documento, hidrogénio ou alquilo C_{1-3} opcionalmente substituído por um ou mais átomos halo,

ou um éster, amida, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

contanto que quando B representa -S:

(a) X representa uma ligação direta, R^2 representa fenilo não substituído, R^3 representa hidrogénio, M representa $-(CH_2)_2-$ e R^1 representa bromo, então Z não representa -S-;

(b) Z, M e X representam ligações diretas, R^1 e R^3 representam $-CH_3$, então R^2 não representa metilo substituído por $-OH$;

(c) Z e M representam ambos uma ligação direta, então:

(I) R^2 não representa 1,2,4-triazol-3-ilo não substituído quando X representa -S- ou $-SO_2-$:

(A) R^1 representa $-CH_2CH_3$ e R^3 representa $-CH_2CH_3$ ou $-CH_3$;
ou

(B) R^1 representa $-CH_3$ e R^3 representa $-CH_2CH_3$, $-CH_3$ ou Cl;
ou

(II) R^2 não representa 1,2,4-triazol-3-ilo substituído na posição 1 por $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ quando X representa $-SO_2-$:

(A) R^1 representa $-CH_2CH_3$, e R^3 representa $-CH_2CH_3$ ou $-CH_3$,

(B) R^1 representa $-CH_3$, e R^3 representa $-CH_2CH_3$, $-CH_3$ ou Cl;

(d) Z e M representam ligações diretas, R^3 representa $-CH_3$, então:

(I) quando R^1 representa 4-metoxifenilo, $-X-R^2$ não representa $-CH_2-C(O)OCH_3$, $-C(=C(H)-OCH_3)-C(O)-NHCH_3$, $-C(=C(H)-CH_2CH_3)-C(O)-OCH_3$ ou $-C(=C(H)-OCH_3)-C(O)-OCH_3$;

(II) quando R^1 representa *terc*-butilo, $-X-R^2$ não representa $-C(=C(H)-OCH_3)-C(O)-OCH_3$;

(e) Z e M representam ligações diretas, R^1 representa $-CH_3$,

R^3 representa hidrogénio, então R^2 não representa fenilo não substituído quando X representa uma ligação direta;

(f) Z, M e X representam ligações diretas, R^1 e R^3 representam $-CH_3$, então R^2 não representa $-CO_2H$ (ou um éster de etilo do mesmo);

(g) Z, e M representam ligações diretas, R^1 e R^3 representam *terc*-butilo, então R^2 não representa hidrogénio quando X representa $-NH-$;

(h) Z, M e X representam ligações diretas, R^3 representa H, então:

(I) quando R^1 representa 4-clorofenilo ou fenilo não substituído, então R^2 não representa fenilo não substituído ou 4-clorofenilo;

(II) quando R^1 representa 4-metoxifenilo, então R^2 não representa 4-clorofenilo ou fenilo não substituído;

(i) Z e M representam ligações diretas, R^1 representa $-CH_3$, X representa $-CH=CH-$ (isto é, etenileno) e R^2 representa $-CO_2H$, então R^3 não representa *terc*-butilo ou metilo;

(j) Z, M e X representam ligações diretas, R^3 representa H, então:

(I) R^2 não representa 4-fluoro-1-naftilo quando R^1 representa pentilo, butilo ou isopropilo;

(II) R^2 não representa 3-cloro-4-fluoro-1-naftilo quando R^1 representa pentilo, metilo ou etilo;

(III) R^2 não representa 3-metil-4-fluoro-1-naftilo quando R^1 representa pentilo, metilo, etilo ou propilo

(IV) R^2 não representa 2-metil-4-fluoro-1-naftilo quando R^1 representa trifluorometilo;

(k) X e M representam ligações diretas, R^2 representa metilo, R^3 representa etilo, então:

(I) quando Z representa $-NHC(O)-$, então R^1 não representa metilo não substituído ou metilo substituído por $-C(O)CH_3$;

(II) quando Z representa $-NH-$, então R^1 não representa hidrogénio;

(l) X, M e Z representam ligações diretas, R^1 e R^3 representam

-CH₃, então R² não representa -CH₃, -CO₂H ou fenilo não substituído;

(m) X representa uma ligação direta, Z representa -S-, M representa -CH₂- (isto é, metileno) e R¹ representa fenilo não substituído, então:

(I) quando R³ representa -CH₃, então R² não representa -CO₂CH₂CH₃; ou

(II) quando R³ representa hidrogénio, então R² não representa -CH₃;

(n) X, M e Z representam ligações diretas, R¹ representa -CH₂CH₃ e R₃ representa -CH₃, então R² não representa -CO₂H;

(o) X, Z e M representam ligações diretas, R³ representa hidrogénio, então R² não representa 1-piperidinilo quando R¹ representa fenilo não substituído.

Os compostos, solvatos e sais da Reivindicação 1 são referidos doravante no presente documento como "os compostos da invenção".

Sais farmacêuticamente aceitáveis incluem sais de adição de ácido e sais de adição de base. Tais sais podem ser formados através de meios convencionais, por exemplo através de reação da forma de um ácido livre ou uma base livre de um composto de fórmula I com um ou mais equivalentes de um ácido ou base adequados, opcionalmente num solvente, ou num meio no qual o sal é insolúvel, seguido da remoção do dito solvente, ou do dito meio, utilizando técnicas padrão (por exemplo *in vacuo*, através de secagem por congelação ou filtração). Os sais podem também ser preparados através de permuta de um contra-íão de um composto da invenção na forma de um sal com outro contra-íão, por exemplo utilizando uma resina de permuta iónica adequada.

Por "éster, amida, solvato ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo", são incluídos sais de um tal éster ou amida, e solvatos de um tal éster, amida ou sal. Por exemplo, podem ser mencionados ésteres e amidas farmacêuticamente aceitáveis tais como aqueles definidos no presente documento, bem como solvatos ou sais farmacêuticamente aceitáveis.

Podem também ser mencionados ésteres e amidas farmaceuticamente aceitáveis dos compostos divulgados no presente documento. Ésteres e amidas farmaceuticamente aceitáveis de compostos de fórmula I podem ter um grupo adequado, por exemplo um grupo ácido (por exemplo quando R^1 e/ou R^2 representam $-\text{CO}_2\text{H}$), transformado no éster ou amida adequados. Por exemplo, ésteres farmaceuticamente aceitáveis (de ácidos carboxílicos) que podem ser mencionados incluem opcionalmente alquilésteres de alquilo C_{1-6} substituído, arilo C_{5-10} e/ou arilo $-\text{C}_{1-6}$. Amidas farmaceuticamente aceitáveis (de ácidos carboxílicos) que podem ser mencionados incluem aquelas de fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z1})\text{R}^{z2}$, na qual R^{z1} e R^{z2} representam independentemente alquilo C_{1-6} , arilo C_{5-10} , ou arilo C_{5-10} -alquilenos $-\text{C}_{1-6}$ opcionalmente substituídos. Preferentemente, grupos alquilo C_{1-6} que podem ser mencionados no contexto de tais ésteres e amidas farmaceuticamente aceitáveis não são cíclicos, por exemplo lineares ou ramificados.

Preferentemente, ésteres e amidas específicos de compostos divulgados no presente documento que podem ser mencionados incluem ésteres e amidas de compostos da invenção nos quais R^1 e/ou R^2 representam $-\text{CO}_2\text{H}$. Por isso, R^1 e R^2 podem cada um representar independentemente $-\text{CO}_2\text{R}^x$ (em que R^x representa alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído por um ou mais átomos halo ou $-\text{OR}^h$) ou $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^h)_2$, em que, em cada caso, R^h é conforme definido anteriormente no presente documento.

Os compostos adicionais que podem ser mencionados incluem derivados carbamato, carboxamido ou ureido, por exemplo tais derivados de grupos funcionais amino existentes.

São também divulgados profármacos de compostos da invenção.

O termo "profármaco" de um composto relevante da invenção inclui qualquer composto que, após administração oral ou parentérica, é metabolizado *in vivo* para formar tal composto numa quantidade detetável experimentalmente, e dentro de um

tempo predeterminado (por exemplo num intervalo de dosagem de entre 6 e 24 horas (isto é, uma a quatro vezes por dia)). Para evitar quaisquer dúvidas, o termo administração "parentérica" inclui todas as formas de administração para além de administração oral.

Podem ser preparados profármacos de compostos da invenção modificando grupos funcionais presentes no composto de tal forma que as modificações são clivadas, *in vivo* quando tal profármaco é administrado a um sujeito mamífero. As modificações tipicamente são alcançadas através da síntese do composto-mãe com um substituinte do profármaco. Os profármacos incluem compostos da invenção onde um grupo hidroxilo, amino, sulfidrilo, carboxi ou carbonilo num composto da invenção está ligado a qualquer grupo que pode ser clivado *in vivo* para regenerar o grupo hidroxilo, amino, sulfidrilo, carboxi ou carbonilo livre, respetivamente.

Exemplos de profármacos incluem, mas não estão limitados a, ésteres e carbamatos de grupos funcionais hidroxil, grupos éster de grupos funcionais carboxil, derivados de N-acilo e bases de N-Mannich. Pode ser encontrada informação geral sobre profármacos por exemplo em Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. I-92, Elsevier, Nova Iorque-Oxford (1985).

Os compostos da invenção podem conter ligações duplas e podem como tal existir como isómeros geométricos *E* (*entgegen*) e *Z* (*zusammen*) relativamente a cada ligação dupla. A totalidade de tais isómeros e misturas dos mesmos são incluídas dentro do âmbito da presente invenção.

Os compostos da invenção podem também exibir tautomerismo. Todas as formas tautoméricas e misturas das mesmas são incluídas dentro do âmbito da invenção.

Os compostos da invenção podem também conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem como tal exibir diastereoisomerismo e/ou ótico. Os diastereoisómeros podem ser separados utilizando técnicas convencionais, por exemplo cromatografia ou cristalização fracionada. Os diversos

estereoisómeros podem ser isolados através de separação de uma mistura racémica ou outra dos compostos utilizando técnicas, por exemplo cristalização fracionada ou HPLC, convencionais. Alternativamente os isómeros óticos desejados podem ser fabricados através da reação dos materiais de iniciação oticamente ativos sob condições que não causem racemização ou epimerização (isto é, um método de "agrupamento quiral"), através da reação do material de iniciação adequado com um "auxiliar quiral" que pode subsequentemente ser removido num estágio adequado, através de derivação (isto é, uma resolução, incluindo uma resolução dinâmica), por exemplo com um ácido homoquiral seguido de separação dos derivados diastereoméricos através de meios convencionais tais como cromatografia, ou através de reação com um reagente quiral ou catalisador quiral adequado sob condições conhecidas por parte do perito na especialidade. A totalidade dos estereoisómeros e misturas dos mesmos são incluídas dentro do âmbito da presente invenção.

A menos que seja indicado de outro modo, os termos grupos alquilo C_{1-q} , e alquilenos C_{1-q} , (onde q é o limite superior do conjunto) definido no presente documento podem ser de cadeia linear ou, quando existe um número suficiente de átomos de carbono, ser de cadeia ramificada, saturados ou insaturados (formando como tal, por exemplo, um grupo alquilo ou alquinilo).

Grupos cicloalquilo C_{3-q} (onde q é o limite superior do conjunto) que podem ser mencionados podem ser grupos alquilo monocíclicos ou bicíclicos, cujos grupos cicloalquilo podem adicionalmente adquirir pontes (como tal formando, por exemplo, sistemas de anel fusionados tais como três grupos cicloalquilo fusionados). Tais grupos cicloalquilo podem estar saturados ou insaturados contendo uma ou mais ligações duplas ou triplas (formando por exemplo um grupo cicloalqueno ou cicloalquinilo). Podem ser unidos substituintes em qualquer ponto do grupo cicloalquilo. Além disso, onde existe um número suficiente (isto é, um mínimo de quatro) tais grupos

cicloalquilo podem também ser em parte cíclicos.

O termo "halo", quando utilizado no presente documento, inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

Grupos heterocicloalquilo que podem ser mencionados incluem grupos monocíclicos não aromáticos e bicíclicos aromáticos nos quais pelo menos um (por exemplo um a quatro) dos átomos no sistema de anel é outro para além do carbono (isto é, um heteroátomo), e no qual o número total de átomos no sistema de anel é entre cinco e dez. Tais grupos heterocicloalquilo podem também adquirir pontes. Além disso, tais grupos heterocicloalquilo podem estar saturados ou insaturados contendo uma ou mais ligações duplas e/ou triplas, formando por exemplo um grupo heterocicloalqueno C_{2-q} (onde q é o limite superior do conjunto) ou um grupo heterocicloalquino C_{7-q} . Grupos heterocicloalquilo C_{2-q} que podem ser mencionados incluem 7-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, 6-azabicyclo[3,1,1]heptanilo, 6-azabicyclo[3,2,1]octanilo, 8-azabicyclo-[3,2,1]octanilo, aziridinilo, azetidinilo, diidropirranilo, diidropiridilo, diidropirrolilo (incluindo 2,5-diidropirrolilo), dioxolanilo (incluindo 1,3-dioxolanilo), dioxanilo (incluindo 1,3-dioxanilo e 1,4-dioxanilo), ditianilo (incluindo 1,4-ditianilo), ditiolanilo (incluindo 1,3-ditiolanilo), imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, 7-oxabicyclo[2,2,1]heptanilo, 6-oxabicyclo-[3,2,1]octanilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetraidropirranilo, tetraidrofuranilo, tetraidropiridilo (tal como 1,2,3,4-tetraidropiridilo e 1,2,3,6-tetraidropiridilo), tietanilo, tiiranilo, tiolanilo, tiomorfolinilo, tritianilo (incluindo 1,3,5-tritianilo), tropanilo. Substituintes ou grupos de heterocicloalquilo podem, quando apropriado, ser localizados em qualquer átomo no sistema de anel incluindo um heteroátomo. O ponto de união de grupos heterocicloalquilo pode

ser através de qualquer átomo no sistema de anel incluindo (onde adequado) um heteroátomo (tal como um átomo de azoto), ou um átomo em qualquer anel carbocíclico fusionado que pode estar presente como parte do sistema de anel. Grupos heterocicloalquilo podem também estar na forma N- ou S-oxidada.

Para evitar quaisquer dúvidas, o termo "bicíclico" (por exemplo quando empregue no contexto de grupos heterocicloalquilo) refere-se a grupos nos quais o segundo anel de um sistema de dois anéis é formado entre dois átomos adjacentes do primeiro anel. O termo "adquirir pontes" (por exemplo quando empregue no contexto de grupos cicloalquilo ou heterocicloalquilo) refere-se a grupo monocíclicos ou bicíclicos nos quais dois átomos não adjacentes estão ligados ou uma cadeia ou de alquileno ou de heteroalquileno (conforme adequado).

Grupos arilo que podem ser mencionados incluem grupos arilo C₆₋₁₀. Tais grupos podem ser monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos e ter entre 6 a 10 átomos de carbono de anel, em que pelo menos um anel é aromático. Grupos arilo C₆₋₁₀ incluem fenilo, naftilo, tal como 1,2,3,4-tetraidronaftilo. O ponto de união de grupos arilo pode ser através de qualquer átomo do sistema de anel. Contudo, quando os grupos arilo são bicíclicos ou tricíclicos, estão ligados ao resto da molécula através de um anel aromático.

A menos que especificado de outra forma, o termo "heteroarilo" quando utilizado no presente documento refere-se a um grupo aromático contendo um ou mais heteroátomo(s) (por exemplo um a quatro heteroátomos) preferentemente selecionado(s) a partir de N, O e S. Grupos heteroarilo incluem aqueles que têm entre 5 a 10 membros e podem ser monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos, contanto que pelo menos um dos anéis seja aromático (como tal formando, por exemplo, um grupo heteroaromático mono-, bi-, ou tricíclico). Contudo, quando os grupos heteroarilo são bicíclicos ou tricíclicos, estão ligados ao resto da molécula através de um anel aromático.

Grupos heteroarilo que podem ser mencionados incluem acrinidilo, benzimidazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepinilo, benzodioxolilo (incluindo 1,3-benzodioxolilo), benzofuranilo, benzofurazanilo, benzotiadiazolilo (incluindo 2,1,3-benzotiadiazolilo), benzotiazolilo, benzoxadiazolilo (incluindo 2,1,3-benzoxadiazolilo), benzoxazinilo (incluindo 3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazinilo), benzoxazolilo, benzomorfolinilo, benzoselenadiazolilo (incluindo 2,1,3-benzoselenadiazolilo), benzotienilo, carbazolilo, cromanilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiocromanilo, isoxazolilo, naftiridinilo (incluindo 1,6-naftiridinilo ou, preferentemente, 1,5-naftiridinilo e 1,8-naftiridinilo), oxadiazolilo (incluindo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo e 1,3,4-oxadiazolilo), oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizininilo, quinoxalinilo, tetraidroisoquinolinilo (incluindo 1.2.3.4-tetraidroisoquinolinilo e 5,6,7,8-tetraidroisoquinolinilo), tetraidroquinolinilo (incluindo 1,2,3,4-tetraidroquinolinilo e 5,6,7,8-tetraidroquinolinilo), tetrazolilo, tiadiazolilo (incluindo 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo e 1.3.4-tiadiazolilo), tiazolilo, tiocromanilo, tiofenetilo, tienilo, triazolilo (incluindo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo e 1.3.4-triazolilo). Substituintes ou grupos heterocicloarilo podem, quando apropriado, ser localizados em qualquer átomo no sistema de anel incluindo um heteroátomo. O ponto de união de grupos heterocicloarilo pode ser através de qualquer átomo no sistema de anel incluindo (onde adequado) um

heteroátomo (tal como um átomo de azoto), ou um átomo em qualquer anel carbocíclico fusionado que pode estar presente como parte do sistema de anel. Grupos heterocicloarilo podem também estar na forma N- ou S-oxidada.

Pode ser especificamente afirmado que o grupo heterocicloarilo é monocíclico ou bicíclico. No caso onde é especificado que o heteroarilo é bicíclico, então pode consistir num anel monocíclico de cinco, seis ou sete membros (por exemplo um anel de heteroarilo monocíclico) fusionado com outro anel de cinco, seis ou sete membros (por exemplo um anel de arilo ou heteroarilo monocíclico).

Heteroátomos que podem ser mencionados incluem fósforo, silício, boro e preferentemente, oxigénio, azoto e enxofre.

Para evitar quaisquer dúvidas, em casos nos quais a identidade de dois ou mais substituintes num composto da invenção pode ser a mesma, as identidades reais dos respetivos substituintes não são de qualquer forma interdependentes. Por exemplo, na situação na qual existe mais do que um substituinte A^1 presente, então esses substituintes A^1 podem ser o mesmo ou diferentes. Além disso, no caso onde existem dois substituintes A^1 presentes, no qual um representa $-OR^e$ e o outro representa $-C(O)_2R^e$, então esses grupos R^e não devem ser considerados como sendo interdependentes. De forma semelhante, no caso específico onde R^3 representa $-N(R^f)_2$, então esses dois grupos R^f podem ser o mesmo ou diferentes.

Grupos ligantes, por exemplo conforme definidos por X e Z são especificados com hífenes ("-"s) nos terminais respetivos, ilustrando os pontos de união com o resto do composto de fórmula I. Para evitar quaisquer dúvidas, relativamente aos grupos ligantes definidos por X e Z, o primeiro hífen da fração ligante é o ponto no qual essa fração liga ao 5,5-biciclo necessário de fórmula I (e o último hífen ilustra o ponto de união a $-R^2$, no caso de grupo ligante X, ou $-M-R^1$, no caso de grupo ligante Z). Por exemplo, quando Z representa $-(CH_2)_n-N(R^a)-$, é a porção $-(CH_2)_n-$ que está unida

ao 5,5-biciclo de fórmula I.

Para evitar quaisquer dúvidas, quando um termo tal como " R^a a R^f " é empregue no presente documento, será entendido por parte do perito na especialidade como significando R^a , R^b , R^d , R^e e R^f , inclusivamente. Igualmente, um termo tal como " B^1 to B^8 " quando empregue no presente documento, será entendido por parte do perito na especialidade como significando B^1 , B^2 , B^3 , B^4 , B^5 , B^6 , B^7 e B^8 , inclusivamente.

O perito na especialidade apreciará que em determinadas formas de realização preferidas dos compostos da invenção, algumas ou todas as condições (a) a (p) acima tornar-se-ão redundantes. Por exemplo, onde é afirmado no presente documento relativamente aos compostos da invenção que tais compostos preferidos incluem aqueles nos quais "quando R^2 representa arilo, então é um grupo arilo monocíclico", então relativamente a um tal aspeto preferido da invenção, pelo menos a condição (j) acima tornar-se-á redundante.

São divulgados compostos nos quais B^1 , B^2 , B^3 , B^4 , B^5 , B^6 , B^7 e B^8 representam independentemente halo, $-OR^e$, $-C(O)_2R^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)N(R^e)_2$, $-CN$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2N(R^e)_2$, $-N(R^e)_2$ e/ou alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo, $-OR^e$ e $-C(O)_2R^e$; ou,

B^1 , B^2 , B^5 e B^6 podem alternativamente e independentemente representar =O;

R^a , R^b , R^d , R^e e R^f (por exemplo R^a , R^b , R^d e R^f) representam independentemente, em cada ocasião quando utilizado no presente documento, hidrogénio e/ou alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo e $-OR^h$;

quando Z representa $-(CH_2)_n-N(R^a)-CO-$, então R^a representa hidrogénio.

São divulgados compostos nos quais:

quando X representa $-(CH_2)_m-SO_2-NH-$, então m representa 1 ou 2;

X não representa $-(CH_2)_m-SO_2-NH-$ (isto é, X preferentemente representa uma ligação direta, $-(CH_2)_m-O-$, $-(CH_2)_m-S-$, $-(CH_2)_m-N(R^d)-$, $-S(O)-$, $-(CH_2)_m-SO_2-$, $-(CH_2)_m-NH-SO_2-$, $-(CH_2)_m-NH-CO-$, $-(CH_2)_m-CO-N(R^d)-$, $-(CH_2)_m-NH-CO-NH-$ ou alquilenos C_{1-8} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A^2).

Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais:

por exemplo quando ou Z ou M representam ligações diretas, então R^1 não representa halo;

por exemplo quando X representa uma ligação direta, então R^2 não representa halo; quando Z e M representam ambas ligações diretas, então R^1 não representa hidrogénio;

por exemplo quando Z, M e X representam ligações diretas, então:

(i) R^1 não representa hidrogénio ou (e.g. quando Z e M representam ligações diretas) halo; e/ou

(ii) R^2 não representa hidrogénio ou (e.g. quando X representa uma ligação direta) halo.

São divulgados compostos nos quais:

por exemplo quando Z, M e X representam ligações diretas, então:

(i) R^1 representa $-CN$, $-CO_2H$ ou, mais preferentemente, alquilo C_{1-8} (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A^1), cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo (em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de B^1 e B^2 , respetivamente) arilo ou heteroarilo (em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir de B^3 e B^4 , respetivamente);

(ii) R^2 representa $-CO_2H$ ou, mais preferentemente, alquilo C_{1-8} (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A^3) ou $-T-Q$;

T representa $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ ou, preferentemente, uma ligação

direta (como tal R^2 preferentemente representa halo ou, preferentemente, $-CO_2H$ ou, mais preferentemente, alquilo C_{1-8} (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A^3) ou cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo (em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de B^5 e B^6 , respetivamente), arilo ou heteroarilo (em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de B^7 e B^8 , respetivamente)).

São divulgados compostos nos quais:

R^1 representa halogénio, ou, preferentemente, hidrogénio, $-CO_2H$, alquilo C_{1-8} (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A^1), cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo (em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de B^1 e B^2 , respetivamente), arilo ou heteroarilo (em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir de B^3 e B^4 , respetivamente);

quando Z representa $-(CH_2)_n-O-$, então n representa 0;

quando Z representa $-(CH_2)_n-S-$, então n representa 0;

R^3 representa hidrogénio, halo, $-R^f$ ou $-OR^f$;

Z representa $-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2)_n-N(R^a)-$, $-(CH_2)_{n1}-S(O)-$, $-(CH_2)_n-SO_2-$, $-(CH_2)_n-NH-SO_2-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NH-$, $-(CH_2)_n-NH-CO-$, $-(CH_2)_n-NH-CO-NH-$ ou $-(CH_2)_n-CO-N(R^a)-$;

M representa alquilenos C_{1-8} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de halo, $-OR^b$, $-SR^b$ ou $N(R^b)_2$;

quando X representa $-(CH_2)_m-O-$, então m representa 0;

quando X representa $-(CH_2)_m-S-$, então m representa 0;

X é selecionado a partir de $-(CH_2)_m-O-$, $-(CH_2)_m-S-$, $-(CH_2)_m-N(R^d)-$, $-S(O)-$, $-(CH_2)_m-SO_2-$, $-(CH_2)_m-NH-SO_2-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NH-$, $-(CH_2)_m-NH-CO-$, $-(CH_2)_m-CO-N(R^d)-$,

$-(CH_2)_m-NH-CO-NH-$ ou alquilenos C_{1-8} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A^2 ; m e n independentemente representam 2, preferentemente, 1 ou, mais preferentemente, 0.

São divulgados compostos nos quais:

Z representa $-S-$ ou, preferentemente, $-(CH_2)_n-SO_2-$, ou, mais preferentemente, uma ligação direta, $-O-$, $-(CH_2)_n-N(R^a)-$, $-(CH_2)_n-NH-SO_2-$, $-(CH_2)_n-NH-CO-$, $-(CH_2)_n-NH-CO-NH-$ ou $-(CH_2)_n-CO-N(R^a)-$

quando R^2 representa arilo, então é um grupo arilo monocíclico.

Por exemplo numa forma de realização, compostos preferidos da invenção incluem aqueles nos quais:

R^1 representa arilo opcionalmente substituído, ou heteroarilo monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído;

X representa uma ligação simples ou alquilenos C_{1-3} (opcionalmente substituído conforme definido no presente documento); e/ou

R^2 representa arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído.

Compostos adicionais que podem também ser mencionados incluem aqueles nos quais:

R^1 preferentemente representa arilo, heteroarilo monocíclico ou heteroarilo bicíclico;

X representa uma ligação simples; e/ou

R^2 representa halo ou, preferentemente, $-CO_2H$ ou, mais preferentemente, C_{1-8} alquilo, cicloalquilo ou heterocicloalquilo C_{3-6} , cujos três últimos grupos são opcionalmente substituídos conforme definido no presente documento).

Compostos adicionais que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais:

M representa uma ligação direta ou alquilenos C_{1-8} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes

independentemente selecionados a partir de halo, $-OR^b$, alquiltio C_{1-4} ou $-N(R^b)_2$;

R^1 representa cicloalquilo C_{3-6} ; e/ou

X representa uma ligação simples.

Grupos arilo e heteroarilo preferidos que R^1 e R^2 podem independentemente representar incluem fenilo, naftilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizínio, benzoxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromanilo, benzotienilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indazolilo, benzimidazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,3-benzodioxolilo, tetrazolilo, benzotiazolilo, e/ou benzodioxanilo opcionalmente substituídos.

Grupos alquilo C_{1-8} preferidos que R^1 e R^2 podem independentemente representar incluem alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído, cujo grupo alquilo pode ser insaturado, linear (por exemplo, metilo, etilo, n-propilo) ou ramificado (por exemplo alquilo C_{1-5} ramificado, tal como 1-metil-isobutilo, 1-metil-n-propilo ou 2,2-dimetilpropilo).

Grupos heterocicloalquilo preferidos que R^1 e R^2 podem independentemente representar incluem grupos heterocicloalquilo de 5 ou 6 membros opcionalmente substituídos contendo um a três heteroátomos selecionados a partir de enxofre, ou preferentemente, azoto ou oxigénio, formando como tal por exemplo um grupo piperidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo ou tetrahidropiranilo.

Substituintes preferidos em grupos arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} ou heterocicloalquilo que R^1 e R^2 podem representar incluem (conforme adequado):

=0 (por exemplo no caso de grupos cicloalquilo ou, preferentemente, heterocicloalquilo);

-CN;

halo (por exemplo flúor, cloro ou bromo);

alquilo C_{1-4} , cujo grupo alquilo pode ser cíclico, parcialmente cíclico, insaturado ou, preferentemente, linear ou ramificado (por exemplo alquilo (tal como etilo, *n*-propilo, isopropilo, *t*-butilo ou, preferentemente, *n*-butilo ou metilo), estando todos opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir de $-OR^{z1}$, $-N(R^{z4})R^{z5}$ (formando como tal por exemplo um grupo $-CH_2-CH_2-OH$ ou $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$) e, preferentemente, halo (por exemplo flúor; formando como tal, por exemplo, fluorometilo, difluorometilo ou, preferentemente, trifluorometilo); arilo (por exemplo fenilo), se adequado (por exemplo quando um substituinte num grupo alquilo, formando de tal forma por exemplo um grupo benzilo);

$-OR^{z1}$;

$-C(O)R^{z2}$;

$-C(O)OR^{z3}$;

$-N(R^{z4})R^{z5}$;

$-S(O)_2R^{z6}$;

$-S(O)_2N(R^{z7})R^{z8}$;

$-N(R^{z9})R^{z10}$;

em que R^{z1} a R^{z10} independentemente representam, em cada ocasião quando utilizado no presente documento, H ou alquilo C_{1-4} (por exemplo etilo, *n*-propilo, *t*-butilo ou, preferentemente, *n*-butilo, metilo ou isopropilo) opcionalmente substituídos por um ou mais grupos halo (por exemplo flúor) (formando como tal por exemplo um grupo trifluorometilo).

Compostos preferidos da invenção incluem aqueles nos quais:

pelo menos um de X e Z é outra para além de uma ligação direta;

B representa $-S-$;

Z representa uma ligação direta. $-O-$, $-S-$, $-(CH_2)_n-N(R^a)-$ ou $-(CH_2)_n-N(H)-C(O)-$;

R^a representa H; n representa 0;

M representa uma ligação direta ou alquilenos C_{1-3} (por exemplo

-CH₂- ou -(CH₂)₂-), cujo grupo pode adicionalmente estar insaturado (como tal formando, por exemplo um grupo etenileno (isto é, -CH=CH-) ou, preferentemente um grupo etinileno); R¹ representa -CO₂H ou uma amida do mesmo (isto é, -C(O)N(R^h)₂), alquilo C₁₋₆ opcionalmente substituído por A¹, cicloalquilo C₃₋₆ (por exemplo ciclopropilo ou ciclohexilo) opcionalmente substituído por B¹ (mas preferentemente não substituído), heterocicloalquilo opcionalmente substituído por B², arilo (por exemplo fenilo) opcionalmente substituído por B³, ou heteroarilo opcionalmente substituído por B⁴, quando R¹ representa alquilo C₁₋₆; então preferentemente representa metilo, etilo, *n*-propilo ou opcionalmente alquilo C₁₋₅ ramificado tal como 1-metil-isobutilo, 1-metil-*n*-propilo ou 2,2-dimetilpropilo), cujos grupos alquilo C₁₋₆ podem ser substituídos por by A¹ (por exemplo por -OR^e, formando como tal, por exemplo um grupo hidroxialquilo, tal como hidroxipropilo, 1-hidroximetilisobutilo ou 1-hidroximetil-*n*-propilo); quando R¹ representa heterocicloalquilo, então um tal grupo preferentemente representa um grupo heterocicloalquilo de 5 ou 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados a partir de azoto e/ou oxigénio, formando como tal por exemplo um grupo piperidinilo (por exemplo 1-piperidinilo), morfolinilo (por exemplo 4-morfolinilo), imidazolidinilo (por exemplo 1-imidazolidinilo) ou tetraidropiranilo (por exemplo 4-tetraidropiranilo); quando R¹ representa heteroarilo, então preferentemente representa um grupo heteroarilo monocíclico de 5 ou 6 membros tal como pirazolilo (por exemplo 4-pirazolilo), pirazinilo (por exemplo 2-pirazinilo), furanilo (por exemplo 2-furanilo), pirrolilo (por exemplo 2-pirrolilo), inidazolilo (por exemplo 1-imidazolilo), tienilo (por exemplo 2-tienilo) ou piridilo (por exemplo 3-piridilo); X representa uma ligação direta, -O-, -(CH₂)_m-N(R^d)-,

$-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(\text{H})-\text{CO}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^d)-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-\text{SO}_2-$ ou alquilenos C_{1-3} (por exemplo $-\text{CH}_2-$ ou $-(\text{CH}_2)_2-$), cujo grupo pode adicionalmente estar insaturado (como tal formando, por exemplo um grupo etenileno (isto é, $-\text{CH}=\text{CH}-$) ou, preferentemente um grupo etinileno);

m representa 0;

R^d representa H;

R^2 representa halo (por exemplo iodo), alquilo C_{1-6} (por exemplo C_{1-4}) (por exemplo metilo ou etilo) opcionalmente substituído por A^3 , cicloalquilo C_{3-6} (por exemplo ciclohexilo), heterocicloalquilo (por exemplo tetraidropiranilo, tal como 4-tetraidropiranilo ou morfilinilo, tal como 4-morfolinilo) opcionalmente substituído por B^6 , arilo (por exemplo naftilo ou, preferentemente, fenilo) opcionalmente substituído por B^7 , ou, heteroarilo (por exemplo pirazolilo, tal como 4-pirazolilo, indolilo, tal como 2- ou 5-indolilo, piridilo, tal como 3-piridilo) opcionalmente substituído por B^8 ,

A^1 a A^4 representam independentemente halo, $-\text{OR}^e$, $-\text{COR}^e$, $-\text{N}(\text{R}^e)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^e$ ou fenilo opcionalmente substituído por $-\text{OR}^e$;

B^1 a B^8 representam independentemente halo (por exemplo flúor ou cloro), $-\text{OR}^e$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^e)_2$, $-\text{N}(\text{R}^e)_2$ e/ou alquilo C_{1-3} (por exemplo metilo ou etilo) opcionalmente insaturado, por exemplo etenilo), cujo grupo alquilo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo (por exemplo flúor, formando como tal, por exemplo, um grupo trifluorometilo), $-\text{OR}^e$ (formando como tal por exemplo um grupo hidroximetilo) ou $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^e$ (formando como tal, por exemplo, um grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$); ou

B^1 , B^2 , B^5 e B^6 podem alternativamente e independentemente representar =O;

R^a , R^b , R^d , R^e e R^f representam independentemente hidrogénio ou alquilo C_{1-3} (por exemplo metilo) opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a

partir de $-N(R^h)_2$, $-OR^h$ e, preferentemente, halo (por exemplo flúor);

R^h representa H ou alquilo C_{1-2} (por exemplo etilo ou, preferentemente, metilo);

R^3 representa hidrogénio, alquilo C_{1-2} (por exemplo metilo) ou halo (por exemplo flúor).

Compostos adicionais preferidos da invenção incluem aqueles nos quais:

quando:

(I) Z representa $-N(R^a)-$ ou $-NH-CO-$ (cujos compostos da invenção são particularmente preferidos), então preferentemente:

M representa uma ligação direta ou alquilenos C_{1-3} conforme definido no presente documento;

R^1 é definido anteriormente no presente documento;

X é uma ligação direta, $-O-$, $-CO-N(H)-$, $-NHSO_2-$

(II) Z representa $-S-$, então preferentemente:

M representa uma ligação direta;

R^1 representa arilo (por exemplo fenilo) opcionalmente substituído conforme definido no presente documento;

X representa $-NH-$;

(III) Z representa $-O-$, então preferentemente:

M representa uma ligação direta ou alquilenos C_{1-3} conforme definido no presente documento,

R^1 representa $-CO_2H$ ou uma amida do mesmo (isto é, $-C(O)N(R^h)_2$), alquilo C_{1-3} ou arilo (por exemplo fenilo), cujos dois últimos grupos são opcionalmente substituídos conforme definido anteriormente no presente documento;

X representa $-NH-$ ou uma ligação direta;

(IV) Z representa uma ligação direta, então, preferentemente:

M representa alquilenos C_{1-3} conforme definido no presente documento (por exemplo etinileno);

R^1 representa arilo conforme definido no presente documento;

R^2 representa halo (por exemplo iodo), heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo, dos quais todos são conforme definidos no presente documento;

X representa $-N(H)-$ ou uma ligação direta.

Grupos R^2 que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais:

quando R^2 representa arilo, naftilo (cujo grupo é preferentemente não substituído; por exemplo 2-naftilo não substituído) ou, preferentemente, fenilo não substituído, 3-(trifluorometil)fenilo, 3-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-acetilfenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, (3-cloro-4-fluoro)fenilo, 3-metanossulfonilfenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-hidroxifenilo, fenilo de (4-ácido acrílico), 4-carboxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo e 3-cloro-4-fluorofenilo;

quando R^2 representa heteroarilo, tienilo (por exemplo 2- ou 3-tienilo) ou, preferentemente, pirazolilo (tal como 1-metil-4-pirazolilo), indolilo (tal como 5-indolilo ou 2-indolilo), 5-metoxi-3-piridilo e 6-metoxi-3-piridilo;

quando R^2 representa alquilo C_{1-8} ; cicloalquilo ou heterocicloalquilo C_{3-6} (por exemplo um grupo heterocicloalquilo de 5 ou 6 membros monocíclico), contendo um ou dois heteroátomos selecionados a partir de azoto e/ou oxigénio), etilo, ciclohexilo, carboximetilo e 4 morfolinilo.

São divulgados compostos nos quais:

os substituintes B^1 a B^7 representam independentemente $-N(H)-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)-CH_2CH_2-OH$ ou, preferentemente, trifluorometilo, $-CN$, halo (por exemplo flúor ou cloro), $-COOH$, $-C(O)CH_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH=CH-COOH$, e, se aplicável, $=O$;

A^1 representa halo ou, mais preferentemente, $-OR^e$;

A^3 representa $-CO_2R^e$, $-N(R^e)-C(O)-R^e$ (e.g. $-N(H)-C(O)-CH_3$) ou

fenilo opcionalmente substituído por $-OR^e$;

B^1 representa $-OH$;

B^2 representa metilo ou $=O$;

B^3 representa $-SO_2NH_2$, flúor, $-OCH_3$, cloro, $-C(O)CH_3$,

B^4 representa metilo;

B^7 representa $-N(H)-C(O)CH_3$, $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$,
 $-C(O)N(H)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)-CH_2CH_2-OH$
 ou, preferentemente, F , Cl , $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-C(O)CH_3$, $-NH_2$,
 $-C(O)_2H$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-CH=CH-COOH$;

B^8 representa $-CH_3$, $-OCH_3$;

R^a representa hidrogénio.

São divulgados compostos nos quais:

Z representa $-(CH_2)_n-O-$ ou, preferentemente, uma ligação direta ou $-(CH_2)_n-N(R^a)-$;

M representa uma ligação direta ou alquilenos C_{1-2} , que é preferentemente não substituído (por exemplo $(CH_2)_2-$ ou, preferentemente, $-CH_2-$);

R^1 representa alquilo C_{1-6} (por exemplo C_{1-4}) (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A^1) ou, R^1 preferentemente representa cicloalquilo C_{3-6} (por exemplo C_{3-5}) (por exemplo ciclopropilo) ou arilo (por exemplo fenilo), opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de B^3 ;

X representa $-(CH_2)_m-N(R^d)-$, $-(CH_2)_m-C(O)-N(R^d)-$, alquilenos C_{1-2} , que é preferentemente não substituído (por exemplo $-CH_2-$), ou, X mais preferentemente representa uma ligação direta;

m representa 0 (por exemplo quando X representa $-(CH_2)_m-C(O)-N(R^d)-$) ou 1 (por exemplo quando X representa $-(CH_2)_m-N(R^d)-$);

R^d representa hidrogénio ou, preferentemente, alquilo C_{1-2} (por exemplo metilo) (por exemplo quando X representa $-(CH_2)_m-N(R^d)-$ ou $-(CH_2)_m-C(O)-N(R^d)-$);

R^2 representa hidrogénio, preferentemente, halo (por exemplo iodo) ou, mais preferentemente, $-T-Q$;

T representa alquilenos não substituído C_{1-2} (por exemplo $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-$) ou, preferentemente, uma ligação direta; T preferentemente representa uma ligação direta quando X representa uma ligação direta;

Q representa heterocicloalquilo (por exemplo morfolinilo, tal como 4-morfolinilo) ou, Q mais preferentemente representa arilo (por exemplo naftilo ou, preferentemente, fenilo) opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de B^7 , ou, heteroarilo (por exemplo tienilo, tal como 2- ou 3-tienilo, pirazolilo, tal como 4-pirazolilo, ou, mais preferentemente, indolilo, tal como 6-indolilo, ou piridilo, tal como 4-piridilo ou, preferentemente, 3-piridilo) opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de B^8 ;

B^1 a B^8 representam independentemente $-N(R^e)-C(O)R^e$, preferentemente, $-CN$, $-C(O)N(R^e)_2$, $-OR^e$, $-N(R^e)_2$, ou, mais preferentemente, halo (por exemplo flúor ou cloro), $-C(O)R^e$ ou alquilo C_{1-2} (por exemplo metilo) opcionalmente substituído por $-OR^e$;

R^e representa hidrogénio ou alquilo C_{1-3} (por exemplo etilo ou, preferentemente, metilo), opcionalmente substituído (por exemplo na posição terminal) com um ou mais (por exemplo um) substituinte selecionado a partir de $-N(R^h)_2$ e, preferentemente $-OR^h$ (mas cujo grupo alquilo está preferentemente não substituído); mais preferentemente, R^e representa hidrogénio ou metilo;

R^3 representa halo (por exemplo cloro), R^f ou, preferentemente, hidrogénio;

R^f representa alquilo C_{1-3} (por exemplo C_{1-2}) (tal como metilo);

R^h representa hidrogénio (por exemplo quando anexado a um átomo de oxigénio, isto é, no caso de $-OR^h$) ou alquilo C_{1-2} tal como metilo (por exemplo quando anexado a um átomo de azoto, isto é, no caso de $-N(R^h)_2$).

São também divulgados compostos nos quais:

B^3 representa halo (por exemplo flúor ou cloro);

B^7 representa $-N(R^e)-C(O)R^e$ (por exemplo $-N(H)-C(O)CH_3$) ou, preferentemente, halo (por exemplo cloro ou flúor); $-CN$, $-C(O)R^e$ (por exemplo $-C(O)CH_3$), $-OR^e$ (por exemplo $-OH$, $-OCH_3$ ou $-OCF_3$), $-N(R^e)_2$ (e.g. $-N(CH_3)_2$) ou $-C(O)N(R^e)_2$ (por exemplo $-C(O)N(H)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ ou, preferentemente, $C(O)N(CH_3)_2$ ou $-C(O)N(H)-CH_2CH_2-OH$);

B^8 representa $-OR^e$ (por exemplo $-OH$, $-OCF_3$ ou, preferentemente, $-OCH_3$).

Grupos Z preferidos incluem uma ligação direta, $-N(H)-$, $-N(CH_3)-$ e $-O-$.

Grupos " $-M-R^1$ " preferidos incluem:

fenilo (por exemplo fenilo não substituído, 4-fluorofenilo ou 4-metoxifenilo);

alquilo C_{1-6} parcialmente cíclico (por exemplo ciclopropilmetilo);

alquilo C_{1-6} (por exemplo C_{1-2}) opcionalmente substituído tal como atilo (por exemplo metoxietilo ou fenoxietilo), isobutilo, metilo (por exemplo, $-M-R^1$ representa metilo quando Z representa $-N(CH_3)-$) u metilo substituído por fenilo (e.g. benzilo, tal como 3,4-diclorobenzilo, 4-fluorobenzilo, 2-metilbenzil-4-metoxibenzilo, 4-dimetilaminobenzilo) ou heteroarilo (e.g. tienilo, furanilo ou piridilo);

cicloalquilo C_{5-6} (por exemplo ciclohexilo);

heterocicloalquilo com 5 ou 6 membros (por exemplo contendo um ou dois heteroátomos, por exemplo tetraidropiranilo (por exemplo 4-tetraidropiranilo));

heteroarilo de 5 ou 6 membros, por exemplo piridilo, furanilo ou tienilo;

hidrogénio (por exemplo quando Z representa $-N(H)-$).

Grupos " $-X-R^2$ " preferidos incluem:

piridilo (por exemplo 3-piridilo), 6-metoxipirid-3-ilo, 5-metoxi-3-piridilo, 4-piridilo); indolilo (por exemplo 6-indolilo);

fenilo (por exemplo fenilo não substituído, 3-acetilfenilo (isto é, 3-(C(O)CH₃)-fenilo), 4-(hidroximetil)fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenil, 3-(dimetilamino)fenilo, 4-acetamidofenilo, 3-acetamidofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-metoxi-4-hidroxifenilo, 4-cianofenilo, 3,5-dimetil-4-hidroxi-fenilo, 3-(dimetilamido)fenilo, 3-[-C(O)N(H)-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂]-fenilo e 4-[-C(O)N(H)-CH₂-CH₂-OH]-fenilo);

naftilo (por exemplo 2-naftilo);

tienilo (por exemplo 2- e 3-tienilo);

pirazolilo (por exemplo 1-metil-4-pirazolilo);

morfolinilmetilo (por exemplo 4-morfolinilmetilo);

-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-fenilo;

-C(O)-N(CH₃)-CH₂-fenilo; e

-CH₂-N(H)-fenilo (por exemplo -CH₂-N(H)-(3-acetilfenilo), -CH₂-N(H)-(3,4-dimetoxifenilo) e -CH₂-N(H)-(3-cloro-4-fluorofenilo)).

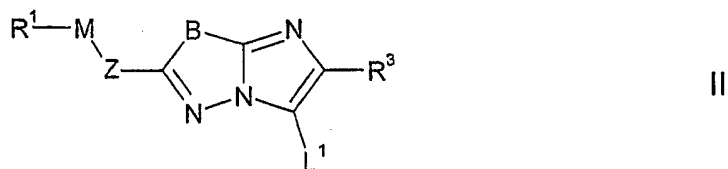
Compostos particularmente preferidos da invenção incluem aqueles dos exemplos descritos doravante no presente documento.

Os compostos da invenção podem ser fabricados de acordo com técnicas bem conhecidas para os peritos na especialidade, por exemplo conforme descrito doravante no presente documento.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionado um processo para a preparação de um composto de fórmula I de acordo com a Reivindicação 10. Também são divulgados processos compreendendo:

- (i) para compostos de fórmula I nos quais X representa uma ligação direta, e R² representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente substituído, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo ou heteroalquilo, ou para compostos de fórmula 1 nos quais X representa um grupo ligante alquilenos C₁₋₈ e R² é conforme

definido anteriormente no presente documento, reação de um composto correspondente de fórmula II,



em que L¹ representa um grupo abandonante adequado, tal como iodo, bromo, cloro ou um grupo sulfonato (por exemplo -OS(O)₂CF₃, -OS(O)₂CH₃ ou -OS(O)₂PhMe) e Z, M, R¹, B e R³ são conforme definidos anteriormente no presente documento, com um composto de fórmula III,



ou um composto de fórmula IV,



respetivamente, em que L² representa um grupo adequado tal como -B(OH)₂, -B(OR^{wx})₂ ou -Sn(R^{wx})₃, no qual cada R^{wx} representa independentemente um grupo alquilo C₁₋₆, ou, no caso de -B(OR^{wx})₂, os respetivos grupos R^{wx} podem ser ligados para formar um grupo cíclico com 4 a 6 membros (tal como um grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il). X^a representa uma ligação direta, R^{2a} representa alquilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo ou heteroalquilo, todos os quais são opcionalmente substituídos conforme definido anteriormente no presente documento, X^b representa alquilenos C₁₋₈ opcionalmente substituído conforme definido anteriormente no presente documento na definição de X, e R² é conforme definido anteriormente no presente documento. Esta reação pode ser levada a cabo, por exemplo em presença de sistema de catalisador adequado, por exemplo um metal (ou um sal ou complexo do mesmo) tal como CuI, Pd/C, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(Ph₃P)₂Cl₂, Pd(Ph₃P)₄ (isto é, tetraquistrifenilfosfina de paládio), Pd₂(dba)₃ ou NiCl₂ e um ligando tal como *t*-Bu₃P, (C₆H₁₁)₃P, Ph₃P, AsPh₃, P(O-Tol)₃, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 2,2'-bis(di-*terc*-butil-

fosfino)-1,1'-bifenilo,
 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
 1,1'-bis(difenilfosfino-ferroceno),
 1,3-bis(difenilfosfino)propano, xantfos, ou uma mistura dos
 mesmos, em conjunto com uma base adequada tal como, Na_2CO_3 ,
 K_3PO_4 , Cs_2CO_3 , NaOH , KOH , K_2CO_3 , CsF , Et_3N , $(\text{Z-Pr})_2\text{NEt}$, Z-BuONa
 ou Z-BuOK (ou misturas das mesmas) num solvente adequado tal
 como dioxano, tolueno, etanol, dimetilformamida, etileno
 glicol dimetil éter, água, dimetilssulfóxido, acetonitrilo,
 dimetilacetamida, W-metilpirrolidinona, tetraidrofurano ou
 misturas dos mesmos. A reação pode também ser levada a cabo
 por exemplo à temperatura ambiente ou superior (por exemplo
 a temperatura elevada tal como a temperatura de refluxo do
 sistema solvente). A reação pode também ser levada a cabo sob
 condições de reação de irradiação de micro-ondas, por exemplo
 a temperatura elevada (por exemplo por cima de 100°C , tal como
 a cerca de 135°C a 140°C). Grupos L^2 alternativos que podem
 ser mencionados incluem grupos metálicos alcalinos (por
 exemplo lítio) e grupos halo, que podem ser transformados num
 haleto de magnésio (por exemplo um reagente de Grignard), no
 qual o magnésio pode ser submetido a uma reação de
 "trans-metalização", desta forma sendo permutado com, por
 exemplo, zinco. O perito na especialidade apreciará que
 vários compostos de fórmula I nos quais os grupos conforme
 definido por $-\text{Z-M-R}^1$ representam frações semelhantes podem
 também ser preparados de forma semelhante;
 (ii) para compostos de fórmula I nos quais X representa $-\text{O}-$,
 $-\text{S}-$ ou $-\text{N}(\text{R}^d)-$, reação de um composto de fórmula II conforme
 definido anteriormente no presente documento, com um
 composto de fórmula V,



em que X^c representa $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ ou $-\text{N}(\text{R}^d)-$, e R^2 é conforme
 definido anteriormente no presente documento, por exemplo
 opcionalmente em presença de um catalisador metálico
 adequado (ou um sal ou complexo do mesmo) tal como Cu,

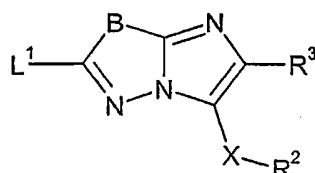
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$, CuI (ou complexo CuI /diamina), tris(trifenil-fosfino)brometo de cobre, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ou NiCl_2 e um aditivo opcional tal como Ph_3P , 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, xantfos, NaI ou um éter coroa adequado tal como 18-coroa-6-benzeno, em presença de uma base adequada tal como NaH , Et_3N , piridina, N,N' -dimetiletilenodiamina, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , K_3PO_4 , Cs_2CO_3 , $t\text{-BuONa}$ ou $t\text{-BuOK}$ (ou uma mistura dos mesmos, opcionalmente na presença de peneiras moleculares 4A), num solvente adequado (por exemplo diclorometano, dioxano, tolueno, etanol, isopropanol, dimetilformamida, etilenoglicol, etileno glicol dimetil éter, água, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, N -metilpirrolidinona, tetraidrofurano ou uma mistura dos mesmos). Esta reação pode ser levada a cabo sob condições de reação de irradiação de micro-ondas, por exemplo conforme descrito na etapa (i) do processo acima. Alternativamente, a reação pode ser levada a cabo conforme descrito no presente documento, sob tais condições de reação de irradiação de micro-ondas, mas em ausência de outros reagentes tais como catalisador, base e inclusive solvente (isto é, a mistura de reação pode conter um único composto de fórmula II e composto de fórmula IVA); (iii) para compostos de fórmula I nos quais Z representa $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{R}^a)-$ ou $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$, M representa uma ligação direta, e R^1 representa arilo opcionalmente substituído, heteroarilo ou, preferentemente, alquilo, cicloalquilo ou heterocicloalquilo C_{3-6} , reação de um composto correspondente de fórmula I no qual Z representa $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{R}^a)-$ ou $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$, M representa uma ligação direta, e R^1 representa H, com um composto de fórmula VI,



em que L^1 é conforme definido anteriormente no presente documento, e R^{1a} representa arilo, heteroarilo ou, preferentemente, C_{1-8} alquilo, cicloalquilo ou heterocicloalquilo C_{3-6} , todos os quais são opcionalmente

substituídos conforme definido anteriormente no presente documento relativamente aos compostos R^1 correspondentes, fora exemplo a cerca de temperatura ambiente ou superior em presença de uma base adequada (por exemplo piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, hidróxido de sódio, ou misturas dos mesmos), um solvente adequado (por exemplo piridina, diclorometano, clorofórmio, tetrahidrofurano, dimetilformamida, trietilamina, dimetilssulfóxido, água ou misturas dos mesmos) e, no caso de condições de reação bifásicas, opcionalmente em presença de um catalisador de transferência de fase. O perito na especialidade apreciará que o grupo $-(CH_2)_n-N(R^a)-$, por exemplo quando R^a representa hidrogénio, pode necessitar ser protegido (e subsequentemente desprotegido) de forma a efetuar esta transformação. Além disso, o perito na especialidade apreciará também que valores de R^1 em compostos de fórmula VI (na obtenção de compostos de fórmula I) seriam adequados numa tal etapa do processo;

(iv) para compostos de fórmula I nos quais Z representa $-O-$, $-S-$ ou $-(CH_2)_n-N(R^a)-$ nos quais n representa 0, reação de um composto de fórmula VII,



VII

em que L^1 , B, X, R^3 e R^3 são conforme definidos anteriormente no presente documento, com um composto de fórmula VII,



em que Z representa $-O-$, $-S-$ ou $-N(R^a)-$, e a , R^1 e M são conforme definidos anteriormente no presente documento, sob condições padrão, por exemplo, tais como aquelas descritas anteriormente no presente documento relativamente às etapas (i) ou (ii) do processo acima (preferentemente etapa (ii) acima);

(v) para compostos de fórmula I nos quais Z representa uma

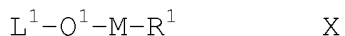
ligação direta e M representa alquilenos C_{1-8} opcionalmente substituído conforme descrito anteriormente no presente documento, reação de um composto de fórmula VII conforme definido anteriormente no presente documento, com um composto de fórmula IX,



em que M^a representa alquilenos C_{1-8} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo, $-OR^b$, $-SR^b$ e $-N(R^b)_2$; e R^1 e L^1 são conforme definidos anteriormente no presente documento, por exemplo sob condições de reação tais como aquelas descritas anteriormente no presente documento relativamente à etapa (i) do processo;

(vi) compostos de fórmula I nos quais B, Z ou X representa $-S(O)-$ ou $-S(O)_2$ podem ser preparados através de oxidação de um composto correspondente de fórmula I no qual B, Z ou X representa $-S-$, sob condições padrão, por exemplo em presença de um sistema oxidante adequado, tal como $KMnO_4$ ou ácido mefa-cloroperbenzóico (mCPBA), opcionalmente na presença de um solvente adequado,

(vii) compostos de fórmula I nos quais Z representa $-NHS(O)_2$, $-NHC(O)-$ ou $-NHC(O)NH-$ podem ser preparados através de reação de um composto correspondente de fórmula I no qual Z representa $-N(R^a)-$, R^a representa H, M representa uma ligação direta e R^1 representa hidrogénio, com um composto de fórmula X,



em que L^1 é conforme definido anteriormente no presente documento e preferentemente representa cloro, Q^1 representa $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ ou $-C(O)NH-$ e M e R^1 são conforme definidos anteriormente no presente documento, sob condições de reação padrão, por exemplo tais como aquelas descritas anteriormente no presente documento relativamente à etapa (iii) do processo. O perito na especialidade apreciará que grupos semelhantes definidos por X no composto de fórmula I

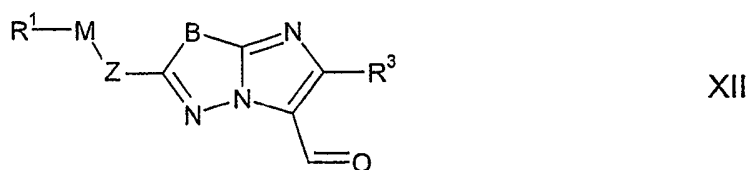
podem também ser preparados de forma semelhante;

(viii) compostos de fórmula I nos quais X representa -NH- e R^2 representa alquilo C_{1-8} opcionalmente substituído, podem ser preparados através da aminação redutora de um composto correspondente de fórmula I no qual X representa -NH- e R^2 representa hidrogénio, com um composto de fórmula XI,



em que R^{2b} representa alquilo C_{1-7} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A^3 , e A^3 é conforme definido anteriormente no presente documento, sob condições de reação padrão, por exemplo em presença de cianoboroidreto de sódio ou triacetoxiboroidreto de sódio, opcionalmente em presença de um solvente adequado tal como um álcool (por exemplo etanol ou metanol);

(ix) compostos de fórmula I nos quais X representa -CH₂-NH- podem ser preparados através de uma aminação redutora de um composto de formula XII,



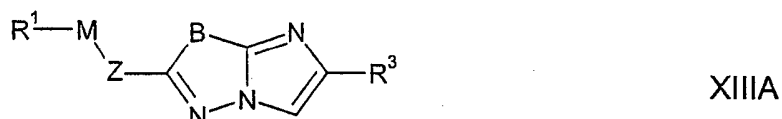
em que Z, M, R^1 , B e R^3 são conforme definidos anteriormente no presente documento, com um composto de fórmula XIII,



em que R^2 é conforme definido anteriormente no presente documento, por exemplo sob condições tais como aquelas descritas anteriormente no presente documento relativamente à etapa (viii) do processo;

(x) para compostos de fórmula I nos quais X representa -CH₂-N(R^d)- e R^2 representa hidrogénio ou alquilo C_{1-8} opcionalmente substituído, contanto que pelo menos um de R^2 e R^d é outro para além de hidrogénio (formando como tal uma amina secundária ou terciária), ou, para compostos de fórmula I nos quais -X- R^2 representa heterocicloalquilo -CH₂-, no qual o grupo heterocicloalquilo se encontra unido à fração

-CH₂- relevante através de um átomo de azoto do grupo heterocicloalquilo (formando como tal uma fração amina terciária; por exemplo, -CH₂-[4-morfolinilo]), reação de um composto de fórmula XIII A,



em que Z, M, R¹, B e R³ são conforme definidos anteriormente no presente documento, com formaldeído e um composto de fórmula XIII B,



em que X^d representa -N(R^d)- e R^{2d} representa hidrogénio ou alquilo C₁₋₈ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A³), contanto que pelo menos um de R^d e R^{2d} é outro para além de hidrogénio (formando como tal uma amina secundária ou terciária), ou com um composto de fórmula XIII C,



em que het^a representa um grupo heterocicloalquilo contendo uma fração -N(H)- que é parte integrante do grupo cíclico (por exemplo morflina, piperidina, pirrolidina, etc.), isto é, um grupo amino secundário, dos quais ambos podem ser realizados sob condições de reação conhecidas por parte dos peritos na especialidade, por exemplo em presença de ácido acético glacial e um solvente adequado (por exemplo um álcool, tal como metanol), que é preferentemente seco, sob uma atmosfera inerte;

(xi) compostos de fórmula I nos quais X representa -CH₂-O- e R² representa hidrogénio podem ser preparados através de redução de um composto correspondente de fórmula XII conforme definido anteriormente no presente documento, em presença de um agente redutor adequado, por exemplo, um hidroboreto tal como NaBH₄, LiBH₄ ou LiAlH₄, em presença de um solvente adequado, por exemplo um álcool (por exemplo metanol ou

etanol);

(xii) compostos de fórmula I nos quais X representa $-(CH_2)_m-C(O)N(R^d)-$ podem ser preparados através da reação de um composto correspondendo a um composto de fórmula I mas no qual $-X-R^2$ representa $-(CH_2)_m-C(O)OH$ com um composto de fórmula XIV,



em que R^d e R^2 são conforme definido anteriormente no presente documento, sob condições de reação de acoplamento de amidas padrão, por exemplo em presença de um reagente de acoplamento adequado (por exemplo 1,1'-carbonildiimidazol, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (ou cloridrato do mesmo) ou carbonato de *N,N'*-dissuccinimidilo), opcionalmente na presença de uma base adequada (por exemplo hidreto de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, hidróxido de sódio, *tert*-butóxido de potássio e/ou diisopropilamida de lítio (ou variantes do mesmo) e um solvente adequado (por exemplo tetraidrofurano, piridina, tolueno, diclorometano, clorofórmio, acetonitrilo, dimetilformamida, trifluorometilbenzeno, dioxano ou trietilamina). Alternativamente, o grupo ácido carboxílico pode ser transformado sob condições padrão no correspondente cloreto de acilo (por exemplo em presença de $SOCl_2$ ou cloreto de oxalilo), cujo cloreto de acilo é então deixado reagir com um composto de fórmula XIV, por exemplo sob condições semelhantes às mencionadas acima;

(xiii) para compostos de fórmula I nos quais existe um grupo $-CH_2-$ presente, redução de um composto correspondente de fórmula no qual existe um grupo $-C(OH)-$ presente, por exemplo, em presença de um agente redutor à base de silício adequado tal como $(CH_3)_2SiCl_2$ e opcionalmente em presença de um aditivo tal como NaI;

(xiv) para compostos de fórmula I nos quais X representa

metileno substituído por -OH, e R^2 representa alquilo C_{1-8} opcionalmente substituído, cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo ou heterocicloalquilo, reação de um composto de fórmula I conforme definido acima com um composto de fórmula XV,



em que M^1 representa um grupo metálico alcalino adequado (por exemplo sódio, potássio ou, especialmente, lítio), um haleto de -Mg- ou um grupo à base de zinco (por exemplo um grupo de haleto de zinco) e R^{2a} é conforme definido anteriormente no presente documento, isto é, R^{2a} representa alquilo C_{1-8} (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes A^3), cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo (em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de B^5 e B^6 , respetivamente), arilo ou heteroarilo (em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de B^7 e B^8 , respetivamente), sob condições de reação adequadas, por exemplo sob uma atmosfera inerte, em presença de um solvente anidro adequado (por exemplo um solvente aprótico polar anidro tal como tetraidrofurano, éter dietílico);

(xv) compostos de fórmula I nos quais existe um grupo $-NH_2$ presente (por exemplo quando " $-X-R^2$ " ou " $-Z-M-R^1$ " representam $-NH_2$) podem ser preparados através da redução de um composto correspondente de fórmula I no qual existe um grupo $-NO_2$ presente, sob condições de reação padrão conhecidas por parte dos peritos na técnica, por exemplo em presença de um sistema redutor adequado, por exemplo redução através de hidrogenação catalítica (por exemplo em presença de um catalisador de paládio numa fonte de hidrogénio) ou empregando um agente redutor adequado (tal como triálquilssilano, por exemplo trietilssilano). O perito na especialidade apreciará que onde a redução é realizada em presença de um grupo $-C(O)-$ (por exemplo quando T representa

-C(O)-), pode necessitar ser empregue um agente redutor quimiosseletivo;

(xvi) compostos de fórmula I nos quais $-X-R^2$ representa $-C(O)OH$, podem ser preparados através de oxidação de um composto correspondente de fórmula XII conforme definido anteriormente no presente documento, em presença de um agente oxidante adequado tal como peróxido (por exemplo *t*-butilidroperóxido);

(xvii) compostos de fórmula I nos quais X representa $-(CH_2)_m-S(O)_2N(H)-$ podem ser preparados através da reação de um composto correspondendo a um composto de fórmula I mas no qual $-X-R^2$ representa $-(CH_2)_m-S(O)_2OH$ (ou um derivado ativo do mesmo; veja-se a etapa (xii) do processo acima), com um composto de fórmula XIV conforme definido anteriormente no presente documento mas no qual R^d representa hidrogénio, por exemplo sob condições de reação tais como aquelas descritas anteriormente no presente documento relativamente à etapa (xii) do processo acima.

Os compostos de fórmula II nos quais L^1 representa halo, podem ser preparados através da reação de um composto correspondente de fórmula XIIA, com uma fonte de iões haleto, por exemplo um eletrófilo que proporciona uma fonte de iões iodeto inclui iodo, diiodoetano, diiodotetracloroetano ou, preferentemente, N-iodossuccinimida, uma fonte de iões brometo inclui N-bromossuccinimida e bromo, e uma fonte de iões cloreto inclui N-clorossuccinimida, cloro e monocloreto de iodo. Compostos de fórmula II nos quais R^3 representa halo (e L^1 preferentemente representa halo) podem ser preparados a partir de um composto correspondente de fórmula II no qual R^3 representa hidrogénio, utilizando os compostos mencionados acima que proporcionam uma fonte de iões haleto, sob condições de reação padrão.

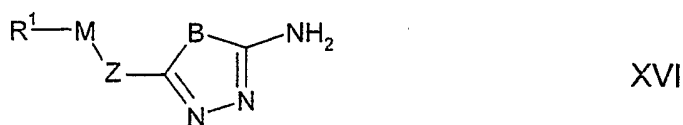
Outros compostos de fórmula II podem também ser preparados sob condições padrão, por exemplo tais como aqueles descritos no presente documento. Por exemplo, para a síntese de compostos

de fórmula II nos quais L^1 representa um grupo sulfonato, reação de um composto correspondendo a um composto de fórmula II mas no qual L^1 representa $-OH$ com um haleto de sulfonilo adequado, sob condições de reação padrão, tal como em presença de uma base (por exemplo conforme descrito anteriormente no presente documento relativamente à preparação de compostos de fórmula I (etapa (i) do processo).

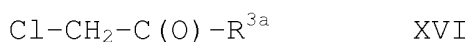
Os compostos correspondendo a um composto de fórmula I mas nos quais $-X-R^2$ representa $-(CH_2)_m-S(O)_2OH$, podem ser preparados através da reação de um composto correspondente de fórmula XIIA, em presença de um reagente adequado para a introdução do grupo ácido sulfónico, por exemplo ácido sulfúrico fumante.

Os compostos de fórmula XII podem ser preparados através da reação de um composto correspondente de fórmula XIIA, com dimetilformamida, sob condições padrão, e opcionalmente em presença de $POCl_3$ (como tal formando por exemplo, um reagente de Vilsmeier-Haack), cloreto de oxalilo, fosgénio, opcionalmente em presença de um solvente adicional para além de DMF (por exemplo diclorometano).

Os compostos de fórmula XIIIA nos quais R^3 representa hidrogénio ou alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído por um ou mais átomos halo, reação de um composto de fórmula XVI,



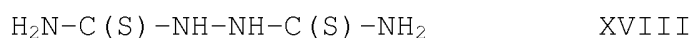
em que Z, M, R^1 e B são conforme definidos anteriormente no presente documento, com um composto de fórmula XVIII,



em que R^{3a} representa hidrogénio ou alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído por um ou mais átomos halo, sob condições padrão conhecidas por parte dos peritos na técnica. Por exemplo, o composto de fórmula XVII pode já encontrar-se presente em água, e como tal, a reação pode ser realizada em presença de água como

um solvente, opcionalmente na presença de um solvente adicional, tal como um álcool (por exemplo *n*-butanol), por exemplo à temperatura ambiente ou, preferentemente, temperatura elevada tal como em refluxo.

Os compostos de fórmula XVI nos quais Z representa $-(CH_2)_n-N(R^a)-$, R^a representa hidrogénio, n representa 0, M representa uma ligação direta e R^1 representa hidrogénio, podem ser preparados através de reação intramolecular de um composto de fórmula XVIII,



por exemplo, sob condições padrão, por exemplo em presença de um grupo ativador tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC) ou, preferentemente, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC.HCl), opcionalmente em presença de peróxido de hidrogénio (por exemplo H_2O_2 a 50%).

Os compostos de fórmula XV podem ser preparados através da reação de um composto correspondente de fórmula XIX,



em que L^x representa halo, e R^{2a} é conforme definido anteriormente no presente documento, através, no caso da formação de um composto de fórmula XV no qual:

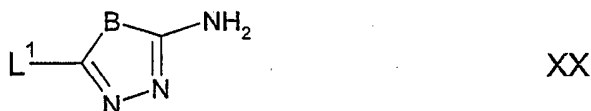
(i) M^1 representa um haleto -Mg-, empregando magnésio ou um reagente adequado tal como uma mistura de haleto-Mg-alquilo C_{1-6} e $ZnCl_2$ ou $LiCl$, sob condições de Grignard padrão conhecidas por parte dos peritos na especialidade (por exemplo opcionalmente em presença de um catalisador (por exemplo $FeCl_3$));

(ii) M^1 representa lítio, formando o correspondente composto litiado sob condições de reação de permuta halogénio-lítio conhecidas por parte dos peritos na especialidade (por exemplo empregando *n*-BuLi ou *t*-BuLi em presença de um solvente anidro adequado (por exemplo um solvente aprótico polar tal como THF)).

O perito na especialidade apreciará também que o magnésio do

reagente de Grignard ou o lítio da espécie litiada podem ser permutados a um metal diferente (isto é, pode ser realizada uma reação de trans-metalação), por exemplo a zinco (por exemplo utilizando ZnCl_2), formando como tal por exemplo, o composto correspondente de fórmula XV no qual M^1 representa um grupo à base de zinco.

Os compostos de fórmula XVI podem ser preparados através da reação de um composto correspondente de fórmula XX,



R^1 e B são conforme definidos anteriormente no presente documento, com um composto de fórmula VII ou IX conforme definido anteriormente no presente documento, por exemplo sob condições de reação tais como aquelas descritas anteriormente no presente documento relativamente à preparação de compostos de fórmula I (etapas (i) e (v) do processo).

Os compostos de fórmula XX nos quais L^1 representa halo, podem ser preparados através da reação de um composto correspondente de fórmula XXI,



em que B é como definido anteriormente no presente documento, em presença de uma fonte de iões haleto (por exemplo no caso de iões brometo, bromo), tais como aqueles descritos anteriormente no presente documento relativamente à preparação de compostos de fórmula II, por exemplo, em presença de um solvente adequado, tal como um álcool (por exemplo metanol) opcionalmente em presença de uma base adequada, tal como uma base inorgânica fraca, por exemplo bicarbonato de sódio.

Os compostos de fórmulas III, IV, segmentos V, VII, IX, X, XI, XIII, XIV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XXI (bem como alguns compostos de fórmula II, VI, VIII, XII e XX) encontram-se comercialmente disponíveis, são conhecidos na literatura, ou

podem ser obtidos ou através de analogia com os processos descritos no presente documento, ou através de procedimentos sintéticos convencionais, de acordo com técnicas padrão, a partir de materiais de iniciação disponíveis utilizando reagentes e condições de reação adequados. Além disso, o perito na especialidade apreciará que onde são descritas reações para introduzir a fração "-Z-M-R¹" dos compostos de fórmula I, reações semelhantes podem ser realizadas para introduzir a fração "-X-R²" em compostos de fórmula I e vice-versa. Além disso, podem ser descritos processos para preparar compostos de fórmula I na literatura, por exemplo em:

- Werber, G. et al.; J. Heterocycl. Chem.; EN; 14; 1977; 823-827;
- Andanappa K. Gadad et al. Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 5651-5659;
- Paul Heinz et al. Monatshefte fur Chemie, 1977, 108, 665-680;
- M.A. EI-Sherbeny et al. Boll. Chim. Farm. 1997, 136, 253-256;
- Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 2-49;
- Bretonnet et al. J. Med. Chem. 2007, 50, 1872 ;
- Asuncion Marin et al. Farmaco 1992, 47(1), 63-75;
- Severinsen, R. et al. Tetrahedron 2005, 61, 5565-5575;
- Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 2-49;
- M. Kuwahara et al., Chem. Pharm Bull., 1996, 44, 122;
- Wipf, P.; Jung, J.-K. J. Org. Chem. 2000, 65(20), 6319-6337;
- Shintani, R.; Okamoto, K. Org. Lett. 2005, 7(21), 4757-4759;
- Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 2-49;
- J. Kobe et al., Tetrahedron, 1968, 24, 239 ;
- P.F. Fabio, A.F. Lanzilotti e .A. Lang, Journal of Labelled Compounds and Pharmaceuticals, 1978, 15, 407;
- F.D. Bellamy e K. Ou, Tetrahedron Lett., 1985, 25, 839;
- M. Kuwahara et al., Chem. Pharm Bull., 1996, 44, 122;
- A.F. Abdel-Magid and C.A Maryanoff. Synthesis, 1990, 537;

M. Schlosser *et al.* Organometallics in Synthesis. A Manual, (M. Schlosser, Ed.), Wiley & Sons Ltd: Chichester, Reino Unido, 2002, e referências citadas no mesmo;

L. Wengwei *et al.*, Tetrahedron Lett., 2006, 47, 1941;

M. Plotkin *et al.* Tetrahedron Lett., 2000, 41, 2269;

Seyden-Penne, J. Reductions by the Alumino and Borohydrides, VCH, NY, 1991; O. C. Dermer, Chem. Rev., 1934, 14, 385;

N. Defacqz, *et al.*, Tetrahedron Lett., 2003, 44, 9111;

S. J. Gregson *et al.*, J. Med. Chem., 2004, 47, 1161;

A. M. Abdel Magib, *et al.*, J. Org. Chem., 1996, 61, 3849;

A.F. Abdel-Magid and C.A. Maryanoff. Synthesis, 1990, 537;

T. Ikemoto e M. Wakimasu, Heterocycles, 2001, 55, 99;

E. Abignente *et al.*, II Farmaco, 1990, 45, 1075;

T. Ikemoto *et al.*, Tetrahedron, 2000, 56, 7915;

T. W. Greene e P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, NY, 1999;

S. Y. Han e Y.-A. Kim. Tetrahedron, 2004, 60, 2447;

J. A. H. Lainton *et al.*, J. Comb. Chem., 2003, 5, 400; ou Wiggins, J. M. Synth. Commun., 1988, 18, 741.

Os substituintes Z, M, R', X, R^z e B em compostos finais da invenção ou intermediários relevantes podem ser codificados uma ou mais vezes, após ou durante os processos descritos acima por meio de métodos bem conhecidos na técnica por parte dos peritos na especialidade. Exemplos de tais métodos incluem substituições, reduções, oxidações, alquilações, acilações, hidrólises, esterificações, eterificações, halogenações ou nitrações. Tais reações podem resultar na formação de um composto final simétrico ou assimétrico ou intermediário da invenção. Os grupos precursores podem ser alterados a um tal grupo diferente, ou aos grupos definidos na fórmula I, a qualquer momento durante a sequência de reação. Por exemplo, em casos onde R¹ representa um éster de -CO₂H, o perito na especialidade apreciará que em qualquer estágio durante a síntese (por exemplo a etapa final), o grupo éster relevante

pode ser hidrolisado para formar um grupo funcional ácido carboxílico.

Os compostos da invenção portando um grupo funcional carboxiéster podem ser transformados numa variedade de derivados de acordo com métodos bem conhecidos na técnica para transformar grupos carboxiéster em carboxamidas, carboxamidas *N*-substituídas, carboxamidas *N,N*-disubstituídas, ácidos carboxílicos. As condições operativas são aquelas amplamente conhecidas na técnica e podem compreender, por exemplo na transformação de um grupo carboxiéster num grupo carboxamida, a reação com amoníaco ou hidróxido de amónio em presença de um solvente adequado tal como um álcool inferior, dimetilformamida ou uma mistura dos mesmos; preferentemente a reação é levada a cabo com hidróxido de amónio numa mistura de metanol/dimetilformamida, a uma temperatura variando desde cerca de 50°C até cerca de 100°C. São aplicadas condições operativas análogas na preparação de carboxamidas *N*-substituídas ou *N,N*-disubstituídas em que é utilizada uma amina primária ou secundária adequada em vez de amoníaco ou hidróxido de amónio. Igualmente, os grupos carboxiéster podem ser transformados em derivados de ácido carboxílico através de condições de hidrólise ácida ou básica, amplamente conhecidas na técnica. Além disso, os derivados amino de compostos da invenção podem facilmente ser transformados nos derivados carbamato, carboxamido ou ureido correspondentes.

Os compostos da invenção podem ser isolados a partir das suas misturas de reação utilizando técnicas convencionais (por exemplo recristalizações).

Será apreciado por parte dos peritos na especialidade que, nos processos descritos acima e doravante, os grupos funcionais de compostos intermédios podem ter de ser protegidos por grupos protetores.

A proteção e desproteção de grupos funcionais pode ter lugar antes ou depois de uma reação nos esquemas mencionados acima.

Os grupos protetores podem ser removidos de acordo com técnicas que são bem conhecidas para aqueles peritos na especialidade e conforme descrito doravante. Por exemplo, compostos/intermediários protegidos descritos no presente documento podem ser convertidos quimicamente em compostos não protegidos utilizando técnicas padrão de desproteção.

O tipo de química envolvida irá ditar a necessidade, e tipo, dos grupos protetores bem como a sequência para alcançar a síntese.

A utilização de grupos protetores é completamente descrita em "Protective Groups in Organic Chemistry", 3ª edição, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-interscience (1999).
Utilizações Médicas e Farmacêuticas

Os compostos da invenção são indicados como farmacêuticos. De acordo com um aspecto adicional da invenção, é proporcionado um composto da invenção, conforme definido anteriormente no presente documento mas sem as condições (a), (c), (d), (e), (g) e (j) a (o), para utilização como um agente farmacêutico.

Os compostos da invenção podem inibir proteína quinases, tais como CDK-2, SRC, GSK-3, e em particular podem inibir PI3-K ou uma quinase da família PIM tal como PIM-1, PIM-2 e/ou PIM-3, por exemplo conforme pode ser mostrado nos testes descritos abaixo e/ou em testes conhecidos por parte do perito na especialidade. Assim, os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento daqueles distúrbios num indivíduo nos quais a inibição de tais proteína quinases (por exemplo uma quinase da família PIM tal como PIM-1 e/ou PIM-2) é desejada e/ou requerida.

O termo "inibir" pode referir-se a qualquer redução e/ou prevenção mensuráveis da atividade catalítica de proteína quinases (por exemplo CDK-2, SRC, GSK-3 ou, preferentemente, PI3-K ou uma quinase da família PIM tal como PIM-1, PIM-2 e/ou PIM-3. A redução e/ou prevenção da atividade de proteína quinases pode ser medida comparando a atividade da proteína

quinase numa amostra contendo um composto da invenção e uma amostra equivalente de proteína quinase (por exemplo CDK-2, SRC, GSK-3 ou, preferentemente, PI3-K ou uma quinase da família PIM tal como PIM-1, PIM-2 e/ou PIM-3) em ausência de um composto da invenção, tal como seria aparente para um perito na especialidade. A alteração mensurável pode ser objetiva (por exemplo mensurável através de algum teste ou marcador, por exemplo num ensaio ou teste *in vitro* ou *in vivo*, tal como um descrito doravante no presente documento, ou de outra forma outro ensaio ou teste adequado conhecido por parte dos peritos na especialidade) ou subjetivo (por exemplo o sujeito proporciona uma indicação de ou sente um efeito).

Os compostos da invenção podem ser constatados como exibindo 50% de inibição de uma proteína quinase (por exemplo CDK-2, SRC, GSK- 3 ou, preferentemente, PI3-K ou uma quinase da família PIM tal como PIM-1, PIM-2 e/ou PIM-3) a uma concentração de 100 μ M ou inferior (por exemplo a uma concentração de menos de 50 μ M, ou inclusive menos de 10 μ M), quando testados num ensaio (ou outro teste), por exemplo conforme descrito doravante no presente documento, ou de outra forma outro ensaio ou teste adequado conhecido por parte do perito na especialidade.

É como tal esperado que compostos da invenção sejam úteis no tratamento de um distúrbio no qual uma proteína quinase (e particularmente CDK-2, SRC, GSK-3 ou, preferentemente, PI3-K ou uma quinase da família PIM tal como PIM-1, PIM-2 e/ou PIM-3) é conhecida por ter um papel e que são caracterizados ou associados com uma elevada atividade dessa proteína quinase (devido a, por exemplo, quantidade aumentada da quinase ou atividade catalítica aumentada da quinase). Tais distúrbios incluem cancro (particularmente linfomas ou um cancro conforme descrito doravante no presente documento), doenças inflamatórias (tais como asma, alergia e doença de Crohn), imunossupressão (tal como rejeição de transplante e doenças autoimunes), e outras doenças associadas. Outras doenças

associadas que podem ser mencionadas (particularmente devido ao papel fundamental das quinases na regulação da proliferação celular) incluem outros distúrbios de proliferação celular e/ou doenças não malignas, tais como a hiperplasia benigna da próstata, adenomatose familiar, polipose, neurofibromatose, psoríase, proliferação de células lisas vasculares associada com aterosclerose, fibrose pulmonar, glomerulonefrite artrite e estenose e restenose pós-cirúrgicas.

Conforme afirmado acima, os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento do cancro. Mais especificamente, os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento de uma variedade de cancros incluindo, mas não limitados a: carcinoma tal como cancro da bexiga, mama, cólon, rim, fígado, pulmão (incluindo cancro pulmonar de células pequenas), esófago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, estômago, cérvix, tireoide, próstata e pele, bem como carcinoma de células escamosas; tumores hematopoiéticos de linhagem linfoide, incluindo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, linfoma de células pilosas e linfoma de Burkitt; tumores hematopoiéticos de linhagem mieloide, incluindo leucemias mieloides agudas e crônicas, síndrome mielodisplásica e leucemia promielocítica; tumores de origem mesenquimática, incluindo fibrossarcoma e rabdomiossarcoma; tumores do sistema nervoso central e periférico, incluindo astrocitoma, neuroblastoma, glioma e schwannomas; e outros tumores, incluindo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, ceratoxantoma, cancro folicular da tireoide e sarcoma de Kaposi.

Adicionalmente, as proteína quinases (por exemplo CDK-2, SRC, GSK-3 ou, mais particularmente, PI3-K ou uma quinase da família PIM tal como PIM-1, PIM-2 e/ou PIM-3) podem também estar implicadas na multiplicação de vírus e parasitas. Podem também desempenhar um papel principal na patogénese e desenvolvimento de distúrbios neurodegenerativos. Por isso, compostos da

invenção podem também ser úteis no tratamento de condições virais, condições parasitárias, bem como distúrbios neurodegenerativos.

Os compostos da invenção são indicados no tratamento tanto terapêutico como profilático das condições mencionadas acima.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionado um composto para utilização num método de tratamento de uma doença que está associada com a inibição de proteína quinases (por exemplo CDK-2, SRC, GSK-3 ou, preferentemente, PI3-K ou uma quinase da família PIM tal como PIM-1, PIM-2 e/ou PIM-3) é desejada e/ou requerida (por exemplo cancro ou outra doença conforme mencionado no presente documento), cujo método compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção, conforme definido anteriormente no presente documento mas sem as condições, a um paciente padecendo de, ou suscetível a, uma tal condição.

"Pacientes" incluem pacientes mamíferos (incluindo humanos).

O termo "quantidade eficaz" refere-se a uma quantidade de um composto, que confere um efeito terapêutico no paciente tratado. O efeito pode ser objetivo (por exemplo mensurável através de algum teste ou marcador) ou subjetivo (por exemplo o sujeito proporciona uma indicação de ou sente um efeito).

Os compostos da invenção podem ser administrados por via oral, intravenosa, subcutânea, bucal, retal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, sublingual, por qualquer outra via parentérica ou através de inalação, numa forma de dosagem farmacêuticamente aceitável.

Os compostos da invenção podem ser administrados por si só, mas são preferentemente administrados por meio de formulações farmacêuticas conhecidas, incluindo comprimidos, cápsulas ou elixires para administração oral, supositórios para administração retal, soluções estéreis ou suspensões para administração parentérica ou intramuscular. O tipo de

formulação farmacêutica pode ser selecionado relativamente à via de administração pretendida e a prática farmacêutica padrão. Tais portadores farmacêuticamente aceitáveis podem ser quimicamente inertes aos compostos ativos e podem não ter quaisquer efeitos secundários prejudiciais ou toxicidade sob as condições de utilização.

Tais formulações podem ser preparadas de acordo com a prática farmacêutica aceite e/ou padrão. De outra forma, a preparação de formulações adequadas pode ser alcançada de forma não inventiva por parte do perito na especialidade utilizando técnicas rotineiras e/ou de acordo com a prática farmacêutica padrão e/ou aceite.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é como tal proporcionada uma formulação farmacêutica incluindo um composto da invenção, conforme definido anteriormente no presente documento mas sem as condições (a), (c), (d), (e), (g) e (j) a (o), em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

Dependendo de, por exemplo, a potência e características físicas do composto da invenção (isto é, ingrediente ativo), formulações farmacêuticas que podem ser mencionados incluem aquelas nas quais o ingrediente ativo se encontra presente em pelo menos 1% (ou pelo menos 10%, pelo menos 30% ou pelo menos 50%) em peso. Isto é, a relação de ingrediente ativo para os restantes componentes (isto é, a adição de adjuvante, diluente e portador) da composição farmacêutica é pelo menos 1:99 (ou pelo menos 10:90, pelo menos 30:70 ou pelo menos 50:50) em peso.

A quantidade de composto da invenção na formulação dependerá da gravidade da condição, e do paciente, a ser tratado, bem como do(s) composto(s) que é/são empregue(s), mas pode ser determinada não inventivamente por parte do perito na especialidade.

A invenção proporciona adicionalmente um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica, conforme definido anteriormente no presente documento, cujo processo compreende

associar um composto da invenção, conforme definido anteriormente no presente documento mas sem as condições (a), (c), (d), (e), (g) e (j) a (o), ou um éster, amida, solvato ou sal do mesmo com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Os compostos da invenção podem também ser combinados com outros agentes terapêuticos que são inibidores de proteína quinases (por exemplo CDK-2, SRC, GSK-3 ou, preferentemente, PI3-K ou uma quinase da família PIM tal como PIM-1, PIM-2 e/ou PIM-3) e/ou úteis no tratamento de um cancro e/ou uma doença proliferativa. Compostos da invenção podem também ser combinados com outras terapêuticas.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionado um produto de combinação compreendendo:

(A) um composto da invenção, conforme definido anteriormente no presente documento mas sem as condições (por exemplo sem as condições (a), (c), (d), (e), (g) e (j) a (o)); e

(B) outro agente terapêutico que é útil no tratamento de um cancro e/ou uma doença proliferativa,

em que cada um dos componentes (A) e (B) é formulado em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Tais produtos de combinação proporcionam a administração de um composto da invenção em conjunção com o outro agente terapêutico, e podem como tal ser apresentados ou como formulações separadas, em que pelo menos uma destas formulações compreende um composto da invenção, e pelo menos um compreende o outro agente terapêutico, ou podem ser apresentados (isto é, formulados) como uma preparação combinada (isto é, apresentados como uma formulação única incluindo um composto da invenção e o outro agente terapêutico).

Assim, é adicionalmente proporcionada:

(1) uma formulação farmacêutica incluindo um composto da invenção, conforme definido anteriormente no presente documento mas sem as condições (por exemplo, sem as condições

(a), (c), (d), (e), (g) e (j) a (o)), outro agente terapêutico que é útil no tratamento de um cancro e/ou uma doença proliferativa, e um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável; e

(2) um *kit* de partes compreendendo componentes:

(a) uma formulação farmacêutica incluindo um composto da invenção, conforme definido anteriormente no presente documento mas sem as condições (por exemplo sem as condições (a), (c), (d), (e), (g) e (j) a (o)), em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável; e

(b) uma formulação farmacêutica incluindo outro agente terapêutico que é útil no tratamento de um cancro e/ou uma doença proliferativa em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável,

cujos componentes (a) e (b) são cada um proporcionados numa forma que é adequada para administração em conjunção com o outro.

A invenção proporciona adicionalmente um processo para a preparação de um produto de combinação conforme definido anteriormente no presente documento, cujo processo compreende associar um composto da invenção, conforme definido anteriormente no presente documento mas sem as condições (por exemplo, sem as condições (a), (c), (d), (e), (g) e (j) a (o)), ou um éster, amida, solvato ou sal do mesmo com o outro agente terapêutico que é útil no tratamento de um cancro e/ou uma doença proliferativa, e pelo menos um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

Com "associar", significa que dois componentes são tornados adequadas para administração em conjunção entre si.

Assim, relativamente ao processo para a preparação de um *kit* de partes conforme definido anteriormente no presente documento, ao "associar" os dois componentes entre si, é incluído que os dois componentes do *kit* de partes podem ser:

(i) proporcionados como formulações separadas (isto é,

independentemente um do outro), que são subsequentemente juntas para utilização em conjunção entre si em terapêutica de combinação; ou

(ii) embalados e apresentados juntos como componentes separados de um "pacote de combinação" para utilização em conjunção entre si em terapêutica de combinação.

Dependendo do distúrbio, e do paciente, a ser tratado, bem como da via de administração, os compostos da invenção podem ser administrados a doses eficazes variáveis a um paciente com necessidade dos mesmos. Contudo, a dose administrada a um mamífero, particularmente um ser humano, no contexto da presente invenção deve ser suficiente para efetuar uma resposta terapêutica no mamífero sobre um prazo razoável. Um perito na especialidade reconhecerá que a seleção da dose e composição exatas e do regime de administração mais adequado serão também influenciados *inter alia* pelas propriedades farmacológicas da formulação, a natureza e a gravidade da condição a ser tratada, e a condição física e acuidade mental do recetor, bem como da potência do composto específico, da idade, condição, peso corporal, sexo e resposta do paciente a ser tratado, e do estágio/gravidade da doença.

A administração pode ser contínua ou intermitente (por exemplo através de injeção em bolus). A dosagem pode também ser determinada através do tempo e frequência da administração. No caso de administração oral ou parentérica a dosagem pode variar desde cerca de 0,01 mg até cerca de 1000 mg por dia de um composto da invenção.

Em qualquer caso, o profissional médico, ou outro perito na especialidade, será capaz de determinar rotineiramente a dosagem efetiva, que será mais adequada para um paciente individual. As dosagens mencionadas acima são exemplares do caso médio; podem com certeza, existir casos individuais em que intervalos de dosagem mais elevados ou mais baixos sejam necessários, e tais casos estão dentro do âmbito da presente invenção.

Os compostos da invenção podem ter a vantagem de ser inibidores eficazes de proteína quinases (tais como CDK-2, SRC, GSK-3 ou, preferentemente, PI3-K ou uma quinase da família PIM tal como PIM-1, PIM-2 e/ou PIM-3).

Os compostos da invenção também podem ter a vantagem de que podem ser mais eficazes do que, ser menos tóxicos do que, ter uma atuação mais longa do que, ser mais potentes do que, produzir menos efeitos secundários do que, ser mais facilmente absorvidos do que, e/ou ter um perfil farmacocinético (por exemplo, biodisponibilidade oral mais alta e/ou eliminação mais baixa) do que, e/ou ter outras propriedades farmacológicas, físicas, ou químicas úteis sobre, compostos conhecidos na técnica anterior, seja para utilização nas indicações acima estabelecidas, ou outras.

Exemplos/Testes Biológicos

Ensaio bioquímico de PIM-1

O ensaio bioquímico para medir a atividade de PIM-1 apoia-se no *kit* de ensaio ADP Hunter (DiscoverX Corp., Cat. N.º 90-0077), que determina a quantidade de ADP como produto direto da atividade enzimática da quinase.

A enzima foi expressa e purificada internamente como uma proteína recombinantes humana com uma etiqueta de histidina C-terminal. A proteína é ativa e estável.

As condições do ensaio foram conforme indicado por parte dos fabricantes do *kit* com as seguintes adaptações para a etapa da atividade quinase:

- O tampão de ensaio de quinase e o volume do ensaio permanecem conforme recomendado (HEPES a 15 mM, pH 7,4, NaCl a 20 mM, EGTA a 1 mM, Tween 20 a 0,02%, MgCl₂ a 10 mM e globulinas γ bovinas a 0,1 mg/ml/75 μ l volume de ensaio)
- Tempo de incubação e temperatura: 60 min a 30°C
- Concentração de PIM-1: 50 pg/ μ l
- Concentração de ATP: 100 μ M
- Péptido substrato PIM-1: PIMtido (ARKRRRHPSGPPTA)

- Concentração de péptido: 60 μM
- Controlo positivo para inibição da atividade quinase: Estaurosporina a 1-10 μM
- A concentração de DMSO deve permanecer por debaixo de 2% durante a reação da quinase

Foram realizados ensaios em placas de 96 ou 384 poços. O resultado final das reações acopladas proporcionado por parte do *kit* é a libertação do produto fluorescente resorufina e foi medido com um contador multilabel HTS VICTOR V (PerkinElmer) utilizando um filtro de excitação a 544 nm e um filtro de emissão a 580 nm.

Ensaio bioquímico de PIM-2

O ensaio bioquímico para medir a atividade de PIM-2 apoia-se no *kit* de ensaio ADP Hunter (DiscoverX Corp., Cat. N.º 90-0077), que determina a quantidade de ADP como produto direto da atividade enzimática da quinase.

A enzima foi expressa e purificada internamente como uma proteína recombinantes humana com uma etiqueta de histidina N-terminal. A proteína é ativa e estável.

As condições do ensaio foram conforme indicado por parte dos fabricantes do *kit* com as seguintes adaptações para a etapa da atividade quinase:

- O tampão de ensaio de quinase e o volume do ensaio permanecem conforme recomendado (HEPES a 15 mM, pH 7,4, NaCl a 20 mM, EDTA a 1 mM, Tween 20 a 0,02%, MgCl_2 a 10 mM e globulinas γ bovinas a 0,1 mg/ml/20 μl volume de ensaio)
- Tempo de incubação e temperatura: 30 min a 30°C
- Concentração de PIM-2: 350 pg/ μl
- Concentração de ATP: 100 μM
- Péptido substrato PIM-1: PIMtido (ARKRRRHPSGPPTA)
- Concentração de péptido: 100 μM
- Controlo positivo para inibição da atividade quinase: Estaurosporina a 1-10 μM
- A concentração de DMSO deve permanecer por debaixo de 2%

durante a reação da quinase

Foram realizados ensaios em placas de 96 ou 384 poços. O resultado final das reações acopladas proporcionado por parte do *kit* é a libertação do produto fluorescente resorufina e foi medido com um contador multilabel HTS VICTOR V (PerkinElmer) utilizando um filtro de excitação a 544 nm e um filtro de emissão a 580 nm.

Os nomes dos compostos proporcionados acima foram gerados com MDL ISIS/DRAW 2.5 SP 2, Autonom 2000.

Exemplos

Os seguintes Exemplos ilustram a invenção.

Condições gerais de experimentação

Os compostos foram analisados em HPLC-MS (Agilent 1100 Series) com ESI+ (API 2000) e equipados com diferentes marcas de colunas C18. A análise dos compostos finais foi realizada utilizando coluna RP-C18 Gemini, (150 x 4,6 mm, 5 µm). Foi realizada eluição com diferentes gradientes de A/B (B = CH₃CN + ácido fórmico a 0,1%; A = H₂O + ácido fórmico a 0.1%) (15 min, taxa de fluxo = 1 ml/min).

A MM calculada é uma média isotópica e a "massa encontrada" refere-se ao isótopo mais abundante detetado na LC-MS.

A RMN foi registada num espectrómetro Bruker Avance II 300.

Intermediário 1

2-Fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

A uma suspensão de 2-amino-5-feniltiadiazol (1 g, 5,40 mmol) em água (30 ml) foi adicionada uma solução aquosa de cloroacetaldeído (50% em peso), 1,5 eq, 1 ml). Foi adicionado *n*-Butanol (5 ml) de forma a solubilizar o material de iniciação. A mistura foi aquecida a refluxo durante 30 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi neutralizada com bicarbonato de sódio (solução aq. sat.) e extraída com diclorometano (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre secas sobre sulfato de sódio e o solvente evaporado sob vácuo. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia *flash* (Biotage™, acetato de

etilo:hexano, 3:7 a 7:3) para proporcionar 490 mg de 2-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (rendimento 45%) como um sólido branco.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,84 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 7,75 (s, 1 H), 7,49 (s, 3H), 7,31 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 202 (M+H)⁺ (MM: 201,2)

Intermediário 2

2-Amino-5-bromo-[1,3,4]tiadiazol

Foram adicionados bicarbonato de sódio (8,14 g, 96,90 mmol) e bromo (2,5 ml, 48,45 mmol) a uma solução de 2-amino-1,3,4-tiadiazol (5 g, 48,45 mmol) em metanol (70 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente até à desapareição do material de iniciação (30-40 minutos). O solvente foi removido sob vácuo e o produto em bruto foi triturado com éter dietílico de metanol para proporcionar 2-amino-5-bromo-[1,3,4]tiadiazol como um sólido branco. O licor mãe contendo um pouco de produto foi submetido a cromatografia *flash* eluindo com diclorometano-metanol (rendimento 99%).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,52 (s 1, 2H).

MS (ES+) m/z 181 (M+H)⁺ (MM: 180,0)

Intermediário 3

2-Bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

A uma suspensão de 2-amino-5-bromo, 1,3,4-tiadiazol (1,65 g, 9,15 mmol) em água (27 ml) foi adicionada uma solução aquosa de cloroacetaldeído (50% em peso), 1,7 ml). A mistura foi agitada a refluxo. Após 10 horas, foi efetuada uma segunda adição de cloroacetaldeído (1,5 eq, 1,7 ml) e a agitação foi continuada até à desapareição do material de iniciação (20 horas). Após arrefecimento, a mistura de reação foi neutralizada com bicarbonato de sódio (solução aq. sat.) e extraída com diclorometano (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre secas sobre sulfato de sódio e o solvente evaporado sob vácuo. O produto em bruto foi triturado com éter dietílico para proporcionar

2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol como um sólido branco. O licor mãe foi purificado através de cromatografia *flash* (Biotage™, acetato de etilo:hexano, 3:7 a 7:3) para proporcionar outro lote de composto (rendimento global 20%) como um sólido branco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,64 (s, 1H), 7,24 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 204 (M+H)⁺ (MM: 204,05).

Procedimento geral A para a preparação dos intermediários 4-8

2-Bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (1 eq) e a amina adequada (por exemplo ciclopropanometilamina) (4,5 eq) foram agitados a 135°C sob irradiação de micro-ondas (200W) durante 5 mins. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com diclorometano e purificada através de cromatografia *flash* (Biotage™, sílica, diclorometano:metanol) para proporcionar o produto desejado (por exemplo ciclopropilmetil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamina).

Intermediário 4

Ciclopropilmetil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamina

O composto do título foi obtido num rendimento de 89%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,27 (s 1, 1H), 7,21 (d, J = 1,3, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,01 (dd, J = 5,1,6,9, 2H), 1,04 - 0,80 (m, 1 H), 0,43 - 0,28 (m, 2H), 0,13 - 0,05 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 195,10 (M+H)⁺ (MM: 194,26).

Intermediário 5

(3,4-Diclorobenzil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamina

O composto do título foi obtido como um sólido branco num rendimento de 65%.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,45 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,0, 3,2 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

MS (ES+) m/z 299 (M+H)⁺ (MM: 299,2).

Intermediário 6**(4-Fluoro-benzil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamina**

O composto do título foi obtido num rendimento de 58%.
 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,98 (s 1, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 3H), 7,06 (t, $J = 8,7$, 2H), 6,63 (d, $J = 1,4$, 1 H), 4,54 (d, $J = 5,2$, 2H).

MS (ES+) m/z 249,05 (M+H)+ (MM: 248,28).

Intermediário 7**Imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-(2-metoxi-etil)amina**

O composto do título foi obtido num rendimento de 84%.
 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,67 (s 1, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,68 - 3,47 (m, 4H), 3,35 (s, 3H).

MS (ES+) m/z 199,10 (M+H)+ (MM: 198,25).

Intermediário 8**Imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-isobutilamina**

O composto do título foi obtido num rendimento de 89%.
 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (t, $J = 5,5$, 1 H), 7,44 (d, $J = 1,3$, 1 H), 7,01 (d, $J = 1,4$, 1 H), 3,20 (dd, $J = 5,7$, 6,9, 2H), 2,00 (dp, $J = 6,7$, 13,4, 1 H), 0,99 (d, $J = 6,7$, 6H).

MS (ES+) m/z 197,10 (M+H)+ (MM: 196,28).

Procedimento geral B para a síntese dos intermediários 9-14

Uma mistura da imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamina substituída adequada (por exemplo imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-isobutilamina) (1,0 eq) e N-iodosuccinimida (1,1 eq) em N,N-dimetilformamida (cerca de 4 ml/mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A reação foi diluída com diclorometano e lavada com solução de tiosulfato de sódio a 10% e solução de cloreto de sódio saturada. A camada orgânica foi seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada. A mistura bruta foi purificada para proporcionar o produto desejado (por exemplo (5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-isobutilamina).

Intermediário 9**(3,4-Diclorobenzil)-(5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-**

2-il) amina

O composto do título foi obtido como um sólido branco num rendimento de 45% após purificação através de cromatografia em coluna (Biotage/Flash, sílica, acetato de etilo:hexano 2,5:7,5 a 7,5:2,5).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,49 (t, $J = 5,4$, 1H), 7,45 (dd, $J = 5,7$, 8,1, 2H), 7,20 (t, $J = 8,6$, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,48 (d, $J = 5,5$, 2H).

MS (ES+) m/z 374 (M+H)⁺ (MM: 374,18).

Intermediário 10**(5-Iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-metoxi-etil) amina**

O composto do título foi obtido num rendimento de 52% após purificação através de cromatografia em coluna (Biotage/Flash, sílica, metanol:diclorometano 0,1:9,9 a 1:9).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,13 (s, 1H), 5,84 (s 1, 1H), 3,70 - 3,53 (m, 4H), 3,42 (s, 3H).

MS (ES+) m/z 324,90 (M+H)⁺ (MM: 324,14).

Intermediário 11**(5-Iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-isobutilamina**

O composto do título foi obtido num rendimento de 59% após purificação através de cromatografia em coluna (Biotage/Flash, sílica, acetato de etilo:diclorometano 0,1:9,9 a 3:7).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,03 (s, 1H), 5,64 (s 1, 1H), 3,12 (td, $J = 0,9$, 6,4, 2H), 1,90 (dt, $J = 6,7$, 13,4, 1 H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

MS (ES+) m/z 323,00 (M+H)⁺ (MM: 322,17).

Intermediário 12**Ciclopropilmetil-(5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il) amina**

O composto do título foi obtido num rendimento de 59% após purificação através de cromatografia em coluna (Biotage/Flash, sílica, acetato de etilo:diclorometano 0,1:9,9 a 3:7).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,10 (s, 1H), 5,21 (s 1, 1H), 3,24 (dd, $J = 5,4$, 7,1, 2H), 1,14 (ddd, $J = 4,9$, 7,6, 12,3, 1 H), 0,73

- 0,50 (m, 2H), 0,31 (q, $J = 5,1,2\text{H}$).

MS (ES+) m/z 321,00 (M+H)⁺ (MM: 320,15).

Intermediário 13

5-Iodo-2-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

O composto do título foi obtido num rendimento de 62% após purificação através de cromatografia em coluna (Biotage/Flash, sílica, hexano:acetato de etilo, 7,5:2,5 a 2,5:7,5).

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 7,87 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,30 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 328 (M+H)⁺ (MM: 327,1).

Intermediário 14

(3,4-Diclorobenzil)-(5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina

O composto do título foi obtido como um sólido amarelo num rendimento de 52% após purificação através de cromatografia em coluna (Biotage/Flash, sílica, hexano:acetato de etilo, 7,5:2,5 a 2,5:7,5).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,55 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H), 7,66 (dd, $J = 5,0, 14,2\text{Hz}$, 2H), 7,40 (dd, $J = 1,8, 8,3\text{ Hz}$, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 4,50 (d, $J = 5,7\text{ Hz}$, 2H).

MS (ES+) m/z 425 (M+H)⁺ (MM: 425,1).

Procedimento geral C para a síntese dos intermediários 15-18

Uma mistura da iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamina substituída adequada (por exemplo (5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-isobutilamina) (1,0 eq) e N-clorosuccinimida (1,1 eq) em acetonitrilo (cerca de 6 ml/mmol) foi aquecida sob irradiação de micro-ondas a 180°C durante 15 minutos. A reação foi diluída com diclorometano e lavada com água. A camada orgânica foi seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada. A mistura bruta foi purificada através de cromatografia de coluna (Biotage™/Flash, sílica) para proporcionar o produto desejado (e.g. (6-cloro-5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-isobutilamina).

Intermediário 15**(6-Cloro-5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-fluoro-benzil) amina**

O composto do título foi obtido num rendimento de 48% após purificação através de cromatografia em coluna (Biotage/Flash, sílica, metanol:diclorometano 0,1:9,9 a 1:9).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,37 (dd, $J = 5,5, 8,5, 2\text{H}$), 7,15 - 6,99 (m, 2H), 5,47 (s 1, 1 H), 4,57 (d, $J = 5,2, 2\text{H}$).

MS (ES+) m/z 408,90 (M+H)⁺ (MM: 408,62).

Intermediário 16**(6-Cloro-5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-metoxi-etil) amina**

O composto do título foi obtido num rendimento de 89% após purificação através de cromatografia em coluna (Biotage/Flash, sílica, metanol:diclorometano 0,1:9,9 a 3:7).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,16 (s 1, 1 H), 3,70 - 3,52 (m, 4H), 3,39 (s, 3H).

MS (ES+) m/z 458,90 (M+H)⁺ (MM: 358,59).

Intermediário 17**(6-Cloro-5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-isobutilamina**

O composto do título foi obtido num rendimento de 89% após purificação através de cromatografia em coluna (Biotage/Flash, sílica, acetato de etilo:diclorometano 0,1:9,9 a 1:9).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 5,54 (s 1, 1H), 3,09 (ddd, $J = 2,3, 6,8, 13,5, 2\text{H}$), 1,93 - 1,78 (m, 1H), 0,88 (s, 3H), 0,87 - (s, 3H).

MS (ES+) m/z 356,90 (M+H)⁺ (MM: 356,61).

Intermediário 18**(6-Cloro-5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-ciclopropilmetilamina**

O composto do título foi obtido num rendimento de 42% após purificação através de cromatografia em coluna (Biotage/Flash, sílica, acetato de etilo:diclorometano 0,1:9,9 a 3:7).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 5,52 (s 1, 1H), 3,26 (ddd, $J = 4,1,7,9, 12,0, 2\text{H}$), 1,18 - 1,14 (m, 1 H), 0,69 - 0,52 (m, 2H), 0,39 - 0,21

(m, 2H) .

MS (ES+) m/z 354,90 (M+H)⁺ (MM: 354,55) .

Procedimento geral D para a síntese dos intermediários 1-12

Foi adicionado carbonato de céscio (3,0 eq) dissolvido em água (cerca de 1 ml/mmol) sobre uma mistura do composto 5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il- substituído (por exemplo 5-iodo-2-fenil imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol) (1,0 eq), o correspondente ácido borónico (por exemplo ácido fenilborónico) (1,1 eq) e paládio(0) de tetraquis(trifenilfosfina) (10% mol) em 1,4-dioxano (cerca de 3,7 ml/mmol). A mistura foi aquecida sob irradiação de micro-ondas a 135°C - 140°C durante 30 minutos. A mistura de reação foi diluída com diclorometano e lavada com água. (De forma alternativa a mistura foi filtrada através de um bloco de celite que foi lavado com diclorometano). A camada orgânica foi seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada *in vacuo*. A mistura bruta foi purificada através de cromatografia de coluna (diferentes métodos) para proporcionar o produto desejado (por exemplo (2,5-difenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol) .

Exemplo de Referência 1

2,5-Difenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

O composto do título foi obtido após filtração da mistura de reação através de um bloco de celite e purificação através de cromatografia (Cartucho flash Isolute Si II, 5 g, hexano:acetato de etilo) como um xarope num rendimento de 79%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (m, 5H), 7,27 (t, J = 7,4 Hz, 1H) .

MS (ES+) m/z 278 (M+H)⁺ (MM: 277,3) .

Exemplo 2

6-(2-Fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-1H-indol

O composto do título foi obtido após filtração da mistura de reação através de um bloco de celite e purificação através de cromatografia (Cartucho flash Isolute Si II, 5g, hexano:acetato de etilo) como um sólido amarelo num rendimento

de 65%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,41 (s, 1H = NH), 8,07 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,44 (m, 3H), 7,19 (dd, $J = 2,2, 4,9$ Hz, 1H), 6,52 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 317 (M+H)⁺ (MM: 316,4).

Exemplo 3

4-(2-Fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]metanol

O composto do título foi obtido após filtração da mistura de reação através de um bloco de celite e purificação através de cromatografia (Cartucho flash Isololute Si II, 5g, hexano:acetato de etilo) como um sólido branco num rendimento de 48%.

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,02 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,26 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H).

MS (ES+) m/z 308 (M+H)⁺ (MM: 307,4).

Exemplo 4

5-(4-Fluorofenil)-2-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

O composto do título foi obtido após filtração da mistura de reação através de um bloco de celite e purificação através de cromatografia (cartucho flash Isololute Si II, 5g, hexano:acetato de etilo) como um sólido branco num rendimento de 49%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (m, 4H), 7,52 (m, 4H), 7,16 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H).

MS (ES+) m/z 296 (M+H)⁺ (MM: 295,3).

Exemplo 5

2-Fenil-5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

O composto do título foi obtido após filtração da mistura de reação através de um bloco de celite e purificação através de cromatografia (cartucho flash Isololute Si II, 5g, hexano:acetato de etilo) como um sólido branco num rendimento de 69%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,23 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,54 (d,

$J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H), 8,27 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,91 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,38 (dd, $J = 4,8, 8,0 \text{ Hz}$, 1 H).

MS (ES+) m/z 279 (M+H)⁺ (MM: 278,3).

Exemplo 6

1-{3-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}etanona

O composto do título foi obtido após filtração da mistura de reação através de um bloco de celite e purificação através de cromatografia (cartucho flash Isolute Si II, 5g, hexano:acetato de etilo) como um sólido branco num rendimento de 38%.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,60 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,17 (d, $J = 12,8 \text{ Hz}$, 1 H), 7,59 (m, 2H), 3,25 (t, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,20 (m, 1 H), 0,53 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 2H), 0,31 (d, $J = 4,6 \text{ Hz}$, 2H).

MS (ES+) m/z 313 (M+H)⁺ (MM: 312,4).

Exemplo 7

1-{3-[2-(3,4-Diclorobenzil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}etanona

O composto do título foi obtido após filtração da mistura de reação através de um bloco de celite e purificação através de cromatografia (cartucho flash Isolute Si II, 5g, hexano:acetato de etilo) como um sólido branco num rendimento de 33%.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,70 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H), 7,85 (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,47 (d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, 1 H), 4,58 (d, $J = 5,3 \text{ Hz}$, 2H), 2,59 (s, 3H).

MS (ES+) m/z 417 (M+H)⁺ (MM: 417,32).

Exemplo 8

4-[2-(4-Fluorobenzilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol

O composto do título foi obtido após filtração da mistura de reação através de um bloco de celite e purificação através de cromatografia (cartucho flash Isolute Si II, 5g,

hexano:acetato de etilo) como um sólido acastanhado num rendimento de 24%.

RMN ^1H (300 MHz, methanol- d_4): δ 7,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,40 (dd, $J = 5,6, 8,3$ Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,04 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,7$, 2H), 4,49 (s, 2H).

MS (ES+) m/z 341 (M+H)⁺ (MM: 340,38).

Exemplo 9

[6-Cloro-5-(4-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-fluoro-benzil) amina

O composto do título foi obtido num rendimento de 7% após purificação através de cromatografia em coluna (Biotage/Flash, sílica, acetato de etilo:diclorometano 0,1:9,9 a 3:7) e através de HPLC semi-preparativa (Gemini C18 (150 x 10 mm; 5 μ m), Solvente A: água com ácido fórmico a 0,1%; Solvente B: acetonitrilo com ácido fórmico a 0,1%. Gradiente: 60% de A para 20% de B).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,37 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,9$, 2H), 7,37 (dd, $J = 5,5, 8,3$, 2H), 6,96 (t, $J = 9,2$, 4H), 4,57 (d, $J = 5,9$, 2H), 3,79 (s, 3H).

MS (ES+) m/z 389,00 (M+H)⁺ (MM: 388,85).

Exemplo 10

[6-Cloro-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil) amina

O composto do título foi obtido num rendimento de 19% após purificação através de cromatografia em coluna (Biotage/Flash, sílica, acetato de etilo:hexano 0,1:9,9 a 3:7).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,51 (dd, $J = 1,1,7,2$, 2H), 6,97 (d, $J = 8,8$, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,63 - 3,57 (m, 6H), 3,40 (s, 3H).

MS (ES+) m/z 369,00 (M+H)⁺ (MM: 368,07).

Exemplo 11

1-[3-(6-Cloro-2-isobutilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]etanona

O composto do título foi obtido num rendimento de 31% após purificação através de cromatografia em coluna (Biotage/Flash, sílica, acetato de etilo:hexano 0,1:9,9 a 3:7).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,51 (dd, $J = 1,1,7,2$, 2H), 6,97 (d, $J = 8,8$, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,63 – 3,57 (m, 6H), 3,40 (s, 3H).
MS (ES+) m/z 369,00 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, (MM: 348,85).

Exemplo 12

[6-Cloro-5-(3-dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclopropilmetilamina

O composto do título foi obtido num rendimento de 37% após purificação através de cromatografia em coluna (Biotage/Flash, sílica, acetato de etilo:hexano 0,1:9,9 a 3:7).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,36 – 7,24 (m, 3H), 6,70 (d, $J = 7,5$, 1H), 5,38 (s 1, 1 H), 3,34 – 3,17 (m, 2H), 3,00 (s, 6H), 1,13 (ddd, $J = 4,3$, 7,4, 12,0, 1 H), 0,68 – 0,51 (m, 2H), 0,32 – 0,27 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 348,00 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, (MM: 347,87).

Procedimento geral E para a preparação dos intermediários 13-14

A uma solução da imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamina adequada (por exemplo ciclopropilmetil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamina) (1 eq) em metanol seco (5 ml/mmol) foram adicionados a amina secundária adequada (por exemplo morfolina) (1,2 eq), ácido acético glacial (0,125 ml/mmol) e formaldeído (sol. aq. a 37%, 5 eq). A mistura foi aquecida a refluxo durante 2 horas sob atmosfera de argon. O metanol foi removido sob vácuo e o resíduo foi diluído com diclorometano e água. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (3x) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sob sulfato de sódio. O resíduo em bruto foi purificado através de cromatografia *flash* (metanol:diclorometano, 0:10 a 2,5:7,5) para proporcionar o produto desejado (por exemplo ciclopropilmetil-(5-morfolin-4-ilmetil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina).

Exemplo 13

Ciclopropilmetil-(5-morfolin-4-ilmetil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina

O composto do título foi isolado como um xarope num rendimento de 32%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,20 (s, 1H), 6,34 (s 1, 1H), 3,95 (m, 6H), 3,44 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 2,77 (d, $J = 4,3\text{ Hz}$, 4H), 1,36 (m, 1H), 0,82 (q, $J = 5,6\text{ Hz}$, 2H), 0,53 (q, $J = 4,9\text{ Hz}$, 2H). MS (ES+) m/z 294 (M+H)+ (MM: 293,4).

Exemplo 14

Benzilmetilamida de ácido 2-dimetilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carboxílico

2-Dimetilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carbaldeído (116 mg, 0,591 mmol) foi dissolvido em acetonitrilo seco (4 ml) e foram adicionados N-metilbenzilamina (0,768 mmol, 0.1 ml) e *t*-butilidroperóxido (0,768 mmol, 5.5M, 0,14 ml). A mistura foi aquecida a 80°C durante 10 horas. A mistura de reação foi diluída com água (4 ml à temperatura ambiente e extraída com diclorometano (3 x 8 ml). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia *flash* (Isolute cartridge Sill, acetato de etilo:diclorometano, 1:9 a 10:0) proporcionando 54 mg de benziletilamida de ácido 2-dimetilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carboxílico como um sólido amarelado (rendimento 29%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,26 (m, 6H), 4,72 (s, 2H), 3,06 (s, 6H), 3,01 (s, 3H).

MS (ES+) m/z 316 (M+H)+ (MM: 315,4).

Intermediário 19

2-(4-Fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

Uma mistura de 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (1,0 g, 4,90 mmol) e 4-fluorofenol (2,2 g, 19,60 mmol) foi aquecida sob irradiação de micro-ondas a 135°C durante 3,5 horas. Durante o arrefecimento, a mistura foi diluída com diclorometano (7 ml), adsorvida em sílica e purificada através de cromatografia de coluna (Biotage™/Flash, sílica, metanol:diclorometano 0,2:9,8 to 2:8) para proporcionar

2-(4-fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol como um sólido branco (610 mg, rendimento 53%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,54 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,14 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 236 (M+H)⁺ (MM: 235,24).

Intermediário 20

2-(4-Fluorofenoxi)-5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

2-(4-Fluorofenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,6 g, 2,55 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (10 ml) e foi adicionada N-iodosuccidinimida (0,63g, 2,81 mmol) numa porção. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite em ausência de luz. A suspensão amarela foi filtrada e enxaguada com éter dietílico (2 x 2 ml) para proporcionar

2-(4-fluoro-fenoxi)-5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol como um sólido branco (0,65 g, 71%). O filtrado foi evaporada e o resíduo foi triturado com éter dietílico (6 ml) e filtrado. Este sólido foi purificado através de cromatografia de coluna (Biotage™/Flash, sílica, metanol:diclorometano 0:10 a 1:9) para proporcionar

2-(4-fluoro-fenoxi)-5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol como um sólido branco (0,15 g, rendimento 16%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,24 (dd, $J = 4,3, 9,1$ Hz, 2H), 7,17 (s, 1 H), 7,07 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H).

MS (ES+) m/z 360 (M+H)⁺, (MM: 361,13)

Exemplo 15

{3-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}dimetilamina;

2-(4-Fluorofenoxi)-5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,13 g, 0,36 mmol) foi suspenso em 1,4-dioxano (1,5 ml) à temperatura ambiente e foi borbulhado com argônio na mistura enquanto foram adicionados paládio(0) de tetraquis(trifenilfosfina) (42 mg, 0,036 mmol), ácido 3-(N,N-dimetilamino)fenilborônico (68 mg; 0,41 mmol), carbonato de cério (235 mg, 0,72 mmol, 2,0 eq), e água (1,5 ml).

A mistura foi desoxigenada durante 10 minutos e aquecida sob irradiação de micro-ondas a 140°C durante 1 hora. Durante o arrefecimento, a mistura foi diluída com diclorometano (7 ml), adsorvida em sílica e purificada através de cromatografia de coluna (Biotage™/Flash, sílica, metanol:diclorometano 0,2:9,8 a 2:8). O resíduo obtido foi cristalizado a partir de metanol: 1,2-dicloroetano (1:1, 1,5 ml) e filtrado para proporcionar {3-[2-(4-fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-dimetilamina como um sólido branco (13 mg, rendimento 10%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,51 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,94 (s, 6H). MS (ES+) m/z 355 (M+H)⁺ (MM: 354,41).

Exemplo 16

4-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol

2-(4-Fluorofenoxi)-5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,15 g, 0,42 mmol) foi suspenso em 1,4-dioxano (1,5 ml) à temperatura ambiente e foi borbulhado com argônio na mistura enquanto foram adicionados paládio(0) de tetraquis(trifenilfosfina) (48 mg, 0,042 mmol), ácido 4-hidroxifenilborônico (66 mg, 0,48 mmol), carbonato de cério (271 mg, 0,83 mmol) e água (1,5 ml). A mistura foi desoxigenada durante 10 minutos e aquecida sob irradiação de micro-ondas a 140°C durante 20 minutos. Durante o arrefecimento, a mistura foi diluída com diclorometano (7 ml), adsorvida em sílica e purificada através de cromatografia de coluna (Biotage™/Flash, sílica, metanol:diclorometano 0,2:9,8 a 1,5:7,5). O produto obtido foi tratado com diclorometano (5 ml) e filtrado para proporcionar 4-[2-(4-fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol como um sólido branco (37 mg, rendimento 27%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,69 (s, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS (ES+) m/z 328 (M+H)⁺ (MM: 327,34).

Exemplo 17**N-{4-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida**

2-(4-Fluorofenoxi)-5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,15 g, 0,42 mmol) foi suspenso em 1,4-dioxano (1,5 ml) à temperatura ambiente e foi borbulhado com argônio na mistura enquanto foram adicionados paládio(II) de diclorobis(trifenilfosfina) (29 mg, 0,042 mmol), ácido 4-acetamidofenilborônico (85 mg, 0,48 mmol), carbonato de cério (271 mg, 0,83 mmol) e água (1,5 ml). A mistura foi desoxigenada durante 10 minutos e aquecida sob irradiação de micro-ondas a 140°C durante 20 minutos. Durante o arrefecimento, a suspensão resultante foi diluída com diclorometano (7 ml), adsorvida em sílica e purificada através de cromatografia de coluna (Biotage™/Flash, sílica, metanol:diclorometano 0,2:9,8 a 2:8). O resíduo obtido foi tratado com éter dietílico (7 ml) e filtrado para proporcionar 66 mg de 4-[2-(4-fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida como um sólido branco (43%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,04 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,63 (m, 5H), 7,41 (dd, J = 5,7, 11,8 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H).

MS (ES+) m/z 369 (M+H)⁺ (MM: 368,39).

Intermediário 21**(4-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamina**

Uma mistura de 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (1,0 g, 4,90 mmol) e 4-fluoroanilina (1,86 ml, 19,60 mmol) foi aquecida sob irradiação de micro-ondas a 135°C durante 15 minutos. Durante o arrefecimento, a mistura foi diluída com diclorometano e purificada através de cromatografia *flash* (Biotage™, Flash, sílica, metanol:diclorometano 0,2:9,8 a 1:9). O resíduo obtido foi tratado com diclorometano (5 ml) e filtrado para proporcionar (4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamina

como um sólido bege (117 mg, rendimento 10%).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,47 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,57 (m, 2H), 7,23 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 1,3 Hz, 1 H).

MS (ES+) m/z 235 (M+H)⁺ (MM: 234,25).

Intermediário 22

(4-Fluorofenil)-(5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina

(4-Fluorofenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (0,117 g, 0,50 mmol) foi suspenso em N,N-dimetilformamida (3 ml) e foi adicionada N-iodosuccinimida (0,124 g, 0,55 mmol) numa porção. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas em ausência de luz. A mistura foi evaporada e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (Biotage™/Flash, sílica, metanol:diclorometano 0,4:9,6 a 1:9) para proporcionar 0,13g de (4-fluorofenil)-(5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina como um sólido esbranquiçado (rendimento 72%).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,59 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 4,8, 9,1 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,15 (s, 1 H). MS (ES+) m/z 360 (M+H)⁺ (MM: 360,15).

Exemplo 18

4-[2-(4-Fluoro-fenilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol

(4-Fluorofenil)-(5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina (0,065 g, 0.18 mmol) foi suspensa em 1,4-dioxano (1 ml) a temperatura ambiente, e foi borbulhado argon na mistura enquanto foram adicionados paládio de tetraquis(trifenilfosfina) (21 mg, 0,018 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (21 mg, 0,21 mmol), carbonato de cério (118 mg, 0,36 mmol) e água (1 ml). A mistura foi desoxigenada durante 10 minutos e aquecida sob irradiação de micro-ondas a 140°C durante 30 minutos. Durante o arrefecimento, a mistura foi diluída com diclorometano (5 ml), adsorvida em sílica e purificada através de cromatografia de coluna (Biotage™/Flash,

sílica, metanol:diclorometano 0,4:9,6 a 1:9) para proporcionar 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol como um sólido bege (21 mg, rendimento 36%).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,55 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,60 (dd, $J = 4,6, 8,7$ Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

MS (ES+) m/z 327 (M+H)⁺ (MM: 326,35).

Exemplo 19

N-{4-[2-(4-Fluoro-fenilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida

(4-Fluorofenil)-(5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina (0,065 g, 0.18 mmol) foi suspendida em 1,4-dioxano (1 ml) a temperatura ambiente, e foi borbulhado árgon na mistura enquanto foram adicionados paládio(II) de diclorobis(trifenilfosfina) (13 mg, 0,018 mmol), ácido 4-acetamidofenilborónico (37 mg, 0,21 mmol), carbonato de cézio (118 mg, 0,36 mmol) e água (1 ml). A mistura foi desoxigenada durante 10 minutos e aquecida sob irradiação de micro-ondas a 140°C durante 30 minutos. Durante o arrefecimento, a mistura foi diluída com diclorometano (5 ml), adsorvida em sílica e purificada através de cromatografia de coluna (Biotage™/Flash, sílica, metanol:diclorometano 0,4:9,6 a 1,5:8,5). O produto obtido foi tratado com éter dietílico (7 ml) e filtrado para proporcionar N-{4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida como um sólido esbranquiçado (10 mg, rendimento 15%).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,58 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,61 (dd, $J = 4,7, 8,7$ Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,28 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,07 (s, 3H).

MS (ES+) m/z 368 (M+H)⁺ (MM: 367,41).

Intermediário 23

Imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-(4-metoxifenil)amina

Uma mistura de 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

(1,0 g, 4,90 mmol e p-anidisina (19,6 mmol, 2,41 g) em trifluoroetilanol (12 ml) foi aquecida sob irradiação de micro-ondas a 170°C durante 1 hora. Durante o arrefecimento, a mistura foi diluída com diclorometano e purificada através de cromatografia *flash* (Biotage™/Flash, sílica, metanol:diclorometano 0,2:9,8 a 1:9). O resíduo obtido foi triturado com éter dietílico e algumas gotas de metanol para proporcionar

imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-(4-metoxifenil)amina como um sólido branco (355 mg, rendimento 29%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,9, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,8, 2H), 3,80 (s, 3H). MS (ES+) m/z 247 (M+H)⁺ (MM: 246,29).

Intermediário 24

(5-Iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-metoxifetil)amina

Imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-(4-metoxifenil)amina (0,455 g, 1,85 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (8 ml) e foi adicionada N-iodosuccidinimida (2,03 mmol, 0,48 g) numa porção. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 22 horas em ausência de luz. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (Biotage™/Flash, sílica, acetato de etilo:diclorometano 2:8 a 0:10) para proporcionar 0,11 g de (5-iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-metoxifetil)amina como um sólido esbranquiçado (rendimento 16%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,30 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H). MS (ES+) m/z 373 (M+H)⁺ (MM: 372,19).

Exemplo 20

{5-[3-Dimetilamino-fenil]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]}-(4-metoxifenil)amina

(5-Iodo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-metoxifetil)amina (55 mg, 0.10 mmol) foi suspendida em 1,4-dioxano à temperatura ambiente e foi borbulhado árgon na mistura

enquanto foram adicionados paládio(0) de tetraquis(trifenilfosfina) (0,011 mmol, 12 mg), ácido 3-(N,N-dimetilamino)fenilborônico (0,202 mmol, 33 mg), carbonato de cézio (0,268 mmol, 88 mg) e água (1 ml). A mistura foi desoxigenada durante 10 minutos e aquecida sob irradiação de micro-ondas a 140°C durante 1 hora. Durante o arrefecimento, a mistura foi diluída com diclorometano, adsorvida em sílica e purificada através de cromatografia de coluna (Biotage™/Flash, sílica, metanol:diclorometano 0,2:9,8 a 2:8). O resíduo obtido foi adicionalmente purificado através de HPLC preparativa para proporcionar {5-[3-dimetilamino-fenil]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}}-(4-metoxifenil)amina como um sólido branco (4 mg, rendimento 7%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,43 (s 1, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,54 - 7,52 (s, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,9, 1H), 7,14 (d, J = 7,8, 1H), 6,94 (d, J = 9,0, 2H), 6,67 (dd, J = 2,2, 8,0, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,99 (s, 6H).

MS (ES+) m/z 366 (M+H)+ (MM: 365,46).

Intermediário 25

2-Bromo-7,7a-diidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carbaldeído

3-Bromo-imidazotiazol (1 g, 4.9 mmol) foi adicionado sobre uma mistura de dimetilformamida (10 ml) e oxicloreto de fósforo (1,5 ml, 16,1 mmol) (reagente de Vilsmeier-Haack) a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos, à temperatura ambiente durante 2 horas e a 60°C durante 2 horas adicionais. A mistura da reação adquiriu cor vermelho escuro acastanhado e foi vertida em solução aquosa de carbonato de sódio. A mistura resultante foi agitada a 90°C durante 2 horas. A mistura de reação foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com água (30 ml) e extraída com clorofórmio (3 x 40 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (3 x 40 ml), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentradas. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia de

coluna (Biotage™/Flash, sílica, metanol:diclorometano 0:10 a 0,7:9,3), proporcionando uma fração contendo o composto do título e um subproduto. Ambos compostos foram separados empregando cromatografia em coluna *flash* (isolute II-5 g, metanol:diclorometano, 0:10 a 0,6:9,4), proporcionando 2-bromo-7,7a-diidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carbaldeído como um sólido castanho claro (0,085 g, rendimento 7,5%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,86 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H) MS (APCI+) m/z 233,9, 231.9 (M+H)⁺ (MM: 232,06).

Procedimento geral F para a preparação dos intermediários 26-29

2-Bromo-7,7a-diidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carbaldeído (1 eq) e amina adequada (1,1 eq) (por exemplo 4-amino-feniletanona) foram misturados em dicloroetano (14 mL/mmol) e tratados com triacetoboroidreto de sódio (1,4 eq) e ácido acético (1 eq). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera inerte (N₂) durante 3 horas. A mistura de reação foi extinta com hidróxido de potássio a 2M e extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada, proporcionando o produto requerido sem purificação adicional necessária (por exemplo 1-{4-[(2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil)-amino]-fenil}etanona).

Intermediário 26

1-{4-[(2-Bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil)-amino]-fenil}etanona

O composto do título foi obtido num rendimento de 90%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,22 - 7,06 (m, 4H), 6,81 (d, J = 8,1, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,91 (s, 1, 1 H), 2,48 (m, 3H). MS (ES+) m/z 352.9, 351,9 (M+H)⁺ (MM:351,23).

Intermediário 27

(2-Bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil)-(3,4-dimetoxi-fenil)amina

O composto do título foi obtido num rendimento de 75%. MS (ES+) m/z 369,0, 371.0 (M+H)⁺ (MM:369,24).

Intermediário 28

(2-Bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)amina

O composto do título foi obtido num rendimento de 51%.
MS (ES+) m/z 360,0, 362,0 (M+H)⁺ (MM: 361,62)

Intermediário 29

2-Dimetilamino-7,7a-diidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carbaldeído

O composto do título foi isolado como um subproduto na preparação de 2-bromo-7,7a-diidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carbaldeído. O produto requerido foi obtido como um sólido de cor creme escuro (35 mg, rendimento 3,6%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,76 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 3,11 (s, 3H), 3,08 (s, 3H)

MS (APCI+) m/z 197,0 (M+H)⁺ (MM: 196,23).

Procedimento geral G para a preparação dos exemplos 21-26.

Uma mistura do brometo adequado (por exemplo (2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ylmethyl)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)amina) (1 eq) e da amina adequada (por exemplo isobutilamina) (4 eq) em 1,4-dioxano (cerca de 25 ml/mmol) foi aquecida a 145 °C através de irradiação de micro-ondas durante várias horas (de 2 a 4 horas dependendo da amina correspondente). A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com água (x 2), salmoura, secos sobre sulfato de sódio anidro e concentradas. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em gel de sílica *flash* para proporcionar o produto desejado (por exemplo {5-[(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-metil]-7,7a-diidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-isobutilamina)

Exemplo 21

1-{3-[(2-Dimetilamino-7,7a-diidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil)-amino]-fenil}etanona

O composto do título foi obtido num rendimento de 30% após purificação através de cromatografia em coluna em gel de sílica

flash (metanol:diclorometano, 0:10 a 0,7:9,3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,35-7,07 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,91-6,70 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,06 (s, 6H), 2,49 (s, 3H).

MS (ES+) m/z 316,1 (M+H)⁺ (MM: 315,40).

Exemplo 22

1-{3-[(2-Isobutilamino-7,7a-diidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil)-amino]-fenil}etanona

O composto do título foi obtido num rendimento de 34% após purificação através de cromatografia em coluna em gel de sílica *flash* (metanol:diclorometano, 0:10 a 0,5:9,5).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,08 (m, 3H), 6,88-6,73 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,11 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,51 (m, 3H), 1,89 (dt, $J = 6,7$ Hz, 13,4 Hz, 1H), 0,92 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

MS (ES+) m/z 344,1 (M+H)⁺ (MM: 343,45).

Exemplo 23

1-(3-{[2-(2-Metoxi-etilamino)-7,7a-diidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil]-amino}-fenil)etanona

O composto do título foi obtido num rendimento de 34% após purificação através de cromatografia em coluna em gel de sílica *flash* (metanol:diclorometano, 0:10 a 0,5:9,5).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,42-7,01 (m, 3H), 6,81 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,63-3,40 (m, 4H), 3,40-3,18 (m, 3H), 2,57-2,32 (m, 3H).

MS (ES+) m/z 346,1 (M+H)⁺ (MM: 345,43).

Exemplo 24

{5-[(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-metil]-7,7a-diidro-imidazo[2,1b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-(2-metoxi-etil)amina

O composto do título foi obtido num rendimento de 34% após purificação através de cromatografia em coluna em gel de sílica *flash* (metanol:diclorometano, 0:10 a 0,5:9,5).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,95 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,34-6,10 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,75 (d, $J = 9,2$ Hz, 6H), 3,64-3,43 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,99-2,70 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 364,1 (M+H)⁺ (MM: 363,44).

Exemplo 25

{5-[(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-metil]-7,7a-diidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-(tetraidro-piran-4-il) amina

O composto do título foi obtido num rendimento de 26% após purificação através de cromatografia em coluna em gel de sílica *flash* (metanol:diclorometano, 0:10 a 0,5:9,5).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,95 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,33-6,06 (m, 3H), 4,38 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,81 - 3,61 (m, 6H), 3,46 (m, 2H), 2,35 (1H, m), 2,04 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 390,1 (M+H)⁺ (MM: 389,48).

Exemplo 26

{5-[(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-metil]-7,7a-diidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-isobutilamina

O composto do título foi obtido num rendimento de 26% após purificação através de cromatografia em coluna em gel de sílica *flash* (metanol:diclorometano, 0:10 a 0,5:9,5).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,89 (s, 1H), 6,65 (m, 1 H), 6,52 - 6,32 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,22 - 3,05 (m, 2H), 1,90 (dt, J = 6,7 Hz, 13,4 Hz, 1 H), 0,94 (s, 6H).

MS (ES+) m/z 354,1 (M+H)⁺ (MM:353,85).

Intermediário 30

Ácido 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico

O 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol inicial (2,0 g, 9,9 mmol) foi dissolvido em óleo (4,0 ml) e a solução resultante foi aquecida a 80°C durante 8 horas. A reação foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente e então vertida sobre gelo moído. Foi adicionada uma colher de cloreto de sódio e o precipitado resultante foi isolado através de filtração a vácuo e lavado com água fria. Foi seco através de destilação azeotrópica com tolueno. O composto do título ácido 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico foi isolado como um sólido bege, (2,33 g; rendimento 83%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,30 (1 H, s).

MS (ES+) m/z 283,9 (M+H)⁺ (MM: 218,08).

Intermediário 31**Cloreto de****2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfonilo****Ácido**

2-Bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfônico (1,1 g; 3,87 mmol) foi feito reagir com oxicloreto de fósforo (2,53 ml; 27.,1 mmol) e pentacloreto de fósforo (0,56 g; 2,7 mmol) em 1,2-dicloroetano anidro (4 ml) a 90°C durante 5 horas. A mistura de reação foi deixada arrefecer e foi adicionada uma mistura (1:1) de diclorometano e éter. Foi separado um óleo castanho. O sobrenadante foi decantado e o óleo lavado com éter e o produto em bruto utilizado imediatamente. Foram isolados 0,85 g.

Procedimento geral H para a preparação dos intermediários 32-34**Cloreto****de**

2-Bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfonilo (1 eq) foi dissolvido em acetonitrilo (6 ml/mmol) e foi adicionada trietilamina (1 eq) à solução. A mistura resultante foi arrefecida num banho de gelo e foi adicionada a amina adequada (por exemplo morfolina) (2,5 eq). A reação foi agitada durante 30 minutos a 0 °C, e então à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi evaporado e o produto em bruto foi tomado em solução de diclorometano e hidrogenocarbonato de sódio. Extração com diclorometano, secagem com sulfato de sódio e evaporação deram o material em bruto que foi lavado com éter:hexano (1:3) para proporcionar a sulfonamida desejada (por exemplo 2-bromo-5-(morfolino-4-sulfonil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol) de boa pureza.

Intermediário 32**2-bromo-5-(morfolino-4-sulfonil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

O composto do título foi isolado num rendimento de 29%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,84 (1H, s), 3.58 (4H, m), 3.04 (4H, m).

Intermediário 33

Etilamida **de** **ácido**
2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfônico

O composto do título foi isolado num rendimento de 35%.
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,77 (1H, s), 5,21 (1H, m), 3,07 (2H, m), 1,10 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Intermediário 34

Fenilamida **de** **ácido**
2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfônico

O composto do título foi isolado num rendimento de 59%.
 MS (ES+) m/z 360,90 (M+H)⁺ (MM: 359,22).

Procedimento geral I para a preparação do Exemplo 27-29

A 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol sulfonamida adequada (por exemplo fenilamida de ácido 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfônico) (1 eq) foi adicionada a 4-fluorobenzilamina (10 eq) e a mistura foi aquecida num reator de micro-ondas a 200W durante 20 minutos a 135°C. A mistura de reação foi tomada em bicarbonato de sódio e diclorometano e extraída. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado em gel de sílica (acetato de etilo) para proporcionar o produto desejado (por exemplo fenilamida de ácido 2-(4-fluoro-benzilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfônico).

Exemplo 27

Fenilamida **de** **ácido**
2-(4-fluoro-benzilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfônico

O composto do título foi isolado num rendimento de 10%.
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,17 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,41 (2H, dd, J = 5,6, 8,5 Hz), 7,37 (1H, s), 7,11 (4H, m), 7,01 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,92 (1H, ddd, J = 2,8, 5,8, 8,4 Hz), 4,55 (2H, d, J = 5,7 Hz).

MS (ES+) m/z 404,0 (M+H)⁺ (MM: 403,46).

Exemplo 28

(4-Fluoro-benzil)-[5-(morfolin-4-sulfonil)-imidazo[2,1-b][1

,3,4]tiadiazol-2-il]amina

O composto do título foi isolado num rendimento de 13%.
 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,73 (1H, s), 7,37 (3H, m), 7,00 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 4,51 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 3,49 (4H, m), 2,97 (4H, m).

MS (ES+) m/z 398,05 (M+H)⁺ (MM: 397,45).

Exemplo 29

**Etilamida de ácido
 2-(4-fluoro-benzilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico**

O composto do título foi isolado num rendimento de 9%.
 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,65 (1H, s), 7,37 (3H, m), 6,99 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 6,46 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,51 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 2,93 (2H, m), 0,91 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

MS (ES+) m/z 356,12 (M+H)⁺ (MM: 355,42).

Procedimento geral J para a preparação do Exemplo 30-33

A 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol sulfonamida adequada (por exemplo fenilamida de ácido 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico) (1 eq) foi dissolvida em acetonitrilo anidro (6 ml/mmol) e feita reagir à temperatura ambiente durante 16 horas com uma amina alifática (por exemplo ciclopropanometilamina) (2,5 eq) em presença de trietilamina (1 eq). O solvente foi removido *in vacuo* e a mistura de reação foi tomada em bicarbonato de sódio e diclorometano e extraída. Secagem sobre sulfato de sódio e evaporação do solvente proporcionou o produto (por exemplo fenilamida de ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico) que foi adicionalmente purificado através de lavagem com éter:hexano (1:3).

Exemplo 30

**Fenilamida de ácido
 2-(ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico**

O composto do título foi isolado num rendimento de 22%.
 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,09 (1H, s), 7,39 (1H, m), 7,14

(3H, m), 6,92 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 3,46 (1H, s), 3,19 (2H, m), 1,07 (1H, m), 0,46 (2H, m). 0,20 (2H, m).

MS (ES+) m/z 350,1 (M+H)⁺ (MM: 349,44).

Exemplo 31

Fenilamida de ácido 2-isobutilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfônico

O composto do título foi isolado num rendimento de 14%.
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,18 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,15 (5H, m), 6,92 (1 H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,17 (2H, t, $J = 6,2$ Hz, 1,92 (1 H, m), 0,87 (6H, d, $J = 6,7$ Hz).

MS (ES+) m/z 352,1 (M+H)⁺ (MM: 351,45).

Exemplo 32

Ciclopropilmetil-[5-(morfolino-4-sulfonil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina

O composto do título foi isolado num rendimento de 66%.
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,34 (1H, s), 3,55 (4H, m), 3,18 (2H, dd, $J = 5,3, 6,8$ Hz), 3,08 (4H, m), 6,92 (1H, t, $J = 6,9$ Hz, 1,06 (1H, m), 0,42 (2H, m), 0,20 (2H, m).

MS (ES+) m/z 344,1 (M+H)⁺ (MM: 343,43).

Exemplo 33

Etilamida de ácido 2-etilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfônico

Cloreto de
2-Bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfonilo (0,15 g; 0,50mmol) foi dissolvido em acetonitrilo anidro (5 ml). Foi adicionada trietilamina (6 µL; 0,50 mmol), e a mistura de reação foi arrefecida a 0°C durante 10 minutos antes da adição de etilamina (2M em tetraidrofurano, 2,5 ml; 5,0 mmol). A reação foi deixada alcançar a temperatura ambiente e agitada durante a noite. O solvente foi evaporado e o bruto tomado em solução de diclorometano e hidrogenocarbonato de sódio. Extração com diclorometano, secagem sobre sulfato de sódio e evaporação do colvente proporcionou uma goma castanha que foi purificada em gel de sílica (acetato de etilo:hexano 4:1). O produto do título etilamida de ácido 2-etilamino-imidazo[2,1-

b)[1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico foi isolado como um pó branco (43 mg, 31 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,29 (1 H, s), 7,14 (1 H, s), 6,50 (1H, s), 3,34 (2H, m), 2,98 (2H, m), 1,16 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 0,97 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

MS (ES+) m/z 276,0 (M+H)⁺ (MM: 275,35).

Exemplo 34

Os seguintes compostos foram ou fabricados de acordo com os procedimentos descritos no presente documento ou, foram adquiridos a partir de fontes publicamente disponíveis:

(1)

1-[3-(2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]etanona;

(2)

1-[3-(2-Cicloexilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]etanona;

(3)

[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutilamina;

(4)

(5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-fenoxi-etil)amina;

(5)

[5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-piridin-2-il-etil)amina;

(6)

[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-piridin-2-il-etil)amina;

(7)

N-{3-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}acetamida;

(8)

(2-Metoxi-etil)-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

(9)

(2-Piridin-2-il-etil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tia-diazol-2-il]amina;

(10)

Ciclopropilmetil-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

(11)

(5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(tetraidro-piran-4-ilmetil)amina;

(12)

(4-Metoxi-benzil)-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

(13)

[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutilamina;

(14)

[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxietil)amina;

(15)

(2-Piridin-2-il-etil)-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina;

(16)

[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetraidropiran-4-ilmetil)amina;

(17)

N-(3-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)acetamida;

(18)

Ciclopropilmetil-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina;

(19)

[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxietil)amina;

(20)

(Tetraidro-piran-4-ilmetil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]-[1,3,4]tiadiazol-2-il]amina

(21)

1-(3-{2-[(Tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)etanona;

(22)

1-{3-{2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)etanona;

(23)

[5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetraidro-piran-4-ilmetil)amina;

(24)

4-(2-Cicloexilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenol;

(25)

4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-2-metoxifenol;

(26)

N-(3-{2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)acetamida;

(27)

[5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil)amina;

(28)

N-{3-[2-(2-Piridin-2-il-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}acetamida;

(29)

[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetraidro-piran-4-ilmetil)amina;

(30)

Isobutil-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina;

(31)

[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil)amina;

(32)

Isobutil-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-

2-il) amina;

(33)

[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-1-2-il]-(4-met-oxibenzil) amina;

(34)

[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metil-benzil) amina;

(35)

Isobutil-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il] amina;

(36)

Benzil-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il) amina;

(37)

(4-Fluoro-benzil)-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il] amina;

(38)

[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-fluorobenzil) amina;

(39)

Ciclopropilmetil-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il] amina;

(40)

4-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenol;

(41)

N-{3-[2-(4-Fluoro-benzilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}acetamida;

(42)

4-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-2-met-oxifenol;

(43)

Benzil-[5-(3-dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il] amina;

(44)

1-{3-[2-(2-Metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}etanona;

(45)

(4-Fluoro-benzil)-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

(46)

(2-Metoxi-etil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina;

(47)

Cicloexil-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina;

(48)

(2-Piridin-2-il-etil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

(49)

4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol;

(50)

N-{3-[2-(2-Metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}acetamida;

(51)

2-Metoxi-4-[2-(2-metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol;

(52)

4-[2-(2-Metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzonitrilo;

(53)

[5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclopropilmetilamina;

(54)

Ciclopropilmetil-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina;

(55)

Isobutil-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

(56)

[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutilamina;

(57)

(4-Fluoro-benzil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il) amina;

(58)

4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-2,6-dimetilfenol;

(59)

Ciclopropilmetil-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il) amina;

(60)

(2-Metoxi-etil)-(5-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il) amina;

(61)

3-(2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-N,N-dimetil-benzamida;

(62)

Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazol-2-il] amina;

(63)

Isobutil-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il] amina;

(64)

[5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil) amina;

(65)

1-{3-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}etanona;

(66)

(5-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-2-il-etil) amina;

(67)

(Tetraidro-piran-4-ilmetil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b]

[1,3,4]tiadiazol-2-il) amina;

(68)

[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetraidropiran-4-ilmetil) amina;

(69)

[5-(5-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetraidropiran-4-ilmetil) amina;

(70)

Isobutil-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il) amina;

(71)

Ciclopropilmetil-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il] amina;

(72)

3-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;

(73)

[5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetraidro-piran-4-ilmetil) amina;

(74)

Furan-2-ilmetil-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il) amina;

(75)

Ciclopropilmetil-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il] amina;

(76)

(2-Metoxi-etil)-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il] amina;

(77)

[5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetraidro-piran-4-ilmetil) amina;

(78)

(5-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(tetraidro-piran-4-ilmetil) amina;

(79)

Ciclopropilmetil-[5-(1-metil-1-pirazol-4-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina;

(80)

3-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-N,N-dimetil-benzamida;

(81)

(2-Metil-benzil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

(82)

[5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-fluoro-benzil)amina;

(83)

N-{3-[2-(4-Dimetilamino-benzilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}acetamida;

(84)

Isobutil-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

(85)

(5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-2-il-etil)amina;

(86)

Ciclopropilmetil-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

(87)

[5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-piridin-2-il-etil)amina;

(88)

4-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-2,6-dimetil-fenol;

(89)

Ciclopropilmetil-(5-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

(90)

Benzil-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

(91)

Isobutil-(5-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

(92)

Benzil-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina;

(93)

Ciclopropilmetil-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

(94)

(4-Fluoro-benzil)-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina;

(95)

4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;

(96)

(4-Metoxi-benzil)-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

(97)

[5-(2-Clorofenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclopropilmetilamina;

(98)

1-(3-{2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)etanona;

(99)

Furan-2-ilmetil-[5-(1-metil-1-pirazol-4-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina;

(100)

(4-Fluoro-benzil)-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

(101)

[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutilamina;

(102)

[5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-i

sobutilamina;

(103)

N-(2-hidroxi-etil)-4-{2-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-benzamida;

(104)

Cicloexil-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

(105)

(5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-tiofen-2-ilmetilamina;

(106)

[5-(5-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetilamina;

(107)

[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetilamina;

(108)

Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

(109)

Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(4-cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina;

(110)

[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-fluoro-benzil)amina;

(111)

1-{3-[2-(4-Metoxi-benzilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}etanona;

(112)

(2-Metoxi-etil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

(113)

Benzil-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina.

Exemplo 35

Os seguintes exemplos são também preparados de acordo com os métodos descritos no presente documento.

2-[5-(3-Trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-acetamida;

Ácido

[5-(3-Ciano-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-acético;

2-[5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-acetamida;

(2-Piperidin-1-il-etil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina;

4-[5-(3-Trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-cicloexanol;

[5-(3,5-Difluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-morfolin-4-il-etil)amina;

Ciclopropilmetil-(5-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

4-(2-fenilsulfanil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilamino)-benzonitrilo;

(3-Fluoro-fenil)-(2-fenoxi-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)amina;

(2-Metoxi-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-(3-trifluorometil-fenil)amina;

Ciclopropilmetil-[5-(4-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina;

4-[(5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-metil]-benzenossulfonamida;

4-[2-(3-idroxi-propilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzonitrilo;

[5-(3-Amino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-[2-(5-metil-1-pirazol-4-il)-etil]amina;

Ácido

3-[2-(2-Pirazin-2-il-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzóico;

1-(3-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)etanona;

[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(1-pirrol-2-ilmetil)amina;

2-[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etanol;

2-(5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-etanol;

1-{2-[5-(3-Metanossulfonil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-imidazolidin-2-ona;

(3-Imidazol-1-il-propil)-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazol-2-il]amina;

4-[2-(4-Fluoro-benzilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol;

Ácido

(E)-3-(4-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-acrílico;

Ácido

(E)-3-{4-[2-((S)-1-idroximetil-2-metil-propilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acrílico;

Ácido

4-[2-(4-Metoxi-benzilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzoico;

Ácido

4-[2-(3,4-Dicloro-benzilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzoico;

Ácido

4-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-benzoico;

[5-(1-Metil-1-pirazol-4-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetilamina;

Ácido

(E)-3-[4-(2-Propilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-acrílico;

Ácido

(E)-3-{4-[2-(3,4-Dicloro-benzilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acrílico;

Ácido

4-[2-(3-Cloro-benzilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzóico;

Ácido

(E)-3-{4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acrílico;

(4-Fluoro-benzil)-[5-(1-indol-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina;

Ciclopropilmetil-[5-(1-indol-5-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina;

(5-(4-Amino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetilamina;

Ácido

(E)-3-(4-{2-[(Piridin-3-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-acrílico;

Ácido

4-{[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazole-5-carbonil]-amino}-benzoico;

(3-acetil-fenil)amida de ácido 2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carboxílico;

[2-(3,4-dicloro-benzilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]amida de ácido etanossulfónico;

(4-Metoxi-benzil)-(5-feniletinil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

4-[(5-Cicloexil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-metil]-benzenossulfonamida;

Ácido

4-[2-(3,4-Dicloro-benzilamino)-6-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzoico;

2-(6-Fluoro-5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-etanol;

3-Acetilamino-N-[2-(3,4-dicloro-benzilamino)-imidazo(2,1-b

] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-propionamida;

Ácido

{ [2-(3,4-Dicloro-benzilamino)-6-metil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazole-5-carbonil]-amino}-acético;

Ácido

4-[2-(3-Cloro-benzoilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzoico;

Ácido

4-[2-(Metilcarbamoilmetil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzoico;

N-[5-(3-Acetil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-propionamida;

2-[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-iloxi]-N-metilacetamida;

Ácido

4-(2-feniletinil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-benzoico;

Ácido

3-[2-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-ilamino]-benzoico;

1-{4-[5-(4-Metoxi-benzilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil}etanona;

[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-(tetraidro-piran-4-il) amina;

[5-(5-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetraidro-piran-4-il) amina;

Ácido

4-[2-(Tetraidro-piran-4-ilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzoico;

[5-(1-Indol-2-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetraidro-piran-4-il) amina;

[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetraidro-piran-4-il) amina;

2-[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-butan-1-ol;

[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-propilamina;

4-{[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-metil}-benzenossulfonamida;

2-(4-Cloro-3-fluoro-benziloxi)-5-morfolin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;

[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2,2-dimetilpropil)amina;

Exemplo 36

Os compostos dos exemplos foram testados nos testes biológicos descritos acima e foram constatados como exibindo 50% de inibição de PIM-1 ou PIM-2 (conforme adequado) a uma concentração de 50 μM ou inferior (por exemplo a uma concentração de 10 μM).

Por exemplo, os seguintes compostos representativos dos exemplos exibiram as seguintes percentagens aproximadas de inibição de PIM-1 a uma concentração de 10 μM .

Ex.	Percentagem de Inibição de PIM-1 a 10 μM
4	83
15	89
18	82
34 (3)	97
34 (4)	71
34 (5)	98
34 (8)	98
34 (10)	77
34 (12)	58
34 (14)	96
34 (16)	99
34 (22)	82
34 (33)	84
34 (39)	82
34 (40)	100

EP2193133B1

34 (57)	73
34 (58)	97
34 (65)	77

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- WO 2007064797 A [0016]
- US 20070049591 A [0017]
- US 20070093490 A [0017]
- WO 2004058769 A [0017]
- WO 20070136736 A [0017]
- WO 2004111060 A [0018]
- WO 03051890 A [0018]
- WO 9711075 A [0021]
- EP 662477 A [0022]
- EP 41215 A [0023]
- WO 2007118318 A [0025]

Documentos de não patente citados na descrição

- *Current Opinion in Chemical Biology*, 1999, vol. 3, 459-465 [0003]
- CUYPERS, H.T. *Cell*, 1984, vol. 37, 141-150 [0004]
- SARIS, C.J.M. et al. *EMBO J.*, 1991, vol. 10, 655-664 [0005]
- QUIAN, K. C. et al. *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280 (7), 6130-6137 [0006]
- BAYTEL, D. *Biochem. Biophys. Acta*, 1998, vol. 1442, 274-285 [0007]
- FELDMAN, J. et al. *J. Biol. Chem.*, vol. 273, 16535-16543 [0007]
- MIKKERS, H. ; NAWIJN, M. ; ALLEN, J. ; BROUWERS, C. ; VERHOEVEN, E. ; JONKERS, J. ; BERNIS. *Mol. Cell. Biol.*, 2004, vol. 24, 6104 [0007]

- **BACHMANN, M. ; MOROY, T.** *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2005, vol. 37 (726-730), 6115 [0007]
- **WANG, Z et al.** *J. Vet. Sci.*, 2001, vol. 2, 167-179 [0007]
- **BREUER, M. et al.** *Nature*, 1989, vol. 340, 61-63 [0008]
- **VAN LOHUIZEN M. et al.** *Cell*, 1991, vol. 65, 737-752 [0008]
- **SCHMIDT, T. et al.** *EMBO J.*, 1998, vol. 17, 5349-5359 [0008]
- **JACOBS, H. et al.** *JEM*, 1999, vol. 190, 1059-1068 [0008]
- **HIRANO, T. et al.** *Oncogene*, 2000, vol. 19, 2548-2556 [0008]
- **SHIROGANE, T.** *immunity*, 1999, vol. 11, 709-719 [0008]
- **DOMEN, J. et al.** *Blood*, 1993, vol. 82, 1445-1452 [0008]
- **LILLY, M. et al.** *Oncogene*, 1999, vol. 18, 4022-4031 [0008]
- **MOCHIZUKI, T. et al.** *J. Biol. Chem.*, vol. 274, 18659-18666 [0009]
- **WANG Z. et al.** *Biochim. Biophys. Acta*, 2002, vol. 1593, 45-55 [0009]
- **KOIKE, N. et al.** *FEBS Lett.*, 2000, vol. 467, 17-21 [0009]
- **VAN LOHUIZEN, M. et al.** *Cell*, 1989, vol. 56, 673-682 [0011]
- **ROH, M. et al.** *Cancer Res.*, 2003, vol. 63, 8079-8084 [0011]
- **VALDMAN, A. et al.** *Prostate*, 2004, vol. 60, 367-371 [0011]
- **AKASAKA, H. et al.** *Cancer Res*, 2000, vol. 60, 2335-2341 [0012]
- **PASQUALUCCI, L. et al.** *Nature*, 2001, vol. 412, 341-346 [0012]
- **MONTESINOS-RONGEN, M. et al.** *Blood*, 2004, vol. 103, 1869-1875 [0012]
- **GAIDANO, G. et al.** *Blood*, 2003, vol. 102, 1833-184 [0012]
- **TERZIOGLU.** *Journal article European Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, vol. 38 (7-8), 781-786 [0019]
- **ANDREANI.** *Arzneimittel-Forschung*, 2000, vol. 50 (6), 550-553 [0020]
- **JOSHI.** *Journal of the Indian Chemical Society*, 1979, vol. 56 (7), 716-17 [0022]
- **ABIGNENTE.** *Farmaco, Edizione Scientifica*, 1985, vol. 40 (3), 190-9 [0023]
- *Journal of the Indian Chemical Society*, 1982, vol. 59 (10), 1170-3 [0024]
- **BUNDEGAARD, H.** *Design of Prodrugs.* Elsevier, 1985, I-92

[0037]

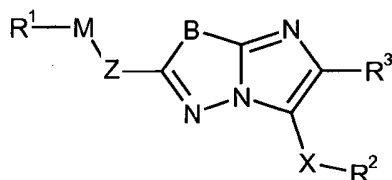
- **WERBER, G. et al.** *J. Heterocycl. Chem.*; *EN*, 1977, vol. 14, 823-827 [0088]
- **ANDANAPPA K. GADAD et al.** *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, vol. 12, 5651-5659 [0088]
- **PAUL HEINZ et al.** *Monatshefte fur Chemie*, 1977, vol. 108, 665-680 [0088]
- **M.A. EI-SHERBENY et al.** *Boll. Chim. Farm.*, 1977, vol. 136, 253-256 [0088]
- **NICOLAOU, K. C. ; BULGER, P. G. ; SARLAH, D.** *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, vol. 44, 2-49 [0088]
- **BRETONNET et al.** *J. Med. Chem.*, 2007, vol. 50, 1872 [0088]
- **ASUNCIÓN MARIN et al.** *Farmaco*, 1992, vol. 47 (1), 63-75 [0088]
- **SEVERINSEN, R. et al.** *Tetrahedron*, 2005, vol. 61, 5565-5575 [0088]
- **M. KUWAHARA et al.** *Chem. Pharm Bull.*, 1996, vol. 44, 122 [0088]
- **WIPF, P. ; JUNG, J.-K.** *J. Org. Chem.*, 2000, vol. 65 (20), 6319-6337 [0088]
- **SHINTANI, R. ; OKAMOTO, K.** *Org. Lett.*, vol. 7 (21), 4757-4759 [0088]
- **J. KOBE et al.** *Tetrahedron*, 1968, vol. 24, 239 [0088]
- **P.F. FABIO ; A.F. LANZILOTTI ; S.A. LANG.** *Journal of Labelled Compounds and Pharmaceuticals*, 1978, vol. 15, 407 [0088]
- **F.D. BELLAMY ; K. OU.** *Tetrahedron Lett.*, 1985, vol. 25, 839 [0088]
- **A.F. ABDEL-MAGID ; C.A MARYANOFF.** *Synthesis*, 1990, 537 [0088]
- **M. SCHLOSSER et al.** *Organometallics in Synthesis. A Manual.* Wiley & Sons Ltd: Chichester, UK, 2002 [0088]
- **L. WENGWEI et al.** *Tetrahedron Lett.*, 2006, vol. 47, 1941 [0088]
- **M. PLOTKIN et al.** *Tetrahedron Lett.*, 2000, vol. 41, 2269 [0088]
- **SEYDEN-PENNE, J.** *Reductions by the Alumino and Borohydrides.* VCH, 1991 [0088]
- **O. C. DERMER.** *Chem. Rev.*, 1934, vol. 14, 385 [0088]

- **N. DEFACQZ et al.** *Tetrahedron Lett.*, 2003, vol. 44, 9111 [0088]
- **S.J. GREGSON et al.** *J. Med. Chem.*, 2004, vol. 47, 1161 [0088]
- **A. M. ABDEL MAGIB et al.** *J. Org. Chem.*, 1996, vol. 61, 3849 [0088]
- **T. IKEMOTO; M. WAKIMASU.** *Heterocycles*, 2001, vol. 55, 99 [0088]
- **E. ABIGNENTE et al.** *II Farmaco*, 1990, vol. 45, 1075 [0088]
- **T. IKEMOTO et al.** *Tetrahedron*, 2000, vol. 56, 7915 [0088]
- **T. W. GREENE; P. G. M. WUTS.** *Protective Groups in Organic Synthesis.* Wiley, 1999 [0088]
- **S. Y. HAN ; Y.-A. KIM.** *Tetrahedron*, 2004, vol. 60, 2447 [0088]
- **J. A. H. LAINTON et al.** *J. Comb. Chem.*, 2003, vol. 5, 400 [0088]
- **WIGGINS, J. M.** *Synth. Commun.*, 1988, vol. 18, 741 [0088]
- **T.W. GREENE ; P.G.M. WUTZ.** *Protective Groups in Organic Synthesis.* Wiley-interscience, 1999 [0096]

Lisboa, 30 de Setembro de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula I,



I

em que:

B representa -S-;

Z representa uma ligação direta, -O-, -S-, $-(CH_2)_n-N(R^a)-$ ou $-(CH_2)_n-NH-CO-$ no qual, em cada caso, o primeiro hífen se encontra unido ao 5,5-biciclo requerido;

n representa, em cada ocasião quando utilizado no presente documento, 0, 1 ou 2;

M representa uma ligação direta ou alquilenos C_{1-3} ;

R^1 representa $-CO_2H$ ou uma amida do mesmo, alquilo C_{1-6} (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A^1), cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo (em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de B^1 e B^2 , respectivamente) arilo ou heteroarilo (em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir de B^3 e B^4 , respectivamente);

X representa uma ligação direta, -O-, $-(CH_2)_m-N(R^d)-$, $-(CH_2)_m-NH-SO_2-$, $-(CH_2)_m-NH-CO-$, $-(CH_2)_m-CO-N(R^d)-$ ou alquilenos C_{1-3} no qual, em cada caso, o primeiro hífen se encontra unido ao 5,5-biciclo requerido;

m representa, em cada ocasião quando utilizado no presente documento, 0, 1 ou 2;

R^2 representa halo, alquilo C_{1-6} (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A^3), cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a

a partir de B⁶), arilo ou heteroarilo (em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de B⁷ e B⁸, respetivamente);

mas em que:

(i) quando X representa uma ligação direta, então R² não representa halo;

A¹, A³ e representam independentemente halo, -OR^e, -C(O)₂R^e, -N(R^e)-C(O)-R^e, ou fenilo (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes -OR^e);

B¹, B², B³, B⁴, B⁶, B⁷ e B⁸ representam independentemente halo, -OR^e, -C(O)₂R^e, -C(O)R^e, -CN, -S(O)₂R^e, -S(O)₂N(R^e)₂, -N(R^e)₂ e/ou alquilo C₁₋₃ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo, -OR^e e -C(O)₂R^e; ou,

B¹, B² e B⁶ podem alternativamente e independentemente representar =O;

R³ representa hidrogénio, alquilo C₁₋₂ ou flúor;

R^a, R^d e R^e representam independentemente, em cada ocasião quando utilizado no presente documento, hidrogénio e/ou alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo e -OR^h;

R^h representa, em cada ocasião quando utilizado no presente documento, hidrogénio ou alquilo C₁₋₃ opcionalmente substituído por um ou mais átomos halo,

ou um solvato ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, contanto que quando:

(b) Z, M e X representam ligações diretas, R¹ e R³ representam -CH₃, então R² não representa metilo substituído por -OH;

(d) Z e M representam ligações diretas, R³ representa -CH₃, então:

(I) quando R¹ representa 4-metoxifenilo, -X-R² não representa -CH₂-C(O)OCH₃, -C(=C(H)-CH₂CH₃)-C(O)-OCH₃ ou -C(=C(H)-OCH₃)-C(O)-OCH₃;

(II) quando R¹ representa *terc*-butilo, -X-R² não representa

$-C(=C(H)-OCH_3)-C(O)-OCH_3$;

(e) Z e M representam ligações diretas, R^1 representa $-CH_3$, R^3 representa hidrogénio, então R^2 não representa fenilo não substituído quando X representa uma ligação direta;

(h) Z, M e X representam ligações diretas, então:

(I) quando R^1 representa 4-clorofenilo ou fenilo não substituído, então R^2 não representa fenilo não substituído ou 4-clorofenilo;

(II) quando R^1 representa 4-metoxifenilo, então R^2 não representa 4-clorofenilo ou fenilo não substituído;

(j) Z, M e X representam ligações diretas, R^3 representa H, então:

(I) R^2 não representa 4-fluoro-1-naftilo quando R^1 representa pentilo, butilo ou isopropilo;

(II) R^2 não representa 3-cloro-4-fluoro-1-naftilo quando R^1 representa pentilo, metilo ou etilo;

(III) R^2 não representa 3-metil-4-fluoro-1-naftilo quando R^1 representa pentilo, metilo, etilo ou propilo

(IV) R^2 não representa 2-metil-4-fluoro-1-naftilo quando R^1 representa trifluorometilo;

(k) X e M representam ligações diretas, R^2 representa metilo, R^3 representa etilo, então:

(I) quando Z representa $-NHC(O)-$, então R^1 não representa metilo não substituído;

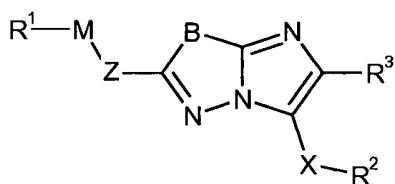
(L) X, M e Z representam ligações diretas, R^1 e R^3 representam $-CH_3$, então R^2 não representa $-CH_3$ ou fenilo não substituído;

(m) X representa uma ligação direta, Z representa $-S-$, M representa $-CH_2-$ (isto é, metileno) e R^1 representa fenilo não substituído, então:

(II) quando R^3 representa hidrogénio, então R^2 não representa $-CH_3$;

(o) X, Z e M representam ligações diretas, R^3 representa hidrogénio, então R^2 não representa 1-piperidinilo quando R^1 representa fenilo não substituído.

2. Um composto de fórmula I,



em que:

B representa -S-;

Z representa uma ligação direta, -O-, -S-, $-(CH_2)_n-N(R^a)-$ ou $-(CH_2)_n-NH-CO-$ no qual, em cada caso, o primeiro hífen se encontra unido ao 5,5-biciclo requerido;

n representa, em cada ocasião quando utilizado no presente documento, 0, 1 ou 2;

M representa uma ligação direta ou alquilenos C_{1-3} ;

R^1 representa $-CO_2H$ ou uma amida do mesmo, alquilo C_{1-6} (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A^1), cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo (em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de B^1 e B^2 , respetivamente) arilo ou heteroarilo (em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados a partir de B^3 e B^4 , respetivamente);

X representa uma ligação direta, -O-, $-(CH_2)_m-N(R^d)-$, $-(CH_2)_m-NH-SO_2-$, $-(CH_2)_m-NH-CO-$, $-(CH_2)_m-CO-N(R^d)-$ ou alquilenos C_{1-3} no qual, em cada caso, o primeiro hífen se encontra unido ao 5,5-biciclo requerido;

m representa, em cada ocasião quando utilizado no presente documento, 0, 1 ou 2;

R^2 representa halo, alquilo C_{1-6} (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A^3), cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de B^6), arilo ou heteroarilo (em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes

selecionados a partir de B^7 e B^8 , respetivamente);

mas em que:

(i) quando X representa uma ligação direta, então R^2 não representa halo;

A^1 , A^3 e representam independentemente halo, $-OR^e$, $-C(O)_2R^e$, $-N(R^e)-C(O)-R^e$ ou fenilo (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes $-OR^e$);

B^1 , B^2 , B^3 , B^4 , B^6 , B^7 e B^8 representam independentemente halo, $-OR^e$, $-C(O)_2R^e$, $-C(O)R^e$, $-CN$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2N(R^e)_2$, $-N(R^e)_2$ e/ou alquilo C_{1-3} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo, $-OR^e$ e $-C(O)_2R^e$; ou,

B^1 , B^2 e B^6 podem alternativamente e independentemente representar =O;

R^3 representa hidrogénio, alquilo C_{1-2} ou flúor;

R^a , R^d e R^e representam independentemente, em cada ocasião quando utilizado no presente documento, hidrogénio e/ou alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo e $-OR^h$;

R^h representa, em cada ocasião quando utilizado no presente documento, hidrogénio ou alquilo C_{1-3} opcionalmente substituído por um ou mais átomos halo,

ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, contanto que quando:

(b) Z, M e X representam ligações diretas, R^1 e R^3 representam $-CH_3$, então R^2 não representa metilo substituído por $-OH$;

(h) Z, M e X representam ligações diretas, então:

(I) quando R^1 representa 4-clorofenilo ou fenilo não substituído, então R^2 não representa fenilo ou 4-clorofenilo não substituído;

(II) quando R^1 representa 4-metoxifenilo, então R^2 não representa 4-clorofenilo ou fenilo não substituído;

para utilização como um agente farmacêutico.

3. Um composto conforme reivindicado em qualquer uma das

reivindicações anteriores, em que:

R^a e R^d representam independentemente H;

m e n representam independentemente 0; e/ou

R^h representa H ou alquilo C_{1-2} .

4. Um composto conforme reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 3, em que o composto é seleccionado a partir do grupo que consiste em:

6-(2-Fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-1H-indol;

4-(2-Fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]metanol;

5-(4-Fluorofenil)-2-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;

2-Fenil-5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;

1-{3-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}etanona;

1-{3-[2-(3,4-Diclorobenzil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}etanona;

4-[2-(4-Fluorobenzilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol;

[6-Cloro-5-(4-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-fluoro-benzil)amina;

[6-Cloro-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil)amina;

1-[3-(6-Cloro-2-isobutilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]etanona;

[6-Cloro-5-(3-dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclopropilmetilamina;

Ciclopropilmetil-(5-morfolin-4-ilmetil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)amina;

Benzilmetilamida de ácido
2-dimetilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carboxílico;

{3-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-dimetilamina;

4-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]

1]-fenol;
 4-[2-(4-Fluoro-fenilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol;
 {5-[3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]}-(4-metoxifenil) amina;
 1-{3-[(2-Dimetilamino-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil)-amino]-fenil}etanona;
 1-{3-[(2-Isobutilamino-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil)-amino]-fenil}etanona;
 1-(3-{[2-(2-Metoxi-etilamino)-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-ilmetil]-amino}-fenil)etanona;
 {5-[(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-metil]-7,7a-diidroimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-(2-metoxi-etil) amina;
 {5-[(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-metil]-7,7a-diidroimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-(tetraidro-piran-4-il) amina; e
 {5-[(3-Cloro-5-fluoro-fenilamino)-metil]-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-isobutilamina.

5. Um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:
 N-{4-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida;

N-{4-[2-(4-Fluoro-fenilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida;

Fenilamida de ácido
 2-(4-fluoro-benzilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico;

(4-Fluoro-benzil)-[5-(morfolino-4-sulfonil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina;

Etilamida de ácido
 2-(4-fluoro-benzilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico;

Fenilamida de ácido
 2-(ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfónico;

Fenilamida de ácido

2-isobutilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfônico
Ciclopropilmetil-[5-(morfolino-4-sulfonil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina; e
Etilamida de ácido
2-etilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-sulfônico;
ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Uma formulação farmacêutica incluindo um composto de fórmula I, conforme definido em qualquer uma das Reivindicações 2, 3 ou 4 (conforme dependente da Reivindicação 2), ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um composto conforme definido na Reivindicação 5, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

7. Um composto, conforme definido em qualquer uma das Reivindicações 1 a 5 mas sem as condições, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para utilização no tratamento de uma doença selecionada a partir do grupo consistindo em cancro, uma doença inflamatória, imunossupressão, hiperplasia benigna da próstata, adenomatose familiar, polipose, neurofibromatose, psoríase, proliferação de células lisas vasculares associada com aterosclerose, fibrose pulmonar, artrite, glomerulonefrite, estenose e restenose pós-cirúrgicas, uma condição viral, uma condição parasitária e um distúrbio neurodegenerativo.

8. Utilização de um composto de fórmula I, conforme definido em qualquer uma das Reivindicações 1 a 5 mas sem as condições, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma doença selecionada a partir do grupo consistindo em cancro, uma doença inflamatória, imunossupressão, hiperplasia benigna da próstata, adenomatose familiar, polipose, neurofibromatose, psoríase, proliferação de células lisas vasculares associada

com aterosclerose, fibrose pulmonar, artrite, glomerulonefrite, estenose e restenose pós-cirúrgicas, uma condição viral, uma condição parasitária e um distúrbio neurodegenerativo.

9. Um composto para utilização conforme reivindicado na Reivindicação 7, ou utilização conforme reivindicado na Reivindicação 8 em que a doença é cancro.

10. Um produto de combinação compreendendo:

(I)

(A) um composto de fórmula I conforme definido em qualquer uma das Reivindicações 1 a 5 mas sem as condições, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e

(B) outro agente terapêutico que é útil no tratamento de cancro e/ou uma doença proliferativa,

em que cada um dos componentes (A) e (B) é formulado em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável;

(II) uma formulação farmacêutica incluindo um composto de fórmula I conforme definido em qualquer uma das Reivindicações 1 a 5 mas sem as condições, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, outro agente terapêutico que é útil no tratamento de um cancro e/ou uma doença proliferativa, e um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável;

e/ou

(III) um *kit* de partes compreendendo os componentes:

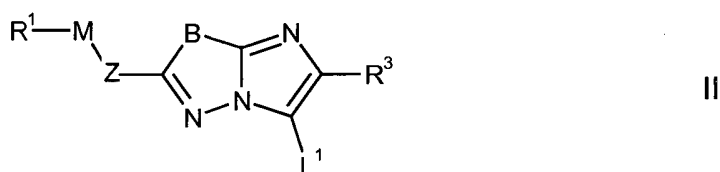
(a) uma formulação farmacêutica incluindo um composto de fórmula I conforme definido em qualquer uma das Reivindicações 1 a 5 mas sem as condições, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável; e

(b) uma formulação farmacêutica incluindo outro agente

terapêutico que é útil no tratamento de um cancro e/ou uma doença proliferativa em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, cujos componentes (a) e (b) são cada um proporcionados numa forma que é adequada para administração em conjunção com o outro.

11. Um processo para a preparação de um composto de fórmula I conforme definido na Reivindicação 1, cujo processo compreende:

(i) para compostos de fórmula I nos quais X representa uma ligação direta, e R^2 representa alquilo C_{1-8} opcionalmente substituído, cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo ou heterocicloalquilo, ou para compostos de fórmula I nos quais X representa um grupo ligante alquilenos C_{1-3} e R^2 é conforme definido na Reivindicação 1, reação de um composto correspondente de fórmula II,



em que L^1 representa um grupo abandonante adequado, e Z, M, R^1 , B e R^3 são conforme definido na Reivindicação 1, com um composto de fórmula III,



ou um composto de fórmula IV,



respetivamente, em que L^2 representa $-B(OH)_2$, $-B(OR^{wx})_2$, $-Sn(R^{wx})_3$, no qual cada R^{wx} representa independentemente um grupo alquilo C_{1-6} , ou, no caso de $-B(OR^{wx})_2$, os respetivos grupos R^{wx} podem ser ligados para formar um grupo cíclico com 4 a 6 membros, X^a representa uma ligação direta, R^{2a} representa alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo ou heterocicloalquilo, os quais são todos opcionalmente

substituídos conforme definido na Reivindicação 1, X^b representa alquilenos C_{1-3} (opcionalmente substituído conforme na definição de X na Reivindicação 1), e R^2 é conforme definido na Reivindicação 1;

(ii) para compostos de fórmula I nos quais X representa -O- ou -N(R^d)-, reação de um composto de fórmula II conforme definido anteriormente no presente documento, com um composto de fórmula V,



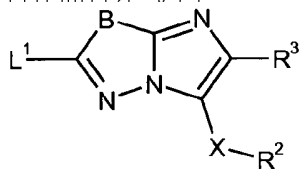
em que X^c representa -O- ou -N(R^d)-, e R^2 é conforme definido na Reivindicação 1;

(iii) para compostos de fórmula I nos quais Z representa $-(CH_2)_n-N(R^a)-$ ou -O-, M representa uma ligação direta, e R^1 representa alquilo C_{1-8} opcionalmente substituído, cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo ou heterocicloalquilo, reação de um composto correspondente de fórmula I no qual Z representa $-(CH_2)_n-N(R^a)-$ ou -O-, M representa uma ligação direta e R^1 representa H, com um composto de fórmula VI,



em que L^1 é conforme definido acima, e R^{1a} representa alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo ou heterocicloalquilo, todos os quais são opcionalmente substituídos conforme definido relativamente aos substituintes R^1 correspondentes na Reivindicação 1;

(iv) para compostos de fórmula I nos quais Z representa -O-, -S- ou $-(CH_2)_n-N(R^a)-$ nos quais n representa 0, reação de um composto de fórmula VII



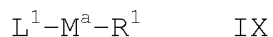
VII

em que B, X, R^2 e R^3 são conforme definidos na Reivindicação 1, e L^1 é conforme definido acima, com um composto de fórmula VII,



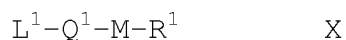
em que Z^a representa $-O-$, $-S-$ ou $-N(R^a)-$, e a , R^1 e M são conforme definidos na Reivindicação 1;

(v) para compostos de fórmula I nos quais Z representa uma ligação direta e M representa alquilenos C_{1-3} , reação de um composto de fórmula VIII conforme definido anteriormente no presente documento, com um composto de fórmula IX,



em que M^a representa alquilenos C_{1-3} , e R^1 e L^1 são conforme definidos anteriormente no presente documento, por exemplo sob condições de reação tais como aquelas descritas anteriormente no presente documento relativamente à etapa (i) do processo;

(vii) compostos de fórmula I nos quais Z representa $-NHC(O)-$, reação de um composto correspondente de fórmula I no qual Z representa $-N(R^a)-$, R^a representa H , M representa uma ligação direta e R^1 representa hidrogénio, com um composto de fórmula X,



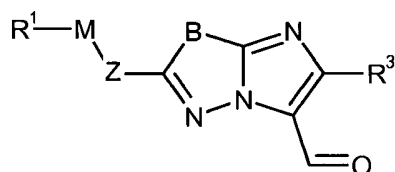
em que L^1 é conforme definido acima, Q^1 representa $-C(O)-$, e M e R^1 são conforme definido na Reivindicação 1;

(viii) para compostos de fórmula I nos quais X representa $-NH-$ e R^2 representa alquilo C_{1-8} opcionalmente substituído, aaminação redutora de um composto correspondente de fórmula I no qual X representa $-NH-$ e R^2 representa hidrogénio, com um composto de fórmula XI,



em que R^{2b} representa alquilo C_{1-7} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A^3 , em que A^3 é definido na Reivindicação 1;

(ix) para compostos de fórmula I nos quais X representa $-CH_2-NH-$, aaminação redutora de um composto de fórmula XII,



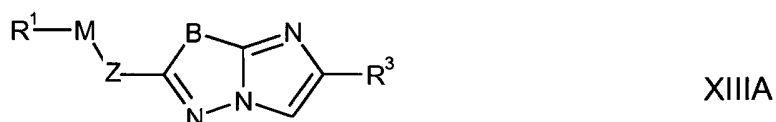
XII

em que Z, M, R¹, B e R³ são conforme definido na Reivindicação 1, com um composto de fórmula XIII,



em que R² é conforme definido na Reivindicação 1;

(x) para compostos de fórmula I nos quais X representa -CH₂-N(R^d)- e R² representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente substituído (formando como tal uma amina secundária ou terciária), ou, para compostos de fórmula I nos quais -X-R² representa heterocicloalquilo -CH₂-, na qual o grupo heterocicloalquilo se encontra unido à fração -CH₂- relevante através de um átomo de azoto do grupo heterocicloalquilo (formando como tal uma fração amina terciária; por exemplo, -CH₂-[4-morfolinilo]), reação de um composto de fórmula XIII A,



em que Z, M, R¹, B e R³ são conforme definido na Reivindicação 1, com formaldeído e um composto de fórmula XIIIB,



em que X^d representa -N(R^d)- e R^{2d} representa hidrogénio ou alquilo C₁₋₈ (opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de A³) (formando como tal uma fração amina terciária), ou com um composto de fórmula XIIIC,



em que het^a representa um grupo heterocicloalquilo contendo uma fração -N(H)- que é parte integrante do grupo cíclico;

(xii) para compostos de fórmula I nos quais X representa -(CH₂)_m-C(O)N(R^d)-, reação de um composto correspondendo a um composto de fórmula I mas no qual X representa -(CH₂)_m-C(O)OH com um composto de fórmula XIV,



em que R^d e R² são conforme definidos na Reivindicação 1,

(xiii) para compostos de fórmula I nos quais existe um grupo $-\text{CH}_2-$ presente, redução de um composto correspondente de fórmula I no qual existe um grupo $-\text{C}(\text{OH})-$ presente;

(xv) para compostos de fórmula I nos quais existe um grupo $-\text{NH}_2-$ presente, redução de um composto correspondente de fórmula I no qual existe um grupo $-\text{NO}_2$ presente,

12. Um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica conforme definido na Reivindicação 6, cujo processo compreende associar um composto de fórmula I, conforme definido em qualquer uma das Reivindicações 2 a 4 (conforme dependente da Reivindicação 2), ou um solvato ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou um composto conforme definido na Reivindicação 5, ou um solvato ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

13. Um processo para a preparação de um produto de combinação conforme definido na Reivindicação 10, cujo processo compreende associar um composto de fórmula I, conforme definido em qualquer uma das Reivindicações 1 a 5 mas sem as condições, ou um solvato ou sal do mesmo com o outro agente terapêutico que é útil no tratamento de um cancro e/ou uma doença proliferativa, e pelo menos um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 30 de Setembro de 2015