



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

(11) BR 112012000370-4 B1



(22) Data do Depósito: 08/07/2010

(45) Data de Concessão: 16/04/2019

(54) Título: COMPOSTOS ÚTEIS COMO MEDICAMENTOS

(51) Int.Cl.: C07D 285/08; C07D 417/10; C07D 417/12; A61K 31/433.

(30) Prioridade Unionista: 08/07/2009 US 61/213,735.

(73) Titular(es): BALTIC BIO AB.

(72) Inventor(es): JACOB WESTMAN; ALLAN HALLETT; JAN VAGBERG.

(86) Pedido PCT: PCT GB2010001315 de 08/07/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/004162 de 13/01/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/01/2012

(57) Resumo: COMPOSTOS ÚTEIS COMO MEDICAMENTOS De acordo com a invenção é proposto um Composto de fórmula I, em que, X, W, A1 a A5 e D têm os significados dados na descrição, sendo estes compostos úteis no tratamento de câncer.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para:

"COMPOSTOS ÚTEIS COMO MEDICAMENTOS"

Campo da invenção

A presente invenção se refere a compostos úteis do ponto de vista farmacêutico. A presente invenção também se refere ao uso de tais compostos no tratamento de câncer.

Fundamentos

A proteína quinase ativada por AMP (AMPK) representa um novo alvo para o tratamento de diversas doenças, incluindo câncer.

O excesso de adiposidade é associado a diferentes graus com um risco aumentado de desenvolver cânceres, tais como adenomas colorretais, câncer da mama (pós-menopausa), câncer endometrial, câncer dos rins, adenocarcinoma esofágiano, câncer ovariano, câncer da próstata, câncer do pâncreas, câncer da vesícula biliar, câncer do fígado e câncer do colo do útero (Calle e Kaaks (2004), *Nature Reviews Cancer*, 4, 579-591).

As investigações demonstraram que células cancerosas exigem altas taxas de síntese de ácidos graxos e de proteínas para o seu crescimento invasivo e sobrevivência. Os estudos mostraram que a inibição da proliferação de células cancerosas é possível usando-se ativadores de AMPK. Os efeitos são associados com a regulação por diminuição de

mTOR e de eEF2. Os ativadores de AMPK também suprimem a síntese de lipídios em células tumorais. Foi também demonstrado que existe uma ligação entre AMPK e outros alvos anti-cancer tais como LKB1 e ativação de caspase-3.

5 As células cancerosas usam glicose a uma taxa mais alta em comparação com células normais (Warburg O, 1956). Em vez da fosforilação oxidativa mitocondrial para produzir ATP, as células cancerosas metabolizam glicose por meio de hidrólise.

10 Estudos recentes sugerem que a hiperinsulinemia é correlacionada dentre outras coisas à incidência de câncer do cólon e da mama letal e da próstata.

Ácidos graxos livres (FFAs) elevados no plasma estimulam às células β pancreáticas e é uma causa de 15 hiperinsulinemia.

No câncer da próstata, a hiperinsulinemia mostrou ser um fator de risco prospectivo para morte e dados sustentam que o nível de insulina poderia ser usado como um marcador de um prognóstico de câncer de próstata (Hammarsten e 20 Högstedt (2005) *European Journal of Cancer*, 41, 2887).

Diversos mecanismos podem associar a hiperinsulinemia à incidência e ao desenvolvimento de câncer da mama. Em primeiro lugar, a hiperinsulinemia crônica resulta na produção aumentada de testosterona e estrogênio ovarianos e

inibição da produção hepática de globulina de ligação a hormônios sexuais, um perfil de hormônio sexual que é associado com câncer da mama. Em segundo lugar a hiperinsulinemia suprime a produção hepática da proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 (IGFBP-1), aumentando assim os níveis circulantes de IGF-1, que tem um efeito mitogênico potente sobre o tecido da mama. Em terceiro lugar a insulina propriamente dita pode ter um efeito mitogênico direto sobre as células cancerosas da mama.

O estudo de Hardy e cols. ((2005), *J. Biol. Chem.* 280, 13285) mostra que os FFAs estimulam diretamente o crescimento de células cancerosas mamárias de um modo dependente de GPR40. Além disso, os estudos de expressão conduzidos no tecido tumoral isolado de 120 pacientes com câncer de mama mostram uma expressão frequente de GPR40 enfatizando a relevância clínica das descobertas de Hardy (veja, por exemplo, Ma e cols., *Cancer Cell* (2004) 6, 445).

Outro estudo de expressão feito em material clínico proveniente de pacientes com câncer do cólon sugere que mecanismos análogos poderiam ser relevantes também nestas tumorações (veja http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/geo/gds/gds_browse.cgi?gds=1263).

As células cancerosas em geral apresentam um metabolismo aberrante em comparação com células não transformadas. As células neoplásticas sintetizam lipídios até um ponto muito maior do que seus correspondentes normais e metabolizam glicose de um modo diferente. Foi sugerido que este metabolismo aberrante constitui um alvo terapêutico. Interferindo-se em uma ou, de preferência, em diversas vias que controlam o metabolismo celular, as células cancerosas seriam mais sensíveis do que células não transformadas, criando assim uma janela terapêutica.

Exemplos de vias/alvos incluem agentes que interferem na glicólise, via da síntese de lipídios, agentes ativadores de AMPK, e agentes que afetam a função mitocondrial.

A proteína quinase ativada por AMP (AMPK) é uma enzima proteína quinase que consiste em três subunidades protéicas que é ativada por hormônios, citocinas, exercício e estresses que reduzem o estado de energia celular (privação de glicose, por exemplo). A ativação de AMPK aumenta os processos que geram adenosina 5'-trifosfato (ATP) (oxidação de ácidos graxos, por exemplo) e restringe outros, tais como a síntese de ácidos graxos, de glicerolipídios e de proteínas e que consomem ATP, mas que não são extremamente necessários para a sobrevivência. Por outro lado, quando é apresentado às células um excesso sustentado de glicose, a

atividade de AMPK cai e é aumentada a síntese de ácidos graxos, glicerolipídios e de proteínas. AMPK é, portanto, uma enzima proteína quinase que representa um papel importante na homeostase de energia celular. Portanto, a 5 ativação de AMPK, é acoplada aos efeitos redutores de glicose e desencadeia diversos outros efeitos biológicos que incluem a inibição da síntese do colesterol, lipogênese, síntese de triglicerídeos e a redução de hiperinsulinemia.

10 Em vista do exposto acima, AMPK é um alvo preferido para o tratamento da síndrome metabólica e especialmente do diabetes do tipo 2. AMPK está também envolvida em uma série de vias que são importantes para muitas doenças diferentes (AMPK está também envolvida, por exemplo, em uma série de 15 vias que são importantes nos transtornos do SNC, fibrose, osteoporose, insuficiência cardíaca e disfunção sexual).

AMPK está também envolvida em uma série de vias que são importantes no câncer. Diversos supressores de tumores fazem parte da via de AMP. AMPK funciona como um regulador 20 negativo da via de TOR (mTOR) e de EF2 de mamíferos, que são reguladores cruciais do crescimento e proliferação celulares. A desregulação pode, portanto, estar associada a doenças tais como câncer (assim como diabetes). Os ativadores de AMPK podem, portanto, ser úteis como drogas

anticancerígenas.

As drogas antidiabéticas atuais (tais como metformina, glitazonas, por exemplo) são conhecidas como sendo ativadores de AMPK não significativamente potente, ativando 5 AMPK somente indiretamente e com baixa eficácia. No entanto, devido aos efeitos biológicos da ativação de AMPK a nível celular, os compostos que são ativadores de AMPK e, de preferência, ativadores diretos de AMPK, podem ser úteis como drogas anticancerígenas, assim como para o tratamento 10 de muitas outras doenças.

A listagem ou a discussão de um documento aparentemente publicado anteriormente nesta especificação não deve ser necessariamente considerado como um reconhecimento de que o documento faz parte do estado da 15 técnica ou que é do conhecimento geral.

Em toda esta descrição, diversas publicações, patentes e relatórios de patentes publicados são dados como referência por uma citação de identificação. As descrições destas publicações, patentes e relatórios de patentes 20 publicados são, portanto, incorporadas a título de referência a presente descrição para descrever com mais detalhes o estado da técnica à qual a presente invenção pertence.

descreve a formação de pirimidinonas ativadas por 1,2,4-tiadiazol. É também divulgada uma 1,2,4-tiadiazolo-3-onas específica. No entanto, o documento não divulga nenhum efeito biológico associado com os compostos descritos, nem divulga 1,2,4-tiadiazolo-3-onas substituídas na posição 5 com um derivado de amida ou de amina tendo pelo menos um anel aromático.

Kaugars e cols., *J. Org. Chem.* 1979, 44(22), 3840-3843 descrevem derivados de fenil uréia substituídos com 5-fenila e 5-metila de 1,2,4, tiadiazol-3-onas que são substituídos na posição 2 com um grupo metila. Não é mencionado nenhum efeito biológico associado com os compostos divulgados.

Cho e cols. *J. Heterocyclic Chem.* 1991, 28, 1645-1649 descrevem diversas 1,2,4-tiadiazol-3-onas. No entanto, não há nenhuma descrição de tais 1,2,4-tiadiazol-3-onas, em que a posição 2 e a posição 5 contêm substituintes portando um anel aromático.

A patente US 4.093.624 descreve compostos 1,2,4-tiadiazolidin-3-onas, descritos como tendo uma atividade antimicrobiana e que são substituídos por um grupo -NH₂ ou -NHAc na posição 5 e H ou grupos ribofuranosila na posição 2. Não há divulgação de 1,2,4-tiadiazol-3-onas em que a posição 2 e a posição 5 contêm substituintes portando um

anel aromático.

Castro e cols., *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 495-510 descrevem derivados de tiadiazolidinona como inibidores de GSK-3 β e que são potencialmente úteis para o tratamento da doença de Alzheimer. Não é mencionado que tais compostos possam ser úteis como ativadores de AMPK. Além disso, não são mencionadas 1,2,4-tiadiazol-3-onas substituídas na posição 5 com um derivado de amida ou amina portando pelo menos um anel aromático substituído.

10 Martinez e cols. *Bioorg. Med. Chem.* 1997, 7, 1275-1283 descrevem derivados de arilimino-1,2,4-tiadiazolidinonas como abrindo canais de potássio e que sejam potencialmente úteis para o tratamento de doenças que envolvem a contração da musculatura lisa (hipertensão, por exemplo). No entanto 15 não há nenhuma descrição de tais tiadiazolidinonas substituídas na posição 2 com um grupo aromático.

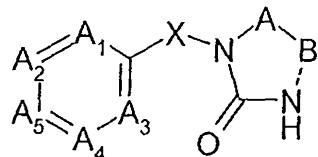
A publicação de pedido de patente US número 2003/0195238 descreve derivados de tiadiazolidina como inibidores de GSK-3 β e que são potencialmente úteis para o tratamento da doença de Alzheimer. No entanto, este documento se refere principalmente a tiadiazolidinas substituídas por dois grupos carbonila/tiocarbonila (formando assim, por exemplo, uma 3,5-dioxo-tiadiazolidina

ou uma 3-tioxo-5-oxo-tiadiazolidina). Além disso, ele se refere principalmente a compostos em que os dois átomos de nitrogênio da tiadiazolidina são substituídos. O documento não se refere à tiadiazolidinas substituídas na posição 2 com um grupo que porta um grupo aromático e na posição 5 com um derivado de amina ou de amida portando um grupo aromático.

Ambos os pedidos de patentes internacionais WO 2007/010273 e WO 2007/010281 descrevem, por exemplo, compostos de tiazolidin-4-ona e 1,1-dioxo-1,5-diidro-[1,4,2]ditiazol que são capazes de antagonizar o efeito estimulador de FFAs sobre a proliferação celular quando testados em um ensaio usando uma linhagem de células de câncer da mama humano (MDA-MB-231). Tais compostos são, portanto, indicados no tratamento de câncer e/ou como moduladores de FFAs. No entanto, estes documentos não descrevem nem sugerem tiadiazolidinonas.

Descrição da Invenção

De acordo com modalidades da invenção, é proposto um composto da fórmula I,



em que:

A representa C(=N-W-D) ou S;

B representa S ou C(-NH-W-D);

quando:

A representa C(=N-W-D) e B representa S então a

5 ligação entre B e o átomo de NH é uma ligação simples; ou

A representa S e B representa C(-NH-W-D), então a
ligação entre B e o átomo de NH é uma ligação dupla;

X representa -Q-[CR^xR^y]_n-;

W representa -[CR^xR^y]_m- ou -C(O)-[CR^xR^y]_p-;

10 Q representa uma ligação, -N(R^a)-, -S-, ou -O-;

A₁ a A₅ respectivamente representam C(R¹), C(R²),
C(R³), C(R⁴) e C(R⁵), ou, alternativamente, até dois de A₁ a
A₅ podem representar independentemente N;

D representa fenila, piridila ou pirimidinila
15 opcionalmente substituído por um ou mais grupos R⁶;

R^x e R^y, em cada ocasião quando usado no presente
documento, são independentemente selecionados de H, halo,
alquila C₁₋₆ (opcionalmente substituído por um ou mais
átomos de halo), arila (opcionalmente substituído por um ou
20 mais átomos de halo) ou então R^x e R^y são ligados para
formar, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão
ligados, um anel não aromático de 3 a 8 membros, contendo
opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, S e
N, sendo o anel propriamente dito opcionalmente substituído

por um ou mais substituintes selecionados de halo ou alquila C₁₋₆ (opcionalmente substituído por um ou mais átomos halo);

R¹ a R⁵ representam independentemente H, halo, -R⁷, -CF₃, -CN, -NO₂, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)-N(R^{7a})R^{7b}, -N(R^{7a})R^{7b}, -N(R⁷)₃⁺, -SR⁷, -OR⁷, -NH(O)R⁷, -SO₃R⁷, arila ou heteroarila (sendo os grupos arila e heteroarila eles mesmos opcional e independentemente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halo e R¹⁶), ou então quaisquer dois de R¹ a R⁵ que são adjacentes entre si são opcionalmente ligados para formar, juntamente com dois átomos do anel benzênico essencial no composto da fórmula I, um anel aromático ou não aromático de 3 a 8 membros, contendo opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, S e N, sendo o anel propriamente dito opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, -R⁷, -OR⁷ e =O;

R⁶ independentemente representa, em cada ocasião quando usado no presente documento, ciano, -NO₂, halo, -R⁸, -OR⁸, -N(R⁸)C(O)R⁸, -NR⁹R¹⁰, -SR¹¹, -Si(R¹²)₃, -OC(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)R¹⁴, -C(O)NR^{15a}R^{15b}, -S(O)₂NR^{15c}R^{15d}, arila ou heteroarila (sendo os grupos arila e heteroarila eles mesmos opcional e independentemente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halo e R¹⁶), ou então quaisquer dois grupos R⁶ que são adjacentes entre si são

opcionalmente ligados para formar, juntamente com dois átomos do anel benzênico essencial no composto da fórmula I, um anel aromático ou não aromático de 3 a 8 membros, contendo, opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, S e N, sendo o anel propriamente dito opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, -R⁷, -OR⁷ e =O;

R⁷, em cada ocasião em que for usado no presente documento, é selecionado de H ou alquila C₁-C₆, cicloalquila C₁-C₆, arila e heteroarila (sendo os quatro últimos grupos opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halo);

R^{7a} e R^{7b} são independentemente selecionados de H, ou alquila C₁-C₆, cicloalquila C₁-C₆, arila e heteroarila, ou então R^{7a} e R^{7b} são opcionalmente ligados para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel aromático ou não aromático de 3 a 8 membros, contendo opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, S e N, sendo o anel propriamente dito opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, -R⁷, -OR⁷ e =O;

R^a, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R^{15a}, R^{15b}, R^{15c} e R^{15d}, em cada ocasião em que são usados no presente documento, representam independentemente H ou R¹⁶;

R¹⁶ representa, em cada ocasião em que for usado no presente documento, alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por um ou mais átomos de halo;

n representa 0 ou, mais preferivelmente, 1 ou 2;

5 m representa 2 ou, mais preferivelmente, 1 ou 0;

p representa 2 ou, mais preferivelmente, 1 ou 0;

ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, ou um derivado funcional farmacêuticamente do mesmo,

desde que, quando D for fenila, então pelo menos um de

10 A₁ a A₅ não será (C-H) e/ou D será substituído por um ou mais grupos -R⁶.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis que podem ser mencionados incluem sais de adição de ácido e sais de adição de base. Tais sais podem ser formados por meios convencionais, por reação de uma forma de ácido livre ou de 15 uma base livre, por exemplo, de um composto da fórmula I com um ou mais equivalentes de um ácido ou base adequado, opcionalmente em um solvente, ou em um meio em que o sal é insolúvel, seguido pela remoção do referido solvente, ou do referido meio, usando técnicas padrão (por exemplo, a 20 vácuo, por liofilização ou por filtração). Os sais podem também ser preparados trocando um contra-íon de um composto da fórmula I na forma de um sal com outro contra-íon, por exemplo, usando uma resina de troca de íons adequada.

Os exemplos de sais de adição farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles que derivam de ácidos minerais, tais como do ácido clorídrico, bromídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico e sulfúrico; de ácidos orgânicos, 5 tais como do ácido tartárico, acético, cítrico, málico, lático, fumárico, benzóico, glicólico, glicônico, succínico, arilsulfônico; e de metais tais como sódio, magnésio, ou de preferência, potássio e cálcio.

"Derivados funcionais farmaceuticamente" de compostos 10 da fórmula I conforme definidos no presente documento, incluem derivados ésteres e/ou derivados que têm ou proporcionam a mesma função e/ou atividade biológica que qualquer composto relevante. Assim, para os fins da presente invenção, o termo também inclui prodrogas dos 15 compostos da fórmula I.

O termo "prodroga" de um composto relevante da fórmula I inclui qualquer composto que, depois da administração oral ou parenteral, é metabolizado *in vivo* para formar aquele composto em uma quantidade detectável 20 experimentalmente e dentro de um período de tempo predeterminado (tal como dentro de um intervalo de dosagem entre 6 e 24 horas (isto é, de uma a quatro vezes ao dia)). Para se evitar qualquer dúvida, o termo administração "parenteral" inclui todas as formas de administração que

não sejam administração oral.

As prodrogas de compostos da fórmula I podem ser preparadas modificando-se grupos funcionais presentes no composto de um modo tal, que as modificações sejam clivadas 5 *in vivo* quando tal prodroga é administrada a um paciente mamífero. As modificações tipicamente são obtidas por síntese do composto parental com um substituinte de prodroga. As prodrogas incluem compostos da fórmula I em que um grupo hidroxila, amino, sulfidrila, carbóxi ou 10 carbonila em um composto da fórmula I está ligado a qualquer grupo que possa ser clivado *in vivo* para regenerar o grupo livre hidroxila, amino, sulfidrila, carbóxi ou carbonila, respectivamente.

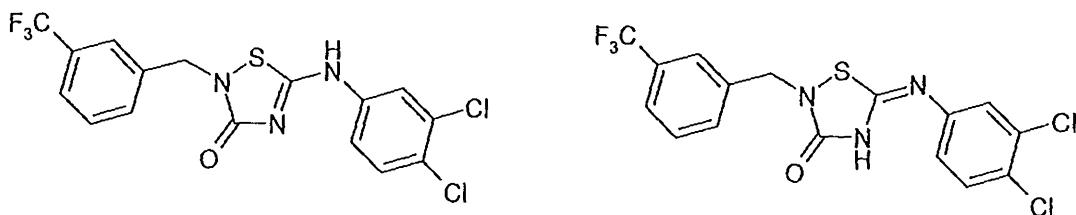
Exemplos de prodrogas incluem, mas sem limitação, 15 ésteres e carbamatos de grupos funcionais hidróxi, grupos ésteres de grupos funcionais carboxila, derivados N-acila e N-bases de Mannich. As informações gerais sobre prodrogas podem ser encontradas, por exemplo, em Bundgaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford 20 (1985).

Aos compostos da fórmula I, assim como os sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis e derivados funcionais farmaceuticamente dos mesmos se refere, para fins de brevidade, doravante em conjunto como "compostos da

fórmula I".

Os compostos da fórmula I podem conter ligações duplas e podem, portanto, existir como isômeros geométricos *E* (*entgegen*) e *Z* (*zusammen*) ao redor de cada ligação dupla individual. Todos tais isômeros e misturas dos mesmos são incluídas no âmbito da invenção.

Os compostos da fórmula I podem existir como regioisômeros e podem também apresentar tautomerismo. Todas as formas tautoméricas e suas misturas são incluídas no âmbito da invenção. Os tautômeros abaixo, por exemplo, são incluídos no âmbito da invenção:



Os compostos da fórmula I contêm um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem, portanto, apresentar isomeria ótica e/ou diastereoisomeria. Os diastereoisômeros podem ser separados usando-se técnicas convencionais, tais com cromatografia ou cristalização fracionada. Os diversos estereoisômeros podem ser isolados por separação de uma mistura racêmica ou outra dos compostos usando técnicas tais como cristalização fracionada ou HPLC.

Alternativamente, os isômeros óticos desejados podem ser

produzidos por reação dos materiais de partida apropriados oticamente ativos em condições que não produzirão a racemização ou a epimerização (isto é, um método de "combinação quiral") por reação do material de partida 5 apropriado com um "auxiliar quiral" que pode ser subsequentemente removido em um estágio adequado por derivatização (isto é, uma resolução, inclusive por uma resolução dinâmica) com um ácido homoquiral, por exemplo, seguido pela separação dos derivados diastereoisoméricos 10 por meios convencionais tais como cromatografia ou por reação com um reagente quiral adequado ou um catalisador quiral, todos em condições conhecidas dos versados na técnica. Todos os estereoisômeros e suas misturas estão incluídos no âmbito da invenção.

15 A não ser que seja declarado em contrário, o termo "alquila" se refere a um radical hidrocarbonila ramificado ou não ramificado cíclico, saturado ou insaturado (assim formando, por exemplo, um alquenila ou alquinila), que pode ser substituído ou não substituído (com, por exemplo, um ou 20 mais átomos halo). Nos casos em que o termo "alquila" se refere a um grupo acíclico, ele é, de preferência, alquila C₁₋₁₀ e, mais preferivelmente, alquila C₁₋₆ (tal como etila, propila, (*n*-propila ou isopropila, por exemplo), butila (butila ramificado ou não ramificado, por exemplo), pentila

ou, mais preferivelmente, metila). Nos casos em que o termo "alquila" é um grupo cílico (que pode ser no caso em que o grupo "cicloalquila" é especificado), ele é, de preferência, cicloalquila C₃₋₁₂, sendo mais preferivelmente, 5 cicloalquila C₅₋₁₀ (C₅₋₇, por exemplo).

Quando usado no presente documento, alquileno se refere ao alquileno C₁₋₁₀ (C₁₋₆, por exemplo) e, de preferência, alquileno C₁₋₃, tal como pentileno, butileno (ramificado ou não ramificado), de preferência, propileno 10 (n-propileno ou isopropileno), etileno ou, mais preferivelmente, metileno (isto é, -CH₂-).

O termo "halogênio", quando usado no presente documento, inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "arila" quando usado no presente documento 15 inclui grupos arila C₆₋₁₄ (tais como C₆₋₁₃ (C₆₋₁₀, por exemplo)). Tais grupos podem ser monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos e ter entre 6 e 14 átomos de carbono no anel, sendo pelo menos um anel aromático. O ponto de ligação dos grupos arila pode ser por meio de qualquer 20 átomo do sistema de anéis. No entanto, quando os grupos arila são bicíclicos ou tricíclicos, eles são ligados ao resto da molécula por meio de um anel aromático. Os grupos arila C₆₋₁₄ incluem fenila, naftila e semelhantes, tais como 1,2,3,4-tetraidronaftila, indanila, indenila e fluorenila.

Os grupos arila mais preferidos incluem fenila.

O termo "heteroarila" quando usado no presente documento se refere a um grupo aromático contendo um ou mais heteroátomo(s) (um a quatro heteroátomos, por exemplo) de preferência selecionados de N, O e S (formando assim, por exemplo, um grupo heteroaromático monocíclico, bicíclico, ou tricíclico). Grupos heteroarila incluem aqueles que têm entre 5 e 14 (10, por exemplo) membros e podem ser monocíclico, bicíclico ou tricíclico, desde que pelo menos um dos anéis seja aromático. No entanto, quando os grupos heteroarila são bicíclicos ou tricíclicos, eles são ligados ao resto da molécula por meio de um anel aromático. Os grupos heterocíclicos que podem ser mencionados incluem benzotiadiazolila (inclusive 2,1,3-benzotiadiazolila), isotiocromanila e, mais preferivelmente, acridinila, benzimidazolila, benzodioxanila, benzodioxepinila, benzodioxolila (inclusive 1,3-benzodioxolila), benzofuranila, benzofurazanila, benzotiazolila, benzoxadiazolila (inclusive 2,1,3-benzoxadiazolila), benzoxazinila (inclusive 3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazinila), benzoxazolila, benzomorfolinila, benzo-selenadiazolila (inclusive 2,1,3-benzo-selenadiazolila), benzotienila, carbazolila, cromanila, cinolinila, furanila, imidazolila, imidazo[1,2-a]piridila,

indazolila, indolinila, indolila, isobenzofuranila,
isocromanila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila,
isotiazolila, isoxazolila, naftiridinila (inclusive 1,6-
naftiridinila ou, de preferência, 1,5-naftiridinila e 1,8-
5 naftiridinila), oxadiazolila (inclusive 1,2,3-oxadiazolila,
1,2,4-oxadiazolila e 1,3,4-oxadiazolila), oxazolila,
fenazinila, fenotiazinila, ftalazinila, pteridinila,
purinila, piranila, pirazinila, pirazolila, piridazinila,
piridila, pirimidinila, pirrolila, quinazolinila,
10 quinolinila, quinolizinila, quinoxalinila, tetraidroiso-
quinolinila (inclusive 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinila e
5,6,7,8-tetraidroisoquinolinila), tetraidroquinolinila
(inclusive 1,2,3,4-tetraidroquinolinila e 5,6,7,8-
tetraidroquinolinila), tetrazolila, tiadiazolila (inclusive
15 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila e
1,3,4-tiadiazolila), tiazolila, tiocromanila, tiofenetila,
tienila, triazolila (inclusive 1,2,3-triazolila,
1,2,4-triazolila e 1,3,4-triazolila) e semelhantes. Os
substituintes nos grupos heteroarila podem, quando
20 adequado, ser localizados em qualquer átomo no sistema de
anéis incluindo um heteroátomo. O ponto de fixação dos
grupos heteroarila pode ser por meio de qualquer átomo no
sistema de anéis incluindo (onde for adequado) um
heteroátomo (tal como um átomo de nitrogênio), ou um átomo

em qualquer anel carbocíclico fundido que possa estar presente como parte do sistema de anéis. Os grupos heteroarila podem também se encontrar na forma *N*-oxidada ou *S*-oxidada. Grupos heteroarila especialmente preferidos incluem piridila, pirrolila, quinolinila, furanila, tienila, oxadiazolila, tiadiazolila, tiazolila, oxazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, isotiazolila, imidazolila, pirimidinila, indolila, pirazinila, indazolila, pirimidinila, tiofenetila, 10 tiofenila, piranila, carbazolila, acridinila, quinolinila, benzoimidazolila, benzotiazolila, purinila, cinolinila e pterdinila. Grupos heteroarila especialmente preferidos incluem grupos heteroarila monocíclicos.

Para se evitar qualquer dúvida nos casos em que a identidade de dois ou mais substituintes em um composto da fórmula I possa ser a mesma, as identidades reais dos substituintes respectivos não são absolutamente interdependentes. A título de exemplo, dado o fato de que D possa ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos R⁶, então esses grupos R⁶ podem ser iguais ou diferentes. De modo análogo, na situação em que R⁶ e R⁷ são ambos grupos arila substituídos por um ou mais grupos alquila C₁₋₆, os grupos alquila em questão podem ser iguais ou diferentes. Além disso, na situação em que R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹,

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} e R^{15d} independentemente representam R^{16} então aqueles grupos R^{16} podem ser iguais ou diferentes.

Para se evitar qualquer dúvida, quando um termo tal 5 como " A_1 a A_5 " for empregado no presente documento, ficará subentendido pelos versados na técnica como significando qualquer um de (isto é, alguns ou todos, conforme aplicável) A_1 , A_2 , A_3 , A_4 e A_5 inclusive.

Todas as características individuais (características 10 preferidas, por exemplo) mencionadas no presente documento podem ser tomadas isoladamente ou em combinação com qualquer outra característica (incluindo característica preferida) mencionada no presente documento (portanto, as características preferidas podem ser tomadas em conjunto 15 com outras características preferidas, ou independentemente delas).

Os versados na técnica observarão que em determinadas modalidades preferidas dos compostos da invenção, algumas 20 ou todas as condições (a) a (c) acima se tornarão redundantes (por exemplo, quando for declarado que pelo menos um dos anéis (ou ambos), aquele contendo A_1 a A_5 e/ou o anel D porta um substituinte diferente de hidrogênio, então todas as condições (a) a (c) acima são redundantes).

Em uma modalidade da invenção, é proposto um composto

da fórmula I em que: A representa C(=N-W-D) e W representa -[CR^xR^y]_p-.

Em outra modalidade da invenção é proposto um composto da fórmula I em que:

5 A representa C(=N-W-D) e W representa -[CR^xR^y]_m-.

Em ainda outra modalidade da invenção é proposto um composto da fórmula I em que:

B representa C(-NH-W-D) e W representa -C(O)-[CR^xR^y]_p-.

Em uma oura modalidade da invenção, é proposto um
10 composto da fórmula I em que:

B representa C(-NH-W-D) e W representa -[CR^xR^y]_m-.

Os compostos da fórmula I preferidos incluem aqueles em que pelo menos um de A₁ a A₅ não é (C-H) e D é substituído por um ou mais grupos -R⁶. É preferível que ou 15 o anel contendo A₁ a A₅ ou o anel D seja substituído com um substituinte diferente de H.

Quando for declarado no presente documento que pelo menos um de A₁ a A₅ não é (C-H) ou que o anel D é substituído com um substituinte diferente de H, o que se
20 quer dizer é que:

um de A₁ a A₅ representa N ou, de preferência, um de A₁ a A₅ representa C(R¹), C(R²), C(R³), C(R⁴) ou C(R⁵) (conforme a conveniência) em que pelo menos um de R¹, R², R³, R⁴ ou R⁵ representa um substituinte diferente de H (isto é, pelo

menos um de substituintes R^1 a R^5 está presente que representa halo, $-R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)-N(R^{7a})R^{7b}$, $-N(R^{7a})R^{7b}$, $-N(R^7)_3^+$, $-SR^7$, $-OR^7$, $-NH(O)R^7$, $-SO_3R^7$, arila ou heteroarila (sendo os grupos arila e 5 heteroarila propriamente ditos opcional e independentemente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halo e R^{16}), ou então que quaisquer dois de R^1 a R^5 que estão adjacentes entre si são ligados conforme definido no presente documento); ou então

10 o anel D representa piridila ou pirimidinila ou, de preferência, o anel D é substituído por um ou mais grupos R^6 .

Os compostos de fórmula I preferidos que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

15 um de A_1 a A_5 representa N ou, de preferência, um de A_1 a A_5 representa $C(R^1)$, $C(R^2)$, $C(R^3)$, $C(R^4)$ ou $C(R^5)$ (conforme apropriado) em que pelo menos um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ou R^5 representa um substituinte diferente de H (isto é, um substituinte como definido aqui); e

20 o anel D representa piridila ou pirimidinila ou, de preferência, o anel D é substituído por um ou mais grupos R^6 .

Os compostos da fórmula I preferidos que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

A representa S.

Os compostos da fórmula I mais preferidos que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

B representa S.

5 Os compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que cada unidade $-[CR^xR^y]-$ pode ser independentemente selecionada de:

(a) uma unidade em que R^x e R^y são independentemente selecionados de H, halo, alquila C₁₋₆ (opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halo); e

(b) uma unidade em que R^x e R^y são ligados para formar, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, um anel não aromático de 3 a 8 membros, opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos selecionados de 15 O, S e N, sendo o anel propriamente dito opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo ou alquila C₁₋₆ (opcionalmente substituídos por um ou mais átomos halo),

desde que não mais de uma unidade seja selecionada de 20 (b); (por exemplo, cada unidade $-[CR^xR^y]-$ pode ser independentemente selecionada de:

(a) uma unidade em que R^x e R^y são independentemente selecionados de H, halo, alquila C₁₋₃ (opcionalmente substituídos por um ou mais átomos halo) (pelo menos um de

R^x e R^y é H, por exemplo);

(b) uma unidade em que R^x e R^y estão ligados para formar, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, um anel não aromático selecionado de 5 ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila ou, mais especificamente, ciclopropila, sendo o anel propriamente dito opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo ou alquila C₁₋₆ (opcionalmente substituído por um ou mais átomos halo),

10 desde que não mais de uma unidade seja selecionada de (b)).

Compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

15 R^x e R^y são ligados para formar, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, um anel não aromático de 3 a 8 membros, opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, S e N, sendo este anel propriamente dito opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo e/ou alquila C₁₋₆ 20 (opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halo).

Outros compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

R^x e R^y são ligados para formar, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, um anel

ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila ou, mais preferivelmente, ciclopropila, sendo este anel ele mesmo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo e/ou alquila C₁₋₆ (opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halo, ou mais preferivelmente não substituídos).

Outros compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

uma unidade -[CR^xR^y]- forma um anel não aromático de 3 a 8 membros, opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, S e N, sendo este anel propriamente dito opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo ou alquila C₁₋₆ (opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halo) e, se outras unidades -[CR^xR^y]- estiverem presentes, então os grupos R^x e R^y adicionais serão independentemente selecionados de H, halo, alquila C₁₋₆ (opcionalmente substituídos por um ou mais átomos halo) ou arila (opcionalmente substituído por um ou mais halo átomos).

Outros compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

uma unidade -[CR^xR^y]- está ligada para formar um anel ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila ou, mais preferivelmente, anel ciclopropila, sendo este anel ele

mesmo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo ou alquila C₁₋₆ (opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halo, ou mais preferivelmente não substituído) e, se outras 5 unidades -[CR^XR^Y]- estiverem presentes, então os grupos R^X e R^Y adicionais serão independentemente selecionados de fenila (opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halo) ou, mais preferivelmente, H, halo, alquila C₁₋₆ (opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halo).

10 As preferências acima para -[CR^XR^Y]- se aplicam especialmente no tocante àqueles compostos em que a unidade relevante faz parte do substituinte X.

Os compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

15 R^X e R^Y são independentemente selecionados de fenila (opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halo) ou, mais preferivelmente, H, halo, alquila C₁₋₆ (opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halo).

20 Outros compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

Q representa -S-, de preferência, -N(CH₃)-, -O- ou, mais preferivelmente, uma ligação.

Compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

quando X representa $-Q-[CR^X R^Y]_n-$, então a fração $-[CR^X R^Y]_n-$ representa, de preferência, $-CR^X R^Y-$ (por exemplo, $-CH_2-$, $-C(-CH_2 CH_2)-$, isto é, $-C(\text{ciclopropila})-$, ou $-C(H)(\text{arila})-$ ou $-[CR^X R^Y]_2-$ (por exemplo, $-CH_2 CH_2-$):

5 quando n representa 1, então R^X e R^Y independentemente representam alquila C_{1-6} (por exemplo, C_{1-3}) ou, de preferência, hidrogênio ou arila (fenila, por exemplo; opcionalmente substituído por um ou mais átomos halo, por exemplo, cloro, formando assim, por exemplo, um grupo 10 clorofenila), ou, R^X e R^Y são ligados entre si para formar um espirociclo não aromático carbocíclico de 3 a 6 membros (de preferência ciclopropila), sendo este anel, de preferência, não substituído;

tanto R^X como R^Y , quando ligados ao mesmo átomo de 15 carbono, não representam, de preferência, arila opcionalmente substituído;

quando n representa 2, então R^X e R^Y representam independentemente alquila C_{1-6} (por exemplo, C_{1-3}) ou, de preferência, hidrogênio;

20 por exemplo, quando Q representa uma ligação, n representa 1 ou 2.

Os grupos mais preferidos que X possa representar incluem $-CH_2-$, $-CH_2 CH_2-$, $-O-CH_2 CH_2-$, $-N(CH_3)-CH_2 CH_2-$, $-S-$ $CH_2 CH_2-$, 1,1-ciclopropila e $-C(H)(4\text{-clorofenila})-$ (isto é,

é preferível que X não seja uma ligação direta, mas que represente um grupo que contendo pelo menos um átomo de ligação).

Compostos da fórmula I que podem ser mencionados 5 incluem aqueles em que:

m e p representam independentemente 0 ou 1;

quando W representa $-[CR^xR^y]_m-$ ou $-[CR^xR^y]_p$, então R^x e R^y representam independentemente alquila C₁₋₆ ou, de preferência hidrogênio;

W representa uma ligação direta (isto é, m representa 10 0), -CH₂-, -C(O)- (isto é, p representa 0) ou -C(O)CH₂-.

O anel que contém A₁ a A₅ pode ser piridila (por exemplo, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 5-piridila ou 15 6-piridila), mas é, de preferência, fenila. O anel D é, de preferência, piridila (por exemplo, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 5-piridila ou 6-piridila) ou, mais preferivelmente, fenila. Cada anel pode ser não substituído ou substituído com um a dois substituintes definidos no presente documento (por R¹ a R⁶, conforme apropriado).

Conforme declarado no presente documento, em uma modalidade 20 preferida da invenção, um destes anéis é substituído com pelo menos um substituinte diferente de H conforme definido no presente documento (por R¹ a R⁶, conforme apropriado).

Os compostos da fórmula I mais preferidos incluem

aqueles em que:

A_1 a A_5 representam respectivamente $C(R^1)$, $C(R^2)$,
 $C(R^3)$, $C(R^4)$ e $C(R^5)$;

D representa fenila, piridila ou pirimidinila
 5 optionalmente substituído por um ou mais grupos R^6 ;

R^x e R^y , em cada ocasião quando usado no presente documento, são independentemente selecionados de flúor, de preferência, H, alquila C_{1-6} (optionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor), arila (optionalmente substituído por um ou mais átomos de halo, tais como átomos de cloro, por exemplo) ou então R^x e R^y são ligados para formar, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, um anel não aromático de 3 a 8 membros (um anel de 3 a 6 membros, por exemplo), sendo este anel ele mesmo optionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de flúor e/ou alquila C_{1-6} (C_{1-3} , por exemplo, tal como C_{1-2}) (optionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor), sendo este anel de 3 a 8 (tal como de 3 a 6) membros, de preferência, não substituído
 10 (ciclopropila não substituído, por exemplo);
 15

R^1 a R^5 representam independentemente $-CN$, $-N(R^{7a})R^{7b}$, $-N(R^7)_3^+$, $-SR^7$ ou, de preferência, H, halo (cloro ou flúor, por exemplo), $-R^7$, $-CF_3$, $-C(O)-N(R^{7a})R^{7b}$, $-OR^7$ ou heteroarila (um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros, de preferência

contendo de um a tres heteroátomos (de preferência heteroátomos de nitrogênio), sendo o grupo heteroarila opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de R¹⁶ e, de preferência halo, tal como cloro,
5 por exemplo);

R⁶ representa independentemente, em cada ocasião, quando usado no presente documento, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -SR¹¹, ou, de preferência, ciano, halo, -R⁸ ou -OR⁸;

R⁷, em cada ocasião quando usado no presente documento, é selecionado de H e C₁₋₆ (por exemplo, C₁₋₃) alquila (por exemplo, metila) opcionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor (formando assim, por exemplo, um grupo -CHF₂ ou, de preferência um grupo -CF₃);

R^{7a} e R^{7b} são independentemente selecionados de H e alquila C₁₋₆ (por exemplo, C₁₋₃) (por exemplo, metila) opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de flúor (formando assim, por exemplo, um grupo -CHF₂ ou, de preferência um grupo -CF₃); ou R^{7a} e R^{7b} são opcionalmente ligados para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel aromático ou não aromático de 3- a 6 membros (de preferência um anel aromático de 5- ou 6- membros), opcionalmente contendo 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, S e N (de preferência N heteroátomos), sendo este anel propriamente dito

opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de flúor, -R⁷ e =O;

R^a, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R^{15a}, R^{15b}, R^{15c} e R^{15d}, em cada ocasião, quando usados no presente documento,
5 representam independentemente H ou R¹⁶ (mas R^a e R⁸ representam mais preferivelmente R¹⁶);

R¹⁶ representa, em cada ocasião quando usado no presente documento, alquila C₁₋₆ (C₁₋₃) opcionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor (formando assim, 10 por exemplo, um grupo -CHF₂ ou, de preferência, um grupo -CF₃).

Outros compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

pelo menos um de R¹ a R⁵, quando presente, representa halo, -R⁷, -CF₃, -CN, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)-N(R^{7a})R^{7b}, -N(R⁷)₃⁺, -SR⁷, -OR⁷ ou -NH(O)R⁷, ou então quaisquer dois de R¹ a R⁵ que são adjacentes entre si são opcionalmente ligados para formar, juntamente com os dois átomos do anel benzênico essencial no composto da fórmula I, um anel 20 aromático ou não aromático de 3 a 8 membros, opcionalmente contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, S e N, sendo este anel ele mesmo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, -R⁷, -OR⁷ e =O.

Outros compostos da fórmula I que podem ser

mencionados incluem aqueles em que:

pelo menos um de R¹ a R⁵, quando presente, representa heteroarila, -OR⁷, halo, -CF₃, -CN, -C(O)R⁷, -C(O)-N(R^{7a})R^{7b}, -C(O)OR⁷, -N(R⁷)₃⁺ ou -NH(O)R⁷, ou então quaisquer dois de R¹ a R⁵ que são adjacentes entre si são opcionalmente ligados para formar, juntamente com os dois átomos do anel benzênico essencial no composto da fórmula I, um anel aromático ou não aromático tendo de 3 a 8 membros selecionados de 2,3-diidrobenzo[1,4]dioxinila ou tetraidroquinolinila, que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais átomos halo.

Outros compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

pelo menos um de R¹ a R⁵, quando presente, representa heteroarila, -OR⁷, halo, -CF₃, -CN, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)-N(R^{7a})R^{7b}, -N(R⁷)₃⁺ ou -NH(O)R⁷.

Outros compostos ainda da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

pelo menos um de R¹ a R⁵, quando presente, representa 4H-[1,2,4]-triazolila, -OR⁷ (por exemplo, -OCH₃ ou, mais preferivelmente, -OCHF₂ ou -OCF₃), ou, mais preferivelmente, -Cl, -F, -CF₃, -CN ou -C(O)-N(R^{7a})R^{7b}.

Outros compostos ainda da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

pelo menos um de R¹ a R⁵, quando presente, representa -OR⁷ ou, mais preferivelmente, -Cl, -F, -CF₃, -CN ou -C(O)-N(R^{7a})R^{7b}.

Compostos da fórmula I que podem ser mencionados
5 incluem aqueles em que:

R⁶ independentemente representa -C(O)NR^{15a}R^{15b} ou, mais preferivelmente, ciano, -NO₂, -Br, -Cl, -F, -R⁸, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -SR¹¹, -C(O)OR¹³, -C(O)R¹⁴, -S(O)₂NR^{15c}R^{15d}, arila ou heteroarila (sendo os grupos arila e heteroarila eles mesmos opcional e independentemente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halo e R¹⁶), ou então quaisquer dois grupos R⁶ que são adjacentes entre si são opcionalmente ligados para formar, juntamente com dois átomos do anel benzênico essencial no composto da fórmula
15 I, quinolina, tetraidroquinolina, isoquinolina ou tetraidroisoquinolina, em que o sistema de anéis adicional da porção quinolina, tetraidroquinolina, isoquinolina ou tetraidroisoquinolina é ele mesmo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, -R⁷, -OR⁷ e =O.
20

Outros compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

R⁶ representa independentemente -C(O)NR^{15a}R^{15b} ou, mais preferivelmente, -R⁸ ou ainda mais preferivelmente, ciano,

-NO₂, -Br, -Cl, -F, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -SR¹¹, -C(O)OR¹³, -C(O)R¹⁴, -S(O)₂NR^{15c}R^{15d}, arila ou heteroarila (sendo os grupos arila e heteroarila eles mesmos opcional e independentemente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halo e R¹⁶).

Outros compostos ainda da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

R⁶ independentemente representa -C(O)NR^{15a}R^{15b}, -R⁸, ou, mais preferivelmente, -CN, -NO₂, -Br, -Cl, -F, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -SR¹¹, -C(O)OR¹³ ou -C(O)R¹⁴.

Outros compostos ainda da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

R⁶ representa independentemente -R⁸ ou, mais preferivelmente, -CN, -OCF₃, -NO₂, -Br, -Cl, -F, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰ ou -SR¹¹.

Outros compostos ainda da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

R⁶ representa independentemente -CN, -CF₃, -OCF₃, -F ou, mais preferivelmente -Cl.

Compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

n representa 2 ou, mais preferivelmente, 1.

Outros compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

m representa 1 ou, mais preferivelmente, 0;

p representa 1 ou, mais preferivelmente, 0.

Outros compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

5 A_5 representa N ou, mais preferivelmente, C(Cl) ou C(H).

Outros compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

10 A_1 e A_3 independentemente representam N ou, mais preferivelmente, C(H).

Outros compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

A_2 representa $C(R^2)$;

A_1 e A_3 a A_5 representam independentemente C(H) ou N.

15 Outros compostos ainda da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

A_2 representa $C(R^2)$;

R^2 representa $-CF_3$;

A_1 e A_3 a A_5 representam independentemente C(H).

20 Outros compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

A_5 representa $C(R^5)$;

A_1 a A_4 representam independentemente C(H) ou N.

Outros compostos ainda da fórmula I que podem ser

mencionados incluem aqueles em que:

A₅ representa C(R⁵);

R⁵ representa -Cl;

A₁ a A₄ representam independentemente C(H).

5 Compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

D representa (*ortho*-, *para*-)diclorofenila.

Compostos da fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

10 D representa *para*-clorofenila.

Os compostos da fórmula I mais preferidos incluem aqueles dos exemplos que serão descritos abaixo.

Compostos da fórmula I preferidos incluem:

i) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[[3-(trifluormetil)fenil]

15 metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;

ii) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[(4-metoxifenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;

iii) 4-[(4-clorofenil)metil]-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;

20 iv) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[(3,4-difluorfenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;

v) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[(3-fluorfenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;

vi) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[fenil)metil]-1,2,4-

- tiadiazolidin-3-ona;
- vii) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-fenetil-1,2,4-
tiadiazolidin-3-ona;
- viii) 4-[2-[(4-clorofenil)-metil-amino]etil]-5-(3,4-
5 diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- ix) 4-[2-(4-clorofenil)sulfaniletil]-5-(3,4-
diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- x) 3-[[5-(3,4-diclorofenil)imino-3-oxo-1,2,4-
tiadiazolidin-4-il]metil]-N-metilbenzamida;
- 10 xi) 5-[(6-cloro-3-piridil)imino]-4-[(3,4-difluorfenil)
metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- xii) 4-[(4-[(3,4-difluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazolidin-5-ilideno]amino]benzo-nitrila;
- xiii) 4-[(3,4-difluorfenil)metil]-5-[4-
15 (trifluormetil)fenil] imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- xiv) 4-[(3,4-difluorfenil)metil]-5-[4-
(trifluormetóxi)fenil] imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- xv) 3-[5-(3,4-diclorofenil)imino-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-
4-il]metil]benzonitrila;
- 20 xvi) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[(4-(1,2,4-triazol-1-il)
fenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- xvii) 4-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-5-(4-clorofenil)
imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- xviii) 5-[(4-clorofenil)metilimino]-4-[(3,4-difluorfenil)

metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;

N-[3-oxo-2-[[3-(trifluormetil)fenil]metil]-1,2,4-

tiadiazol-5-il]benzamida;

xix) 4-flúor-N-[3-oxo-2-[[3-(trifluormetil)fenil]metil]-

5 1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;

xx) 2-(4-fluorfenil)-N-[3-oxo-2-[[3-(trifluormetil)fenil]

metil]-1,2,4-tiadiazol-5-il]acetamida;

xxi) 4-cloro-N-[2-[(3,4-difluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-

tiadiazol-5-il]benzamida;

10 xxii) 4-cloro-N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-

tiadiazol-5-il]benzamida;

xxiii) 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-

tiadiazol-5-il]benzamida;

xxiv) 4-cloro-N-[2-[2-(fenóxi)etil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-

15 5-il]benzamida;

xxv) 4-cloro-N-[2-[2-[(4-clorofenil)-metil-amino]etil]-3-

oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;

xxvi) 4-cloro-N-[2-[2-(4-clorofenil)sulfaniletil]-3-oxo-

1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;

20 xxvii) 3,4-dicloro-N-[2-[1-(4-fluorfenil)ciclopropil]-3-

oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;

xxviii) 3,4-dicloro-N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-

tiadiazol-5-il]benzamida;

xxix) N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-

- il]-4-metóxi-benzamida;
- xxx) 2,6-dicloro-N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxxi) 2,4-dicloro-N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
5 tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxxii) N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-
il]-4-(trifluormetóxi)-benzamida;
- xxxiii) N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-
il]-3,5-bis(trifluormetil)-benzamida;
- 10 xxxiv) 3,4-diflúor-N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxxv) 2-cloro-6-flúor-N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-
1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxxvi) 3,5-diflúor-N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
15 tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxxvii) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-(2-fenoxietil)-1,2,4-
tiadiazolidin-3-oná;
- xxxviii) 5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(2-fenoxietil)-
[1,2,4]tiadiazol-3-oná;
- 20 xxxix) 4-benzidril-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-
tiadiazolidin-3-oná;
- xli) 4-cloro-N-[4-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazolidin-5-ilideno]benzamida;
- xlii) 4-cloro-N-[4-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-

- tiadiazolidin-5-ilideno]benzamida;
- xlii) 4-cloro-N-[3-oxo-4-[(3-(trifluormetil)fenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno]-benzamida;
- xliii) N-[4-[(3-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
- 5 tiadiazolidin-5-ilideno]-4-(trifluormetil)-benzamida;
- xliv) N-[4-[(3-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno]-3,5-bis(trifluormetil)benzamida;
- xlv) N-[4-[(3,4-diclorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
- tiadiazolidin-5-ilideno]-3,4-difluorbenzamida;
- 10 xlvi) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
- xlvii) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(4-clorobenzil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
- xlviii) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(3,4-difluorbenzil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
- 15 xlxi) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(3,4-difluorbenzil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
- xlii) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(3-fluorbenzil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
- 1) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(benzil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
- 20 li) 5-(3,4-diclorofenilamino)-2-fenetil-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
- lii) 2-[2-[(4-clorofenil)-metil-amino]etil]-5-[(3,4-diclorofenil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- liii) 2-[2-(4-clorofenil)sulfaniletil]-5-[(3,4-

- diclorofenil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- liv) 3-[5-[(4-clorofenil)amino]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-2-il]metil]-N-metil-benzamida;
- lv) 5-[(6-cloro-3-piridil)amino]-2-[(3,4-
- 5 difluorfenil)metil]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- lvi) 2-[(3,4-difluorfenil)metil]-5-[(4-
- (trifluormetil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- lvii) 2-[(3,4-difluorfenil)metil]-5-[(4-
- (trifluormetóxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- 10 lviii) 5-[(4-clorofenil)amino]-2-[1-(4-
- clorofenil)ciclopropil]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- lix) 5-[(3,4-diclorofenil)metilamino]-2-[(3,4-
- difluorfenil)metil]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- lx) 3,4-dicloro-N-[4-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
- 15 tiadiazolidin-5-ilideno]benzamida;
- lxi) 2-[(4-metoxifenil)metil]-5-[(4-
- (trifluormetil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- lxii) 2-[(4-clorofenil)metil]-5-[(4-
- (trifluormetil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- 20 lxiii) 2-[(3-fluorfenil)metil]-5-[(4-
- (trifluormetil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- lxiv) 2-[feniletil]-5-[(4-(trifluormetil)fenil)amino]-
- 1,2,4-tiadiazol-3-ona;
- lxv) 2-[(4-metoxifenil)metil]-5-[(4-

(trifluormetóxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
lxvi) 2-[(4-clorofenil)metil]-5-[[4-
(trifluormetóxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
lxvii) 2-[(3-fluorfenil)metil]-5-[[4-
5 (trifluormetóxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;
lxviii) 2-[feniletil]-5-[[4-(trifluormetóxi)fenil]amino]-
1,2,4-tiadiazol-3-ona; e
lxix) 4-[[2-[(3,4-difluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazol-5-il]amino]benzonitrila.

10 Os nomes dos compostos foram derivados usando-se o pacote de software Autonom disponível no comércio (software de marca de nomenclatura fornecido como um adicional para uso na série de escritório Symyx Draw 2.1™ (comercializada por MDL Information Systems).

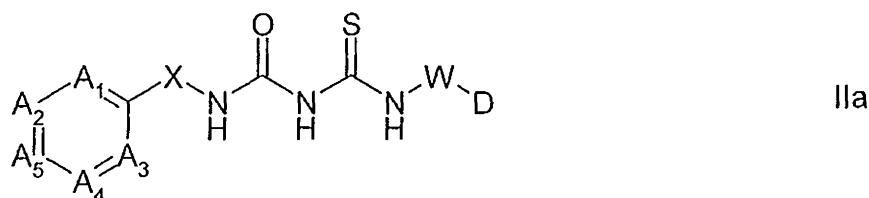
15 Em todo este relatório, as estruturas podem ser apresentadas ou não com denominações químicas. Nos casos em que surge qualquer dúvida quanto à nomenclatura, prevalece a estrutura. Nos casos em que for possível que um composto exista como um tautômero, a estrutura ilustrada representa
20 uma das formas tautoméricas possíveis, em que a(s) forma(s) tautomérica(s) observada(s) pode(m) variar, dependendo de fatores ambientais tais como solvente, temperatura ou pH.

Os compostos da fórmula I podem ser preparados de acordo com técnicas que são bem conhecidas dos versados na

técnica, conforme será descrito abaixo, por exemplo.

De acordo com outra modalidade da invenção é proposto um processo para a preparação de um composto da fórmula I, compreendendo este processo:

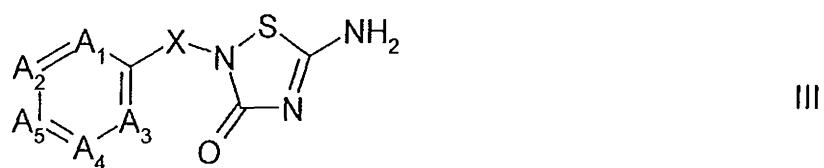
- 5 (i) para os compostos da fórmula I em que A representa S, a ciclização de um composto da fórmula IIa,



em que A₁ a A₅, X, W e D são conforme já definido acima, em condições de reação conhecidas pelos versados na
10 técnica, por exemplo, na presença de uma fonte adequada de bromo (por exemplo, N-bromo succinimida ou bromo) e um solvente adequado (por exemplo, metanol, etanol, acetato de etila) e a uma temperatura adequada (por exemplo, de -10°C a 80°C) conforme descrito em Castro e cols. (*Bioorganic. Med. Chem.* 2008, 16, 495-510) ou em Kaugars e cols. (*J. Org. Chem.* 1979, 44(22), 3840-3843), ou na presença de uma base adequada (por exemplo, de hidróxido de sódio) em um solvente adequado (por exemplo, água contendo peróxido de hidrogênio (por exemplo, uma solução a 30% de H₂O₂ em água))
15 e a uma temperatura adequada (por exemplo, de -10°C a 100°C) conforme descrito em Castro e cols. (*ibid*), Cho e

cols. (*J. Heterocyclic Chem.* 1991, 28, 1645-1649) e Encinas e cols. (*Eur. J. Org. Chem.* 2007, 5603-5608);

(ii) para compostos da fórmula I em que A representa S, W representa $-[CR^xR^y]_m-$ e m representa 1 ou 2, a reação de um composto da fórmula III,



em que A₁ a A₅ e X são conforme já definido acima, com um composto da fórmula IV,



em que L₂ representa um grupo de saída adequado tal como halo (cloro, por exemplo), W¹ representa $-[CR^xR^y]_m-$ em que m representa 1, e D é conforme já definido acima, em condições de reação conhecidas pelos versados na técnica, por exemplo, na presença de uma base adequada (por exemplo, NaH, NaOH, trietilamina, piridina, ou de uma outra base adequada mencionada na etapa de processo ou suas misturas) e solvente adequado (por exemplo, piridina (que pode servir como base e solvente), DMF ou diclorometano (ainda na presença de água, por exemplo, e, opcionalmente, de um catalisador de transferência de fase)) à temperatura ambiente conforme descrito, por exemplo, em Hurst, D. T.; Stacey, A. D., Nethercleft, M., Rahim, A., Harnden, M. R.

Aust. J. Chem. 1998, 41, 1221;

(iii) para compostos da fórmula I em que A representa S, W representa $-[CR^xR^y]_m-$ e m representa 0, a reação de um composto da fórmula III conforme já definido 5 acima com o composto da fórmula V,



em que L_3 é um grupo de saída adequado (halo, por exemplo) e D é conforme já definido acima, em condições de reação conhecidas pelos versados na técnica, na presença de 10 uma base adequada, por exemplo, (uma amina tributil-estânica, por exemplo, ou ciclohexilamina e bis(trimetilsilil)amida lítica), de um catalisador adequado ($PdCl_2(P(o\text{-}toluyl)_3)_2$, por exemplo), de um solvente adequado (tolueno, por exemplo) e a uma temperatura adequada (da 15 temperatura ambiente a $105^\circ C$, por exemplo), conforme descrito em Harwig *e cols. J. Am. Chem. Soc.* (1994), 116, 5969-5970, Buchwald *e cols. J. Am. Chem. Soc.* (1994), 116, 7901-7902 e Buchwald *e cols. Org. Process Res. Dev.* (2006) 10(4), 762-769, por exemplo;

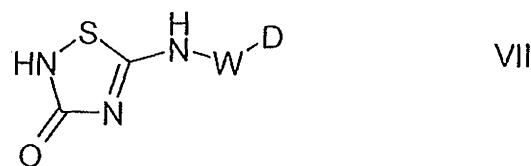
20 (iv) para compostos da fórmula I em que A representa s, W representa $-C(O)-[CR^xR^y]_p-$, a reação de um composto da fórmula III conforme já definido acima, com um composto da fórmula VI,



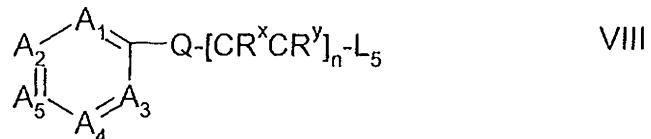
em que L_4 é um grupo de saída adequado (halo, por exemplo) ou $-OH$, W^2 representa $-C(O)-[CR^X R^Y]_{p-}$, e D é conforme já definido acima, quando L_4 representa um grupo de saída adequado, em condições de reação conhecidas pelos versados na técnica, em um solvente adequado, por exemplo (tolueno, xilenos, DCM, clorofórmio, por exemplo), opcionalmente na presença de uma base (piridina, base de Hunig, trietilamina, por exemplo) e a temperaturas reduzidas ou elevadas (de 0°C a 140°C, por exemplo) ou quando L_4 representa OH, em condições de reação de acoplamento padrão, por exemplo, na presença de um reagente de acoplamento adequado (tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N' -diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (ou seu cloridrato), carbonato de N,N' -disuccinimidila, hexafluorfosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfônio, hexafluorfosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio, hexafluorfosfato de benzotriazol-1-iloxitris-pirrolidinofosfônio, hexafluor-fosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfônio, tetra-fluorcarbonato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio) ou 1-ciclohexilcarbodiimida-3-propiloximetil poliestireno, por exemplo, opcionalmente na presença de uma base adequada (tal como hidreto de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato

de potássio, pirrolidinopiridina, piridina, trietilamina, tributilamina, trimetilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, hidróxido de sódio, N-etildiisopropilamina, N-5 (metilpoliestireno)-4-(metilamino)piridina, bis(trimetilsílico)-amida potássica, bis(trimetilsílico)amida sódica, terc-butóxido de potássio, diisopropilamida lítica, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina lítica ou suas misturas, por exemplo) e um solvente adequado (tetraidrofurano, piridina, 10 tolueno, diclorometano, clorofórmio, acetonitrila ou dimetilformamida, por exemplo) e a temperaturas reduzidas ou elevadas (de 0°C a 140°C, por exemplo);

(v) para compostos da fórmula I em que A representa S, Q é uma ligação e n é 0, 1 ou 2, ou Q é -O- ou -S- e n é 1 15 ou 2, a reação de um composto da fórmula VII,



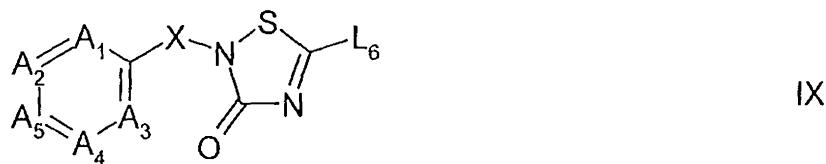
em que W e D são conforme já definido acima, com um composto da fórmula VIII,



20 em que A₁ a A₅, R^x e R^y são conforme já definido acima,

L_5 é um grupo de saída adequado (bromo, cloro, iodo, por exemplo) e ou Q é uma ligação e n é 0, 1 ou 2, ou então Q é $-O-$ ou $-S-$ e n é 1 ou 2, em condições de reação conhecidas pelos versados na técnica, na presença de uma base adequada, por exemplo, (NaH , NaOH , trietilamina, piridina, por exemplo) e solvente adequado (piridina, por exemplo, (que pode servir como base e solvente) DMF ou diclorometano (além disso, na presença de água, por exemplo, e, opcionalmente, de um catalisador de transferência de fase)), à temperatura ambiente, por exemplo, conforme descrito, por exemplo, em Hurst, D. TStacey, A. D., Nethercleft, M., Rahim, A., Harnden, M. R. *Aust. J. Chem.* 1998, 41, 1221;

(vi) para compostos da fórmula I em que A representa S 15 e W é $-[\text{CR}^x\text{CR}^y]_m-$, a reação de um composto da fórmula IX,

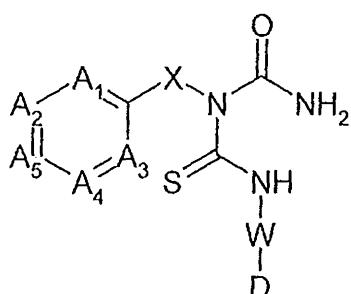


em que L_6 representa um grupo de saída adequado (halo, por exemplo) e A_1 a A_5 e X são conforme já definido acima, com um composto da fórmula X,

20 $\text{H}_2\text{N}-W-D \qquad \qquad \qquad X$

em que W e D_1 a D_5 são conforme já definido acima, em condições de reação conhecidas pelos versados na técnica,

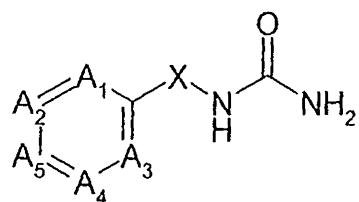
tais como as descritas, por exemplo, por Keilen e cols.
 (Acta Chemica Scandinavica 1988, B 42, 363-366), em um
 solvente adequado, por exemplo (tal como em clorofórmio,
 cloreto de metíleno, por exemplo), na presença de uma base
 5 adequada (base de Hunig, trietil amina, por exemplo) e a
 uma temperatura adequada (da temperatura ambiente a 150°C,
 por exemplo, tal como abaixo de <100°C, por exemplo); e
 (vii) para compostos da fórmula I em que B representa
 S, ciclização de um composto da fórmula IIa,



IIIb

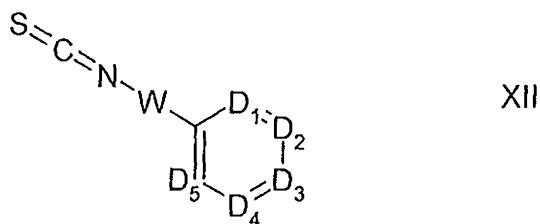
10

Os compostos da fórmula IIa podem ser preparados por
 reação de um composto da fórmula XI,



XI

em que A₁ a A₅ e X são conforme já definido acima com
 15 um composto da fórmula XII,



em que W e D₁ a D₅ são conforme já definido acima, em condições de reação conhecidas pelos versados na técnica, em um solvente adequado, por exemplo, (acetona, 5 dimetilformamida ou dimetilformamida a 20% em acetonitrila, por exemplo) a uma temperatura adequada (de -10 °C a 50 °C, por exemplo) e na ausência de uma base, conforme descrito, por exemplo, em Castro e cols. (*Bioorganic. Med. Chem.* 2008, 16, 495-510) ou Kaugars e cols. (*J. Org. Chem.* 1979, 10 44(22), 3840-3843). Alternativamente, um composto da fórmula I pode ser formado diretamente permitindo-se que qualquer produto assim formado seja diretamente tratado em condições de reação tais como as descritas acima (na etapa de processo (i) acima, por exemplo).

15 Os compostos da fórmula IIb podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula XI conforme descrito aqui acima, com um composto da fórmula XII em condições de reação conhecidas pelos versados na técnica, em um solvente adequado, por exemplo, (em acetona, dimetilformamida, por exemplo) a uma temperatura adequada (de -10 °C a 50 °C, por 20 exemplo) e na presença de uma base adequada (n-butil lítio,

por exemplo), conforme descrito, por exemplo, em Castro e cols. (*Bioorganic. Med. Chem.* 2008, 16, 495-510) ou Kaugars e cols. (*J. Org. Chem.* 1979, 44(22), 3840-3843). Alternativamente, um composto da fórmula I pode ser formado diretamente permitindo-se que qualquer produto assim formado seja diretamente tratado em condições de reação, tais como as descritas acima (na etapa de processo (vii) acima, por exemplo).

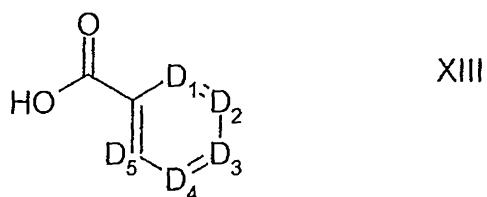
Alternativamente, os compostos da fórmula IIb podem ser formados por N-alquilação seletiva de derivados de N-(3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno) amida conforme descrito por Castro e cols. (*Bioorganic. Med. Chem.* 2008, 16, 495-510).

Os compostos da fórmula IX podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula III com NaNO₂ e com uma fonte adequada de halogênio (ácido clorídrico, por exemplo), em condições de reação conhecidas pelos versados na técnica, tais como os descritos, por exemplo, em Foroumadi e cols. (1999) *Arzneim. Forsch.* 49, 1035-1038 ou Foroumadi e cols. (2005) *Arch. Farm. Chem. Life Sci.* 338, 112-116, por exemplo, na presença de um metal adequado (pó de cobre, por exemplo).

Os compostos da fórmula XI podem ser preparados por analogia aos métodos descritos em Xu e cols. (*Tetrahedron*

Lett. 1998, 39, 1107-1110) e Katritzky e cols. (ARKIVOC (Archive for Organic Chemistry) 2003 (viii) 8-14).

Para compostos da fórmula XII em que W representa ~ C(O)~, a reação de um composto da fórmula XIII,



5

ou o haleto de acila correspondente (cloreto de acila, por exemplo), ou seu derivado, em que D₁ a D₅ são conforme já definido acima, com a tiocianato (um tiocianato de metal alcalino, tal como o tiocianato de potássio, por exemplo), 10 em condições de reação conhecidas pelos versados na técnica, na presença de um solvente adequado (tal como acetona, por exemplo), conforme descrito em Cho e cols., *J. Heterocyclic Chem.* 1991, 28, 1645-1649).

Os compostos das fórmulas III, IV, V, VI, VII, VIII, X 15 e XIII ou são disponíveis no comércio, são conhecidos na literatura, ou podem ser obtidos ou por analogia aos processos descritos no presente documento (ou processos descritos em referências contidas no presente documento), ou por procedimentos sintéticos convencionais, de acordo 20 com técnicas padrão, a partir de materiais de partida disponíveis usando-se reagentes e condições de reação

adequadas.

Os substituintes, tais como R^2 , R^3 e R^4 em compostos finais da fórmula I (ou seus precursores e outros intermediários relevantes) podem ser modificados uma ou 5 mais vezes, depois ou durante os processos descritos acima por meio de métodos que são bem conhecidos dos versados na técnica. Exemplos de tais métodos incluem substituições, reduções (por exemplo, reduções da ligação carbonila na presença de agentes redutores adequados, e se for 10 necessário, quimiosseletivos, agentes redutores tais como LiBH_4 ou NaBH_4), oxidações, alquilações, acilações, hidrólises, esterificações, e eterificações. Os grupos precursores podem ser alterados para tal grupo diferente, ou para os grupos definidos na fórmula I, a qualquer 15 momento durante a sequência de reações.

Os compostos da fórmula I podem ser isolados das suas misturas de reação usando-se técnicas convencionais.

Será observado pelos versados na técnica que, nos processos descritos acima e abaixo, os grupos funcionais de 20 compostos intermediários podem precisar ser protegidos por grupos protetores.

A proteção e a desproteção dos grupos funcionais pode ocorrer, ou antes, ou depois de uma reação nos esquemas citados acima.

Os grupos protetores podem ser removidos de acordo com técnicas que são conhecidas dos versados na técnica e conforme será descrito abaixo. Os compostos/intermediários protegidos, por exemplo, descritos no presente documento 5 podem ser convertidos quimicamente em compostos não protegidos utilizando-se técnicas padrão de desproteção.

O tipo de reações químicas envolvidas determinará a necessidade, e o tipo de grupos protetores assim como a sequênciaria para se obter a síntese.

10 O uso de grupos protetores é descrito em detalhes em "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), e "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a edição, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

15 Conforme usado no presente documento, o termo "grupos funcionais" significa, no caso de grupos funcionais não protegidos, hidróxi-, tiolo-, função amino, ácido carboxílico e, no caso de grupos funcionais protegidos, alcóxi inferior, N-, O-, S-acetila, éster de ácido 20 carboxílico.

Usos Médicos e Farmacêuticos

Os compostos da fórmula I são indicados como produtos farmacêuticos. De acordo com outra modalidade da invenção é proposto um composto da fórmula I ou um sal ou solvato

aceitável farmaceuticamente ou um derivado funcional farmaceuticamente do mesmo, para uso como um produto farmacêutico.

Vantajosamente, os compostos da fórmula I podem ser 5 agonistas de AMPK, isto é, eles podem ativar AMPK. Por "ativar AMPK", queremos dizer que o nível de estado estável (*steady state*) de fosforilação da porção Thr-172 da subunidade AMPK- α é aumentado em comparação com o nível de estado estável de fosforilação na ausência do agonista. 10 Alternativamente, ou em adição, queremos dizer que há um nível mais elevado de estado estável de fosforilação de qualquer outra proteína a jusante de AMPK, tal como de acetil-CoA carboxilase (ACC).

Como os compostos da fórmula I podem ser ativadores de 15 AMPK, ele pode, portanto ser úteis no tratamento de doenças tais como as descritas no presente documento, especialmente de câncer.

Os compostos da fórmula I podem reduzir a taxa de proliferação celular quando testados em um ensaio usando 20 uma linhagem de células cancerosas humanas da mama (MDA-MB-231, por exemplo). Os compostos podem assim possuir um efeito inibidor benéfico sobre a capacidade de tumores deste tipo e de cânceres em geral de sobreviver. Os compostos da fórmula I podem também reduzir a taxa de

proliferação celular quando testados em outras linhagens de células cancerosas (qualquer linhagem mutante p53 ou linhagem de células nulas para p53) tais como, mas sem limitação, MCF-7, PC-3, Jurkat, SK-OV-3, HL60, MV4-11, HT-5 29, K562, MDA-MB-231, HCT116wt, A-549, DU-145, LOVO, HCT-116 e PANC-1, independentemente do status de p53.

Os compostos da fórmula I são, portanto, indicados para a inibição de proliferação celular. Os compostos da fórmula I são, portanto, indicados para uso no tratamento 10 de câncer.

De acordo com outra modalidade da invenção, é proposto o uso de um composto da fórmula I ou de um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou de um derivado funcional farmaceuticamente do mesmo para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer. 15

Os compostos de fórmula I podem ser úteis no tratamento tanto de cânceres primários como dos metastáticos.

O termo "câncer" será compreendido pelos versados na 20 técnica como incluindo uma ou mais doenças na classe de transtornos que é caracterizado pela divisão descontrolada de células e a capacidade destas células de invadir outros tecidos, ou por crescimento direto para dentro do tecido adjacente por invasão, proliferação ou por implantação em

sítios distantes por metástase.

Em uma modalidade preferida, os compostos da fórmula I são capazes de inibir a proliferação das células cancerosas. "Proliferação" inclui no presente documento um aumento no número e/ou no tamanho das células cancerosas.

Alternativamente, ou de preferência em adição, os compostos de fórmula I são capazes de inibir a metástase de células cancerosas.

"Metástase" significa no presente documento, o movimento de migração (caráter invasivo, por exemplo) de células cancerosas de um sítio de tumor primário no corpo de um paciente para uma ou mais outras áreas dentro do corpo do paciente (onde as células podem, então, formar tumores secundários). Assim, em uma modalidade, a invenção propõe compostos e métodos para a inibição, total ou parcialmente, da formação de tumores secundários em um paciente com câncer. Os versados na técnica observarão que o efeito de um composto da fórmula I sobre a "metástase" é distinto de qualquer efeito que tal composto possa ter ou não sobre a proliferação das células cancerosas.

É vantajoso que os compostos da fórmula I possam ser capazes de inibir a proliferação e/ou a metástase de células cancerosas seletivamente.

"Seletivamente" no presente documento significa que o

produto de combinação inibe a proliferação e/ou a metástase de células cancerosas em maior extensão do que ele modula a função (proliferação, por exemplo) de células não cancerosas. Preferivelmente, o composto inibe a 5 proliferação e/ou a metástase de células cancerosas somente.

Os compostos da fórmula I podem ser adequados para uso no tratamento de qualquer tipo de câncer incluindo todos os tumores (não sólidos e, de preferência, tumores sólidos, 10 tais como carcinoma, adenoma, adenocarcinoma, câncer do sangue, independentemente do órgão). As células cancerosas podem ser selecionadas, por exemplo, do grupo que consiste em células cancerosas da mama, do duto biliar, do cérebro, cólon, estômago, órgãos reprodutivos, tireóide, sistema 15 hematopoiético, pulmão e vias aéreas, pele, vesícula biliar, fígado, nasofaringe, células nervosas, rim, próstata, glândulas linfáticas e trato gastrintestinal. É preferível que o câncer seja selecionado do grupo de câncer do cólon (inclusive adenomas colorretais), câncer da mama 20 (câncer da mama pós-menopausal, por exemplo), câncer endometrial, cânceres do sistema hematopoiético (leucemia, linfoma, por exemplo, etc.), câncer da tireóide, câncer do rim, adenocarcinoma esofágiano, câncer ovariano, câncer da próstata, câncer pancreático, câncer da vesícula biliar,

câncer do fígado, câncer cervical. Preferivelmente, o câncer é selecionado do grupo de cólon, próstata e especialmente, câncer da mama. No caso em que o câncer é um tumor não sólido, ele é, de preferência, um tumor hematopoiético, tal como uma leucemia (tal como Leucemia Mielógena Aguda (AML), Leucemia Mielógena Crônica (CML), Leucemia Linfocítica Aguda (ALL), Leucemia Linfocítica Crônica (CLL)).

É preferível que as células cancerosas sejam células de câncer da mama.

De acordo com outra modalidade da invenção, é proposto um método de tratamento de câncer, compreendendo este método a administração de uma quantidade efetiva de um composto da fórmula I, ou de um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou de um derivado funcional farmaceuticamente do mesmo a um paciente que tenha necessidade de tal tratamento.

Os compostos da fórmula I podem também ser usados no tratamento de um transtorno ou condição melhorada por uma ativação de AMPK.

Os compostos da fórmula I podem ser adequados para uso no tratamento de efeitos secundários causados por câncer (caquexia, por exemplo).

De acordo com outra modalidade da invenção, é proposto

o uso de um composto da fórmula I, ou de um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou de um derivado funcional farmaceuticamente do mesmo, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um transtorno ou condição 5 melhorada pela ativação de AMPK.

Os termos "transtorno ou condição melhorada pela ativação de AMPK" serão compreendidos pelos versados na técnica para incluir, além de câncer, diabetes, hiperinsulinemia e condições associadas, uma condição/transtorno em que a fibrose representa um papel, disfunção sexual, osteoporose e doenças neurodegenerativas. 10

Os compostos da fórmula I podem assim também ser indicados para uso no tratamento de um transtorno ou de uma condição causada por hiperinsulinemia, ou associada com 15 ela, ou para a qual ela contribua.

Os termos "transtorno ou condição causada por hiperinsulinemia, ou associada com ela, ou para a qual ela contribua" ou "tratamento de hiperinsulinemia ou uma condição associada" serão compreendidos pelos versados na 20 técnica como incluindo hiperinsulinemia e condições associadas, tais como diabetes do tipo 2, intolerância de glicose, resistência a insulina, síndrome metabólica, dislipidemia, hiperinsulinismo na infância, hipercolesterolemia, pressão arterial elevada, obesidade,

condições de fígado gorduroso, nefropatia diabética, neuropatia diabética, retinopatia diabética, doença cardiovascular aterosclerose, condições cérebro-vasculares tais como acidente vascular, lúpus eritematoso sistêmico, 5 doenças neurodegenerativas tais como a doença de Alzheimer e síndrome de ovários policísticos. Outros estados mórbidos incluem doença renal progressiva tal como insuficiência renal crônica. Os transtornos preferidos incluem hiperinsulinemia e, especialmente, diabetes do tipo 2.

10 Determinados compostos da fórmula I podem também ter a vantagem adicional de apresentarem uma atividade agonista parcial e podem, portanto, ser úteis em condições, tais como o diabetes do tipo 2 tardio, em que é necessária a estimulação da produção de insulina. Por "atividade agonista" incluímos agonistas de atuação direta e indireta.

15

De acordo com outra modalidade da invenção, é proposto um método de tratamento de um transtorno ou condição melhorada pela ativação de AMPK, método este que compreende a administração de uma quantidade efetiva de um composto da 20 fórmula I, ou de um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, ou de um derivado farmaceuticamente funcional do mesmo a um paciente que tenha necessidade de tal tratamento. Uma quantidade efetiva pode ser determinada por um clínico e será determinada para um paciente específico

por avaliação dos parâmetros clínicos do paciente, incluindo, mas sem limitação, o estágio da doença, idade, gênero e histologia.

Os compostos da fórmula I podem, assim, também ser utilizados no tratamento de uma condição/transtorno em que a fibrose representa um papel. Os compostos da fórmula I podem também ser úteis no tratamento de disfunção sexual (no tratamento de disfunção erétil, por exemplo).

Uma condição/transtorno em que a fibrose representa um papel inclui (mas sem limitação) cicatrização, quelóides, escleroderma, fibrose pulmonar (incluindo fibrose pulmonar idiopática), fibrose sistêmica nefrogênica e fibrose cardiovascular (incluindo fibrose endomiocardiana), esclerose sistêmica, cirrose do fígado, degeneração macular do olho, retinopatia retinal e vítreo, doença de Crohn/do intestino inflamatório, formação de tecido cicatricial pós-cirúrgica, fibrose induzida por radiação e drogas quimioterapêuticos e fibrose cardiovascular.

Os compostos da fórmula I podem assim também ser usados no tratamento de osteoporose.

Os compostos da fórmula I podem assim também ser usados no tratamento de inflamação.

Os compostos da fórmula I podem assim também ser usados no tratamento de disfunção sexual.

Os compostos da fórmula I podem assim também ser usados no tratamento de insuficiência cardíaca.

Os compostos da fórmula I podem, assim, também ser usados no tratamento de doenças neurodegenerativas (doença 5 de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington, por exemplo, esclerose lateral amiotrófica, transtornos de poliglutamina, tais como atrofia muscular espinhal e bulbar (SBMA), atrofia dentatorubral e palidoluisiana (DRPLA) e uma série de ataxias espinho-cerebelares (SCA)).

10 Para se evitar qualquer dúvida, dentro do contexto da presente invenção, os termos "tratamento", "terapia" e "método terapêutico" incluem o tratamento terapêutico ou paliativo de pacientes que tenham necessidade dele, assim como o tratamento profilático e/ou diagnóstico de pacientes 15 que sejam suscetíveis aos estados mórbidos relevantes.

"Pacientes" incluem pacientes mamíferos (inclusive seres humanos).

O termo "quantidade efetiva" se refere a uma quantidade de um composto que confere um efeito terapêutico 20 ao paciente tratado (suficiente para o tratamento ou a prevenção da doença, por exemplo). O efeito pode ser objetivo (isto é, mensurável por algum teste ou marcador) ou subjetivo (isto é, o paciente dá uma indicação ou sensação de um efeito).

De acordo com a invenção, os compostos da fórmula I podem ser administrados isoladamente, mas são, de preferência, administrados, por via oral, intravenosa, intramuscular, cutânea, subcutânea, transmucosal 5 (sublingual ou bucal, por exemplo), retal, transdermal, nasal, pulmonar (traqueal ou bronquial, por exemplo), tópica, por qualquer outra via parenteral, na forma de uma preparação farmacêutica que compreende o composto em uma forma de dosagem aceitável do ponto de vista farmacêutico.

10 Os modos preferidos de administração incluem a administração oral, intravenoso, cutâneo ou subcutâneo, nasal, intramuscular ou intraperitoneal.

Os compostos da fórmula I geralmente serão administrados em forma de formulação farmacêutica em 15 mistura com um adjuvante, diluente ou veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico, que pode ser selecionado criteriosamente no tocante à via de administração pretendida e prática farmacêutica padrão. Tais veículos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico podem ser inertes 20 quimicamente em relação aos compostos ativos e não podem ter nenhum efeito secundário nocivo ou toxicidade nas condições de uso. As formulações farmacêuticas adequadas podem ser encontradas, por exemplo, em Remington *The Science and Practice of Pharmacy*, 19a. ed., Mack Printing

Company, Easton, Pennsilvania (1995). Para a administração parenteral, pode ser empregada uma solução aquosa aceitável do ponto de vista parenteral, que seja isenta de pirógenos e que tenha o pH, a isotonicidade e a estabilidade necessários. As soluções adequadas serão bem conhecidas dos versados na técnica, sendo numerosos métodos descritos na literatura. Uma resenha sucinta dos métodos de administração de drogas pode também ser encontrado, por exemplo, em Langer, *Science* 249, 1527 (1990).

10 Caso contrário, a preparação de formulações adequadas pode ser obtida de modo não inventivo pelos versados na técnica utilizando técnicas rotineiras e/ou de acordo com prática farmacêutica padrão e/ou aceita.

Outro aspecto da presente invenção inclui uma
15 composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula I, ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, ou de um derivado farmaceuticamente funcional do mesmo, em combinação com um excipiente aceitável do ponto de vista
20 farmacêutico, tal como um adjuvante, diluente ou veículo.

A quantidade do composto da fórmula I na formulação dependerá da gravidade da condição e do paciente a ser tratado, assim como do(s) composto (s) que é, são empregados, mas pode ser determinado não de acordo com a

presente invenção pelos versados na técnica.

Dependendo do transtorno, e do paciente, assim como da via de administração, os compostos da fórmula I podem ser administrados em doses variáveis efetivas do ponto de vista terapêutico a um paciente que tenha necessidade deles.

No entanto, a dose administrada a um mamífero, especialmente a um ser humano, dentro do contexto da presente invenção deve ser suficiente para produzir uma resposta terapêutica no mamífero dentro de uma janela de tempo razoável. Os versados na técnica observarão que a seleção da dose e composição exata e o regime de fornecimento mais adequado também serão influenciados dentre outros, pelas propriedades farmacológicas da formulação, pela natureza e gravidade da condição que estiver sendo tratada e pelas condições físicas e acuidade mental do paciente, assim como pela potência do composto específico, pela idade, condições, peso corporal, sexo e resposta do paciente a ser tratado e pelo estágio/gravidade da doença.

A administração pode ser contínua ou intermitente (por injecção de bolus, por exemplo). A dosagem pode também ser determinada por escolha do momento e a frequência de administração, no caso de administração oral ou parenteral, a dosagem pode variar de aproximadamente 0,01 mg a

aproximadamente 1000 mg por dia de um composto da fórmula I (ou se for empregado, uma quantidade correspondente de um sal ou prodroga do mesmo farmaceuticamente aceitável).

Qualquer que seja o caso, o clínico ou outros versados na técnica serão capazes de determinar rotineiramente a dosagem real que será a mais adequada para um paciente individual. As dosagens mencionadas acima são exemplares do caso médio; pode, naturalmente, haver casos individuais em que são aconselháveis faixas mais elevadas ou mais baixas de dosagem, e tais faixas incidem no âmbito da presente invenção.

Os compostos da fórmula I podem ser usados ou administrados em combinação com uma ou mais drogas adicionais no tratamento de câncer, em terapia de combinação.

De acordo com outra modalidade da invenção, é proposto um produto de combinação:

(A) um composto da fórmula I; e

(B) outro agente terapêutico útil no tratamento de

câncer,

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

Outros agentes terapêuticos úteis no tratamento de

câncer incluem terapia padrão de câncer, tais como terapia citostática, de irradiação e fotodinâmica, dentre outras conhecidas dos clínicos.

É preferível que o outro agente terapêutico seja um citostático (tal como um taxano (docetaxel, por exemplo, e, especialmente, paclitaxel), ou de preferência uma platina (por exemplo, cisplatina e carboplatina), ou uma antraciclina (doxorubicina, por exemplo)) ou um inibidor de angiogênese, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou derivado funcional farmaceuticamente do mesmo de qualquer um deles. No entanto o outro agente terapêutico também pode ser selecionado de:

(i) tamoxifeno, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou derivado funcional farmaceuticamente do mesmo;

15 (ii) um inibidor de aromatase (isto é, um composto que bloqueia a produção de estrógeno contra andrógenos adrenais por meio da via de aromatase nos tecidos periféricos), ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou derivado funcional farmaceuticamente do mesmo Os AIs preferidos incluem anastrozol, letrozol e exemastano;

(iii) trastuzumab (Herceptin), ou um outro anticorpo que seja útil no tratamento de câncer, tal como bevacizumab, cetuximab ou panitumumab;

(iv) um inibidor de tirosina quinase (isto é, um

composto que bloqueia (ou é capaz de bloquear) até um grau mensurável, a auto fosforilação de resíduos de tirosina, impedindo assim a ativação dos vias de sinalização intracelular nas células tumorais), ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou derivado funcional farmaceuticamente do mesmo. Os TKIs preferidos incluem inibidores da família do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), e/ou da família de HER de TKs, tais como do HER-1/Fator de Crescimento Epidermal Humano (EGFR; erbB1), HER3 (erbB3), HER4 (erbB4) e, mais especificamente, HER2 (erbB2). Os TKIs preferidos, portanto, incluem imatinib, gefitinib, erlotinib, canertinib, sunitinib, zactima, vatalanib, sorafenib, leflunomida e, especialmente, lapatinib;

15 (v) uma glitazona, tal como troglitazona, pioglitazona e rosiglitazona, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou derivado funcional farmaceuticamente do mesmo;

(vi) a biguanida tal como fenformina, buformina, ou, sendo mais preferível, metformina, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou derivado funcional farmaceuticamente do mesmo;

(vii) uma estatina, tal como fluvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, atorvastatina e, especialmente, lovastatina, ou um sal ou solvato

farmaceuticamente aceitável ou derivado funcional farmaceuticamente do mesmo;

(viii) um inibidor da atividade do alvo mamífero de rapamicina (mTOR), tal como rapamicina, ou um sal ou 5 solvato farmaceuticamente aceitável ou derivado funcional farmaceuticamente do mesmo;

(ix) uma oligomicina, tal como a oligomicina A, oligomicina B, oligomicina C, oligomicina D (rutamicina A), oligomicina E, oligomicina F, rutamicina B, 44-homooligomicina A e 44-homooligomicina B, ou um sal ou 10 solvato farmaceuticamente aceitável ou derivado funcional farmaceuticamente do mesmo;

(x) AICAR (ribonucleotídeo de aminoimidazol carboxamida), ou um sal ou solvato farmaceuticamente 15 aceitável ou derivado funcional farmaceuticamente do mesmo;

(xi) um agonista de receptores ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR) (que também incluem tiazolidinedionas), ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou derivado funcional farmaceuticamente do mesmo;

20 (xii) A-769662, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou derivado funcional farmaceuticamente do mesmo;

(xiii) D942 (ácido 5-(3-(4-(2-(4-fluorfenil)etóxi)-fenil)propil)furan-2-carboxílico), ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou derivado funcional

farmaceuticamente do mesmo;

(xiv) AM251 (um antagonista de receptor de CB₁), ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou derivado funcional farmaceuticamente do mesmo;

5 (xv) um ativador de SIRT1, tal como resveratrol e SRT-1720 (N-[2-[3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il]fenil]quinoxalino-2-carboxamida), ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou derivado funcional farmaceuticamente do mesmo; e/ou

10 (xvi) salidrosídeo, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou derivado funcional farmaceuticamente do mesmo.

"Agonistas" incluem de acordo com a presente invenção agonistas de atuação direta ou indireta.

15 Foi sugerido recentemente na literatura (veja, por exemplo, *Mol. Cancer Ther.*, 5, 430 (2006), *Cancer Res.*, 66, 10269 (2006) e *Int. J. Cancer*, 118, 773 (2006)) que as classes (v) a (vii) de compostos mencionadas acima podem ser usadas no tratamento de câncer, conforme descrito no

20 presente documento.

Quando o outro agente terapêutico consta (especialmente) na categoria (i) ou (ii) acima, os produtos de combinação de acordo com modalidades da presente invenção são especialmente úteis no tratamento de cânceres

positivos para ER e/ou para cânceres da mama em estágio inicial, como terapia adjuvante, por exemplo, (isto, reduzindo o risco da volta do câncer depois da cirurgia), em terapia neo-adjuvante (antes da cirurgia, para fazer 5 encolher um câncer de mama volumoso, de modo que seja possível uma tumorectomia), no controle de cânceres da mama que tenham voltado depois do tratamento inicial ou no controle de cânceres da mama que não puderam ser removidos quando foram diagnosticados. Tais produtos de combinação de 10 acordo com modalidades da invenção são também especialmente úteis no tratamento de pacientes que correm um alto risco de desenvolver um câncer da mama.

Quando o outro agente terapêutico consta (especialmente) na categoria (iii) ou (iv) acima, os 15 produtos de combinação de acordo com modalidades da invenção são especialmente úteis no tratamento de cânceres positivos para HER2.

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou derivado funcional farmaceuticamente do mesmo de qualquer 20 um dos compostos relacionados em qualquer uma das categorias (i), (ii) e (iv) a (xvi) acima são descritos conforme acima. Mais especificamente, quando o outro agente terapêutico for tamoxifeno, os sais aceitáveis farmaceuticamente preferidos incluem os do ácido cítrico,

quando o outro agente terapêutico for imatinib, os sais aceitáveis farmaceuticamente preferidos incluem sais mesilato e quando o outro agente terapêutico for sunitinib, os sais aceitáveis farmaceuticamente preferidos incluem
5 sais maleato.

Os produtos de combinação conforme descritos no presente documento são propostos para a administração do composto da fórmula I em conjunto com o outro agente terapêutico, e podem, assim, ser apresentados ou como
10 formulações separadas, em que pelo menos uma dessas formulações compreende o composto da fórmula I, e pelo menos uma compreende o outro agente terapêutico, ou podem ser apresentadas (isto é, formuladas) em forma de uma preparação combinada (isto é, apresentadas em forma de uma
15 única formulação incluindo o composto da fórmula I e o outro agente terapêutico).

Portanto é ainda proposto:

(1) formulações farmacêuticas que incluem um composto da fórmula I; outro agente terapêutico útil no tratamento
20 de câncer, e um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável; e

(2) kits de partes que compreendem os seguintes componentes:

(a) uma formulação farmacêutica que inclui um

composto da fórmula I em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável; e

(b) uma formulação farmacêutica que inclui um outro agente terapêutico útil no tratamento de câncer, em mistura 5 com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável,

sendo cada um destes componentes (a) e (b) proposto em uma forma que é adequada para a administração em conjunto com o outro.

10 Os componentes (a) e (b) dos kits de partes descritos no presente documento podem ser administrados simultaneamente ou em sequência.

De acordo com outra modalidade da invenção, é proposto um método para a preparação de um kit de partes, conforme definido acima, compreendendo este método a colocação do componente (a), conforme definido acima, em associação com um componente (b), conforme definido acima, tornando assim os dois componentes adequados para serem administrados em conjunto um com o outro.

20 Colocar os dois componentes "em associação" um com o outro inclui o fato de que os componentes (a) e (b) do kit de partes podem ser:

(i) apresentados em forma de formulações separadas (isto é, independentemente um do outro), que são

subsequentemente colocados em associação para uso em conjunto um com o outro em terapia de combinação; ou

5 (ii) acondicionados e apresentados juntos em forma de componentes separados de uma "embalagem de combinação" para uso em conjunto um com outro na terapia de combinação.

Assim, ainda é proposto um kit de partes que compreende:

(I) um dos componentes (a) e (b), conforme definidos no presente documento; juntamente com

10 (II) instruções para uso daquele componente em conjunto com o outro dos dois componentes.

Os kits de partes descritos no presente documento podem compreender mais de uma formulação incluindo uma quantidade/dose adequada do composto da fórmula I e/ou mais 15 de uma formulação que inclui uma quantidade/dose adequada do outro agente terapêutico, para proporcionar a dosagem de repetição. Se estiver presente mais de uma formulação (compreendendo ou um ou o outro composto ativo) tais formulações podem ser iguais ou podem ser diferentes em 20 termos da dose de um ou do outro composto, da(s) composição(ões) química(s) e/ou da(s) forma(s) física(s).

No tocante aos kits de partes, conforme foi descrito no presente documento, "administração em conjunto com" inclui o fato de que as formulações respectivas que

compreendem o composto da fórmula I e o outro agente terapêutico são administradas em sequência, separadamente e/ou simultaneamente, no decorrer do tratamento da condição relevante.

5 Portanto, no tocante ao produto de combinação de acordo com modalidades da invenção, o termo "administração em conjunto com" inclui o fato de que os dois componentes do produto de combinação (composto da fórmula I e o outro agente terapêutico) são administrados (opcionalmente repetidamente), ou em conjunto, ou a uma distância suficientemente próxima no tempo para permitir um efeito benéfico para o paciente que é maior, com o decorrer do tratamento da condição relevante, do que se a formulação que comprehende o composto da fórmula I, ou uma formulação 15 que comprehende o outro agente terapêutico, fosse administrada (opcionalmente repetidamente) sozinha, na ausência do outro componente, no decorrer do mesmo curso de tratamento. A determinação de que a combinação proporciona um efeito benéfico maior no tocante ao tratamento, e no 20 decorrer do tratamento de uma condição específica dependerá da condição a ser tratada ou prevenida, mas pode ser feita rotineiramente pelos versados na técnica.

Além disso, dentro do contexto de um kit de partes, de acordo com modalidades da invenção, o termo "em conjunto

com" inclui o fato de uma ou a outra das duas formulações pode ser administrada (opcionalmente repetidamente) antes, depois ou simultaneamente com a administração do outro componente. Quando usados dentro deste contexto, os termos 5 "administradas simultaneamente" e "administradas ao mesmo tempo" incluem o fato de que as doses individuais do composto da fórmula I e o outro agente terapêutico são administrados dentro de uma distância de 48 horas (dentro de 24 horas, por exemplo) entre si.

10 Os compostos/combinações/métodos/usos descritos no presente documento podem ter a vantagem de que, no tratamento das condições descritas no presente documento, eles podem ser mais convenientes para o clínico e/ou o paciente, ser mais eficazes, ser menos tóxicos, apresentar 15 uma maior seletividade, ter uma faixa mais ampla de atividade, ser mais potentes, produzir um número menor de efeitos secundários ou podem ter outras propriedades farmacológicas úteis quando comparados a compostos, combinações, métodos (tratamentos) ou usos análogos 20 conhecidos na técnica anterior para uso no tratamento dessas condições ou outras, em comparação com os compostos divulgados nos pedidos de patentes internacionais WO 2007/010273 e WO 2007/010281.

Outras tais vantagens podem se originar dos compostos

da fórmula I que são ativadores de AMPK (especialmente nos casos em que os compostos descritos no presente documento possam ter uma melhor seletividade, produzir um número menor de efeitos secundários, por exemplo, tais como 5 efeitos secundários gastrintestinais, por exemplo).

Exemplos não limitantes preferidos que incorporam determinados aspectos da invenção serão agora descritos, fazendo referência às seguintes figuras:

A Figura 1, que apresenta o efeito do composto do 10 Exemplo 1 ou do composto do Exemplo 2c sobre a fosforilação de AMPK. Depois de se deixar em inanição as células PC3 em meio isento de soro durante 24 h, 0,3, 0,6, 1,2 e 2,5 µM do composto do Exemplo 1 ou do composto do Exemplo 2c foram acrescentados e incubou-se durante outras 4 h. A Figura 15 mostra imunoblots representativos da fosforilação de AMPK pelo composto do Exemplo 1 ou do composto do Exemplo 2c. O composto do Exemplo 1 e o composto do Exemplo 2c estimulam a fosforilação de AMPK em PC3 células.

A Figura 2, que mostra o efeito de compostos 20 selecionados dos exemplos sobre a fosforilação de AMPK em comparação com os níveis totais de AMPK, e sobre a fosforilação de acetil co-enzima A (acetil-CoA) carboxilase (um substrato de AMPK). Depois de se deixar as células PC3 em inanição em meio isento de soro durante 16 horas, 1 e 5

μM dos compostos selecionados foram acrescentados e incubou-se durante outras 4 horas. A Figura apresenta imunoblots representativos do nível total de AMPK (Pan-AMPK) e o nível de fosforilação de AMPK e de acetil-CoA carboxilase pelos compostos selecionados dos exemplos. Os compostos selecionados dos exemplos estimulam a fosforilação de AMPK em células PC3 e induzem a fosforilação de acetil-CoA carboxilase.

A Figura 3, que mostra que o composto do Exemplo 1 e 10 2c pode reduzir a desfosforilação de AMPK mediada por PP2C- α 1. Os compostos foram testados no ensaio a concentrações de 2,5, 5 e 10 μM (conforme ilustrado na figura).

Exemplos

A invenção é ilustrada pelos exemplos abaixo, em que 15 podem ser empregadas as seguintes abreviaturas:

BrdU	5-bromo-2-desóxi-uridina
nBuLi	N-butil lítio
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ES	eletro pulverização
Et_2	éter dietílico
EtOAc	acetato de etila

gota a gota n-BuLi (a 2,5 M em hexano, 0,4 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min, sendo então acrescentado gota a gota isotiocianato de 3,4-diclorofenila (204 mg, 1 mmol) em THF seco (2 mL). A análise por HPLC depois de 5 min revelou uma reação completa no produto esperado. NaHCO₃ saturado (5 mL) e Et₂O (15 mL) foram acrescentados e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com Et₂O (2x15 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5 mL) e foram secas sobre MgSO₄. A concentração a vácuo resultou em 412 mg de um óleo amarelo. A purificação por cromatografia flash (sílica, EtOAc a 20-30% em n-hexano) resultou em 193 mg (46%) do produto puro de acordo com RMN ¹H.

EM: m/z: 422 (M+H); pureza (HPLC): 95,2%; RMN ¹H (500 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 13,34 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,54 - 7,65 (m, 4 H) 7,47 (s, 2 H) 5,82 (s, 2 H) 5,02 (br. s., 2 H)

(ii) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[[3-(trifluormetil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona

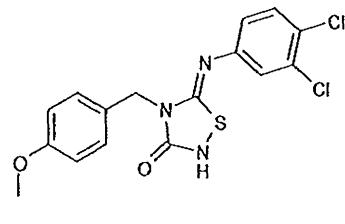
Bromo (16 mg em 0,5 mL de EtOH) foi acrescentado gota a gota a uma solução de 1-[(3,4-diclorofenil)carbamotioil]-1-[[3-(trifluormetil)fenil]metil]uréia (42 mg, 0,1 mmol) em 0,5 mL de EtOH a 0°C. A análise por HPLC-EM revelou uma conversão praticamente completa no produto depois de 30

minutos de agitação. A reação foi elaborada depois de 1,5 horas. Água (3 mL) foi acrescentada e a fase aquosa resultante foi extraída com Et₂O (3 x mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ e concentradas a vácuo resultando em 43,5 mg de material bruto (aproximadamente 90% de pureza). O material foi purificado por HPLC preparatória (condições básicas) coluna C18 Xterra Prep MS 5mm 19x50mm, fluxo 25 mL/min, 50mM pH 10 NH₄HCO₃/ACN, 5-97%ACN em 6 min, frações coletadas com base no sinal de UV (254nm) resultando em 21,7 mg de um produto (52%). Pureza por HPLC: 98,5%, EM: m/z: 420 (M+H), RMN ¹H (500 MHz, Clorofórmio-d) δ ppm 7,81 (s, 1 H) 7,70 (d, J=7,81 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=7,81 Hz, 1 H) 7,49 (t, J=7,69 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 7,06 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 6,79 (dd, J=8,55, 2,44 Hz, 1 H) 5,04 (s, 2 H).

Exemplo 2

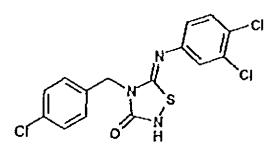
Os compostos abaixo foram preparados (compostos (c) e (e)), ou podem ser preparados usando-se procedimentos descritos na especificação acima.

a) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[(4-metoxifenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona



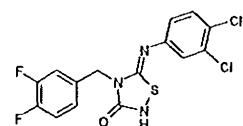
;

b) 4-[(4-clorofenil)metil]-5-(3,4-diclorofenil)imino-
1,2,4-tiadiazolidin-3-ona



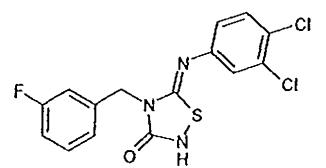
;

5 c) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[(3,4-difluorfenil)methyl]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona



RMN ^1H (500 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 7,48 (d, $J=8,55$ Hz,
10 1 H) 7,39 (ddd, $J=11,35, 7,81, 1,83$ Hz, 1 H) 7,22 - 7,31
(m, 2 H) 7,15 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H) 6,92 (dd, $J=8,55, 2,69$
Hz, 1 H) 4,97 (s, 2 H). ESI EM m/z=388 [M+H] $^+$;

d) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[(3-fluorfenil)methyl]-
1,2,4-tiadiazolidin-3-ona

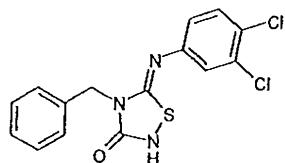


;

15

e) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[fenil)methyl]-1,2,4-

tiadiazolidin-3-ona



RMN ^1H (500 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 7,47 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,45 (d, $J=7,32$ Hz, 2 H) 7,35 (t, $J=7,32$ Hz, 2 H) 7,28 - 7,33 (m, 1 H) 7,14 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H) 6,92 (dd, $J=8,55,2,44$ Hz, 1 H) 5,01 (s, 2 H). ESI EM m/z=352 [M+H] $^+$;

f) 5-(3,4-dichlorophenyl)imino-4-fenethyl-1,2,4-triazolidin-3-one

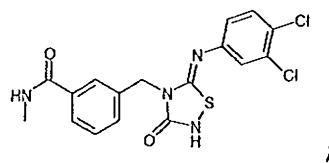
10 g) 4-[2-[(4-chlorophenyl)-metil-amino]etil]-5-(3,4-dichlorophenyl)imino-1,2,4-triazolidin-3-one

h) 4-[2-(4-chlorophenyl)sulfaniletil]-5-(3,4-dichlorophenyl)imino-1,2,4-triazolidin-3-one

15

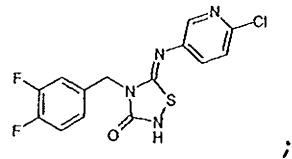
i) 3-[[(5-(3,4-dichlorophenyl)imino-3-oxo-1,2,4-

tiadiazolidin-4-il]metil]-N-metilbenzamida



j) 5-[(6-chloro-3-pyridyl)imino]-4-[(3,4-

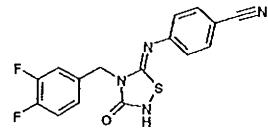
difluorophenyl)methyl]-1,2,4-triazolidin-3-one



5

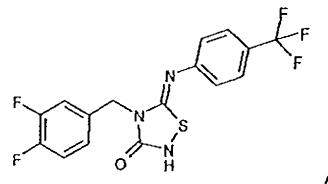
k) 4-[(4-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-3-oxo-1,2,4-

triazolidin-5-ilideno]amino]benzonitrila



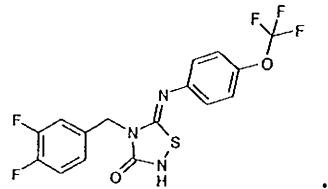
l) 4-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-5-[(4-

10 (trifluormetil)fenil]imino-1,2,4-triazolidin-3-one

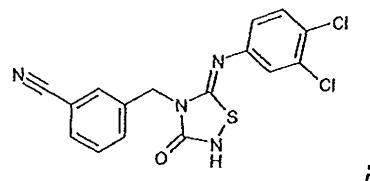


m) 4-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-5-[(4-

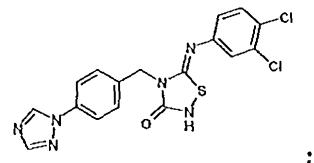
(trifluormetóxi)fenil]imino-1,2,4-triazolidin-3-one



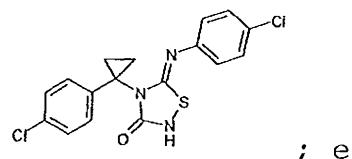
n) 3-[5-(3,4-diclorofenil)imino-3-oxo-1,2,4-
tiadiazolidin-4-il]metil]benzonitrila



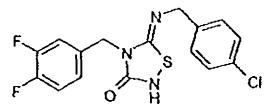
o) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[(4-(1,2,4-triazol-1-
5-il)fenil)methyl]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona



p) 4-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-5-(4-
clorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona

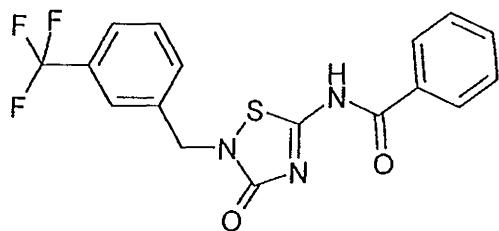


10 q) 5-[(4-clorofenil)metilimino]-4-[(3,4-
difluorfenil)methyl]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona



Exemplo 3

N-[3-oxo-2-[(3-(trifluormetil)fenil)methyl]-1,2,4-
15 tiadiazol-5-il]benzamida



(i) N-[3-(3-Trifluormetilbenzil)-ureidocarbotioil]-benzamida

(3-Trifluormetil-benzil)-uréia (218 mg; 1,0 mmol) e 5 163 mg (1,0 mmol) de isoftiocianato de benzoíla foram dissolvidos em acetona e a mistura foi aquecida em refluxo. Depois de 18 h de refluxo, HPLC-EM revelou uma conversão praticamente completa no produto esperado em uma reação muito limpa. Fez-se evaporar o solvente e o resíduo foi 10 dissolvido em EtOAc (40 mL). Lavou-se com HCl a 2M (5 mL), água (2x5 mL) e salmoura (5 mL), e a fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e concentrada a vácuo resultando em 347 mg de um sólido amarelo claro. HPLC-EM indica um grau de pureza de aproximadamente 90%.

15 Parte do material bruto foi usada na etapa seguinte sem outra purificação.

RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d4) δ ppm 7,95 (dd, J=8,30, 1,22 Hz, 2 H) 7,68 (d, J=0,98 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J=8,79, 7,57 Hz, 2 H) 7,59 (d, J=7,08 Hz, 1H) 7,51 ~ 7,57 (m, 3 H) 20 4,63 (s, 2 H).

(ii) N-[3-oxo-2-[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-

tiadiazol-5-il]benzamida

Bromo (17 mg em 0,5 mL de EtOH, 0,1 mmol) foi acrescentado gota a gota a uma solução de 40 mg (0,1 mmol) de N-[3-(3-trifluormetilbenzil)-ureidocarbotioil]-benzamida (da etapa (i) acima) em 3,5 mL EtOH à temperatura ambiente. HPLC-EM indicou uma reação completa depois de 15 min. O solvente foi removido a vácuo, resultando em 51 mg de um sólido cor de laranja. O sólido foi triturado com EtOAc resultando em 25 mg (63%) do produto puro em forma de um sólido esbranquiçado depois de secar.

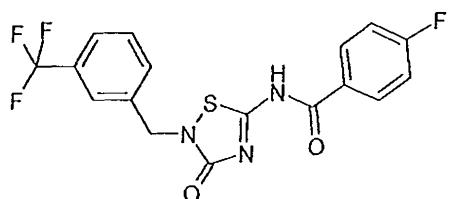
30 EM: [M+H]: 380,0, pureza HPLC: 99%.

RMN ^1H (500 MHz, Metanol-d4) δ ppm 8,11 (dd, $J=8,42,1,10$ Hz, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 3 H) 7,57 - 7,62 (m, 1 H) 7,55 (t, $J=7,69$ Hz, 2 H) 4,97 (s, 2 H).

15 Exemplo 4

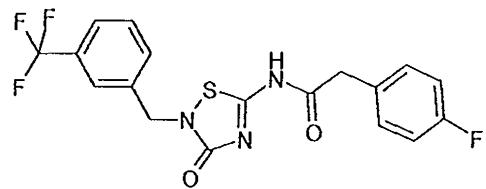
Os compostos a seguir foram preparados (compostos (a) a (f) e (j) a (r)) ou podem ser preparados usando-se os procedimentos descritos no relatório acima.

a) 4-flúor-N-[3-oxo-2-[(3-(trifluormetil)fenil)metil]-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida



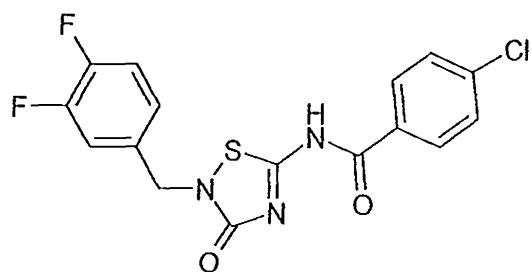
EM: [M+H]: 398,0, pureza HPLC: 100%, RMN ¹H (500 MHz,
Metanol-d₄) δ ppm: 8,19 (dd, J=8,79, 5,37 Hz, 2 H) 7,69 (s,
1 H) 7,62 ~ 7,67 (m, 2 H) 7,56 ~ 7,62 (m, 1 H) 7,26 (t,
J=8,79 Hz, 2 H) 4,94 (s, 2 H);

5 b) 2-(4-fluorfenil)-N-[3-oxo-2-[3~(trifluormetil)fenil]metil]-1,2,4-tiadiazol-5-il]acetamida



EM: [M+H]: 412, pureza HPLC: 100%, RMN ¹H (500 MHz,
Metanol-d₄) δ ppm 7,64 (s, 1 H) 7,60 ~ 7,63 (m, 1 H) 7,57 ~
10 7,60 (m, 1 H) 7,53 ~ 7,57 (m, 1 H) 7,31 (dd, J=8,55, 5,37
Hz, 2 H) 7,06 (t, J=8,79 Hz, 2 H) 4,95 (s, 2 H) 3,86 (s, 2
H);

c) 4-cloro-N-[2-[(3,4-difluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida

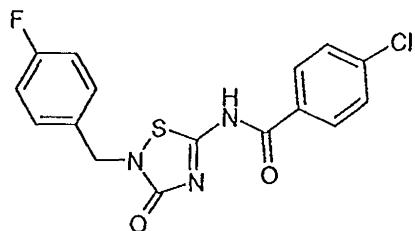


15

EM: [M+H]: 382,0, pureza HPLC: 100%, RMN ¹H (500 MHz,
DMSO-d₆) δ ppm 8,10 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 7,62 (d, J=8,30 Hz,
2 H) 7,38 ~ 7,49 (m, 2 H) 7,21 (ddd, J=6,23, 4,15, 2,08 Hz,

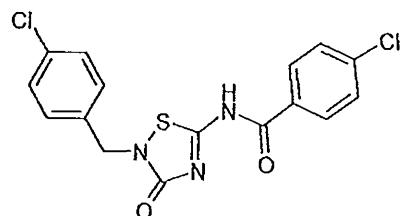
1 H) 4,78 (s, 2H)

d) 4-cloro-N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazol-5-il]benzamida



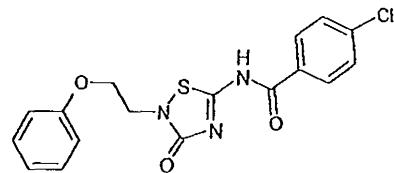
5 EM: [M+H]: 364,0, pureza HPLC: 100%, RMN ^1H (500 MHz,
DMSO-d₆) δ ppm 8,10 (d, J=8,55 Hz, 2 H) 7,62 (d, J=8,79 Hz,
2 H) 7,41 (dd, J=8,67, 5,49 Hz, 2 H) 7,21 (t, J=8,91 Hz, 2
H) 4,78 (s, 2 H);

e) 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
10 tiadiazol-5-il]benzamida

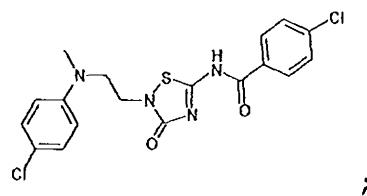


EM: [M+H]: 380,0, pureza HPLC: 100%, RMN ^1H (500 MHz,
DMSO-d⁶) δ ppm 8,10 (d, J=8,55 Hz, 2 H) 7,63 (d, J=8,55 Hz,
2 H) 7,44 (d, J=8,55 Hz, 2 H) 7,38 (d, J=8,55 Hz, 2 H) 4,79
15 (s, 2 H);

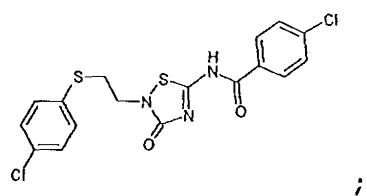
f) 4-cloro-N-[2-[2-(fenóxi)etil]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazol-5-il]benzamida



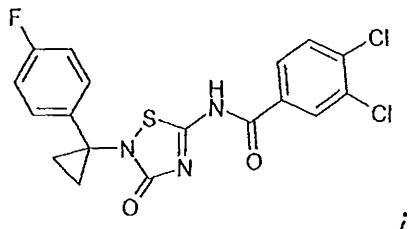
EM: [M+H]: 377,0, pureza HPLC: 100%, RMN ^1H (500 MHz,
 DMSO-d6) δ ppm 8,12 (d, $J=8,55$ Hz, 2 H) 7,63 (d, $J=8,79$ Hz,
 2 H) 7,30 (dd, $J=8,55, 7,32$ Hz, 2 H) 6,93 - 6,99 (m, 3 H)
 5 4,20 (t, $J=5,00$ Hz, 2 H) 3,97 (t, $J=5,01$ Hz, 2 H);
 g) 4-chloro-N-[2-[2-[(4-chlorophenyl)methyl]amino]ethyl]-
 3-oxo-1,2,4-triazol-5-yl]benzamida



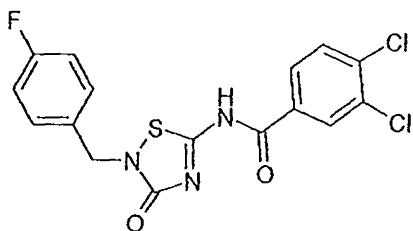
h) 4-chloro-N-[2-[2-(4-chlorophenyl)sulfanylethyl]-3-oxo-
 10 1,2,4-triazol-5-yl]benzamida



i) 3,4-dichloro-N-[2-[1-(4-fluorophenyl)cyclopropyl]-3-
 oxo-1,2,4-triazol-5-yl]benzamida

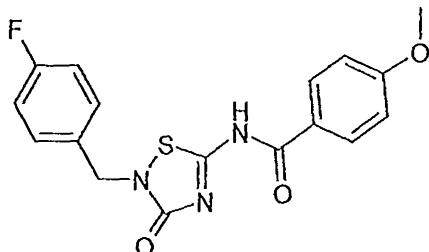


j) 3,4-dicloro-N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazol-5-il]benzamida



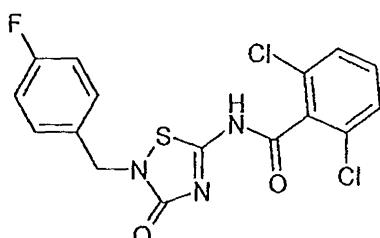
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,78 (s, 2 H) 7,18 -
5 7,24 (m, 2 H) 7,38 - 7,43 (m, 2 H) 7,83 (d, $J=8,30$ Hz, 1 H)
8,02 (dd, $J=8,55, 1,95$ Hz, 1 H) 8,24 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H);

k) N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-
il]-4-metoxi-benzamida



10 EM: [M+H]: 360, pureza HPLC: 95%;

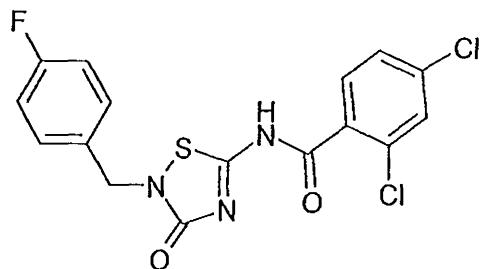
l) 2,6-dicloro-N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazol-5-il]benzamida



EM: [M+H]: 398, pureza HPLC: 95%;

15 m) 2,4-dicloro-N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-

tiadiazol-5-il]benzamida

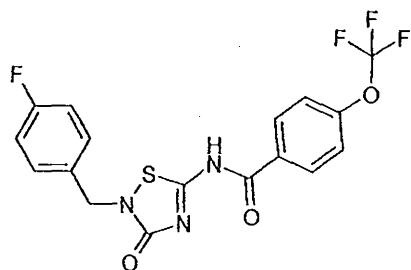


EM: [M+H]: 398, pureza HPLC: 98%

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,80 (s, 2 H) 7,19 -

5 7,24 (m, 2 H) 7,39 - 7,44 (m, 2 H) 7,60 (dd, $J=8,42$, 2,08 Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=1,71$ Hz, 1 H) 7,91 (br. s., 1 H) 13,71 (br. s., 1 H);

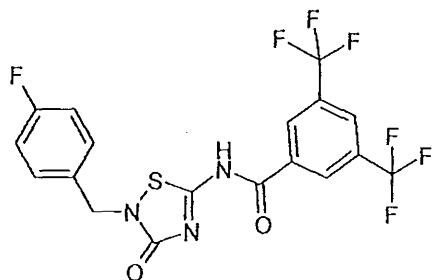
n) N-[2-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il]-4-(trifluormetóxi)-benzamida



10

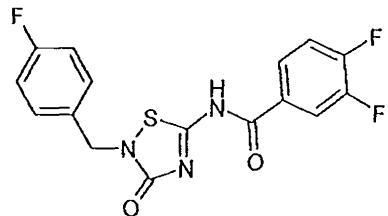
EM: [M+H]: 414, pureza HPLC: 100%;

o) N-[2-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il]-3,5-bis(trifluormetil)-benzamida



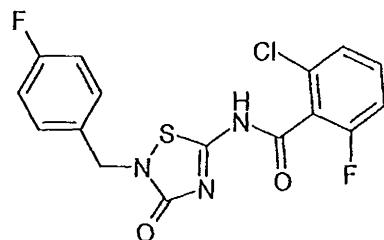
EM: [M+H]: 466, pureza HPLC: 95%;

p) 3,4-diflúor-N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazol-5-il]benzamida



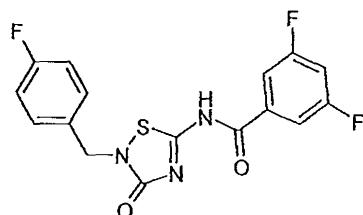
5 EM: [M+H]: 366, pureza HPLC: 100%;

q) 2-cloro-6-fluor-N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-
1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida



EM: [M+H]: 382, pureza HPLC: 100%; e

10 r) 3,5-diflúor-N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazol-5-il]benzamida



EM: [M+H]: 366, pureza HPLC: 95%.

Os compostos 4j-4r foram sintetizados a partir de um
15 composto da fórmula III por reação com compostos da fórmula
IV em que L₂ é cloro e W¹ é -C(O)- (cloreto de benzoíla

substituído).

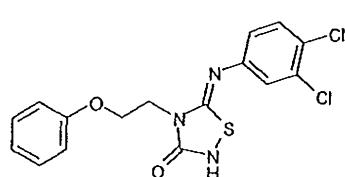
Os compostos 4j-4r foram sintetizados em forma de uma pequena biblioteca de compostos do seguinte modo:

5-Amino-2-(4-flúor-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona e 5 piridina foram misturados em 400 µL de acetonitrila. Foi acrescentado cloreto ácido em 100 µL de acetonitrila. As reações foram agitadas de um dia para o outro. 50 µL de KOH a 2 M foram acrescentados à hidrólise do biproduto di-substituído. Depois de 1 dia, as reações foram acidificadas 10 com 100 µL de TFA, diluídas até 2 mL com DMSO/metanol/água e purificadas com cromatografia de fase reversa (C8 ACE, 5 µm, 21x50 mm, fluxo 25 mL/min, gradiente: água + TFA a 0,1%/acetonitrila durante 6 minutos).

Exemplo 5

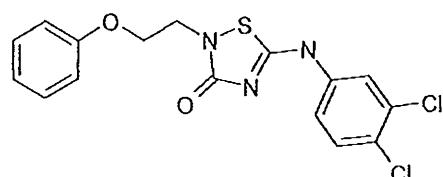
- 15 a) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-(2-fenoxietil)-1,2,4-
tiadiazolidin-3-ona; e

b) 5-(3,4-Dicloro-fenilamino)-2-(2-fenoxi-etyl)-
[1,2,4]tiadiazol-3-ona



20

5a



5b

(i) (2-Fenóxi-etyl)-uréia

2-Fenoxietilamina (137 mg, 1 mmol) e uréia (300 mg, 5

mmol) foram colocadas em um frasco de 2 mL de microondas. HCl concentrado (200 µL) e água (500 µL) foram acrescentados e a mistura foi aquecida a 150°C durante 30 min sob irradiação com microondas. Depois de se resfriar, o 5 frasco estava cheio de precipitado branco. O sólido foi coletado por filtração e foi lavado com diversas porções de água. Depois de ter secado em um dessecador a vácuo foram isolados 167 mg (93%) de produto em forma de um material cristalino branco. HPLC-EM revelou que o produto consistia 10 em uma mistura de 67% de produto e 33% de produto dialquilado. A purificação por cromatografia flash: (sílica, 4-5% MeOH em CH₂Cl₂) resultou em 79 mg (44%) do produto puro em forma de um sólido branco.

RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d4) δ ppm 7,28 (dd, J=8, 91, 15 7,20 Hz, 2 H) 6,90 ~6,99 (m, 3 H) 4,02 (t, J=5, 37 Hz, 2 H) 3,51 (t, J=5, 37 Hz, 2 H)

(ii) (a) 1-[(3,4-diclorofenil)carbamotioil]-1-(2-fenoxietil)uréia

(b) 1-[(3,4-diclorofenil)carbamotioil]-1-(2-fenoxietil)uréia

A uma solução de (2-fenoxietil)-uréia (79 mg, 0,44 mmol, da etapa (i) acima) em THF seco (2 mL) foi acrescentado gota a gota n-BuLi. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min, acrescentando-se então

o isotiocianato de 3,4-diclorofenila (89 mg, 044 mmol) em THF seco (2 mL)gota a gota. HPLC depois de 1,5 h revelou o desaparecimento praticamente completo do material de partida. Uma solução saturada de NaHCO₃ (5 mL) e EtOAc (20 mL) foram acrescentados e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com outros 20 mL de EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (5 mL), salmoura (5 mL) e foram secas sobre MgSO₄. A concentração a vácuo resultou em 158 mg de um óleo amarelo. HPLC-EM revelou dois produtos com o peso molecular esperado,
 10 m/z=384

A purificação por cromatografia flash (sílica, EtOAc a 30% em n-hexano) resultou nos produtos

a: 29 mg Tr=2,875 min (ACE, 10-97% CH₃CN em 3 min, 1
 15 mL/min): pureza 73%, m/z=384

b: 34 mg (Fr 11-16) Tr=2,908 min (ACE, 10-97% CH₃CN em 3 min, 1 mL/min): pureza 97%, m/z=384

Os dois produtos não foram mais caracterizados. Eles foram ciclizados em dois experimentos separados.

20 iii) (a) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-(2-fenoxietil)-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;

(b) 5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(2-fenoxietil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona

A ciclização dos compostos da etapa (ii) (a) e (ii) (b)

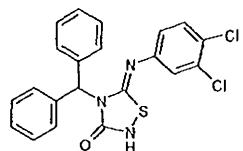
nos produtos foi conduzida de acordo com o processo apresentado no Exemplo 1 etapa (ii). A purificação com RP-HPLC resultou nos produtos desejados.

5 (a): EM: [M+H]: 385,0, pureza HPLC: 97%; RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,42 (d, $J=8,67$ Hz, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 2 H) 7,05 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H) 6,99 - 7,03 (m, 2 H) 6,92 (tt, $J=7,32, 1,04$ Hz, 1 H) 6,87 (dd, $J=8,67, 2,52$ Hz, 1 H) 4,10 - 4,16 (m, 2 H) 3,95 - 4,02 (m, 2 H)

5 (b)b: EM: [M+H] 385,0, pureza HPLC: 100%; RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,01 (s, 1 H) 8,05 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H) 7,44 (dd, $J=8,79, 2,44$ Hz, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 6,93 - 6,99 (m, 3 H) 4,17 (t, $J=4,88$ Hz, 2 H) 4,00 (t, $J=4,88$ Hz, 2 H).

Exemplo 6

15 4-Benzidril-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona



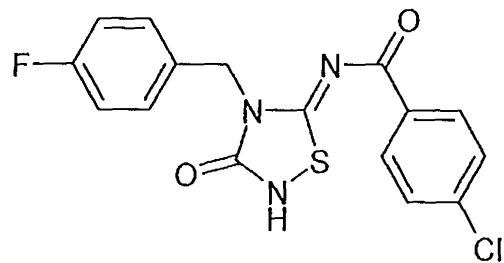
O composto abaixo foi formado usando-se os mesmos métodos descritos pelos exemplos 1 e 5 com os materiais de 20 parida adequados, exceto para a última etapa de ciclização em que foi usado como solvente EtOAc em vez de EtOH.

EM: m/z=428 [M+H] $^+$, pureza HPLC: 98% (ACE), 96%

(XTerra); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,95 (br. s., 1 H) 8,02 (br. s., 1 H) 7,61 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 7,38 - 7,45 (m, 5 H) 7,33 - 7,38 (m, 2 H) 7,22 (d, J=7,32 Hz, 4 H) 6,62 (s, 1 H).

5 Exemplo 7

a) 4-cloro-N-[4-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno]benzamida



(i) N-(carbamoylcarbamotioil)-4-cloro-benzamida

10 Isotiocianato de 4-clorobenzoila (395 mg) e 600 mg de uréia (5 equivalentes) foram misturados em 30 mL de acetona e agitados com refluxo durante 1 dia. A reação foi concentrada e o resíduo foi reduzido a pasta em éter dietílico. O resíduo foi coletado por filtração e lavado com éter dietílico. O sólido branco foi dissolvido em acetato de etila (10 ml) e a solução resultante foi lavada com água (10 mL) e salmoura (10 mL), seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada em um sólido branco (0,35 g, 1,4 mmol, rendimento de 70%).

20 (ii) 4-cloro-N-(3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida

N-(Carbamoilcarbamotioil)-4-cloro-benzamida (350 mg) da etapa (i) acima foi misturado com 50 mL de acetato de etila. Foi acrescentado bromo (224 mg) em 5 mL de acetato de etila. Depois de 30 minutos foram acrescentados 10 mL de água e 10 mL de metanol. A mistura foi concentrada e o resíduo foi triturado com água/metanol e seco a vácuo, resultando no produto em forma de um sólido branco, 0,25 g, 0,98 mmol, rendimento de 70%.

(iii) 3,4-dicloro-N-[4-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-

10 1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno] benzamida

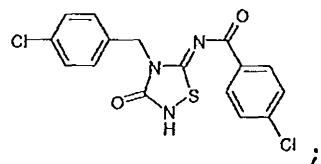
4-Cloro-*N*-(3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida (50 mg, 0,20 mmol, 1 eq) e 55 mg (0,40 mmol, 2 eq) de carbonato de potássio foram misturados em 5 mL de DMF. Brometo de 4-fluorbenzila 38 mg (0,20 mmol, 1 eq) em 2 mL de DMF foi acrescentado gota a gota. A mistura foi agitada durante 15 min, sendo então a mistura de reação diluída com 100 mL de acetato de etila e 100 mL de água. A fase orgânica foi lavada com 2x100 mL de água e 50 mL de salmoura, seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (sílica, EtOAc a 40% em hexano) resultando no produto em forma de um sólido branco, 8 mg, 22 µM, 11%.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,17 (s, 2 H) 7,16 - 7,22 (m, 2 H) 7,50 - 7,56 (m, 2 H) 7,61 - 7,65 (m, 2 H)

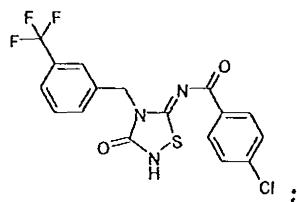
8,19 - 8,23 (m, 2 H) 10,46 (br. s., 1 H), EM: [M+H]⁺,
pureza HPLC: 93%

Os compostos abaixo podem ser preparados de acordo com os métodos descritos no Exemplo 7(a):

5 b) 4-cloro-N-[4-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazolidin-5-ilideno]benzamida

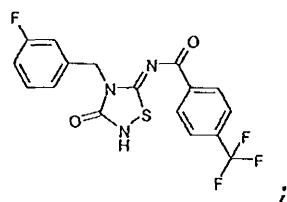


c) 4-cloro-N-[3-oxo-4-[[3-(trifluormetil)fenil]metil]-
1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno]benzamida

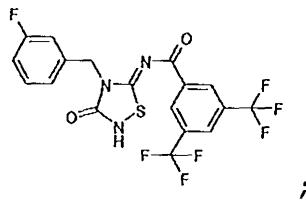


10

d) N-[4-[(3-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazolidin-5-ilideno]-4-(trifluormetil)benzamida

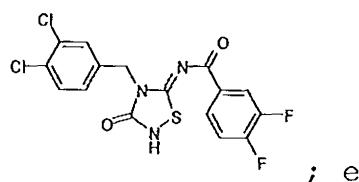


e) N-[4-[(3-fluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-
15 tiadiazolidin-5-ilideno]-3,5-bis(trifluormetil)benzamida



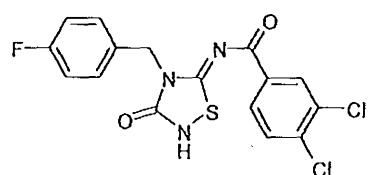
;

f) N-[4-[(3,4-diclorofenil)metyl]-3-oxo-1,2,4-triadiazolidin-5-ilideno]-3,4-diflúor-benzamida



; e

5 g) 3,4-dicloro-N-[4-[(4-fluorfenil)metyl]-3-oxo-1,2,4-triadiazolidin-5-ilideno]benzamida



Exemplo 8

Os compostos abaixo foram preparados (a a d, f, k, l o
10 a r e w) ou podem ser preparados usando-se os procedimentos
descritos no Exemplo 1, exceto pelo fato de que na etapa
(i):

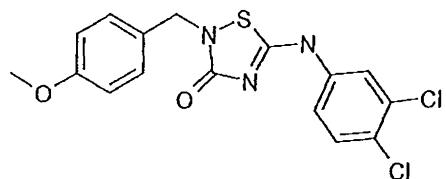
(i) nenhuma base é usada na primeira etapa para garantir o acoplamento do derivado isotiocianato ao
15 nitrogênio primário do derivado de uréia;

(ii) 20% de dmf em acetonitrila é usado como solvente;

e

(iii) a mistura de reação foi agitada durante 48 horas a 80 °C.

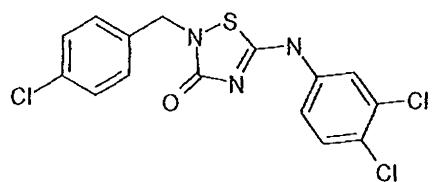
a) 1,5-(3,4-Diclorofenilamino)-2-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona



5

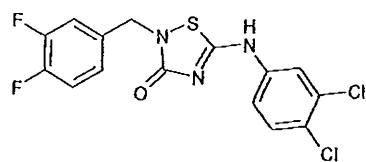
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,74 (s, 3 H) 4,72 (s, 2 H) 6,92 (q, $J=5,13$ Hz, 2 H) 7,24 (q, $J=5,13$ Hz, 2 H) 7,45 (dd, $J=8,79, 2,44$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H), ESI EM m/z=382 [M+H] $^+$, pureza HPLC: 10 100%;

b) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(4-clorobenzil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona



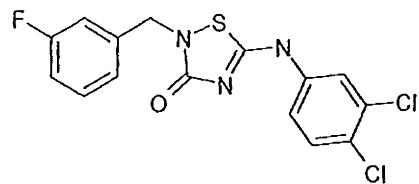
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,81 (s, 2 H) 7,32 (d, $J=8,55$ Hz, 2 H) 7,42 - 7,47 (m, 3 H) 7,63 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H), EM: ESI EM m/z=386 [M+H] $^+$; pureza HPLC: 95%;

c) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(3,4-difluorobenzil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona



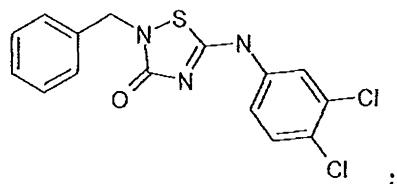
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,80 (s, 3 H) 7,14 - 7,17 (m, 1 H) 7,36 - 7,47 (m, 3 H) 7,63 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H), ESI EM m/z=388 [M+H] $^+$; pureza 5 HPLC: 100%;

d) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(3-fluorbenzil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona



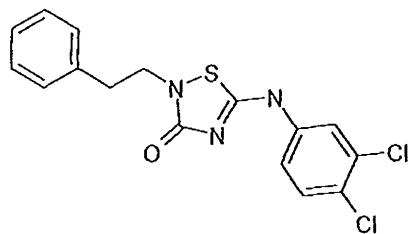
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,83 (s, 2 H) 7,09 - 7,18 (m, 3 H) 7,38 - 7,48 (m, 2 H) 7,63 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J=1,22$ Hz, 1 H), EM: 371 [M+H] $^+$, pureza HPLC: 97%;

e) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(benzil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona

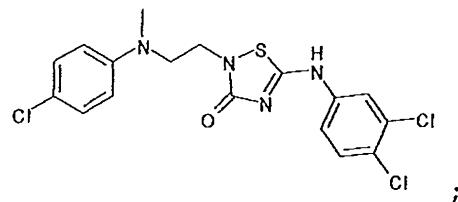


15 ;

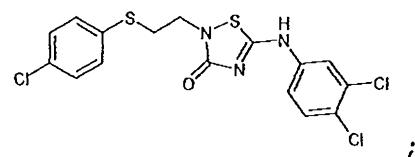
f) 5-(3,4-diclorofenilamino)-2-fenetil-[1,2,4]tiadiazol-3-ona



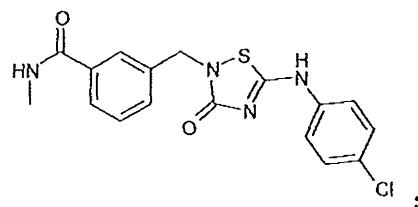
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,89 (t, $J=7,08$ Hz, 2 H) 3,87 (t, $J=7,08$ Hz, 2 H) 7,19 – 7,34 (m, 5 H) 7,42 (dd, $J=8,79, 2,44$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J=1,71$ Hz, 1 H), EM: 367 [M+H] $^+$, pureza HPLC: 97%;
g) 2-[2-[(4-chlorophenyl)-methyl-amino]ethyl]-5-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-1,2,4-triazolidin-3-one



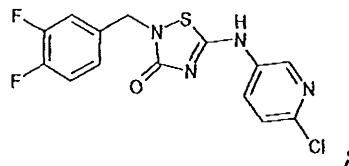
h) 2-[2-(4-chlorophenyl)sulfanylethyl]-5-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-1,2,4-triazolidin-3-one
10



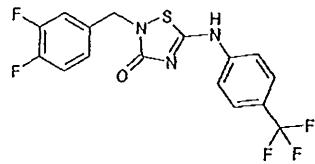
i) 3-[[5-[(4-chlorophenyl)amino]-3-oxo-1,2,4-triazolidin-2-il]methyl]-N-methyl-benzamida



j) 5-[(6-cloro-3-piridil)amino]-2-[(3, 4-difluorfenil)metil]-1, 2, 4-tiadiazol-3-ona

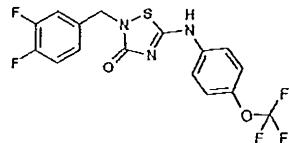


k) 2-[(3, 4-difluorfenil)metil]-5-[[4-
5 (trifluormetil)fenil]amino]-1, 2, 4-tiadiazol-3-ona



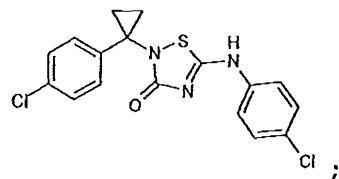
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,82 (s, 2 H) 7,13 - 7,21 (m, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 2 H) 7,72 - 7,77 (m, 2 H) 7,78 - 7,84 (m, 2 H), EM: 388 [M+H] $^+$, pureza HPLC: 95%;

10 l) 2-[(3, 4-difluorfenil)metil]-5-[[4-
(trifluormetóxi)fenil]amino]-1, 2, 4-tiadiazol-3-ona

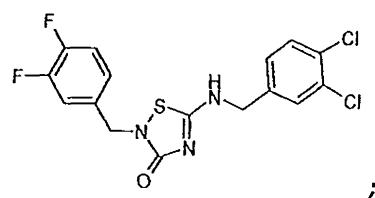


RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,79 (s, 2 H) 7,12 - 7,20 (m, 1 H) 7,33 - 7,49 (m, 4 H) 7,70 (d, $J=9,03$ Hz, 2 H), EM: 404 [M+H] $^+$, pureza HPLC: 100%;

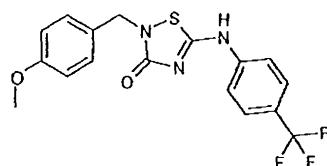
m) 5-[(4-clorofenil)amino]-2-[1-[(4-
clorofenil)ciclopropil]-1, 2, 4-tiadiazol-3-ona



n) 5-[(3,4-diclorofenil)metilamino]-2-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-tiadiazol-3-ona

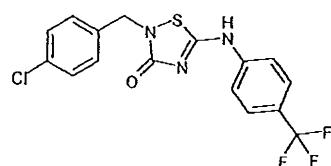


5 o) 2-[(4-metoxifenil)metil]-5-[(4-trifluormetil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona



RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,74 (s, 3 H) 4,74 (s, 2 H) 6,89 - 6,97 (m, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H) 7,71 - 7,76 (m, 2 H) 7,76 - 7,82 (m, 2 H), EM: 382 [M+H] $^+$, pureza HPLC: 100%;

p) 2-[(4-clorofenil)metil]-5-[(4-trifluormetil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona



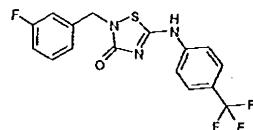
15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,82 (s, 2 H) 7,29 -

7,36 (m, 2 H) 7,41 - 7,47 (m, 2 H) 7,73 ~ 7,77 (m, 2 H)

7,77 - 7,83 (m, 2 H), EM: 387 [M+H]⁺, pureza HPLC: 100%;

q) 2-[(3-fluorfenil)metil]-5-[[4-

(trifluormetil)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona

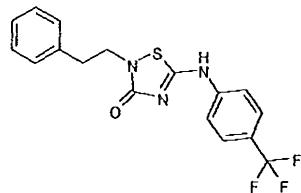


5

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,84 (s, 2 H) 7,10 - 7,20 (m, 3 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 2 H) 7,77 - 7,84 (m, 2 H), EM: 370 [M+H]⁺, pureza HPLC: 100%;

r) 2-[feniletil]-5-[[4-(trifluormetil)fenil]amino]-

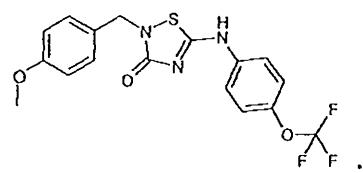
10 1,2,4-tiadiazol-3-ona



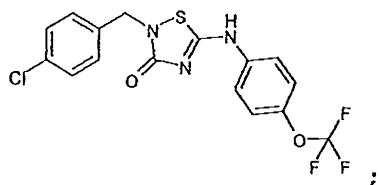
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,90 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,88 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 7,19 - 7,34 (m, 5 H) 7,71 - 7,76 (m, 2 H) 7,76 - 7,82 (m, 2 H), EM: 360 [M+H]⁺, pureza

15 HPLC: 95%;

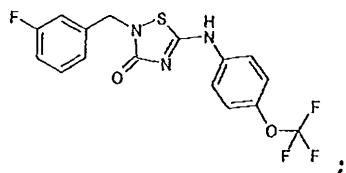
s) 2-[(4-metoxifenil)metil]-5-[[4-(trifluormetóxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona



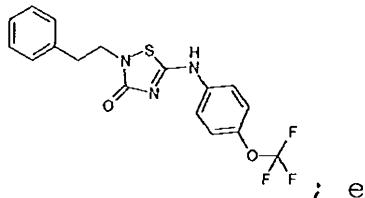
t) 2-[(4-clorofenil)metil]-5-[[4-(trifluormetóxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona



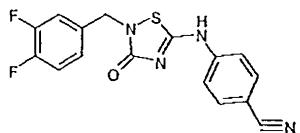
u) 2-[(3-fluorofenil)metil]-5-[[4-(trifluormetóxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona



v) 2-[feniletil]-5-[[4-(trifluormetóxi)fenil]amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona



10 w) 4-[[2-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]amino]benzonitrila



RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,82 (s, 2 H) 7,13 - 7,20 (m, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 2 H) 7,75 - 7,82 (m, 2 H)
15 7,82 - 7,88 (m, 2 H), EM: 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza HPLC: 95%.

Testes Biológicos

As descrições das linhagens de células cancerosas incluindo fonte, tipo de tumor e morfologia podem ser obtidas das American Type Culture Collection (ATCC) ou do seu site na WEB (www.atcc.org). As linhagens de células são 5 provenientes tanto de tumores primários como de sítios metastáticos (MCF-7, MDA-MB231, HT-29, SKOV-3 e PC-3, por exemplo, dentre outros testados).

Teste A

Ensaio de Proliferação Celular

10 Reagentes

Meio de Eagle modificado por Dulbecco (D-MEM) +1000 mg/L de glicose +GlutaMAX™1 +

Piruvato (Gibco #21885-025)

V/V de Soro Fetal Bovino (Gibco 10500-064)

15 5-bromo-2-desóxi-uridina (BrdU)

30 Dimetilsulfóxido (DMSO)

Linhagens de células cancerosas PC-3 foram propagadas em D-MEM (Gibco 21885) suplementado com 10% de soro fetal bovino. 15000 células por poço foram semeadas em placas de 20 96 poços e incubadas de um dia para o outro.

O meio de A cultura foi mudado para D-MEM isento de soro durante 24 h. O meio de cultura para D-MEM isento de soro ou contendo 0,2% de DMSO como controle de veículo ou 0,3, 0,6, 1,2 ou 2,5 µM (ou 1,25, 2,5, 5, 10 µM (conforme

indicado na Tabela 1 abaixo)) dos compostos selecionados do Exemplo 1 ao Exemplo 8 em DMSO a 0,2% em quadruplicata. Depois de uma incubação de 18 horas, foi acrescentada BrdU de acordo com as recomendações do fabricante. Depois de uma 5 incubação de 6 horas na presença de BrdU, o meio de cultura foi removido e a incorporação de BrdU foi medida usando-se "Cell Proliferation ELISA, BrdU colorimetric" Roche (11647229001) de acordo com as recomendações do fabricante.

Resultados

10 A taxa de proliferação de células PC-3 é reduzida por concentrações relevantes dos compostos de teste como medidas por incorporação de BrdU. No ensaio acima, por exemplo, os compostos selecionados do Exemplo 1 ao Exemplo 8, relativos ao controle do veículo (que apresenta uma 15 incorporação de BrdU de 1 unidade) apresentou as seguintes unidades (aproximadas) de incorporação de BrdU às concentrações indicadas na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

Exemplos (No)	Unidades de incorporação de BrdU	Concentração (μ M)
1	0,39	0,6
2c	0,34	0,6
2e	0,17	5
2g	0,14	10
3	0,70	10
4a	0,309	10
4b	0,72	10

4c	0,393	10
4d	0,612	10
4e	0,355	10
4i	0,10	5
4l	0,20	10
4m	0,23	10
4n	0,17	2,5
4o	0,28	10
4p	0,26	10
5a	0,37	10
5b	0,14	10
6	0,42	1,25
8a	0,04	2,5
8b	0,18	2,5
8c	0,07	1,25
8f	0,08	5
8k	0,04	5
8l	0,10	5
8p	0,07	5
8q	0,15	5
8r	0,58	5
8w	0,28	5

Teste BModelo Murino in vivo - Teste 1

Camundongos nus BALB/cA atípicos de 5 semanas de idade
 são obtidos de Taconic (Dinamarca) e mantidos em condições
 5 de barreira durante 1 semana de aclimatação. Com a idade de
 6 semanas, 17 camundongos receberam injeções subcutâneas no
 flanco de $1,8 \times 10^6$ células cancerosas humanas da mama MDA-
 MB-231 (LGC Promochem-ATCC) em uma solução a 50/50 v/v de
 solução salina tamponada com fosfato (PBS) (Gibco 10010-
 10 015, Invitrogen) Matrigel HC (BD Biosciences).

Depois de 11 dias tumores palpáveis são observados em
 16 camundongos. 2 camundongos são sacrificados e os tumores

dissecados e examinados. 2 grupos tendo cada um 7 camundongos são tratados uma vez ao dia por injeções intraperitoneais de 1-10 mg/kg de peso corporal do composto de teste em 79% PBS/20% Solutol HS 15(BASF)/1% DMSO ou 5 veículo controle respectivamente durante 5-30 dias. Os camundongos foram sacrificados por deslocamento cervical e os tumores foram dissecados.

Histologia

O tecido tumoral é fixado de um dia para o outro em 10 PBS (contendo 4% peso/volume de para-aldeído fórmico (Scharlau PA0095, Sharlau Chemie SA, Espanha) a +4°C. O tecido tumoral é criopreservado por incubação de 24 horas em PBS contendo 30% peso/volume de sacarose (BDH #102745C (www.vwr.com) a +4°C e é inserido em meio de inserção 15 Tissue-Tek (Sakura Finetek Europa BV, Países Baixos). Criosseções de 10 µm são geradas e corados com Mayers Hematoxilin (Dako) durante 5 minutos e descorados durante 3 x 10 minutos em água de torneira. Foram montadas lâminas usando-se meio aquoso Dako faramount e examinadas por um 20 microscópio Nikon Eclipse TS 100 e documentado usando uma Nikon coolpix 4500.

Os tumores dos camundongos tratados com composto de teste e com veículo são analisados para a morfologia por exame microscópico de crosseções tingidas com

hematoxilina.

Modelo Murino in vivo- Teste 2

O procedimento de teste acima é seguido, exceto que
são 16 (e não 17) camundongos que recebem injeções
5 subcutâneas.

Depois de 6 dias, podem ser observados tumores palpáveis nos 16 camundongos. 2 grupos de 8 camundongos cada, são tratados uma vez ao dia por injeções intraperitoneais de 7,5 mg/kg de peso corporal de composto
10 de teste em 79% PBS/20% Solutol HS 15(BASF)/1% DMSO ou em veículo controle respectivamente durante 27 dias. O tamanho do tumor é medido por compassos de calibre a cada tres dias.

Os resultados da área do tumor no primeiro grupo de
15 camundongos (tratados com composto de teste) são comparados com o segundo grupo (sem tratamento) de camundongos depois de um determinado número de dias.

Conforme será observado, o Teste b conforme descrito acima fornece um dos muitos modelos de xeno-enxerto
20 potenciais *in vivo*. As modificações no Teste B acima podem ser feitas (alterando-se, por exemplo, alguns ou todos os seguintes: formulação dos compostos de teste; a linhagem de células; e o tipo de camundongos usados).

Teste C

Ativação de AMPK e de S-79 ACCComposto de Teste

Foram preparados compostos selecionados dos Exemplos 1, 4 a 6 e 8. Foi preparada uma solução base de 10 µM dissolvendo-se o composto em DMSO a 100%.

Linhagem de célula e cultura celular

Células PC3 humanas foram adquiridas de LGC Promochem-ATCC (catálogo ATCC no. CRL-1435). As células PC3 foram mantidas em meio Eagle modificado por Dulbecco (Gibco 21885) contendo 5% de soro fetal bovino (Gibco 10500-064), 25 µg/mL de gentamicina (Gibco 20 15750) e 1 x aminoácidos não essenciais (Gibco 11140). As células foram incubadas em uma atmosfera umidificada de CO₂ a 5% a 37°C e foram passadas a cada 3 dias por tripsinização. Para os experimentos, as células PC3 foram cultivadas em meio completo com 10% de soro fetal bovino em placas de 60 mm de diâmetro, cultivadas até uma confluência de 70-80% e cultivadas em meio de Eagle modificado por Dulbecco isento de soro durante 5 horas. As células foram então tratadas com 10 µM do composto do Exemplo 1 durante 24 horas. A concentração final de DMSO não excedia 0,1%, o que não afetou a fosforilação de AMPK ou de eEF2 (foi usado como controle DMSO a 0,1%).

Análise por Western Blot

As células PC3 foram submetidas à lise em tampão (100mM TRIS pH 6,8, 2% peso/volume de dodecilsulfato de sódio (SDS), 10mM de NaF, 10mM de β -glicerofosfato, 1mM de vanadato de Na). Os detritos celulares são removidos por 5 centrifugação a 14.000 X g durante 15 minutos a 4°C e o sobrenadante resultante é usado para a análise por Western blot. As concentrações de proteína dos lisados foram medidas usando-se um kit de ensaio de proteína BCA (Pierce #23225). Para a análise por Western blot, 15 μ g de proteína 10 foram carregados em cada poço de um 4-12% BIS/TRIS gel para a detecção de AMPK ou de S-79 ACC (gel premoldado Criterion Bio-Rad #345-0117) e procedeu-se de acordo com as recomendações dos fabricantes. Os géis foram dispostos sobre um filtro de nitrocelulose (Hybond-C extra Amersham 15 #RPN203E). Os filtros foram bloqueados em TRIS a 20mM pH 7,5, NaCl a 137mM, 25% v/v de Tween20 e 5% em peso/volume de leite em pó desnatado durante 30 minutos. Os filtros foram incubados de um dia para o outro em solução de bloqueio com fosfo-AMPK (Thr172) ou fosfo-acetila CoA 20 carboxilase (sinalização de célula #2531 e #3661) ou com um anticorpo pan-AMPK (sinalização de célula #2532).

Os filtros foram lavados em TRIS a 20mM pH 7,5, NaCl a 137mM, 25% v/v Tween20 durante 3x5min. Os filtros foram incubados em solução de bloqueio com anticorpo secundário

IgG caprino anti-coelho conjugado a peroxidase (Jackson immunoResearch #111-035-003) à temperatura ambiente durante 1 hora. Os filtros foram lavados conforme descrito acima durante 3x10 minutos. O sinal foi revelado com o kit 5 SuperSignal West Dura ECL kit (Pierce #1859024) e exposto ao Hyperfilm ECL Amersham #28906837).

Resultados

O resultado do Western blot mostrou que os compostos de compostos selecionados dos Exemplos 1, 4 a 6 e 8 estimularam a fosforilação de Thr-172 de subunidade ϵ de AMPK (em comparação com o controle) e aumentou a produção de acetil co-enzima A (um substrato de AMPK) fosforilada, conforme ilustrado pelas Figuras 1 e 2.

Teste D

15 Dados de citotoxicidade in vitro com diversas linhagens de células em uma placa de 96 poços

Estudo de citotoxicidade de SRB

As células são semeadas e cultivadas na presença de concentrações variáveis de composto(s) de teste durante um 20 período de 3 dias (72 horas). As células são então fixadas à placa e expostas a sulfo-rodamina B (SRB) um corante. As quantidades variáveis de inibição da proliferação produzem uma curva padrão a partir da qual é determinado o valor IC50.

Seção A: Semeadura das células na placa

Placas de 96 poços neste ensaio são semeadas com uma densidade de semeadura determinada para cada linhagem de células convenientemente.

5 Células aderentes:

1. Coletar células e contá-las. Todos os procedimentos associados com a coleta e a preparação de suspensões de células serão conduzidos em uma coifa de Classe II.

10 2. O ensaio utiliza uma placa para cultura de células de 96 poços estéril (placa para cultura tecidual de fundo chato de microteste [Microtest flat bottom tissue culture plate], Falcon 3072).

3. Diluir as células até uma densidade de semeadura adequada.

15 4. Acrescentar 100 µL da suspensão de células aos poços B1 a G12.

5. Acrescentar 100 µL de meio a todos os poços sem composto (A1 a A12, H1 a H12).

20 6. Incubar a(s) placa(s) de um dia para o outro a 37 °C em um incubador de CO₂ a 5%.

Células em suspensão:

1. Coletar células e contá-las. Todos os procedimentos associados com a coleta e a preparação de suspensões de células serão conduzidos em uma coifa de Classe II.

2. O ensaio utiliza uma placa para cultura de células de 96 poços estéril (placa para cultura tecidual de fundo chato de microteste [Microtest flat bottom tissue culture plate], Falcon 3072).

5 3. Diluir as células até uma densidade de semeadura apropriada.

4. Acrescentar 100 μ L da suspensão de células aos poços B1 a G12.

5. Acrescentar 100 μ L de meio a todos os poços sem 10 composto (A1 a A12, H1-H12).

6. Acrescentar as drogas às células imediatamente depois da disposição nas placas.

Seção B: Acrescentar o(s) Composto(s) de Teste às células

15 7. Preparar a placa de composto para o(s) composto(s) de teste e transferir o composto diluído à placa de ensaio preparada na seção A.

8. Na placa de composto acrescentar 100 μ L de meio de cultura celular ao poço B3-G3 a B10-G10,

20 9. Diluir os artigos de teste até 250 μ M no meio de cultura celular em um tubo separado, o que fará começar a concentração de 50 μ M. A concentração base do(s) composto(s) de teste é de 10 mM, portanto diluir até 1:40 para obter uma concentração de 250 μ M.

10. Acrescentar 200 µL da batelada de droga diluída aos poços vazios B2 a G2 e misturar por conta-gotas para cima e para baixo 3 vezes.

11. Transferir 100 µL de cada um destes poços (usando-se uma pipeta e canais múltiplos) para os poços B2-G2 etc. e continuar a diluir a 1:2 atravessando a placa até a coluna 10. Descartar 100 µL excessivo de cada carreira na coluna 10. A coluna 11 contém o controle DMSO. A carreira 12 contém 100 µL de meio sem droga.

10 12. Controle DMSO como a droga: diluir % DMSO a 100 a 1:40 em meio. Pingar por pipeta 100µL na carreira vazia 11 na placa de compostos. Desta 25µL serão acrescentados à placa de ensaio contendo as células.

13. Usando-se um novo jogo de pontas, transferir as diluições de droga da placa de composto para a placa de ensaio contendo as células 1(25 µL de droga diluída transferidos para os 100 µL de células na placa de ensaio. O volume final será de 125 µL). Começar com as concentrações mais baixas da droga.

20 14. Incubar a placa de ensaio a 37°C em um incubador de CO₂ a 5% durante 3 dias.

Seção C: Fixação e tingimento das células

No fim do período da incubação as células precisarão ser fixadas e o ensaio SRB conduzido conforme descrito

abaixo:

1. Transferir a placa do incubador na série de cultura celular para 4 °C, deixar as células durante uma hora.

2. Linhagens de células aderentes: Fixar as células à 5 placa acrescentando cuidadosamente 30 µL de ácido tricloroacético frio a 50% v/v (TCA BDH 102863H) ao meio de cultura celular que já se encontra nos poços, de modo que a concentração final de TCA seja de 10% v/v.

Linhagens de células em suspensão: fixar as células à 10 placa acrescentando cuidadosamente 30 µL de ácido tricloroacético frio a 80% v/v (TCA BDH 102863H) ao meio de cultura celular que já se encontra nos poços, de modo que a concentração final de TCA seja de 16 % v/v.

1. Incubar a 4°C durante 1 hora.

15 2. Submergir a placa em um recipiente plástico contendo água destilada, de modo tal que cada poço se encha com água. Deixar impregnar durante 1 minuto. Sacudir fora a solução de lavagem dentro da pia e repetir esta etapa de lavagem outras quatro vezes. Finalmente sacudir fora a 20 solução de lavagem e deixar secar ao ar.

3. Quando os poços estiverem completamente secos, acrescentar 100 µL de sulfo-rodamina B a 0,4% peso/volume (SRB Sigma S1402) em ácido acético a 1% v/v a cada poço e incubar à temperatura ambiente durante 30 minutos.

4. Sacudir SRB fora e lavar quatro vezes submergindo as placas 1 minuto em ácido acético a 1% v/v. Sacudir fora a solução de lavagem e deixar secar ao ar.

5. Quando os poços estiverem completamente secos, acrescentar 100 µL de base Tris a 10mM, pH 10,5 (pH ajustado para 10,5 usando-se uma solução de hidróxido de sódio). Colocar em um agitador de placas e misturar durante 5 minutos. Fazer a leitura da placa a 564 nm usando um espectrofotômetro de microplacas SPECTRAmax para adquirir 10 os dados.

Teste E

Resultados do Ensaio Clonogênico

Seção A: Semeadura das placas de ensaio

Placas de 24 poços (Falcon Cat no: 353047) neste 15 ensaio são semeadas a uma densidade de semeadura determinada para cada linhagem de células adequadamente.

Base de Agar:

1. Fundir Agar a 1,6% (Select Agar de Invitrogen) em microondas, e resfriar até 40-42°C em banho-maria.

20 2. Aquecer um meio de cultura celular + 20% FBS + 2X de qualquer outro suplemento de cultura celular necessários até 40-42°C em banho-maria. Deixar pelo menos 30 minutos para a temperatura se equilibrar.

3. Misturar volumes iguais das duas soluções para

obter 0,8% Agar + Meio + 10% FBS + 1X suplementos de cultura celular.

4. Acrescentar 0,2 mL/poço, deixar assentar. As placas podem ser armazenadas a 4 °C durante um período de 5 até 1 semana.

Cobertura de Agar:

1. Fundir Agar a 0,8% (Select Agar de Invitrogen) em microondas, e resfriar até 40°C em um banho-maria.

2. Aquecer meio + 20% FBS + 2X de qualquer outro 10 suplemento de cultura celular necessário até a mesma temperatura.

Coletar células e contá-las. Todos os procedimentos associados com a coleta e a preparação de suspensões de células serão conduzidos em uma coifa de Classe II.

15 3. Diluir as células em meio de cultura até uma densidade de semeadura adequada.

4. Rotular as placas de 24 poços com base agar adequadamente (se a placa for armazenada no refrigerador, remover a placa de 4°C aproximadamente 30 minutos antes da 20 disposição para permitir que elas se aqueça até a temperatura ambiente).

5. Para a disposição nas placas misturar volumes iguais de meio + 20% FBS + 2X suplementos 5de cultura celular + células e solução de agar macio a 0,8% para um

tubo de centrífuga com tampa de 15 mL, misturar suavemente e acrescentar 0,2 mL a cada poço em replicata (geralmente disposição em placas em quadruplicata).

6. Incubar a(s) placa(s) de um dia para o outro a
5 37°C em um incubador de CO₂ a 5%

Seção B: Acrescentar o composto de teste às células

1. Preparar a placa de compostos para o composto(s) de teste e então transferir o composto diluído para a placa preparada de ensaio na seção A.

10 2. Diluir o(s) composto(s) de teste até 120µM no meio de cultura em um tubo separado, o que produz uma concentração inicial de 40µM.

A concentração base do(s) composto(s) de teste é de 10mM, portanto diluir a 1:83,3 até obter uma concentração 15 de 120 µM.

3. Preparar diluições da solução de teste de droga por 1:2, 3 vezes a partir da concentração inicial de 120µM para preparar as concentrações de droga de teste a 20, 10 e 5 µM.

20 4. Transferir 200 µL de cada concentração de teste para cada poço em quadruplicata. A coluna 6 contém o(s) composto(s) de teste a 40µM. A coluna 5 contém o(s) composto(s) de teste a 20µM. A coluna 4 contém o(s) composto(s) a 10 µM, e a coluna 3 contém o(s) composto(s)

de teste a 5 μ M.

5. Os controles de DMSO são como a droga: diluir DMSO a 100% a 1:83,3 em meio. Pingar com pipeta 200 μ L na coluna 2 na placa de compostos em quadruplicata, o que resultará em uma concentração final de 0,4%.

6. Controle sem droga: Gotejar com pipeta 200 μ L de meio sem composto por poço na coluna 1 em quadruplicata.

7. Incubar a placa de ensaio a 37°C em um incubador de CO₂ a 5% durante 2-3 semanas.

10 Seção C: Tingimento e contagem das colônias de células
No fim do período de incubação as colônias de células precisarão ser tingidas e contadas conforme será descrito abaixo:

15 1. Marcar o fundo de cada poço dividindo cada poço pelo menos em quatro seções.

2. Tingir as placas com 0,2 mL de Crystal Violet a 0,005% durante 1 hora a 37°C em um incubador umidificado de CO₂ a 5%.

20 3. Contar as colônias por poço para cada grupo de teste usando um microscópio de dissecação.

4. Para se considerar um grupo de células como uma colônia pelo menos cada colônia deve ter 50 células.

5. Calcular a média do número de colônias de cada

poço por grupo e calcular a % de inibição da formação de colônias de células produzida pelo composto de teste, usando-se a fórmula % T/C, em que T é o grupo de teste e C constitui os controles..

5 Teste F

Ensaio de desfosforilação de PP2C

O trímero de AMPK hiperfosforilado 10 (ng) ($\alpha_1/\beta_1/\gamma_1$) de Invitrogen (PV4672) foi incubado em um tampão contendo: 40mM de Hepes pH 7,45, 2mM de MnCl₂, 0,5mM de DTT 10 e 0,125 ng de PP2C- α_1 recombinante (Abcam Ab51205) na presença ou na ausência de inibidores potenciais da interação/reacção enzimática em um volume total de 10 μ L durante 20 minutos a 30°C. A reacção foi parada acrescentando-se 40 μ L de uma solução de interrupção 15 contendo 1% de albumina sérica bovina (BSA), 10mM de EDTA e o anticorpo anti Fosfo-AMPK α (Thr172) (sinalização de célula #2531) a uma diluição de 1/1000. As amostras foram transferidas para placas de 96 poços revestidas com glutatione (Pierce #15140) e incubadas O/N a +4°C. A placa 20 foi lavada 3X200 μ L em PBS/0,05% Triton X-100. A placa foi incubada com PBS/1% de BSA e anticorpo de caprino anti-coelho conjugado a peroxidase de rábano (Jackson immunoresearch Laboratories Inc. #111-035-003) a uma diluição de 1/10 000 durante 2 horas à temperatura

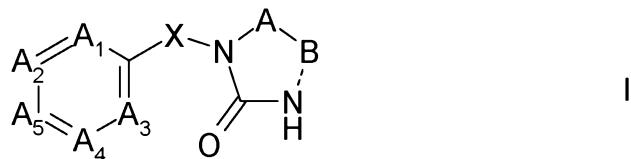
ambiente. A placa foi lavada 3X200 µL em PBS/0,05% Triton X-100. O ensaio foi revelado por adição de 100 µL de Liquid Substrate System for ELISA (Sigma, T0440) durante 5-30 min. A reação de revelação foi terminada por acréscimo de 25 µL a 1M em cada poço. A absorbância foi medida a 450 nm, em que a absorbância correspondia à quantidade de p-T172 AMPK.

Resultados

Conforme ilustrado na Figura 3, os compostos do Exemplo 1 e do Exemplo 2c têm a capacidade de reduzir a desfosforilação de AMPK mediada por PP2C- α 1.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I,



caracterizado pelo fato de que:

A representa C(=N-W-D) ou S;

B representa S ou C(-NH-W-D);

quando:

A representa C(=N-W-D) e B representa S, então a ligação entre B e o átomo NH é uma ligação simples; ou

A representa S e B representa C(-NH-W-D), então a ligação entre B e o átomo NH é uma ligação dupla;

X representa -Q-[CR^xR^y]_n-;

W representa -[CR^xR^y]_m- ou -C(O)-[CR^xR^y]_p-;

Q representa uma ligação, -N(R^a)-, -S-, ou -O-;

A₁ a A₅, respectivamente, representam C(R¹), C(R²), C(R³), C(R⁴) e C(R⁵);

D representa fenila, piridila ou pirimidinila opcionalmente substituído por um ou mais grupos R⁶;

R^x e R^y, em cada ocasião, quando usados no presente documento, são independentemente selecionados de H, flúor, alquila C₁₋₆ (opcionalmente substituído por um ou mais átomos flúor), arila (opcionalmente substituído por um ou

mais átomos halo) ou R^x e R^y são ligados para formar, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão fixados, um anel carboxílico não aromático de 3 a 8 membros, sendo o anel propriamente dito opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de flúor e alquila C₁₋₆;

R¹ a R⁵ representam, independentemente, H, halo, -R⁷, -CF₃, -CN, -C(O)-N(R^{7a})R^{7b}, -N(R^{7a})R^{7b}, -N(R⁷)₃⁺, -SR⁷, -OR⁷, ou heteroarila (sendo o grupo heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de halo e R¹⁶);

R⁶ representa, independentemente, em cada ocasião quando usado no presente documento, ciano, -NO₂, halo, -R¹⁶, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰ e -SR¹¹;

R⁷, em cada ocasião quando usados no presente documento, é selecionado de H ou alquila C_{1-C₆} opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de flúor;

R^{7a} e R^{7b} são independentemente selecionados de H, ou alquila C_{1-C₆} opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de flúor, ou então R^{7a} e R^{7b} são opcionalmente ligados para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, um anel aromático ou não aromático de 3 a 6 membros, contendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, S e N, sendo o anel em si opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de

flúor, -R⁷, e =O;

R^a, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, em cada ocasião quando usados no presente documento, independentemente, representam H ou R¹⁶;

R¹⁶ representa, em cada ocasião quando usado no presente documento, alquila C₁₋₆ opcionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor;

n representa 1 ou 2;

m representa 0, 1 ou 2;

p representa 0, 1 ou 2;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um seu derivado éster, desde que:

(A) quando D é fenila, então pelo menos um de A₁ a A₅ não é (C-H) e/ou D é substituído por um ou mais grupos -R⁶, e:

desde que ainda:

(B) o composto de fórmula I, ou um seu sal ou derivado éster farmaceuticamente aceitável, não seja 4-benzil-5-picrilmino-1,2,4-tiadiazolidin-3-oná.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que:

cada R⁶, independentemente, representa -CN, -CF₃, -OCF₃, -F ou -Cl;

pelo menos um de A₁ a A₅ é diferente de (C-H) e/ou D é substituído por um ou mais grupos -R⁶;

B representa S;

R^x e R^y são independentemente selecionados de H, alquila C₁₋₆ (opcionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor), arila (opcionalmente substituído por um ou mais halo, tal como, por átomos de cloro) ou R^x e R^y são ligados para formar, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, um anel não substituído não aromático de 3 a 6 membros;

X representa -CH₂- , -CH₂CH₂- , -O-CH₂CH₂- , -N(CH₃) - CH₂CH₂- , -S-CH₂CH₂- , 1,1-ciclopropila ou -C(H)(4-clorofenil)-;

pelo menos um de R¹ a R⁵, quando presente, representa halo, -R⁷, -CF₃, -CN, , -C(O)-N(R^{7a})R^{7b}, -N(R⁷)₃⁺, -SR⁷ ou -OR⁷ ;

pelo menos um de R¹ a R⁵, quando presente, representa 4H-[1,2,4]-triazolila, -OR⁷, -Cl, -F, -CF₃, -CN ou -C(O)-N(R^{7a})R^{7b};

R⁶ independentemente representa, ciano, -NO₂, -Br, -Cl, -F, -R¹⁶, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰ e -SR¹¹;

R⁶, independentemente, representa -R¹⁶, -CN, -OCF₃, -NO₂, -Br, -Cl, -F, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰ ou -SR¹¹;

n representa 1 ou 2; m representa 0 ou 1; e/ou p representa 0 ou 1;

W representa uma ligação direta, -CH₂- , -C(O)- ou -

$C(O)CH_2-$; e/ou

W representa $-C(O)-$ ou $-C(O)CH_2$.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo:

- i) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[[3-(trifluormetil)fenil] metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- ii) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[(4-metoxifenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- iii) 4-[(4-clorofenil)metil]-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- iv) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[(3,4-difluorfenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- v) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[(3-fluorfenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- vi) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-[fenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- vii) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-fenetil-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- viii) 4-[2-[(4-clorofenil)-metil-amino]etil]-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-tia-diazolidin-3-ona;
- ix) 4-[2-(4-clorofenil)sulfaniletil]-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- x) 3-[[(5-(3,4-diclorofenil)imino-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-4-il]metil]-N-metilbenzamida;

- xi) 5-[(6-cloro-3-piridil) imino]-4-[(3, 4-difluorfenil) metil]-1, 2, 4-tiadiazolidin-3-ona;
- xii) 4-[[4-[(3, 4-difluorfenil) metil]-3-oxo-1, 2, 4-tiadiazolidin-5-ilideno] amino] benzo-nitrila;
- xiii) 4-[(3, 4-difluorfenil) metil]-5-[4-(trifluormetil) fenil] imino-1, 2, 4-tiadiazolidin-3-ona;
- xiv) 4-[(3, 4-difluorfenil) metil]-5-[4-(trifluormetóxi) fenil] imino-1, 2, 4-tiadiazolidin-3-ona;
- xv) 3-[5- (3, 4-diclorofenil) imino-3-oxo-1, 2, 4-tiadiazolidin-4-il] metil] benzonitrila;
- xvi) 5- (3, 4-diclorofenil) imino-4-[[4- (1, 2, 4-triazol-1-il) fenil] metil]-1, 2, 4-tiadiazolidin-3-ona;
- xvii) 4-[1- (4-clorofenil) ciclopropil]-5- (4-clorofenil) imino-1, 2, 4-tiadiazolidin-3-ona;
- xviii) 5-[(4-clorofenil) metilimino]-4-[(3, 4-difluorfenil) metil]-1, 2, 4-tiadiazolidin-3-ona;
- N-[3-oxo-2-[[3- (trifluormetil) fenil] metil]-1, 2, 4-tiadiazol-5-il] benzamida;
- xix) 4-flúor-N-[3-oxo-2-[[3- (trifluormetil) fenil] metil]-1, 2, 4-tiadiazol-5-il] benzamida;
- xx) 2- (4-fluorfenil)-N-[3-oxo-2-[[3- (trifluormetil) fenil] metil]-1, 2, 4-tiadiazol-5-il] acetamida;
- xxi) 4-cloro-N-[2- [(3, 4-difluorfenil) metil]-3-oxo-1, 2, 4-tiadiazol-5-il] benzamida;

- xxii) 4-cloro-N-[2-[(4-fluorfenil)metyl]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxiii) 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metyl]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxiv) 4-cloro-N-[2-[2-(fenóxi)etil]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxv) 4-cloro-N-[2-[2-[(4-clorofenil)-methyl-
amino]etil]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxvi) 4-cloro-N-[2-[2-(4-clorofenil)sulfaniletil]-3-
oxo-1,2,4-
tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxvii) 3,4-dicloro-N-[2-[1-(4-fluorfenil)ciclopropil]-
3-oxo-1,2,4-
tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxviii) 3,4-dicloro-N-[2-[(4-fluorfenil)metyl]-3-oxo-
1,2,4-
tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxix) N-[2-[(4-fluorfenil)metyl]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazol-5-il]-4-metóxi-benzamida;
- xxx) 2,6-dicloro-N-[2-[(4-fluorfenil)metyl]-3-oxo-
1,2,4-
tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxxi) 2,4-dicloro-N-[2-[(4-fluorfenil)metyl]-3-oxo-
1,2,4-
tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxxii) N-[2-[(4-fluorfenil)metyl]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazol-5-il]-4-(trifluormetóxi)-benzamida;
- xxxiii) N-[2-[(4-fluorfenil)metyl]-3-oxo-1,2,4-
tiadiazol-5-il]-3,5-bis(trifluormetil)-benzamida;

- xxxiv) 3,4-diflúor-N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxxv) 2-cloro-6-flúor-N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxxvi) 3,5-diflúor-N-[2-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida;
- xxxvii) 5-(3,4-diclorofenil)imino-4-(2-fenoxietil)-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- xxxviii) 5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(2-fenoxietil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;
- xxxix) 4-benzidril-5-(3,4-diclorofenil)imino-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona;
- xli) 4-cloro-N-[4-[(4-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno]benzamida;
- xli) 4-cloro-N-[4-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno]benzamida;
- xlii) 4-cloro-N-[3-oxo-4-[(3-(trifluormetil)fenil)metil]-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno]benzamida;
- xliii) N-[4-[(3-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno]-4-(trifluormetil)-benzamida;
- xliv) N-[4-[(3-fluorfenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno]-3,5-bis(trifluormetil)benzamida;
- xlv) N-[4-[(3,4-diclorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-

tiadiazolidin-5-ilideno]-3,4-diflúor-benzamida;

xlvi) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;

xlvii) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(4-clorobenzil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;

xlviii) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(3,4-difluorbenzil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;

xlix) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(3-fluorbenzil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;

1) 1,5-(3,4-diclorofenilamino)-2-(benzil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;

li) 5-(3,4-diclorofenilamino)-2-fenetil-[1,2,4]tiadiazol-3-ona;

lii) 2-[2-[(4-clorofenil)-metilamino]etil]-5-[(3,4-diclorofenil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;

liii) 2-[2-(4-clorofenil)sulfaniletil]-5-[(3,4-diclorofenil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;

liv) 3-[[5-[(4-clorofenil)amino]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-2-il]metil]-N-metil-benzamida;

lv) 5-[(6-cloro-3-piridil)amino]-2-[(3,4-difluorfenil)metil]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;

lvi) 2-[(3,4-difluorfenil)metil]-5-[(4-(trifluormetil)fenil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-ona;

lvii) 2-[(3,4-difluorfenil)metil]-5-[(4-

(trifluormetóxi)fenil]amino]-1,2,4-тиадиазол-3-она;

- lviii) 5-[(4-хлорофенил)амино]-2-[1-(4-хлорофенил)циклоизопропил]-1,2,4-тиадиазол-3-она;
- lix) 5-[(3,4-дихлорофенил)метиламино]-2-[(3,4-дифлуорфенил)метил]-1,2,4-тиадиазол-3-она;
- lx) 3,4-дихлоро-N-[4-[(4-флуорфенил)метил]-3-оксоД-1,2,4-тиадиазолидин-5-илideno]бензамида;
- lxi) 2-[(4-метоксифенил)метил]-5-[[4-(trifluormetil)fenil]amino]-1,2,4-тиадиазол-3-она;
- lxii) 2-[(4-хлорофенил)метил]-5-[[4-(trifluormetil)fenil]amino]-1,2,4-тиадиазол-3-она;
- lxiii) 2-[(3-флуорфенил)метил]-5-[[4-(trifluormetil)fenil]amino]-1,2,4-тиадиазол-3-она;
- lxiv) 2-[фенилтил]-5-[[4-(trifluormetil)fenil]амино]-1,2,4-тиадиазол-3-она;
- lxv) 2-[(4-метоксифенил)метил]-5-[[4-(trifluormetóxi)fenil] амино]-1,2,4-тиадиазол-3-она;
- lxvi) 2-[(4-хлорофенил)метил]-5-[[4-(trifluormetóxi)fenil] амино]-1,2,4-тиадиазол-3-она;
- lxvii) 2-[(3-флуорфенил)метил]-5-[[4-(trifluormetóxi)fenil] амино]-1,2,4-тиадиазол-3-она;
- lxviii) 2-[фенилтил]-5-[[4-(trifluormetóxi)fenil]амино]-1,2,4-тиадиазол-3-она; e
- lxix) 4-[[2-[(3,4-дифлуорфенил)метил]-3-оксоД-1,2,4-

tiadiazol-5-il]amino]benzonitrila.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, um sal farmaceuticamente aceitável ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo, mas sem a condição (B), **caracterizado pelo** fato de que é para uso como produto farmacêutico.

5. Formulação farmacêutica **caracterizada pelo** fato de que inclui um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo, mas sem a condição (B) em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

6. Produto de combinação **caracterizado pelo** fato de que compreende:

(A) um composto da fórmula I conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo, mas sem a condição (B); e

(B) um outro agente terapêutico útil no tratamento de câncer,

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

7. Produto de combinação, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado pelo** fato de que compreende:

uma formulação farmacêutica que inclui um composto da fórmula I conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável, do mesmo, mas sem a condição (B), um outro agente terapêutico útil no tratamento de câncer, e um adjuvante, diluente ou veículo aceitável farmaceuticamente;

ou

um kit de partes que compreende os seguintes componentes:

(a) uma formulação farmacêutica que inclui um composto da fórmula I conforme definido qualquier uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo, mas sem a condição (B), em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável;

e

(b) uma formulação farmacêutica incluindo outro agente terapêutico útil no tratamento de câncer em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo aceitável farmaceuticamente,

sendo cada um dos componentes (a) e (b) fornecido em

uma forma que é adequada para a administração em conjunto com o outro.

8. Produto de combinação compreendendo um kit de partes, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo** fato de que os componentes (A) e (B) são adequados para uso em sequência, separado e/ou simultâneo no tratamento de câncer.

9. Produto de combinação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8, **caracterizado pelo** fato de que o outro agente terapêutico é selecionado de:

(i) um citostático, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(ii) um inibidor de angiogênese, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(iii) tamoxifeno, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(iv) um inibidor de aromatase, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(v) trastuzumabe (Herceptin), ou outro anticorpo que é útil no tratamento de câncer;

- (vi) um inibidor de tirosina quinase, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo;
- (vii) uma glitazona, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo;
- (viii) biguanidas, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo;
- (ix) uma estatina, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo;
- (x) um inibidor de atividade do alvo mamífero de rapamicina (mTOR), ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo;
- (xi) uma oligomicina, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo;
- (xii) AICAR (ribonucleotídeo de aminoimidazol carboxamida), ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo;
- (xiii) um agonista de receptores ativados por

proliferador de peroxissomo (PPAR), ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(xiv) A-769662, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(xv) D942 (ácido 5-(3-(4-(2-(4-fluorfenil)etóxi)-fenil) propil)furano-2-carboxílico), ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(xvi) AM251, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(xvii) um ativador de SIRT1, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo; e/ou

(xviii) salidrosídeo, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10. Uso de um composto da fórmula I conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo, mas sem a condição (B), **caracterizado pelo** fato de que é para a fabricação de

um medicamento para o tratamento de câncer.

11. Uso de um produto de combinação conforme definido em qualquer uma das reivindicações 6 a 9, **caracterizado pelo** fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

12. Uso de um produto de combinação conforme definido pela reivindicação 8 **caracterizado por:**

o câncer consiste em um tumor sólido ou em um tumor hematopoiético;

o câncer é um tumor sólido do cólon, da mama ou da próstata.

o câncer é um câncer da mama.

o câncer é um tumor hematopoiético que consiste em uma leucemia.

13. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado por:**

o câncer consiste em um tumor sólido ou em um tumor hematopoiético;

o câncer é um tumor sólido do cólon, da mama ou da próstata.

o câncer é um câncer da mama.

o câncer é um tumor hematopoiético que consiste em uma leucemia.

14. Uso de produto de combinação, de acordo com a

reivindicação 11, **caracterizado por:**

o câncer consiste em um tumor sólido ou em um tumor hematopoiético;

o câncer é um tumor sólido do cólon, da mama ou da próstata.

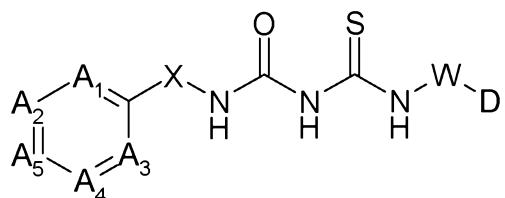
o câncer é um câncer da mama.

o câncer é um tumor hematopoiético que consiste em uma leucemia.

15. Uso de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um derivado éster farmaceuticamente aceitável do mesmo, sem a condição (B), **caracterizado por** ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de diabetes.

16. Processo para a preparação de um composto da fórmula I conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado por:**

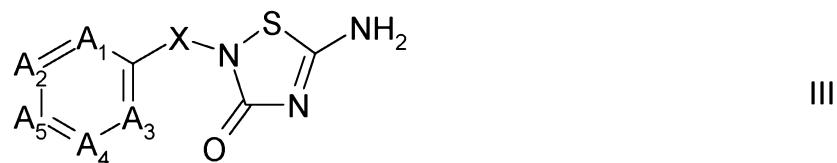
(i) para compostos da fórmula I, em que A representa S, ciclização de um composto da fórmula IIa,



IIa

em que A₁ a A₅, X, W e D são conforme definidos na reivindicação 1;

(ii) para compostos da fórmula I, em que A representa S, W representa $-[CR^xR^y]_m-$ e m representa 1 ou 2, a reação de um composto da fórmula III,



em que A_1 a A_5 e X são conforme definidos na reivindicação 1, com um composto da fórmula IV,



em que L_2 representa um grupo de saída adequado, W^1 representa $-[CR^xR^y]_m-$ em que m representa 1, e D é conforme definido na reivindicação 1;

(iii) para compostos da fórmula I em que A representa S, W representa $-[CR^xR^y]_m-$ e m representa 0, a reação de um composto da fórmula III conforme já definido com um composto da fórmula V,



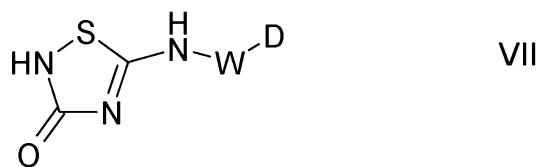
em que L_3 é um grupo de saída adequado e D é conforme definido na reivindicação 1;

(iv) para compostos da fórmula I em que A representa S, W representa $-C(O)-[CR^xR^y]_p-$, a reação de um composto da fórmula III conforme já definido, com um composto da fórmula VI,

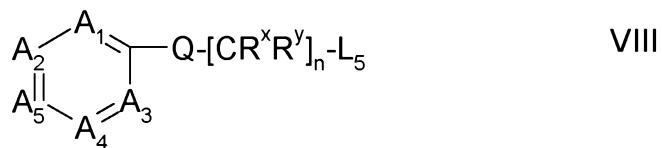


em que L_4 é um grupo de saída adequado ou $-OH$, W^2 representa $-C(O)-[CR^xR^y]_p-$, e D é conforme definido na reivindicação 1;

(v) para compostos da fórmula I em que A representa S, e Q é uma ligação, -O- ou -S-, a reação de um composto da fórmula VII,

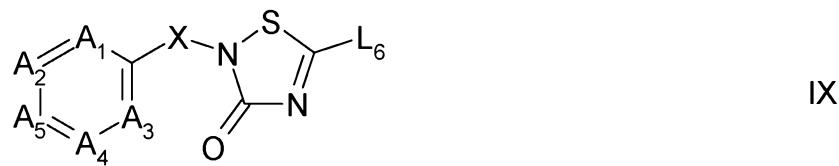


em que W e D são conforme definido na reivindicação 1, com um composto da fórmula VIII,



em que A_1 a A_5 , n, R^x e R^y são conforme definido na reivindicação 1, L_5 é um grupo de saída adequado e Q é uma ligação, -O- ou -S-;

(vi) para compostos da fórmula I em que W é $-[CR^xR^y]_m-$, a reação de um composto da fórmula IX,



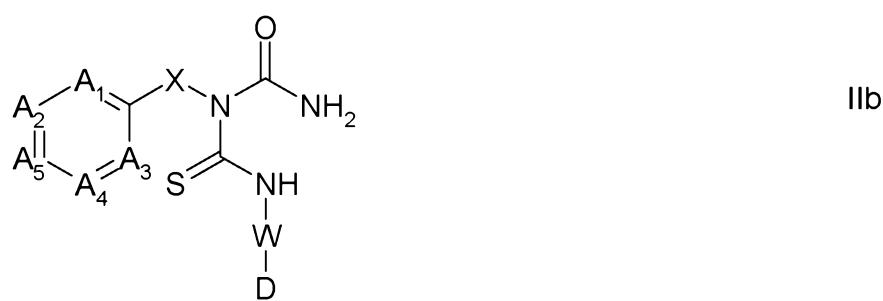
em que L_6 representa um grupo de saída adequado e A_1 a A_5 e X são conforme definidos na reivindicação 1, com um

composto da fórmula X,



em que W e D são conforme definidos na reivindicação 1; e

vii) para compostos da fórmula I em que B representa S, a ciclização de um composto da fórmula IIb,



em que A₁ a A₅, X, W e D são conforme definidos na reivindicação 1 acima.

Fig 1

Células PC-3, 24 horas de inanição,
4 horas de tratamento

T-172 AMPK

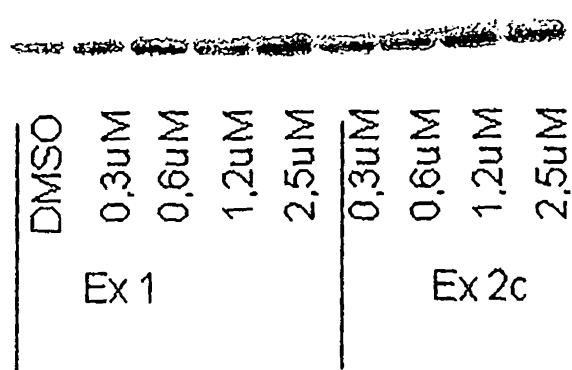


Fig 2

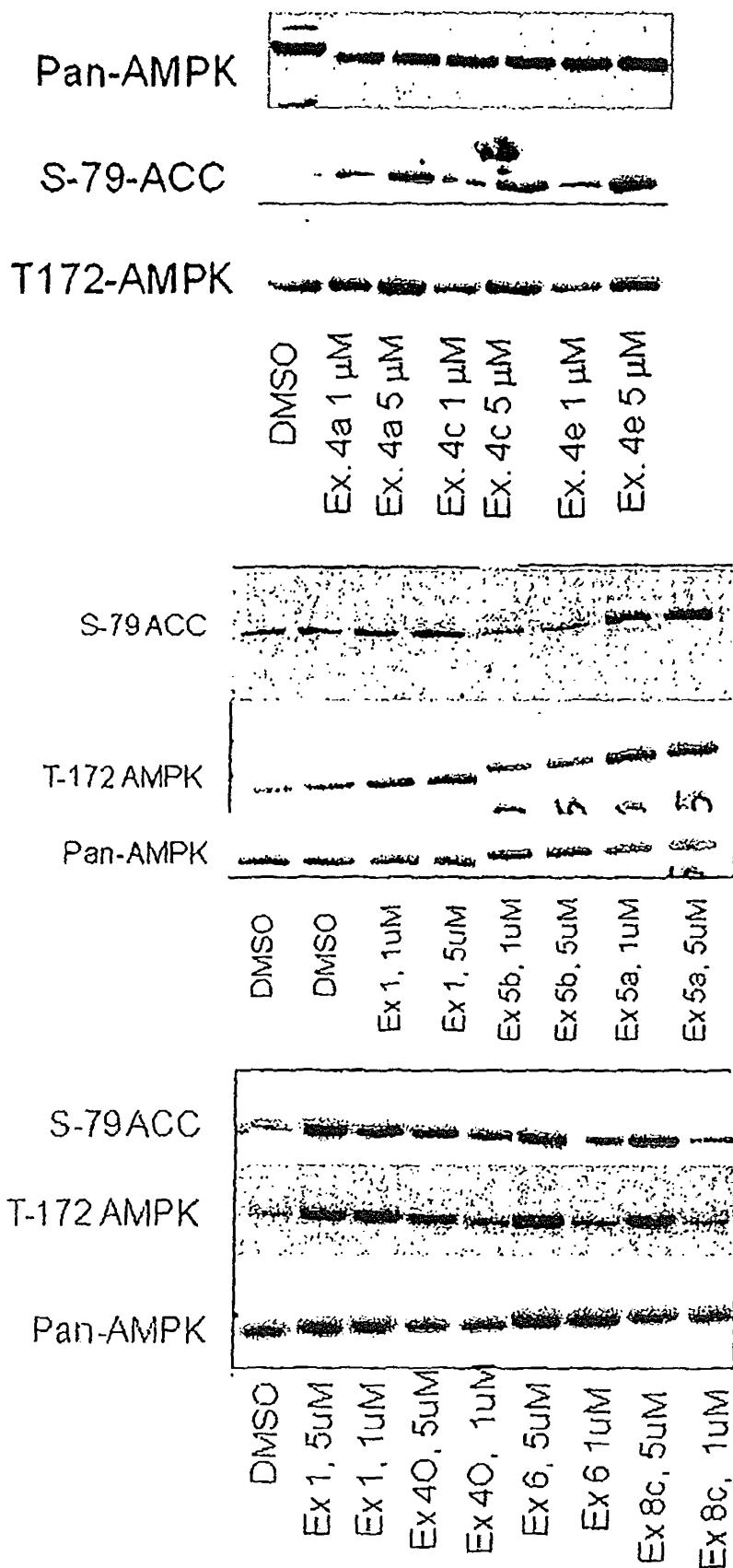
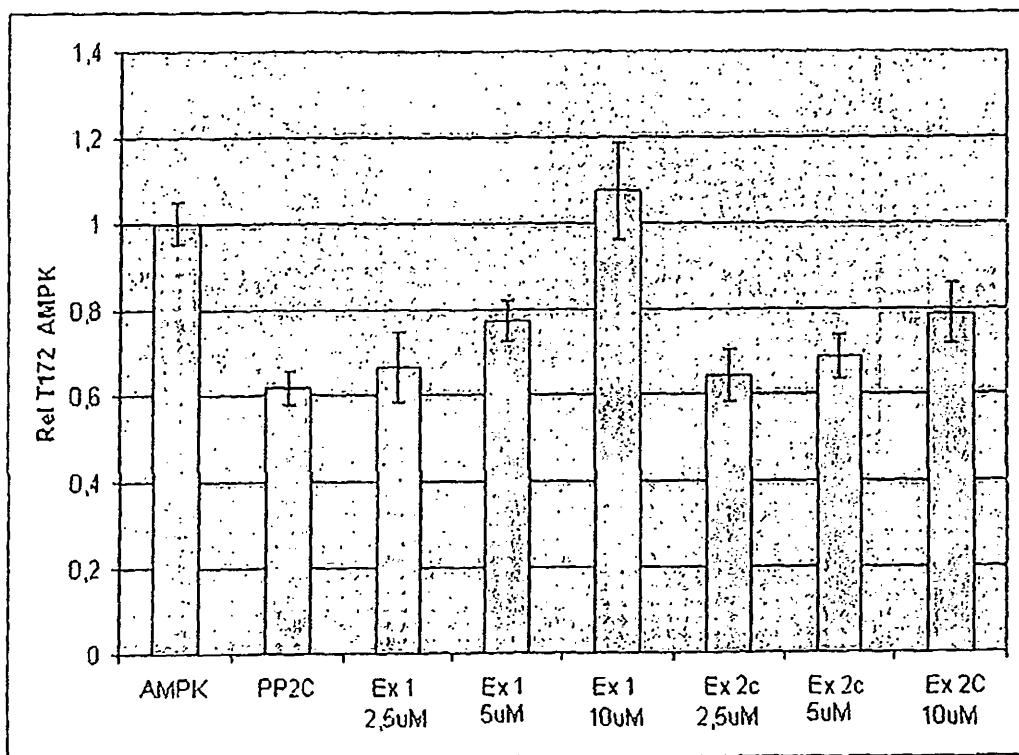


Fig 3

Ensaio de defosforilação Ex 1 vs. Ex 2c



n=4