

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

(21) **PI 0713400-2 A2**

(22) Data de Depósito: 02/07/2007
(43) Data da Publicação: 17/04/2012
(RPI 2154)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 213/80
A61K 31/455
A61P 7/02
C07D 409/12
C07D 413/04

(54) **Título:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO DE AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA

(30) **Prioridade Unionista:** 04/07/2006 SE 0601464-1

(73) **Titular(es):** Astrazeneca Ab

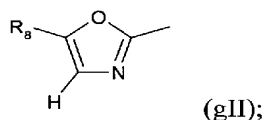
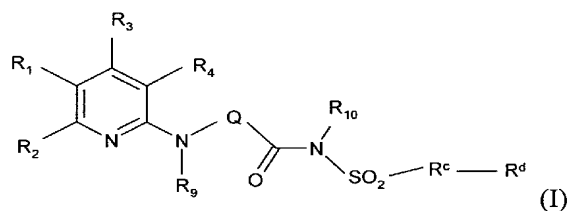
(72) **Inventor(es):** Fabrizio Giordanetto, Johan Johansson

(74) **Procurador(es):** Monsen Leonardos & CIA

(86) **Pedido Internacional:** PCT SE2007000643 de 02/07/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/004943de 10/01/2008

(57) **Resumo:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO DE AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA. A presente invenção diz respeito a certos análogos de piridina inéditos da fórmula (I) a processos para preparar tais compostos, a sua utilidade como inibidores de P2Y₁₂ e como agentes antitrombóticos etc, seu uso como medicamentos em doenças cardiovasculares, bem como composições farmacêuticas contendo-os.



(gII);



PI0713400--2

1

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM DISTÚRPIO DE AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA”

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção fornece compostos de piridina inéditos, seu uso como medicamentos, composições contendo-os e processos para sua preparação.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

10 Adesão e agregação plaquetária são eventos de iniciação na trombose arterial. Embora o processo de adesão plaquetária à superfície subendotelial possa ter um papel importante no reparo de paredes de vasos danificadas, a agregação plaquetária que se inicia pode precipitar oclusão trombótica aguda de leitos vasculares vitais, levando a eventos alta morbidade, tais como infarto do miocárdio e angina instável. O sucesso das
15 invenções usadas para prevenir ou aliviar estas condições, tais como trombólise e angioplastia também é comprometida por oclusão ou reoclusão mediada por plaqueta.

 Homeostase é controlada por meio de um equilíbrio intenso entre agregação plaquetária, coagulação e fibrinólise. Formação de trombos
20 em condições patológicas, tipo, por exemplo, ruptura da placa aterosclerótica, é primeiramente iniciada por adesão, ativação e agregação plaquetária. Isto resulta não somente na formação de um tampão de plaqueta, mas também na exposição de fosfolipídeos negativamente carregados na membrana plaquetária externa que promove coagulação sanguínea. Espera-se que a
25 inibição do estabelecimento do tampão de plaqueta inicial reduza formação de trombos e reduza o número de eventos cardiovasculares conforme foi demonstrado pelo efeito antitrombótico, por exemplo, de Aspirina (BMJ 1994; 308: 81-106 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: Prevention of death,

miocardial infaction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients).

Ativação/agregação plaquetária pode ser induzida por uma variedade de agonistas diferentes. Entretanto, caminhos de sinalização intracelular distintos têm que ser ativados para obter agregação plaquetária completa, mediada por meio de proteínas G Gq, G12/13 e Gi (Plaquetas, AD Michelson ed., Elsevier Science 2002, ISBN 0-12-493951-1; 197-213: D Woulfe, et al. Signal transduction during the initiation, extension, and perpetuation of platelet plug formation) nas plaquetas, os sinais do receptor P2Y₁₂ acoplado à proteína G (anteriormente também conhecido como receptor P2T, P2Tac, ou P2Ycyc de plaqueta) por meio de Gi, resultando em uma diminuição de AMPc intracelular e agregação completa (Nature 2001; 409: 202-207 G Hollopeter, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs.). ADP liberado de grânulos densos positivamente realimentará no receptor P2Y₁₂ para permitir agregação completa.

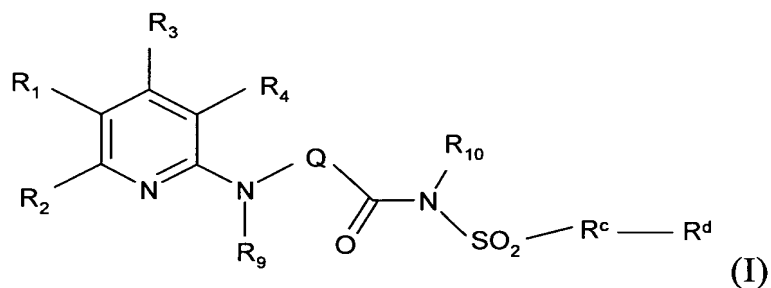
Evidência clínica para o papel chave do mecanismo de retroalimentação de ADP-P2Y₁₂ é fornecida pelo uso clínico de clopidogrel, uma pró-droga de tienopiridina que ativa seletivamente o metabólito e se liga irreversivelmente ao receptor P2Y₁₂, que mostrou em vários experimentos clínicos ser efetivo na redução do risco de eventos cardiovasculares em pacientes de risco (Lancet 1996; 348: 1329-39: CAPRIE Steering committee, A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus Aspirin in patients of risk of ischaemic events (CAPRIE); N Engl J Med 2001; 345 (7): 494-502): O Clopidogrel in unstable angin to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to Aspirina in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation.). Nestes estudos, o benefício clínico de tratamento com Clopidogrel é associado a uma maior taxa de sangramento clínico. Dados publicados sugerem que antagonistas P2Y₁₂

reversíveis podem oferecer a possibilidade de alto benefício clínico com um menor risco de sangramento comparado a tienopiridinas (Without Thromb Haemostas 2005; 31 (2): 195-204, van Giezen & RG Humfries. Preclinical and clinical studies with selective reversible direct P2Y₁₂ antagonists.

5 Desta maneira é um objetivo da presente invenção fornecer antagonistas P2Y₁₂ potentes, reversíveis e seletivos como agentes antitrombóticos.

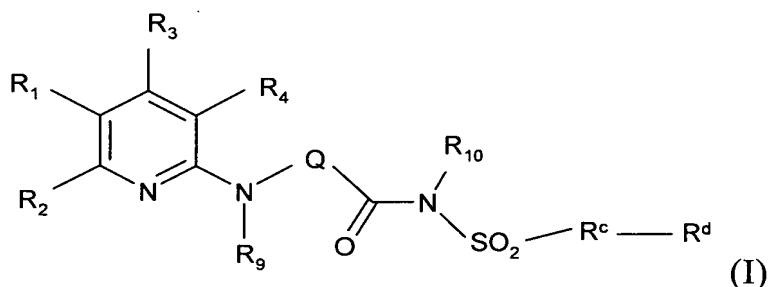
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

10 Observou-se agora surpreendentemente que certos compostos de piridina da fórmula (I) ou sal farmaceuticamente aceitável destes são antagonistas P2Y₁₂ reversíveis e seletivos, daqui em diante referidos como os compostos da invenção. os compostos da invenção inesperadamente apresentam propriedades benéficas que os tornam particularmente adequados para uso no tratamento de doenças/condições da forma descrita a seguir (Ver 15 p.49-50). Exemplos de tais propriedades benéficas são alta potência, alta seletividade, e uma janela terapêutica vantajosa.



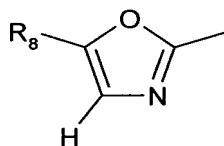
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção é fornecido um composto inédito da fórmula (I) ou sal farmaceuticamente aceitável destes:



em que

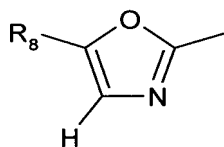
R_1 representa $R_6OC(O)$, $R_7C(O)$, $R_{16}SC(O)$, $R_{17}S$, $R_{18}C(S)$ ou um grupo gII



(gII);

preferivelmente R_1 representa $R_6OC(O)$, $R_{16}SC(O)$ ou o grupo

5 gII,



(gII);

R_2 representa H, CN, halogênio (F, Cl, Br, I), NO_2 , alquila (C_1 - C_{12}) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_2 representa alcóxi (C_1 - C_{12}) opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente

10 R_2 representa cicloalquila (C_3 - C_6), hidroxialquila (C_1 - C_{12}), alquil (C_1 - C_{12})C(O), alquiltio (C_1 - C_{12})C(O), alquila (C_1 - C_{12})C(S), alcóxi (C_1 - C_{12})C(O), cicloalcóxi (C_3 - C_6), arila, arilC(O), arilalquila (C_1 - C_{12})C(O), heterociclila, heterociclilC(O), heterociclilalquil (C_1 - C_{12})C(O), alquilsulfinila (C_1 - C_{12}),

15 alquilsulfonila (C_1 - C_{12}), alquiltio (C_1 - C_{12}), cicloalquiltio (C_3 - C_6), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C_1 - C_{12}), arilalquilsulfinila (C_1 - C_{12}), arilalquilsulfonila (C_1 - C_{12}), heterociclilalquiltio (C_1 - C_{12}), heterociclilalquil sulfinila (C_1 - C_{12}), heterociclilalquila sulfonila (C_1 - C_{12}), cicloalquil (C_3 - C_6)alquiltio (C_1 - C_{12}), cicloalquilalquil (C_3 - C_6) sulfinila (C_1 - C_{12}),

20 cicloalquilalquil (C_3 - C_6) sulfonila (C_1 - C_{12}) ou um grupo da fórmula $NR^{a(2)}$ $R^{b(2)}$ em que $R^{a(2)}$ e $R^{b(2)}$ independentemente representam H, alquila (C_1 - C_{12}), alquila (C_1 - C_{12})C(O) ou $R^{a(2)}$ e $R^{b(2)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

R_3 representa H, CN, NO_2 , halogênio (F, Cl, Br, I), alquila (C_1 - C_{12}) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_3 representa alcóxi (C_1 - C_{12}) opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_3 representa cicloalquila (C_3 - C_6), hidroxialquila (C_1 - C_{12}), alquila (C_1 - C_{12})C(O), alquiltio (C_1 - C_{12})C(O), alquil (C_1 - C_{12})C(S), alcóxi (C_1 - C_{12})C(O), cicloalcóxi (C_3 - C_6), arila, arilC(O), arilalquila (C_1 - C_{12})C(O), heterociclila, heterociclilC(O), heterociclilalquil (C_1 - C_{12})C(O), alquilsulfinila (C_1 - C_{12}), alquilsulfonila (C_1 - C_{12}), alquiltio (C_1 - C_{12}), cicloalquiltio (C_3 - C_6), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C_1 - C_{12}), arilalquil sulfinila (C_1 - C_{12}), arilalquilsulfonila (C_1 - C_{12}), heterociclilalquiltio (C_1 - C_{12}), heterociclilalquil sulfinila (C_1 - C_{12}), heterociclilalquila sulfonila (C_1 - C_{12}), cicloalquil (C_3 - C_6)alquiltio (C_1 - C_{12}), cicloalquilalquil (C_3 - C_6) sulfinila (C_1 - C_{12}), cicloalquilalquil (C_3 - C_6) sulfonila (C_1 - C_{12}) ou um grupo da fórmula $NR^{a(3)}$ $R^{b(3)}$ em que $R^{a(3)}$ e $R^{b(3)}$ independentemente representam H, alquila (C_1 - C_{12}), alquila (C_1 - C_{12})C(O) ou $R^a(3)$ e $R^b(3)$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

R_4 representa H, CN, NO_2 , halogênio (F, Cl, Br, I), alquila (C_1 - C_{12}) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, COOH, alcoxicarbonila (C_1 - C_6), arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_4 representa cicloalquila (C_3 - C_6), hidroxialquila (C_1 - C_{12}), alquil (C_1 - C_{12})C(O), alquilcicloalquila (C_1 - C_{12}), alcóxi (C_1 - C_{12}) em que o grupo alcóxi pode opcionalmente ser substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I), OH e/ou COOH e/ou alcoxicarbonila (C_1 - C_6); adicionalmente R_4 representa alquiltio (C_1 - C_{12})C(O), alquila (C_1 - C_{12})C(S), alcóxi (C_1 - C_{12})C(O), cicloalcóxi (C_3 - C_6), arila, arilC(O), arilalquila (C_1 - C_{12})C(O), heterociclila, heterociclilC(O), heterociclilalquil (C_1 - C_{12})C(O), alquilsulfinila (C_1 - C_{12}),

alquilsulfonila (C_1-C_{12}), alquiltio (C_1-C_{12}), cicloalquiltio (C_3-C_6), arilsulfonila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C_1-C_{12}), arilalquilsulfonila (C_1-C_{12}), arilalquilsulfonila (C_1-C_{12}), heterociclilalquiltio (C_1-C_{12}), heterociclilalquilsulfonila (C_1-C_{12}), heterociclilalquila sulfonila (C_1-C_{12}), cicloalquil (C_3-C_6)alquiltio (C_1-C_{12}), cicloalquil (C_3-C_6) alquilsulfonila (C_1-C_{12}), cicloalquilalquil (C_3-C_6) sulfonila (C_1-C_{12}) ou um grupo da fórmula $NR^{a(4)}R^{b(4)}$ em que $R^{a(4)}$ e $R^{b(4)}$ independentemente representam H, alquila (C_1-C_{12}), alquila (C_1-C_{12})C(O) ou $R^{a(4)}$ e $R^{b(4)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

10 R_6 representa alquila (C_1-C_{12}) opcionalmente interrompido por oxigênio, (com a condição de que qualquer tal oxigênio tenha pelo menos 2 átomos de carbono longe do éster-oxigênio que conecta o grupo R_6) e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_6 representa
15 cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_2-C_{12}), arila ou heterociclila;

R_7 representa alquila (C_1-C_{12}) opcionalmente interrompido por oxigênio, e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_7 representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_{12}),
20 arila ou heterociclila;

R_8 representa H, alquila (C_1-C_{12}) opcionalmente interrompido por oxigênio, e/ou opcionalmente substituído por arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_8 representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_{12}), alcóxi (C_1-C_{12}), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila, heterociclila, alquilsulfonila (C_1-C_{12}), alquilsulfonila (C_1-C_{12}), alquiltio (C_1-C_{12}), cicloalquiltio (C_3-C_6), arilsulfonila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C_1-C_{12}), arilalquilsulfonila (C_1-C_{12}), arilalquilsulfonila (C_1-C_{12}), heterociclilalquiltio (C_1-C_{12}), heterociclilalquilsulfonila (C_1-C_{12}), heterociclilalquila sulfonila (C_1-C_{12}),

cicloalquil (C_3-C_6)alquiltio (C_1-C_{12}), cicloalquilalquil (C_3-C_6) sulfinila (C_1-C_{12}) ou cicloalquil (C_3-C_6) alquilsulfonila (C_1-C_{12});

R_9 representa H ou alquila (C_1-C_{12});

R_{10} representa H ou alquila (C_1-C_{12});

- 5 Q representa um grupo alquilenos (C_1-C_4) não substituído ou monossustituído ou polissustituído, opcionalmente interrompido por um ou mais grupos/átomos selecionados entre cicloalquilenos (C_3-C_7) e um heteroátomo sendo N, O e S, em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_6),
 10 alcóxila (C_1-C_6), óxi-alquila (C_1-C_6), alquênica (C_2-C_6), alquínica (C_2-C_6), cicloalquila (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilenos (C_1-C_4), carboxila, carbóxi-alquilenos (C_1-C_4), arila, arilalquilenos (C_1-C_4), heterocíclica, heterocíclicaalquilenos (C_1-C_4), nítro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, $NR^a(Q)R^b(Q)$ em que $R^a(Q)$ e $R^b(Q)$ individualmente e independentemente
 15 um do outro representa hidrogênio, alquila (C_1-C_4) ou $R^a(Q)$ e $R^b(Q)$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina, com a condição de que quaisquer substituintes são conectados a Q de uma maneira tal que nenhum dos compostos de amônio quaternário sejam formados (por estas conexões); Adicionalmente Q representa um
 20 cicloalquilenos (C_3-C_7) não substituído ou monossustituído ou polissustituído em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_6), alcóxila (C_1-C_6), óxi-alquila (C_1-C_6), alquênica (C_2-C_6), alquínica (C_2-C_6), cicloalquila (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilenos (C_1-C_4), carboxila, carbóxi-alquilenos (C_1-C_4),
 25 arila, arilalquilenos (C_1-C_4), heterocíclica, heterocíclicaalquilenos (C_1-C_4), nítro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, $NR^a(Q)R^b(Q)$ em que $R^a(Q)$ e $R^b(Q)$ individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio, alquila (C_1-C_4) ou $R^a(Q)$ e $R^b(Q)$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina; Adicionalmente Q

representa aril em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_6), alcoxila (C_1-C_6), óxi-alquila (C_1-C_6), alquenila (C_2-C_6), alquinila (C_2-C_6), cicloalquila (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilenos (C_1-C_4), carboxila, carbóxi-alquilenos (C_1-C_4), arila, arilalquilenos (C_1-C_4), heterociclila, heterociclilalquilenos (C_1-C_4), nitro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, $NR^a(Q)R^b(Q)$ em que $R^a(Q)$ e $R^b(Q)$ individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio, alquila (C_1-C_4) ou $R^a(Q)$ e $R^b(Q)$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

10 R_{16} representa alquila (C_1-C_{12}) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_{16} representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_2-C_{12}), alcóxi (C_1-C_{12}), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila ou heterociclila;

15 R_{17} representa alquila (C_1-C_{12}) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_{17} representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_{12}), alcóxi (C_1-C_{12}), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila ou heterociclila;

20 R_{18} representa alquila (C_1-C_{12}) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_{18} representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_{12}), alcóxi (C_1-C_{12}), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila ou heterociclila;

25 R^c está ausente ou representa um grupo alquilenos (C_1-C_4), grupo oxoalquilenos (C_1-C_4), grupo alquilenóxi (C_1-C_4) ou axialquilenos (C_1-C_4) não substituído ou monossustituído ou polissustituído, em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_4), alcoxila (C_1-C_4), oxialquila (C_1-C_4), alquenila (C_2-C_4),

alquinila (C₂-C₄), cicloalquila (C₃-C₆), carboxila, carbóxi-alquila (C₁-C₄), arila, heterociclila, nitro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, NR^{a(Rc)} R^{b(Rc)} em que R^{a(Rc)} e R^{b(Rc)} individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio, alquila (C₁-C₄) ou R^{a(Rc)} e R^{b(Rc)} junto com o átomo de

5 nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina; Adicionalmente R^c representa imino (-NH-), imino (-NR₁₉-) substituído por N, alquilenioimino (C₁-C₄) ou N-substituído alquilenioimino (C₁-C₄) (-N(R₁₉)-(alquilenio (C₁-C₄))) em que os grupos alquilenio mencionados são não substituídos ou monossubstituídos ou polisubsituídos por quaisquer

10 substituintes de acordo com o anterior; preferivelmente R^c representa imino ou alquilenioimino (C₁-C₄) ou um grupo alquilenio (C₁-C₄) ou grupo oxoalquilenio (C₁-C₄) não substituído, monossubstituído ou polissubstituído com quaisquer substituintes de acordo com o anterior;

R₁₉ representa H ou alquila (C₁-C₄);

15 R^d representa cicloalquila (C₃-C₈), arila ou heterociclila, e qualquer um destes grupos opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I) e/ou um ou mais dos seguintes grupos, OH, CN, NO₂, alquila (C₁-C₁₂), alcóxi (C₁-C₁₂)C(O), alcóxi (C₁-C₁₂), alquila (C₁-C₁₂) substituído por halogênio, cicloalquila (C₃-C₆), arila, heterociclila, alquil

20 sulfinila (C₁-C₁₂), alquila sulfonila (C₁-C₁₂), alquiltio (C₁-C₁₂), cicloalquiltio (C₃-C₆), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C₁-C₁₂), arilalquil sulfinila (C₁-C₁₂), arilalquila sulfonila (C₁-C₁₂), heterociclilalquiltio (C₁-C₁₂), heterociclilalquilsulfinila (C₁-C₁₂), heterociclilalquilsulfonila (C₁-C₁₂), cicloalquilalquil (C₃-C₆)tio (C₁-C₁₂), (C₃-C₆)cicloalkylalquilsulfinila (C₁-C₁₂),

25 cicloalquilalquil (C₃-C₆) sulfonila (C₁-C₁₂) ou um grupo da fórmula NR^{a(R^d)}R^{b(R^d)} em que R^{a(R^d)} e R^{b(R^d)} independentemente representam H, alquila (C₁-C₁₂), alquila (C₁-C₁₂)C(O) ou R^{a(R^d)} e R^{b(R^d)} junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina.

Valores preferidos, bem como modalidades de cada grupo

variável ou combinações destes, são como se segue. Tais valores ou modalidades podem ser usados onde apropriado com qualquer um dos valores, definições, reivindicações, aspectos ou modalidades definidos anteriormente ou daqui em diante. Em particular, cada um pode ser usado
5 como uma limitação individual na definição mais ampla, bem como qualquer outra das modalidades da fórmula (I).

Para evitar dúvidas entende-se que onde nesta especificação um grupo é qualificado por ‘anteriormente definido’, ‘definido anteriormente’ ou ‘definido anteriormente’ o dito grupo engloba a definição que ocorre
10 primeiro e a mais ampla, bem como cada uma e todas as definições particulares para o grupo.

Será entendido que quando os compostos de fórmula I contêm um centro quiral, os compostos da invenção podem existir e ser isolados na forma oticamente ativa ou racêmica. A invenção inclui qualquer forma
15 oticamente ativa ou racêmica de um composto da fórmula I que age como antagonistas do receptor P2Y₁₂. A síntese de formas oticamente ativas pode ser realizada por técnicas padrão de química orgânica bem conhecidas na técnica, por exemplo, por resolução de uma mistura racêmica, por cromatografia quiral, síntese de materiais de partida oticamente ativos ou por
20 síntese assimétrica.

Também será entendido que os compostos da fórmula I podem apresentar o fenômeno de tautomerismo, a presente invenção inclui qualquer forma tautomérica de um composto da fórmula I que é um antagonista do receptor P2Y₁₂.

25 Também será entendido que na medida em que compostos da presente invenção existem como solvatos, e em particular hidratos, estes são incluídos como parte da presente invenção.

Também entende-se que termos genéricos, tal como “alquila” incluem tanto os grupos de cadeia reta quanto ramificada, tais como butila e

terc-butila. Entretanto, quando um termo específico, tal como “butila” é usado, ele é específico para o grupo de cadeia reta ou butila “normal”, isômeros de cadeia ramificada, tal como “t-butila” sendo referido especificamente quando pretendido.

5 Em uma modalidade alquila é não substituído ou substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I) e/ou um ou mais dos seguintes grupos, OH, CN, NO₂, alquila (C₁-C₁₂), alcóxi (C₁-C₁₂)C(O), alcóxi (C₁-C₁₂), alquila (C₁-C₁₂) substituído por halogênio, cicloalquila (C₃-C₆), arila, heterociclila, alquil sulfinila (C₁-C₁₂), alquilsulfonila (C₁-C₁₂), alquiltio
10 (C₁-C₁₂), cicloalquiltio (C₃-C₆), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C₁-C₁₂), arilalquil sulfinila (C₁-C₁₂), arilalquila sulfonila (C₁-C₁₂), heterociclilalquiltio (C₁-C₁₂), heterociclilalquil sulfinila (C₁-C₁₂), heterociclilalquila sulfonila (C₁-C₁₂), cicloalquil (C₃-C₆)alquiltio (C₁-C₁₂), cicloalquil (C₃-C₆) alquilsulfinila (C₁-C₁₂), cicloalquilalquil (C₃-C₆) sulfonila
15 (C₁-C₁₂) ou um grupo da fórmula NR^aR^b em que R^a e R^b independentemente representam H, alquila (C₁-C₁₂), alquila (C₁-C₁₂)C(O) ou R^a e R^b junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina.

20 O termo “alquila” inclui tanto grupos de cadeia reta quanto ramificada, opcionalmente substituído por um ou mais halogênios (F, Cl, Br, I) ou átomos de halogênio mistos.

25 Uma modalidade de alquila quando substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I) é, por exemplo, alquila substituído por um ou mais átomos de flúor. Uma outra modalidade de alquila substituído por halogênio inclui grupos perfluoralquila, tal como trifluormetila.

 O termo “cicloalquila” geralmente denota um hidrocarboneto cíclico (C₃-C₆) substituído ou não substituído, a menos que outro comprimento de cadeia seja especificado.

 Em uma modalidade cicloalquila é substituído por um ou mais

átomos de halogênio (F, Cl, Br, I) e/ou um ou mais dos seguintes grupos, OH, CN, NO₂, alquila (C₁-C₁₂), alcóxi (C₁-C₁₂)C(O), alcóxi (C₁-C₁₂), alquila (C₁-C₁₂) substituído por halogênio, cicloalquila (C₃-C₆), arila, heterociclila, alquilsulfinila (C₁-C₁₂), alquil sulfonila (C₁-C₁₂), alquiltio (C₁-C₁₂),
 5 cicloalquiltio (C₃-C₆), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C₁-C₁₂), arilalquilsulfinila (C₁-C₁₂), arilalquilsulfonila (C₁-C₁₂), heterociclilalquiltio (C₁-C₁₂), heterociclilalquil sulfinila (C₁-C₁₂), heterociclilalquila sulfonila (C₁-C₁₂), cicloalquil (C₃-C₆) alquiltio (C₁-C₁₂), cicloalquil (C₃-C₆)alquilsulfinila (C₁-C₁₂), cicloalquilalquil (C₃-C₆) sulfonila (C₁-C₁₂) ou um grupo da fórmula
 10 NR^aR^b em que R^a e R^b independentemente representam H, alquila (C₁-C₁₂), alquila (C₁-C₁₂)C(O) ou R^a e R^b junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina.

O termo “alcóxi” inclui tanto grupos de cadeia reta quanto ramificada, opcionalmente substituído por um ou mais halogênios (F, Cl, Br, I) ou átomos de halogênio mistos.
 15

O termo arila denota um hidrocarboneto aromático (C₆-C₁₄) substituído ou não substituído e inclui, mas sem limitações, fenila, naftila, tetraidronaftila, indenila, indanila, antracenila, fenantrenila, e fluorenila.

Em uma modalidade arila é substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I) e/ou um ou mais dos seguintes grupos, OH, CN, NO₂, alquila (C₁-C₁₂), alcóxi (C₁-C₁₂)C(O), alcóxi (C₁-C₁₂), alquila (C₁-C₁₂) substituído por halogênio, cicloalquila (C₃-C₆), arila, heterociclila, alquil sulfinila (C₁-C₁₂), alquila sulfonila (C₁-C₁₂), alquiltio (C₁-C₁₂), cicloalquiltio (C₃-C₆), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C₁-C₁₂), arilalquil sulfinila (C₁-C₁₂), arilalquila sulfonila (C₁-C₁₂), heterociclilalquiltio (C₁-C₁₂), heterociclilalquil sulfinila (C₁-C₁₂), heterociclilalquilsulfonila (C₁-C₁₂), cicloalquil (C₃-C₆) (C₁-C₁₂) alquiltio, cicloalquil (C₃-C₆)alquilsulfinila (C₁-C₁₂), cicloalquilalquil (C₃-C₆) sulfonila (C₁-C₁₂) ou um grupo da fórmula NR^aR^b em que R^a e R^b independentemente representam H, alquila (C₁-C₁₂),
 20
 25

alquila (C_1-C_{12})C(O) ou R^a e R^b junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina.

O termo “heterociclila” denota um sistema de anel monocíclico ou multicíclico de 4 a 10 membros substituído ou não substituído em que um ou mais dos átomos no anel ou anéis é um elemento a não ser carbono, por exemplo, nitrogênio, oxigênio ou enxofre, especialmente grupos heterocíclicos aromáticos ou alifáticos de 4, 5 ou 6 membros, e inclui, mas sem limitações grupos azetidina, furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, pirrolidina, dioxolano, oxatolano, oxazolano, oxazol, tiazol, imidazol, imidazolina, imidazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, isotiazol, oxadiazol, furazano, triazol, tiadiazol, piran, piridina, bem como N-óxido de piridina, piperidina, dioxano, morfolina, ditiano, oxatiano, tiomorfolina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, triazina, tiadiazina, ditiazina, azaindol, azaindolina, indol, indolina, naftiridina, benzoxadiazol, diidrobenzodioxina, benzotiofeno, benzotiadiazol, imidazotiazol, 2,3-diidrobenzofurano, isoxazol, 3-benzisoxazol, 1,2-benzisoxazol, diidropirazol, e devem incluir todos os isômeros dos grupos identificados anteriormente. Para os grupos anteriores, por exemplo, azetidínila, o termo “azetidínila”, bem como “azetidínileno”, etc., devem incluir todos os possíveis regioisômeros. Adicionalmente entende-se que o termo heterociclila pode ser incorporado por uma seleção entre as dadas modalidades possíveis para uma variável e incorporado por uma outra seleção (ou a mesma) para uma outra variável, por exemplo, R_4 quando selecionado como heterociclila pode ser um furano, quando R^d (também quando selecionado como heterociclil) pode ser um pirrol.

Em uma modalidade heterociclila é substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I) e/ou um ou mais dos seguintes grupos, OH, CN, NO_2 , alquila (C_1-C_{12}), alcóxi (C_1-C_{12})C(O), alcóxi (C_1-C_{12}), alquila (C_1-C_{12}) substituído por halogênio, cicloalquila (C_3-C_6), arila, heterociclila, alquilsulfinila (C_1-C_{12}), alquilsulfonila (C_1-C_{12}), alquiltio (C_1-C_{12}),

cicloalquiltio (C₃-C₆), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C₁-C₁₂), arilalquil sulfinila (C₁-C₁₂), arilalquila sulfonila (C₁-C₁₂), heterociclilalquiltio (C₁-C₁₂), heterociclilalquil sulfinila (C₁-C₁₂), heterociclilalquila sulfonila (C₁-C₁₂), cicloalquil (C₃-C₆)alquiltio (C₁-C₁₂), cicloalquilalquil (C₃-C₆) sulfinila (C₁-C₁₂), cicloalquilalquil (C₃-C₆) sulfonila (C₁-C₁₂) ou um grupo da fórmula NR^aR^b em que R^a e R^b independentemente representam H, alquila (C₁-C₁₂), alquila (C₁-C₁₂)C(O) ou R^a e R^b junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina.

Em uma outra modalidade da invenção o grupo heterociclila compreende um anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros contendo um, dois ou três heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, e um anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros contendo um, dois ou três heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre que é fundido a um anel benzeno;

Em uma modalidade alternativa da invenção o grupo heterociclila é um anel heterocíclico não aromático de 5 ou 6 membros contendo um, dois ou três heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, fundido a um anel benzeno.

Em uma modalidade adicional da invenção o grupo heterociclila é um grupo escolhido entre furila, pirrolila, tienila, piridila, N-óxido de piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, imidazolila, oxazolila, isooxazolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, benzfuranoila, quinolila, isoquinolila, benzimidazolila, indolila, benzdiidrofuranoila, benzodioxolila (tal como 1,3-benzodioxolila), benzoxadiazol, diidrobenzodioxina, benzotiofeno, benzotiadiazol, imidazotiazol, 2,3-diidrobenzofurano, isoxazol, diidropirazol e benzdioxanila (tal como 1,4-benzdioxanila). Valores mais particulares incluem, por exemplo, furila, pirrolila, tienila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, benzoxadiazol, diidrobenzodioxina, benzotiofeno, benzotiadiazol,

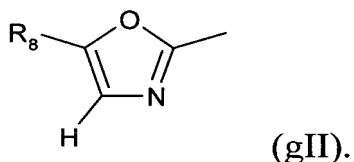
imidazotiazol, 2,3-diidrobenzofurano, isoxazol, 1,2-benzoisoxazol, diidropirazol e benzdioxanila (tal como 1,4-benzdioxanila).

Em uma modalidade ainda mais adicional da invenção o grupo heterociclila é um grupo escolhido entre furila, pirrolila, tienila, piridila, N-óxido de piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, benzoxadiazol, diidrobenzodioxina, benzotiofeno, benzotiadiazol, imidazotiazol, 2,3-diidrobenzofurano, isoxazol, 1,2-benzoisoxazol ou diidropirazol.

Em uma modalidade da invenção R_1 representa $R_6OC(O)$.

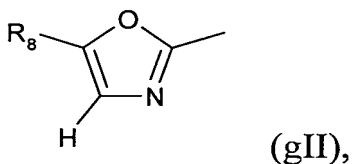
Em uma outra modalidade da invenção R_1 representa $R_{16}SC(O)$.

Ainda em uma outra modalidade R_1 representa um grupo (gII),



Em uma modalidade adicional da invenção R_1 é selecionado entre $R_6OC(O)$ e $R_{16}SC(O)$ em que R_6 pode ser metila, etila, 2-hidroxietila, 2,2,2-trifluoroetila, isopropila, ciclo-propila, iso-butila, n-butila, ciclobutila, n-propila, terc-butila, ciclo-pentila, 2,2-dimetilpropila, benzila e 4-fluorbenzila e em que R_{16} é etila.

R_1 também pode ser incorporado pelo grupo gII,



em que R_8 é selecionado de H, alquila (C_1-C_6), tal como metila ou etila.

Em uma outra modalidade para o grupo R_8 este grupo pode ser escolhido entre hidrogênio, metila, etila, n-propila e n-butila.

Modalidades para R_2 incluem, por exemplo, H e alquila (C_1-C_4). Outras modalidades para R_2 são metila, etila, iso-propila, fenila, metóxi,

ou amino não substituído ou opcionalmente substituído por metila.

Uma modalidade especial para R_2 é alquila (C_1-C_4).

Em uma outra modalidade R_2 é representado por fenila, metóxi ou amino não substituído ou opcionalmente substituído por metila.

5 Em uma modalidade alternativa R_2 é representado por alquila (C_1-C_4), fenila, metóxi ou amino não substituído ou opcionalmente substituído por metila.

Ainda em uma modalidade alternativa R_2 é representado por alquila (C_1-C_4), fenila ou metóxi.

10 Modalidades para R_3 incluem, por exemplo, H, metila, metilsulfinila, hidroximetila, metóxi ou amino não substituído ou opcionalmente substituído por um ou dois grupos metila.

Outras modalidades para R_3 incluem H ou amino não substituído ou opcionalmente substituído por um ou dois grupos metila.

15 Modalidades para R_4 incluem H, halogênio, tais como cloro metila, ciano, nitro, amino não substituído ou opcionalmente substituído por um ou dois grupos metila e adicionalmente inclui 4-metóxi-4-oxobutóxi, 3-carbóxi-propóxi e metilcarbonila.

20 Modalidades adicionais para R_8 incluem, hidrogênio, metila e etila.

Em uma modalidade preferida Q representa um grupo alquilenos (C_1-C_4) não substituído ou monossustituído ou polissustituído, opcionalmente interrompido por um ou mais grupos/átomos selecionados entre cicloalquilenos (C_3-C_7) e um heteroátomo sendo N, O e S, em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_6), alcoxila (C_1-C_6), óxi-alquila (C_1-C_6), alquenila (C_2-C_6), alquinila (C_2-C_6), cicloalquila (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilenos (C_1-C_4), carboxila, carbóxi-alquilenos (C_1-C_4), arila, arilalquilenos (C_1-C_4), heterociclila, heterociclilalquilenos (C_1-C_4), nitro, ciano, halogênio (F,

Cl, Br, I), hidroxila, $\text{NR}^{\text{a}(\text{Q})}\text{R}^{\text{b}(\text{Q})}$ em que $\text{R}^{\text{a}(\text{Q})}$ e $\text{R}^{\text{b}(\text{Q})}$ individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio, alquila ($\text{C}_1\text{-C}_4$) ou $\text{R}^{\text{a}(\text{Q})}$ e $\text{R}^{\text{b}(\text{Q})}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina, com a condição de que quaisquer

5 substituintes são conectado a Q de uma maneira tal que nenhum dos compostos de amônio quaternário sejam formados (por estas conexões); Adicionalmente na mesma modalidade Q representa um cicloalquileno ($\text{C}_3\text{-C}_7$) não substituído ou monossustituído ou polissustituído em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados

10 de ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquila, alcoxila ($\text{C}_1\text{-C}_6$), óxi-alquila ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquenila ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquinila ($\text{C}_2\text{-C}_6$), cicloalquila ($\text{C}_3\text{-C}_6$), cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_6$) alquileno ($\text{C}_1\text{-C}_4$), carboxila, carbóxi-alquileno ($\text{C}_1\text{-C}_4$), arila, arilalquileno ($\text{C}_1\text{-C}_4$), heterociclila, heterociclilalquileno ($\text{C}_1\text{-C}_4$), nitro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, $\text{NR}^{\text{a}(\text{Q})}\text{R}^{\text{b}(\text{Q})}$ em que $\text{R}^{\text{a}(\text{Q})}$ e $\text{R}^{\text{b}(\text{Q})}$ individualmente e independentemente

15 um do outro representa hidrogênio, alquila ($\text{C}_1\text{-C}_4$) ou $\text{R}^{\text{a}(\text{Q})}$ e $\text{R}^{\text{b}(\text{Q})}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

Modalidades adicionais para R^{d} incluem arila ou heterociclila, mais particularmente, arila ou heterociclila aromático.

20 Uma outra modalidade para R^{d} inclui, arila, tais como fenila e heterociclila aromático, tal como tienila.

Outras modalidades de R^{d} incluem fenila que opcionalmente pode ser substituído.

25 Em uma modalidade especial R^{d} representa arila, heterociclila ou cicloalquila ($\text{C}_3\text{-C}_6$), e qualquer um destes grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I) ou átomos de halogênio mistos, e/ou um ou mais dos seguintes grupos, OH, CN, NO_2 , alquila ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$), alcóxi ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$)C(O), alcóxi ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$), alquila ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) substituído por halogênio, cicloalquila ($\text{C}_3\text{-C}_6$), arila, heterociclila,

alquilsulfinila (C_1-C_{12}), alquila sulfonila (C_1-C_{12}), alquiltio (C_1-C_{12}), cicloalquiltio (C_3-C_6), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C_1-C_{12}), arilalquil sulfinila (C_1-C_{12}), arilalquilsulfonila (C_1-C_{12}), heterociclilalquiltio (C_1-C_{12}), heterociclilalquilsulfinila (C_1-C_{12}), heterociclilalquilsulfonila (C_1-C_{12}), cicloalquil (C_3-C_6) alquiltio (C_1-C_{12}), cicloalquil (C_3-C_6) alquilsulfinila (C_1-C_{12}), cicloalquilalquil (C_3-C_6) sulfonila (C_1-C_{12}) ou um grupo da fórmula $NR^a(R^d)R^b(R^d)$ em que $R^a(R^d)$ e $R^b(R^d)$ independentemente representam H, alquila (C_1-C_{12}), alquila (C_1-C_{12})C(O) ou $R^a(R^d)$ e $R^b(R^d)$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

10 Ainda modalidades adicionais para R^d incluem fenila opcionalmente substituído nas posições 2, 3, 4 ou 5, bem como qualquer combinação destes. Exemplo de substituintes são ciano, tetrazol-5-ila, metóxi, trifluormetóxi, metila, trifluormetila, flúor, cloro, bromo, metilsulfonila, nitro, 3-metil-5-oxo-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-ila. Duas posições adjacentes (por exemplo, 2,3) também podem ser conectadas para formar um anel. Exemplo de um substituinte como este é 2-naftila. Valores adicionalmente mais específicos para heteroarilas são 2-cloro-5-tienila, 3-bromo-5-cloro-2-tienila, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ila, 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ila, 2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ila, 5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-ila, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ila, 2,5-dimetil-3-furila, 6-cloroimidazo[2, 1-*b*] [1,3] tiazol-5-ila, 2,3-diidro-1-benzofurano-5-ila, 5-cloro-3-tienila, 5-isoxazol-5-il-2-tienila, 5-isoxazol-3-il-2-tienila, 4-bromo-5-cloro-2-tienila, 5-bromo-6-cloropiridin-3-ila, 5-bromo-2-tienila, 5-piridin-2-il-2-tienila, 2,5-dicloro-3-tienila, 4,5-dicloro-2-tienila, benzotien-3-ila, 2,5-dimetil-3-tienila, 3-tienila, 2-tienila, 5-metilisoxazol-4-ila, piridin-3-ila, [1-metil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-tienila, 5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-ila, 4-[(4-clorofenil)sulfonyl]-3-metil-2-tienila, 5-(metoxycarbonil)-2-furila e 4-(metoxycarbonil)-5-metil-2-furila.

Em uma modalidade da invenção R^c está ausente ou representa

um grupo alquilenos (C_1-C_4) não substituído ou monosubsstituído ou dissustituído em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_4), alcoxila (C_1-C_4), óxi-
 5 alquila (C_1-C_4), alquenila (C_2-C_4), alquinila (C_2-C_4), cicloalquila (C_3-C_6),
 carboxila, carboxialquila (C_1-C_4), arila, heterociclila, nitro, ciano, halogênio
 (F, Cl, Br, I), hidroxila, NR $a(R_c)$ R $b(R_c)$ em que $R^a(R_c)$ e $R^{b(R_c)}$
 individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio,
 alquila (C_1-C_4) ou $R^a(R_c)$ e $R^{b(R_c)}$ junto com o átomo de nitrogênio
 representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina, e R^d representa
 10 arila.

Em uma modalidade preferida da invenção R^c está ausente ou representa um grupo alquilenos (C_1-C_3) não substituído ou monosubsstituído ou dissustituído em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_4), alcoxila (C_1-C_4),
 15 oxialquila (C_1-C_4), alquenila (C_2-C_4), alquinila (C_2-C_4), cicloalquila (C_3-C_6),
 carboxila, carboxialquila (C_1-C_4), arila, heterociclila, nitro, ciano, halogênio
 (F, Cl, Br, I), hidroxila, NR $a(R_c)$ R $b(R_c)$ em que R $a(R_c)$ e R $b(R_c)$
 individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio,
 alquila (C_1-C_4) ou $R^a(R_c)$ e $R^{b(R_c)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam
 20 piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina, e R^d representa arila.

Em uma modalidade adicional da invenção R^c está ausente ou representa um grupo alquilenos (C_1-C_4) não substituído ou monosubsstituído ou dissustituído em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_4), alcoxila (C_1-C_4),
 25 oxialquila (C_1-C_4), alquenila (C_2-C_4), alquinila (C_2-C_4), cicloalquila (C_3-C_6),
 carboxila, carboxialquila (C_1-C_4), arila, heterociclila, nitro, ciano, halogênio
 (F, Cl, Br, I), hidroxila, NR $a(R_c)$ R $b(R_c)$ em que R $a(R_c)$ e R
 $b(R_c)$ individualmente e independentemente um do outro representa
 hidrogênio, alquila (C_1-C_4) ou $R^a(R_c)$ e $R^{b(R_c)}$ junto com o átomo de

nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina, e R^d representa heterociclila.

Em uma modalidade adicionalmente preferida da invenção R^c está ausente ou representa um grupo alquilenos (C_1-C_3) não substituído ou monosubsstituído ou dissustituído em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_4), alcóxi (C_1-C_4), oxialquila (C_1-C_4), alquenila (C_2-C_4), alquinila (C_2-C_4), cicloalquila (C_3-C_6), carboxila, carboxialquila (C_1-C_4), arila, heterociclila, nitro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, $NR^a(R^c)R^{b(R^c)}$ em que $R^a(R^c)$ e $R^{b(R^c)}$ individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio, alquila (C_1-C_4) ou $R^a(R^c)$ e $R^{b(R^c)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina, e R^d representa heterociclila.

Em uma modalidade particular da invenção R^c está ausente ou representa um grupo alquilenos C_1 em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_4), alcóxi (C_1-C_4), oxialquila (C_1-C_4), alquenila (C_2-C_4), alquinila (C_2-C_4), cicloalquila (C_3-C_6), carboxila, carboxialquila (C_1-C_4), arila, heterociclila, nitro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, $NR^a(R^c)R^{b(R^c)}$ em que $R^a(R^c)$ e $R^{b(R^c)}$ individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio, alquila (C_1-C_4) ou $R^a(R^c)$ e $R^{b(R^c)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina, e R^d representa arila.

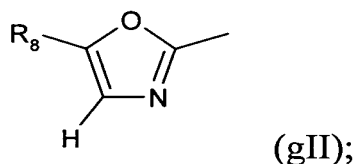
Em uma modalidade da invenção R_{19} representa hidrogênio.

Em uma outra modalidade da invenção R_{19} representa metila.

Em uma modalidade acima de tudo particular da invenção R^c R^d representa um grupo benzila, ou um grupo benzila que é substituído de acordo com o que é descrito com relação à substituição do grupo arila.

Uma segunda modalidade da fórmula I é definida por;

R_1 representa $R_6OC(O)$, $R_7C(O)$, $R_{16}SC(O)$, $R_{17}S$, $R_{18}C(S)$ ou um grupo gII,



R_2 representa H, CN, NO_2 , alquila (C_1-C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I);

5 adicionalmente R_2 representa alcóxi (C_1-C_6) opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_2 representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O), alquiltio (C_1-C_6)C(O), alquil (C_1-C_6)C(S), alcóxi (C_1-C_6)C(O), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila, arilC(O), arilalquil (C_1-C_6)C(O), heterociclila, heterociclilC(O), heterociclilalquil (C_1-C_6)C(O), alquilsulfinila (C_1-C_6), alquilsulfonila (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_6), cicloalquiltio (C_3-C_6), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C_1-C_6), arilalquilsulfinila (C_1-C_6), arilalquilsulfonila (C_1-C_6), heterociclilalquiltio (C_1-C_6), heterociclilalquilsulfinila (C_1-C_6), heterociclilalquilsulfonila (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquiltio (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilsulfinila (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilsulfonila (C_1-C_6) ou um grupo da fórmula $NR^{a(2)}R^{b(2)}$ em que $R^{a(2)}$ e $R^{b(2)}$ independentemente representam H, alquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O) ou $R^{a(2)}$ e $R^{b(2)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

10
15
20

R_3 representa H, CN, NO_2 , halogênio (F, Cl, Br, I), alquila (C_1-C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio; adicionalmente R_3 representa alcóxi (C_1-C_6) opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_3 representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O), alquiltio (C_1-

25

$C_6)C(O)$, alquil $(C_1-C_6)C(S)$, alcóxi $(C_1-C_6)C(O)$, cicloalcóxi (C_3-C_6) , arila,
 arilC(O), arilalquil $(C_1-C_6)C(O)$, heterociclila, heterocicliC(O),
 heterociclilalquil $(C_1-C_6)C(O)$, alquilsulfinila (C_1-C_6) , alquilsulfonila (C_1-C_6) ,
 alquiltio (C_1-C_6) , cicloalquiltio (C_3-C_6) , arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio,
 5 arilalquiltio (C_1-C_6) , arilalquilsulfinila (C_1-C_6) , arilalquilsulfonila (C_1-C_6) ,
 heterociclilalquiltio (C_1-C_6) , heterociclilalquilsulfinila (C_1-C_6) ,
 heterociclilalquilsulfonila (C_1-C_6) , cicloalquil (C_3-C_6) alquiltio (C_1-C_6) ,
 cicloalquil (C_3-C_6) alquilsulfinila (C_1-C_6) , cicloalquil (C_3-C_6) alquilsulfonila
 (C_1-C_6) ou um grupo de fórmula $NR^{a(3)}R^{b(3)}$ em que $R^{a(3)}$ e $R^{b(3)}$
 10 independentemente representam H, alquila (C_1-C_6) , alquil $(C_1-C_6)C(O)$ ou
 $R^{a(3)}$ e $R^{b(3)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina,
 pirrolidina, azetidina ou aziridina;

R_4 representa H, CN, NO_2 , halogênio (F, Cl, Br, I), alquila $(C_1-$
 $C_6)$ opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído
 15 por OH, COOH, alcóxicarbonila (C_1-C_6) , arila, cicloalquila, heterociclila ou
 um ou mais átomos de halogênio; adicionalmente R_4 representa cicloalquila
 (C_3-C_6) , hidroxialquila (C_1-C_6) , alquil $(C_1-C_6)C(O)$, alcóxi (C_1-C_6) em que o
 grupo alcóxi pode opcionalmente ser substituído por um ou mais átomos de
 halogênio (F, Cl, Br, I), OH e/ou COOH e/ou alcóxicarbonila (C_1-C_3) ;
 20 adicionalmente R_4 representa alquiltio $(C_1-C_6)C(O)$, alquil $(C_1-C_6)C(S)$,
 alcóxi $(C_1-C_6)C(O)$, cicloalcóxi (C_3-C_6) , arila, arilC(O), arilalquil $(C_1-$
 $C_6)C(O)$, heterociclila, heterocicliC(O), heterociclilalquil $(C_1-C_6)C(O)$,
 alquilsulfinila (C_1-C_6) , alquilsulfonila (C_1-C_6) , alquiltio (C_1-C_6) , cicloalquiltio
 (C_3-C_6) , arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C_1-C_6) ,
 25 arilalquilsulfinila (C_1-C_6) , arilalquilsulfonila (C_1-C_6) , heterociclilalquiltio $(C_1-$
 $C_6)$, heterociclilalquilsulfinila (C_1-C_6) , heterociclilalquilsulfonila (C_1-C_6) ,
 cicloalquil (C_3-C_6) alquiltio (C_1-C_6) , cicloalquil (C_3-C_6) alquilsulfinila $(C_1-$
 $C_6)$, cicloalquil (C_3-C_6) alquilsulfonila (C_1-C_6) ou um grupo da fórmula NR
 $a(4)R^b(4)$ em que $R^a(4)$ e $R^b(4)$ independentemente representam H, alquila

(C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)C(O) ou R^a(4) e R^b(4) junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

5 R₆ representa alquila (C₁-C₆) opcionalmente interrompido por oxigênio, (com a condição de que qualquer tal oxigênio tenha pelo menos 1 átomo de carbono fora do éster-oxigênio que conecta o grupo R₆) e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R₆ representa cicloalquila (C₃-C₆), hidroxialquila (C₂-C₆), arila ou heterociclila;

10 R₇ representa alquila (C₁-C₆) opcionalmente interrompido por oxigênio, e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R₇ representa cicloalquila (C₃-C₆), hidroxialquila (C₁-C₆), arila ou heterociclila;

15 R₈ representa H, alquila (C₁-C₆) opcionalmente interrompido por oxigênio, e/ou opcionalmente substituído por arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R₈ representa cicloalquila (C₃-C₆), hidroxialquila (C₁-C₆), alcóxi (C₁-C₆), cicloalcóxi (C₃-C₆), arila, heterociclila, alquilsulfinila (C₁-C₆), alquilsulfonila (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₆), arilsulfinila, 20 arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C₁-C₆), arilalquilsulfinila (C₁-C₆), arilalquilsulfonila (C₁-C₆), heterociclilalquiltio (C₁-C₆), heterociclilalquilsulfinila (C₁-C₆), heterociclilalquilsulfonila (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)alquiltio (C₁-C₆), cicloalquilalquil (C₃-C₆) sulfinila (C₁-C₆) ou cicloalquil (C₃-C₆) alquilsulfonila (C₁-C₆);

25 R₉ representa H ou alquila (C₁-C₆);

R₁₀ representa H ou alquila (C₁-C₆);

Q representa um grupo alquilenos (C₁-C₄) não substituído ou monossustituído ou polissustituído, opcionalmente interrompido por um ou mais grupos/átomos selecionados entre cicloalquilenos (C₃-C₇) e um

heteroátomo sendo N, O e S, em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_6), alcoxila (C_1-C_6), óxi-alquila (C_1-C_6), alquenila (C_2-C_6), alquinila (C_2-C_6), cicloalquila (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilenos (C_1-C_4), carboxila, carbóxi-alquilenos (C_1-C_4), arila, arilalquilenos (C_1-C_4), heterociclila, heterociclilalquilenos (C_1-C_4), nitro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, $NR^a(Q)R^b(Q)$ em que $R^a(Q)$ e $R^b(Q)$ individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio, alquila (C_1-C_4) ou $R^a(Q)$ e $R^b(Q)$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina, com a condição de que quaisquer substituintes são conectados a Q de uma maneira tal que nenhum dos compostos de amônio quaternário sejam formados (por estas conexões); Adicionalmente Q representa um cicloalquilenos (C_3-C_7) não substituído ou monossustituído ou polissustituído em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_6), alcoxila (C_1-C_6), óxi-alquila (C_1-C_6), alquenila (C_2-C_6), alquinila (C_2-C_6), cicloalquila (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilenos (C_1-C_4), carboxila, carbóxi-alquilenos (C_1-C_4), arila, arilalquilenos (C_1-C_4), heterociclila, heterociclilalquilenos (C_1-C_4), nitro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, $NR^a(Q)R^b(Q)$ em que $R^a(Q)$ e $R^b(Q)$ individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio, alquila (C_1-C_4) ou $R^a(Q)$ e $R^b(Q)$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina; Adicionalmente Q representa aril em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_6), alcoxila (C_1-C_6), óxi-alquila (C_1-C_6), alquenila (C_2-C_6), alquinila (C_2-C_6), cicloalquila (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilenos (C_1-C_4), carboxila, carbóxi-alquilenos (C_1-C_4), arila, arilalquilenos (C_1-C_4), heterociclila, heterociclilalquilenos (C_1-C_4), nitro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, $NR^a(Q)R^b(Q)$ em que $R^a(Q)$ e $R^b(Q)$ individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio,

alquila (C_1-C_4) ou $R^a(Q)$ e $R^b(Q)$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

R_{16} representa alquila (C_1-C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I);
5 adicionalmente R_{16} representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_2-C_6), alcóxi (C_1-C_6), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila, ou heterociclila;

R_{17} representa alquila (C_1-C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I);
10 adicionalmente R_{17} representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_6), alcóxi (C_1-C_6), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila ou heterociclila;

R_{18} representa alquila (C_1-C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I);
15 adicionalmente R_{18} representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_6), alcóxi (C_1-C_6), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila ou heterociclila;

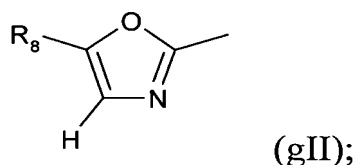
R^c está ausente ou representa um grupo alquilenos (C_1-C_4), grupo oxoalquilenos (C_1-C_4), grupo alquilenóxi (C_1-C_4) ou axialquilenos (C_1-C_4)
20 não substituído ou monossustituído ou polissustituído, em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_4), alcoila (C_1-C_4), oxialquila (C_1-C_4), alquênica (C_2-C_4), alquênica (C_2-C_4), cicloalquila (C_3-C_6), carboxila, carbóxi-alquila (C_1-C_4), arila, heterociclila, nitro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila,
25 $NR^{a(Rc)}R^{b(Rc)}$ em que $R^{a(Rc)}$ e $R^{b(Rc)}$ individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio, alquila (C_1-C_4) ou $R^a(Rc)$ e $R^{b(Rc)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina; Adicionalmente R^c representa imino ($-NH-$), Imino ($-NR_{19}-$) substituído por N, alquilenimino (C_1-C_4) ou N-substituído alquilenimino

(C₁-C₄) (-N(R₁₉)-(alquilenos (C₁-C₄))) em que os grupos alquilenos mencionados são não substituídos ou monossustituídos ou polisustituídos por quaisquer substituintes de acordo com o anterior; preferivelmente R^c representa imino ou alquilenimino (C₁-C₄) ou um grupo alquilenos (C₁-C₄) ou grupo oxoalquilenos (C₁-C₄) não substituído, monossustituído ou polisustituído com quaisquer substituintes de acordo com o anterior;

R₁₉ representa H ou alquila (C₁-C₄);

R^d representa cicloalquila (C₃-C₈), arila ou heterociclila, e qualquer um destes grupos opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I) e/ou um ou mais dos seguintes grupos, OH, CN, NO₂, alquila (C₁-C₆), alcóxi (C₁-C₆)C(O), alcóxi (C₁-C₆), alquila (C₁-C₆) substituído por halogênio, cicloalquila (C₃-C₆), arila, heterociclila, alquilsulfinila (C₁-C₆), alquilsulfonila (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₆), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C₁-C₆), arilalquilsulfinila (C₁-C₆), arilalquilsulfonila (C₁-C₆), heterociclilalquiltio (C₁-C₆), heterociclilalquilsulfinila (C₁-C₆), heterociclilalquilsulfonila (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₆) alquiltio (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₆) alquilsulfinila (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₆) alquilsulfonila (C₁-C₆) ou um grupo da fórmula NR^a(R^d)R^b(R^d) em que R^a(R^d) e R^b(R^d) independentemente representam H, alquila (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)C(O) ou R^a(R^d) e R^b(R^d) junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina.

Uma terceira modalidade da fórmula I é definida por; R₁ representa R₆OC(O), R₁₆SC(O), ou um grupo gII,



R₂ representa H, CN, NO₂, alquila (C₁-C₆) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I);

adicionalmente R_2 representa alcóxi (C_1-C_6) opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_2 representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O), alquiltio (C_1-C_6)C(O), alquil (C_1-C_6)C(S), alcóxi (C_1-C_6)C(O), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila, arilC(O), arilalquil (C_1-C_6)C(O), heterociclila, heterociclilC(O), heterociclilalquil (C_1-C_6)C(O) ou um grupo da fórmula $NR^{a(2)}R^{b(2)}$ em que $R^{a(2)}$ e $R^{b(2)}$ independentemente representam H, alquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O) ou $R^{a(2)}$ e $R^{b(2)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

10 R_3 representa H, CN, NO_2 , halogênio (F, Cl, Br, I), alquila (C_1-C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio; adicionalmente R_3 representa alcóxi (C_1-C_6) opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_3 representa
15 cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O), alquiltio (C_1-C_6)C(O), alquil (C_1-C_6)C(S), alcóxi (C_1-C_6)C(O), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila, arilC(O), arilalquil (C_1-C_6)C(O), heterociclila, heterociclilC(O), heterociclilalquil (C_1-C_6)C(O), alquilsulfinila (C_1-C_6), ou um grupo da fórmula $NR^{a(3)}R^{b(3)}$ em que $R^{a(3)}$ e $R^{b(3)}$ independentemente representam H,
20 alquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O) ou $R^{a(3)}$ e $R^{b(3)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

R_4 representa H, CN, NO_2 , halogênio (F, Cl, Br, I), alquila (C_1-C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, COOH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de
25 halogênio; adicionalmente R_4 representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O), alcóxi (C_1-C_6) em que o grupo alcóxi pode opcionalmente ser substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I), OH e/ou COOH e/ou metoxicarbonila; adicionalmente R_4 representa alquiltio (C_1-C_6)C(O), alquil (C_1-C_6)C(S), alcóxi (C_1-C_6)C(O), cicloalcóxi

(C₃-C₆), arila, arilC(O), arilalquil (C₁-C₆)C(O), heterociclila, heterocicliC(O), heterociclilalquil (C₁-C₆)C(O) ou um grupo da fórmula NR^{a(4)}R^{b(4)} em que R^{a(4)} e R^{b(4)} independentemente representam H, alquila (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)C(O) ou R^{a(4)} e R^{b(4)} junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

R₆ representa alquila (C₁-C₆) opcionalmente interrompido por oxigênio, (com a condição de que qualquer tal oxigênio tenha pelo menos 1 átomo de carbono fora do éster-oxigênio que conecta o grupo R₆) e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R₆ representa cicloalquila (C₃-C₆), hidroxialquila (C₂-C₆), arila ou heterociclila;

R₈ representa H, alquila (C₁-C₆) opcionalmente interrompido por oxigênio, e/ou opcionalmente substituído por arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R₈ representa cicloalquila (C₃-C₆), hidroxialquila (C₁-C₆), alcóxi (C₁-C₆), cicloalcóxi (C₃-C₆), arila ou heterociclila;

R₉ representa H ou alquila (C₁-C₆);

R₁₀ representa H ou alquila (C₁-C₆);

Q representa um grupo alquilenos (C₁-C₄) não substituído ou monossustituído ou polissustituído, opcionalmente interrompido por um ou mais grupos/átomos selecionados entre cicloalquilenos (C₃-C₇) e um heteroátomo sendo N, O e S, em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C₁-C₆), alcóxila (C₁-C₆), óxi-alquila (C₁-C₆), alquenila (C₂-C₆), alquinila (C₂-C₆), cicloalquila (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆) alquilenos (C₁-C₄), carboxila, carbóxi-alquilenos (C₁-C₄), arila, arilalquilenos (C₁-C₄), heterociclila, heterociclilalquilenos (C₁-C₄), nitro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, NR^{a(Q)}R^{b(Q)} em que R^{a(Q)} e R^{b(Q)} individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio, alquila (C₁-C₄) ou R^{a(Q)} e R^{b(Q)} junto com o átomo

de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina, com a condição de que quaisquer substituintes são conectado a Q de uma maneira tal que nenhum dos compostos de amônio quaternário sejam formados (por estas conexões); Adicionalmente Q representa um cicloalquilenos (C_3-C_7) não substituído ou monossustituído ou polissustituído em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_6), alcoxila (C_1-C_6), óxi-alquila (C_1-C_6), alquenila (C_2-C_6), alquinila (C_2-C_6), cicloalquila (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilenos (C_1-C_4), carboxila, carbóxi-alquilenos (C_1-C_4), arila, arilalquilenos (C_1-C_4), heterociclila, heterociclilalquilenos (C_1-C_4), nitro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, $NR^{a(Q)}R^{b(Q)}$ em que $R^{a(Q)}$ e $R^{b(Q)}$ individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio, alquila (C_1-C_4) ou $R^{a(Q)}$ e $R^{b(Q)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina; Adicionalmente Q representa aril em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_6), alcoxila (C_1-C_6), óxi-alquila (C_1-C_6), alquenila (C_2-C_6), alquinila (C_2-C_6), cicloalquila (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilenos (C_1-C_4), carboxila, carbóxi-alquilenos (C_1-C_4), arila, arilalquilenos (C_1-C_4), heterociclila, heterociclilalquilenos (C_1-C_4), nitro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, $NR^{a(Q)}R^{b(Q)}$ em que $R^{a(Q)}$ e $R^{b(Q)}$ individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio, alquila (C_1-C_4) ou $R^{a(Q)}$ e $R^{b(Q)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

R_{16} é etila;

R^c está ausente ou representa um não substituído ou monossustituído ou polissustituído grupo alquilenos (C_1-C_4), grupo oxoalquilenos (C_1-C_4), grupo alquilenóxi (C_1-C_4) ou axialquilenos (C_1-C_4), em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_4), alcoxila (C_1-C_4), oxialquila (C_1-C_4), alquenila (C_2-C_4), alquinila (C_2-C_4), cicloalquila (C_3-C_6), carboxila, carboxialquila (C_1-

C₄), arila, heterociclila, nitro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, NR^{a(Rc)}R^{b(Rc)} em que R^{a(Rc)} e R^{b(Rc)} individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio, alquila (C₁-C₄) ou R^{a(Rc)} e R^{b(Rc)} junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina; Adicionalmente R^c representa imino (-NH-), Imino (-NR₁₉-) substituído por N, alquilenoinino (C₁-C₄) ou Alquilenoinino (C₁-C₄) (-N(R₁₉)-alquilenoinino (C₁-C₄)) substituído por N em que os grupos alquilenomencionados são não substituídos ou monossubstituídos ou polisubstituídos por quaisquer substituintes de acordo com o anterior; preferivelmente R^c representa imino ou alquilenoinino (C₁-C₄) ou um grupo alquilenoinino (C₁-C₄) ou grupo oxoalquilenoinino (C₁-C₄) não substituído, monossubstituído ou polissubstituído com quaisquer substituintes de acordo com o anterior;

R₁₉ representa H ou alquila (C₁-C₄); e

R^d representa cicloalquila (C₃-C₈), arila ou heterociclila, e qualquer um destes grupos opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I) e/ou um ou mais dos seguintes grupos, CN, NO₂, alquila (C₁-C₆), alcóxi (C₁-C₆), halossubstituído alquila (C₁-C₆), cicloalquila (C₃-C₆), arila, heterociclila, alquilsulfinila (C₁-C₆), alquilsulfonila (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₆), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, aril alquiltio (C₁-C₆), arilalquilsulfinila (C₁-C₆), arilalquilsulfonila (C₁-C₆), heterociclilalquiltio (C₁-C₆), heterociclilalquilsulfinila (C₁-C₆), heterociclilalquilsulfonila (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)alquiltio (C₁-C₆), cicloalquilalquil (C₃-C₆) sulfinila (C₁-C₆) ou cicloalquil (C₃-C₆) alfuilsulfonila (C₁-C₆).

Uma quarta modalidade da fórmula I é definida por;

R₁ representa R₆OC(O);

R₂ representa alquila (C₁-C₆) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio

(F, Cl, Br, I);

R_3 representa H;

R_4 representa CN ou halogênio (F, Cl, Br, I);

5 R_6 representa alquila (C_1-C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio, (com a condição de que qualquer tal oxigênio tenha pelo menos 2 átomos de carbono longe do éster-oxigênio que conecta o grupo R_6) e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I);

R_9 representa H ou alquila (C_1-C_4);

10 R_{10} representa H ou alquila (C_1-C_4);

Q representa um grupo alquilenos (C_1-C_4) não substituído ou monossustituído ou polissustituído, em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_6), alcoxila (C_1-C_6), óxi-alquila (C_1-C_6), ou representa um cicloalquilenos (C_3-C_7) não substituído ou monossustituído ou polissustituído em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de (C_1-C_4)alquila, alcoxila (C_1-C_4), oxialquila (C_1-C_4) ou halogênio (F, Cl, Br, I);

15 R^c está ausente ou representa um não substituído ou monossustituído grupo alquilenos (C_1-C_4), alquilenóxi (C_1-C_4) ou grupo óxi-alquilenos (C_1-C_4), em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_4); e

20 R^d representa arila ou heterociclila, e qualquer um destes grupos opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I) e/ou um ou mais dos seguintes grupos, CN, NO_2 , alquila (C_1-C_6), alcóxi (C_1-C_6), alquila (C_1-C_6) substituído com halo.

Uma quinta modalidade da fórmula I é definida por;

R_1 é etoxicarbonila;

R_2 é escolhido de um grupo que consiste em metila e trifluormetila;

R_3 é H;

R_4 é ciano;

R_6 é etila;

R_9 é H;

5

R_{10} é H;

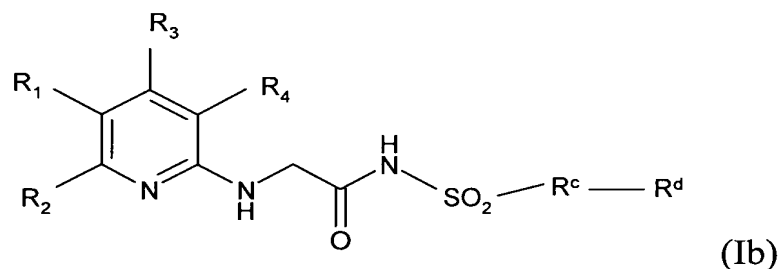
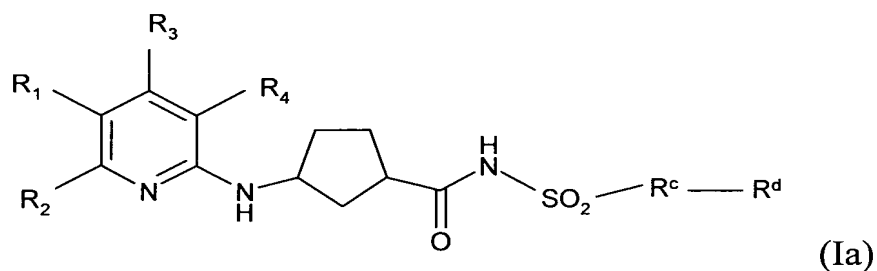
Q é um grupo 1,3-ciclopentileno ou um grupo metileno (-CH₂-);

R^c está ausente ou é metileno (-CH₂-) ou etileno (-CH₂CH₂-); e

R^d é escolhido de um grupo que consiste em fenila e 5-cloro-2-

10 tienila.

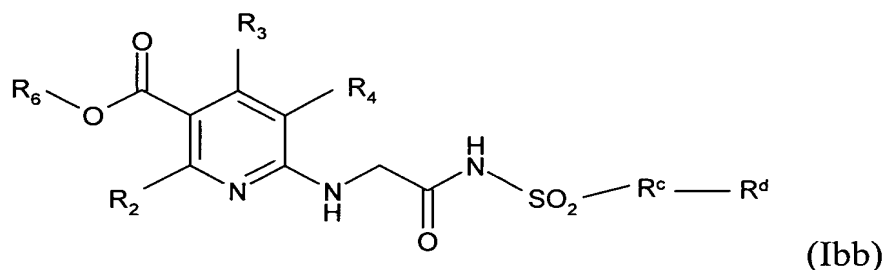
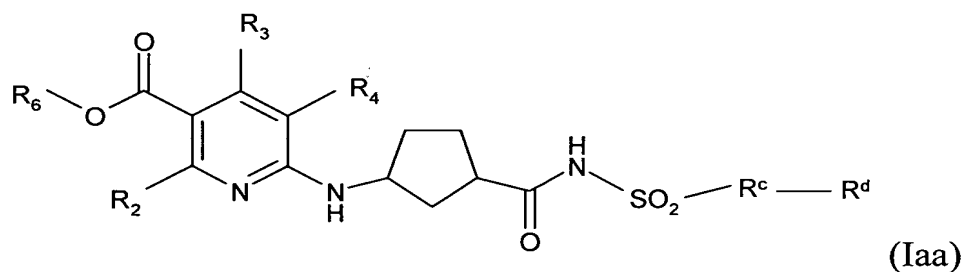
Em uma sexta modalidade da fórmula (I), fórmula (I) é definida como sendo qualquer composto(s) da fórmula (Ia)-(Ii):



Em Ia a Ib anterior, os valores de R (exceto R_9 e R_{10} ambos sendo H) são da forma definida antes e incluem as modalidades anteriormente mencionadas.

15

Em uma sétima modalidade fórmula (I) é definida como sendo qualquer composto(s) da fórmula (Iaa)-(Ibb);



Em Iaa a Ibb anterior, os vários valores de R (exceto R₉ e R₁₀ ambos sendo H) são da forma definida antes e incluem as modalidades anteriormente mencionadas.

Exemplos de compostos específicos de acordo com a invenção podem ser selecionados de;

etil 6-[(3-([(benzilsulfonil)amino]carbonil)ciclopentil)amino]-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato

etil 5-ciano-6-{[3-([(2-feniletil)sulfonil]amino)carbonil]ciclopentil} amino}-2-(trifluormetil)nicotinato

etil 6-{[3-([(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)carbonil]ciclopentil} amino}-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato

etil 6-[(2-([(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-2-oxoetil)amino]-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato

etil 6-([2-[(benzilsulfonil)amino]-2-oxoetil] amino)-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato

etil 6-([2-[(benzilsulfonil)amino]-2-oxoetil] amino)-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato

etil 6-([3-[(benzilsulfonil)carbamoil] ciclopentil] amino)-5-ciano-2-metilnicotinato;

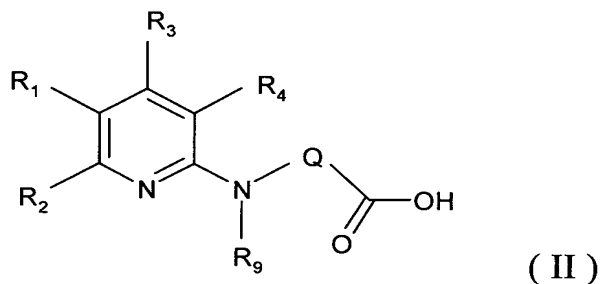
e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Processos

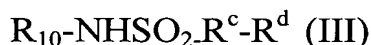
Os seguintes processos, junto com os intermediários, são fornecidos como uma característica adicional da presente invenção.

Compostos da fórmula (I) podem ser preparados pelos seguintes processos *a1-a4*;

a1) Compostos da fórmula (I) em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , Q , R^c e R^d são definidos na fórmula (I) anterior podem ser formados reagindo um composto da fórmula (II), em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Q e R_9 são definidos

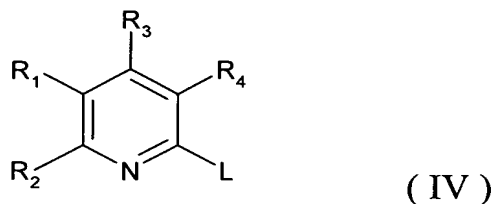


na fórmula (I) anterior com um composto da fórmula (III) em que R_{10} , R^c e R^d são definidos na fórmula (I) anterior.



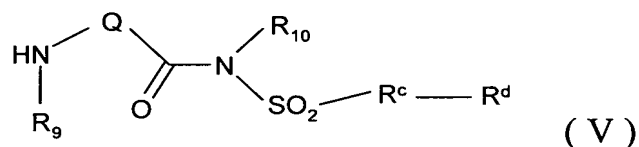
A reação é geralmente realizada em um solvente orgânico inerte, tal como diclorometano a temperatura ambiente. A reação pode ser realizada usando condições padrão ou na presença de TBTU, EDCI ou a combinação de EDCI e HOBT. Opcionalmente, a reação pode ser realizada na presença de uma base orgânica, tal como trietilamina ou DIPEA.

a2) Compostos da fórmula (I) também podem ser preparados reagindo um composto da fórmula (IV) em que R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são definidos na fórmula (I) anterior e L é um grupo abandonador adequado, tais como cloro bromo, iodo, flúor, triflato (OTf) ou tosilato (OTs),



com um composto da fórmula geral (V) em que R_9 , R_{10} , Q , R^c e

R^d são definidos na fórmula (I) anterior.



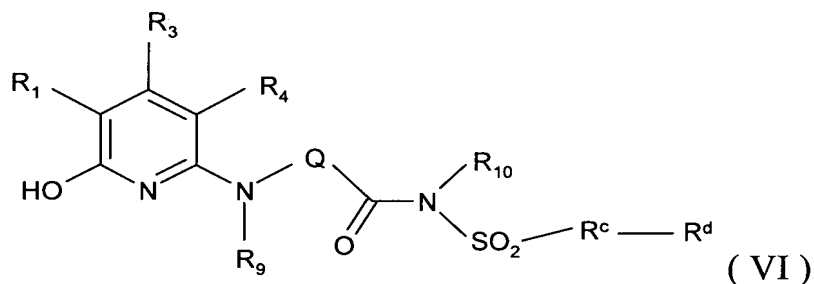
A reação é geralmente realizada em um solvente inerte, tal como DMA. Opcionalmente, a reação pode ser realizada na presença de uma base orgânica, tal como trietilamina ou DIPEA.

5 A reação é geralmente realizada em temperaturas elevadas usando equipamento padrão ou em um forno de microondas de nó único.

Para alguns compostos, é vantajoso realizar a reação em etanol na presença de uma base orgânica, tal como trietilamina.

10 *a3)* Compostos da fórmula (I) onde R_1 representa $R_6\text{OC(O)}$ e $R_2, R_3, R_4, R_6, R_9, R_{10}, Q, R^c$ e R^d são definidos na fórmula (I) anterior, podem ser transesterificados usando procedimentos padrão ou reagindo com reagente $R_6\text{-O-Li}^+$, para se tornar um outro composto da fórmula geral (I) em que R_1 becomes $R_6'\text{OC(O)}$.

15 *a4)* Os compostos da fórmula (I) em que R_1 é $R_6\text{OC(O)}$ e $R_3, R_4, R_6, R_9, R_{10}, Q, R^c$ e R^d são da forma definida na fórmula (I) anterior, R_2 é alcóxi ($C_1\text{-}C_{12}$) definido na fórmula (I) anterior podem ser preparados reagindo um composto da fórmula (VI)



em que R_1 é $R_6\text{OC(O)}$ e $R_3, R_4, R_6, R_9, R_{10}, Q, R^c$ e R^d são da forma definida na fórmula (I) anterior com um composto da fórmula (VII)



20 em que R_2' é alquila ($C_1\text{-}C_{12}$) definido na fórmula (I) e L é um grupo abandonador, tais como cloro bromo, iodo, triflato (OTf) ou tosilato

(OTs).

A reação é realizada em um solvente orgânico inerte, tal como DMA, THF ou CH₃CN. A reação pode ser realizada usando condições padrão ou na presença de uma base adequada, tal como hidreto de sódio, DIPEA ou

5

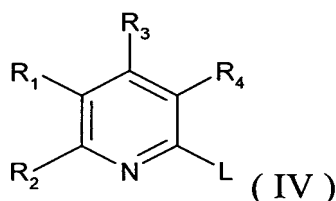
carbonato de potássio.

A reação pode ser realizada a temperatura ambiente ou em temperaturas elevadas usando equipamento padrão ou um forno de microondas de nó único.

Os intermediários referidos anteriormente podem ser preparados por, por exemplo, os métodos/processos salientados anteriormente.

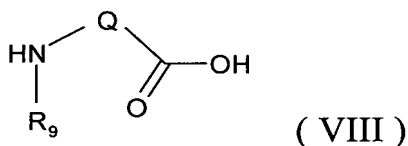
10

b) Os compostos da fórmula (II) em que R₁, R₂, R₃, R₄, R₉, e Q são definidos na fórmula (I) anterior podem ser preparados reagindo um composto da fórmula (IV)



15

em que R₁, R₂, R₃ e R₄ são definidos na fórmula (I) anterior e L é um grupo abandonador adequado (tal como flúor, cloro, bromo, iodo, triflato (OTf) ou tosilato (OTs)), com um composto da fórmula geral (VIII),



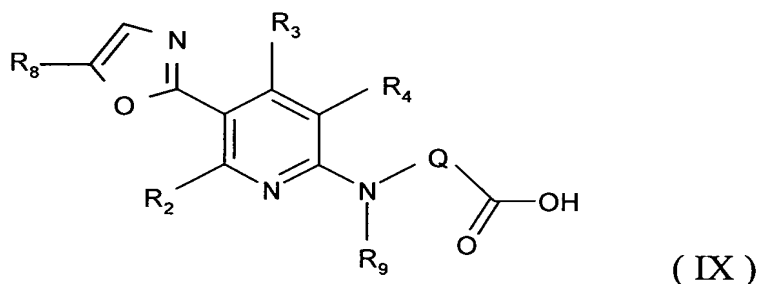
(VIII)

em que R₉ e Q são definidos na fórmula (I) anterior.

20

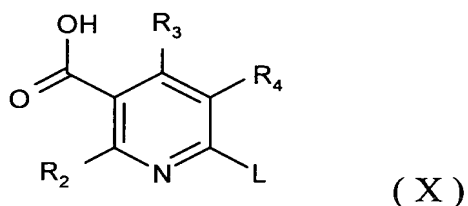
A reação é geralmente realizada em temperaturas elevadas usando equipamento padrão ou em um forno de microondas de nó único. A reação pode ser realizada em um solvente inerte, tal como etanol, DMA ou uma mistura de solventes, tal como etanol-água. Opcionalmente a reação pode ser realizada na presença de uma base orgânica, tal como TEA ou DIPEA.

d) Síntese de compostos da fórmula geral (IX),



em que R_2 , R_3 , R_4 , R_8 , R_9 e Q são definidos na fórmula (I) anterior compreende as etapas a seguir. (d1-d5)

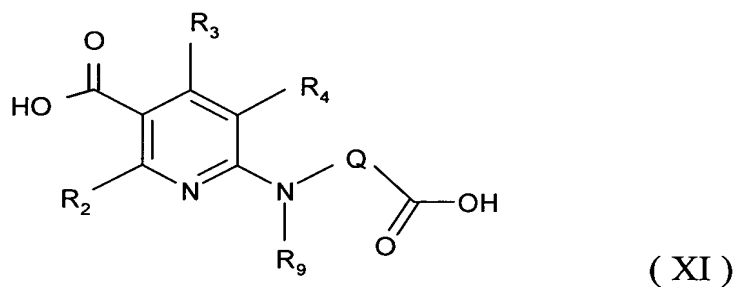
5 d1) Reagir os compostos correspondentes da fórmula geral (VIII) que é definida anteriormente com um composto da fórmula geral (X)



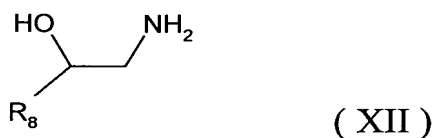
em que R_2 , R_3 e R_4 são definidos na fórmula (I) anterior, e L é um grupo abandonador adequado, tais como cloro bromo, iodo, triflato (OTf) ou tosilato (OTs), para dar um composto da fórmula (XI).

10 As reações são realizadas em temperaturas elevadas usando equipamento padrão ou um forno de microondas de nó único. Opcionalmente a reação pode ser realizada na presença de uma base orgânica, tal como TEA ou DIPEA.

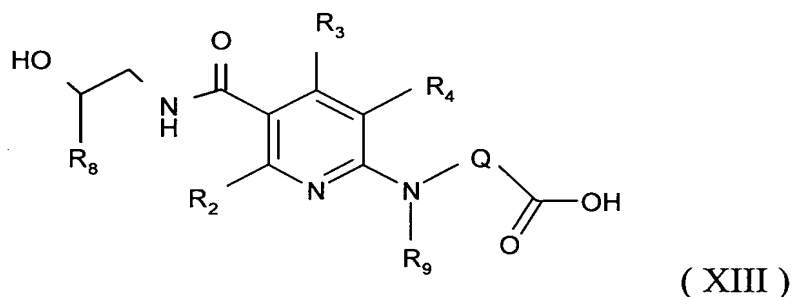
d2) Os compostos da fórmula (XI) podem então reagir



com um composto da fórmula geral (XII),

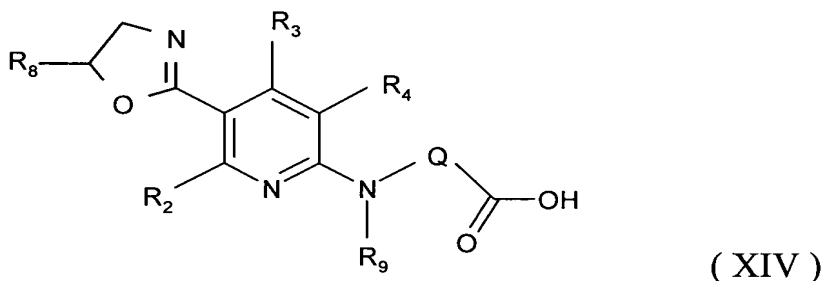


em que R_8 é definido na fórmula (I) anterior, para dar compostos da fórmula geral (XIII). As reações são realizadas usando condições padrão ou na presença de EDCI ou a combinação de EDCI e HOBT. Opcionalmente a reação pode ser realizada na presença de uma base orgânica, tal como TEA ou DIPEA.



d3) Este composto (XIII) pode então ser transformado a um composto da fórmula geral (XIV)

d4) A preparação de compostos com a fórmula geral (XIV),



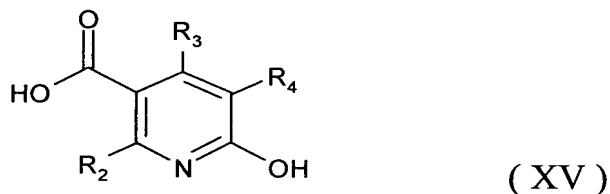
em que R_2 , R_3 , R_4 , B , R_8 , R_9 e Q são definidos na fórmula (I) anterior e usando métodos conhecidos ou um reagente conhecido, tal como cloreto de metanossulfonila. Opcionalmente a reação pode ser realizada na presença de uma base orgânica, tal como TEA.

d5) um composto da fórmula geral (IX) da forma definida anteriormente pode ser preparado oxidando o composto correspondente da fórmula geral (XIV) usando um reagente de oxidação conhecido, tal como DDQ.

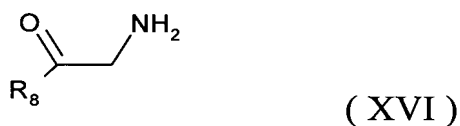
e) A preparação de compostos da fórmula geral (IX) também

compreende as etapas (e1-e4) a seguir;

e1) reagir um composto a fórmula geral (XV),

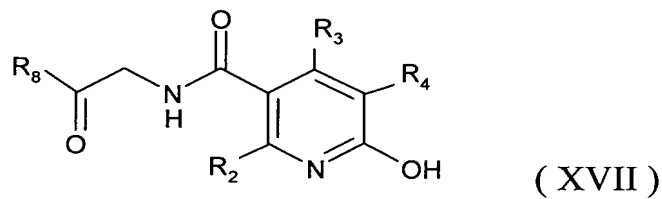


em que R₂, R₃ e R₄ são definidos na fórmula (I) anterior, com um composto da fórmula geral (XVI), em que R₈ é definido na fórmula (I) anterior,

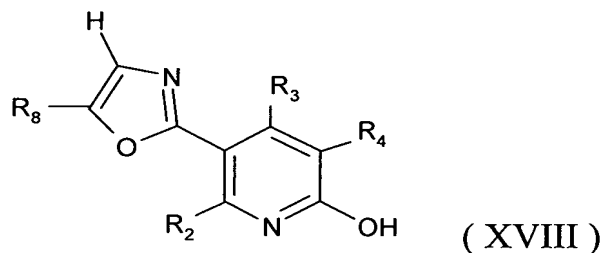


usando condições padrão ou na presença de EDCI ou a combinação de EDCI e HOBT. Opcionalmente a reação pode ser realizada na presença de uma base orgânica, tal como TEA. Esta reação dá um composto da fórmula geral (XVII).

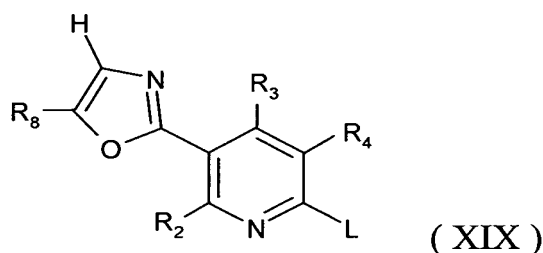
e2) O composto da fórmula geral (XVII) obtido



pode então ser transformado a um composto da fórmula geral (XVIII), em que R₂, R₃, R₄ e R₈ são definidos na fórmula (I) anterior, usando técnicas conhecidas ou usando um reagente conhecido, tal como POCl₃,



e3) Um composto da fórmula geral (XVIII) pode então ser transformado a um composto da fórmula geral (XIX),

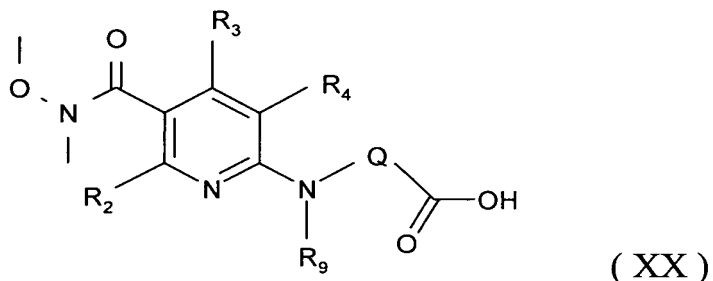


em que R_2 , R_3 , R_4 , R_8 são definidos na fórmula (I) anterior e L é um grupo abandonador suficiente, tais como cloro bromo, iodo, triflato (OTf) ou tosilato (OTs), usando técnicas conhecidas ou um reagente, tal como cloreto de oxalila ou cloreto de tionila.

- 5 *e4)* O composto da fórmula (XIX) pode então reagir com um composto da fórmula geral (VIII), que é definida anteriormente, para dar um composto da fórmula geral (IX), definida anteriormente. As reações são realizadas em temperaturas elevadas usando equipamento padrão ou um forno de microondas de nó único. Opcionalmente as reações podem ser realizadas
- 10 na presença de uma base orgânica, tal como TEA ou DIPEA.

Compostos da fórmula geral (II), em que R_1 é $R_7C(O)$ e R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_9 e Q são definidos na fórmula (I) anterior, compreendem as seguintes etapas (*f1-f2*):

- 15 *f1)* Reagir um composto da fórmula geral (XI), descrito anteriormente, com N,O-dimetilhidroxilamina. A reação pode ser realizada usando reagentes conhecidos tipo CDI, EDCI ou a combinação de EDCI e HOBT para dar um composto da fórmula geral (XX).

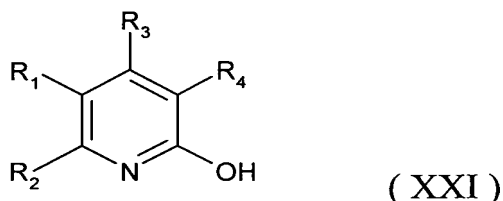


- 20 *f2)* Reagir compostos da fórmula geral (XX), definida anteriormente, com um reagente da fórmula geral R_7-MgX , em que R_7 é definido na fórmula (I) anterior e X é um halogênio, ou um reagente da

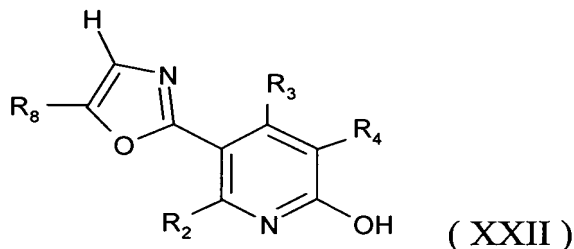
fórmula R_7-M , em que M é um metal exemplificado por Zn e Li.

g) Compostos da fórmula geral (V) em que R_9 , R_{10} , Q, R^c e R^d são definidos na fórmula (I) anterior podem ser formados reagindo um composto da fórmula (VIII) com um composto da fórmula (III). A reação é geralmente realizada em um solvente orgânico inerte, tal como diclorometano a temperatura ambiente. A reação pode ser realizada usando condições padrão ou na presença de EDCI ou a combinação de EDCI e HOBT. Opcionalmente, a reação pode ser realizada na presença de uma base orgânica, tal como trietilamina ou DIPEA.

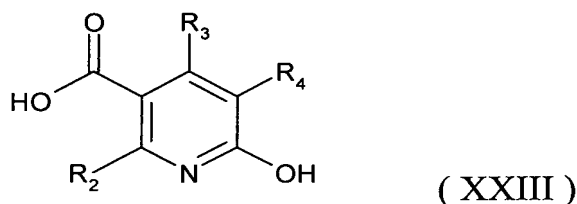
h) Compostos da fórmula geral (IV) que são definidos anteriormente podem ser formados reagindo um composto da fórmula (XXI) usando condições padrão ou com um reagente de cloração, tal como cloreto de tionila ou $POCl_3$. Vantajosamente dimetilformamida pode ser usada. A reação pode ser realizada em um solvente inerte. Vantajosamente o solvente inerte é tolueno.



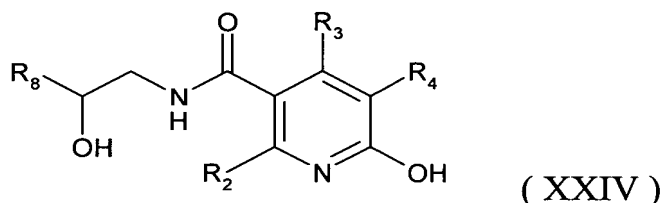
A preparação de compostos da fórmula geral (XXII) que é definida anteriormente compreende as etapas (i1-i3) a seguir;



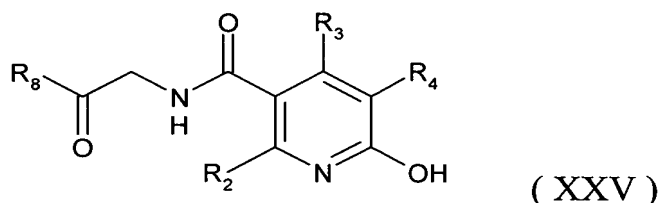
i1) reagir um composto da fórmula geral (XXIII)



com um composto da fórmula geral (XII) para dar um composto da fórmula (XXIV). A reação é geralmente realizada em DCM a temperatura ambiente. A reação pode ser realizada usando condições padrão ou na presença de EDCI ou a combinação de EDCI e HOBT. Opcionalmente a reação pode ser realizada na presença de uma base orgânica, tal como TEA ou DIPEA.



i2) O composto da fórmula (XXIV) pode ser transformado a um composto (XXV) usando condições padrão ou um agente oxidante, tal como a mistura de cloreto de oxalila e DMSO.



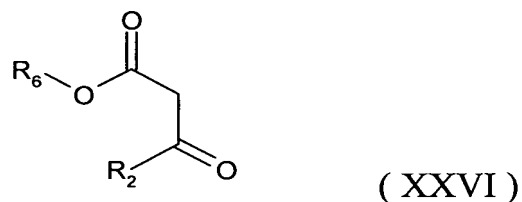
i3) O composto da fórmula (XXV) pode então ser transformado em um composto da fórmula geral (XXII), usando condições padrão ou na presença de hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoil)triethylamônio (Reagente de Burgess). A reação é geralmente realizada em um solvente inerte, tal como THF. A reação é realizada em temperaturas elevadas usando equipamento padrão ou um forno de microondas de nó único.

Compostos da fórmula geral (III) pode ser formado reagindo o cloreto de sulfonila correspondente usando métodos conhecidos com amônia ou R - 10NH₂ em um solvente inerte, tal como metanol, THF ou DCM.

j) Preparação de compostos da fórmula geral (XXIII) que é definida anteriormente exceto para R₃ que é hidrogênio, compreende as seguintes etapas (j1-j3);

j1) reagir um composto da fórmula (XXVI), em que R₂ e R₆

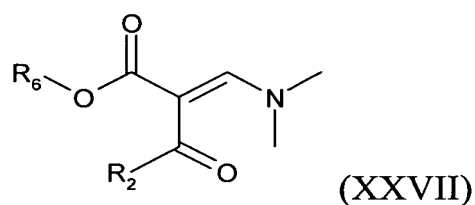
são definidos na fórmula (I) anterior com dimetóxi-N,N- dimetilmetanoamina para formar um



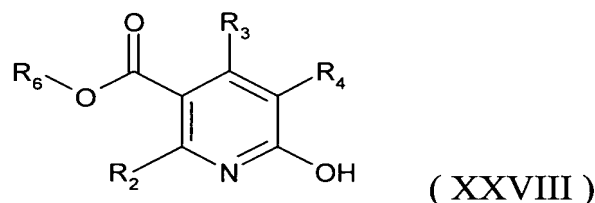
composto da fórmula (XXVII).

j2) Este composto (XXVII) pode então reagir adicionalmente

5 com um composto



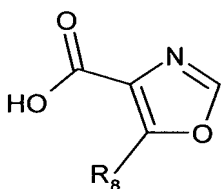
da fórmula geral $R_4CH_2C(O)NH_2$, em que R_4 é definido na fórmula (I) anterior para dar um composto da fórmula geral (XXVIII). A reação é geralmente realizada em um solvente inerte, tal como etanol, opcionalmente na presença de uma base forte, tal como etóxido de sódio.



10 j3) Um composto da fórmula geral (XXVIII) pode então ser transformado a um composto da fórmula geral (XXIII). A reação é geralmente realizada em um solvente próptico, tal como água junto com um co-solvente, tal como THF ou metanol. A reação pode ser realizada usando reagentes padrão ou na presença de LiOH, NaOH ou KOH.

15 (k) A formação de um composto da fórmula geral (IX), que é definida anteriormente pode ser preparada pela síntese a seguir;

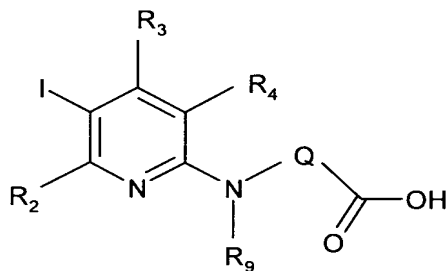
k1) Um composto da fórmula geral (XXIX) onde R_8 é definido na fórmula (I) anterior pode ser



(XXIX)

usando condições padrão ou usando Cu(II)O e quinolina.

k2) O composto da fórmula geral (XXX) pode reagir com um composto da fórmula geral (XXXI)

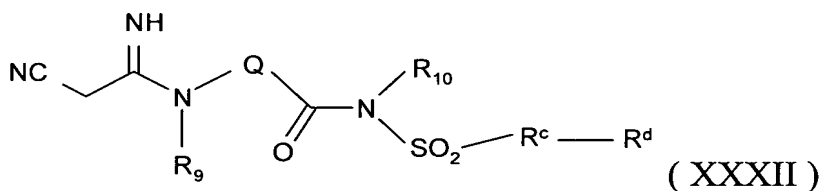


(XXXI)

em que R_2 , R_3 , R_4 , R_9 e Q são definidos como para a fórmula (I) para dar compostos da fórmula geral (IX). A reação é geralmente realizada em um solvente inerte, tal como THF em atmosfera inerte. A reação pode ser realizada usando condições padrão ou na presença de AlquilLi, tal como BuLi seguido pelo tratamento com $ZnCl_2$ e $Pd(PF_3)_4$ (preferivelmente uma quantidade catalítica).

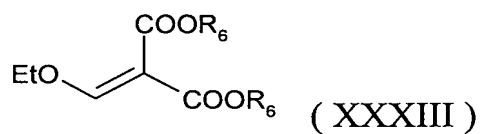
l) Compostos da fórmula geral (VI) definido anteriormente pode ser preparado pelas seguintes etapas 11-12 a seguir

11) reagir um composto da fórmula geral (XXXII)



(XXXII)

onde R_9 , R_{10} , Q , R^c e R^d são da forma definida na fórmula (I) anterior com um composto da fórmula (XXXIII)



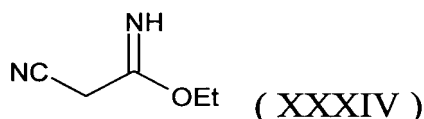
(XXXIII)

A reação é geralmente realizada em um solvente orgânico

inerte, tal como EtOH ou DMSO.

A reação é realizada a temperatura ambiente ou em temperaturas elevadas usando equipamento padrão ou um forno de microondas de nó único.

- 5 12) Compostos da fórmula geral (XXXII) definidos anteriormente podem ser preparados reagindo um composto da fórmula geral (V) da forma definida anteriormente com um composto da fórmula (XXXIV)



usando essencialmente o mesmo procedimento descrito em [Macconi, A et. Al., J. Heterocyclic chemistry, 26, p. 1859 (1989)].

- 10 A preparação de compostos da fórmula (III) compreende os processos a seguir. (*m1-m3*)

- 15 *m1*) Um composto da fórmula LR^cR^d em que L é um grupo abandonador adequado, tais como cloro bromo, iodo pode ser transformado ao composto correspondente (III) usando uma sequência de reações usando primeiramente SMOPS* (*Baskin e Wang. Tetrahedron Letters, 2002, 43, 8479-83, Ver esp. página 8480, coluna da esquerda.) seguido por hidrólise usando uma base tipo NaOMe em um solvente inerte tipo DMSO a temperatura ambiente. Seguido pelo tratamento por NH_2OSO_3H e NaOAc para dar um composto da fórmula (III) em que R_{10} é H.

- 20 *m2*) Um composto da fórmula $LSO_2R^cR^d$ em que L é um grupo abandonador adequado, tais como cloro bromo, iodo pode reagir com hidróxido de amônio ou H_2NR_{10} em um solvente inerte, tal como DCM para dar um composto da fórmula (III).

- 25 *m3*) Um composto da fórmula LR^cR^d em que L é um grupo abandonador adequado, tais como cloro bromo, iodo pode ser transformado a o composto correspondente (III) usando uma sequência de reações primeiramente $NaSO_3$, seguido pelo uso de um reagente, tal como PCl_5 ,

POCl_3 ou SOCl_2 , seguido por hidróxido de amônio ou H_2NR_{10} para dar um composto da fórmula (III).

Em qualquer estágio na síntese de piridinas substituídas por amina, um substituinte halogênio na posição 2, 4 ou 6 da piridina pode ser substituído por azida usando técnicas conhecidas. A azida pode ser reduzida à amina correspondente. Estas aminas podem subsequentemente ser alquiladas ou aciladas usando métodos conhecidos ou com um haleto de alquila ou haleto de acila, respectivamente.

Versados na técnica perceberão que um ácido pode ser transformado ao éster ativado correspondente, tal como um cloreto ácido, seguido por reação com um tiol, R_{16}SH para dar tioésteres, $\text{R}_{16}\text{SC}(\text{O})$.

Versados na técnica perceberão que um ácido pode ser transformado ao éster ativado correspondente, tal como um cloreto ácido, seguido por reação com um álcool, R_6OH para dar ésteres, $\text{R}_6\text{OC}(\text{O})$.

Versados na técnica perceberão que um composto da fórmula (III) podem ser alquilados no átomo de carbono na posição alfa na sulfonamida usando um haleto de alquila. Preferivelmente em condições básicas usando uma base forte, tal como hidreto de sódio.

Versados na técnica perceberão que um substituinte nitrogênio na posição 3 de um piridina pode ser substituído por uma cadeia de tioéter, $\text{R}_{17}\text{S}-$, usando técnicas conhecidas ou $\text{R}_{17}\text{SSR}_{17}$ e nitrito de terc-butila.

Versados na técnica perceberão que um tiocetona ou tioamida pode ser preparado da cetona correspondente ou amida respectivamente, usando técnicas conhecidas ou usando reagente de Lawessons.

Os compostos podem ser isolados de suas misturas de reação usando técnicas convencionais.

Versados na técnica perceberão que, de maneira a se obter compostos da invenção de uma maneira alternativa e, em algumas ocasiões, mais conveniente, as etapas de processo individuais mencionadas

anteriormente podem ser realizadas em ordem diferente, e/ou as reações individuais podem ser realizadas em diferentes estágios na via geral (isto é, transformações químicas podem ser realizadas em diferentes intermediários aos associados anteriormente com uma reação particular).

5 Versados na técnica percebem que os processos descritos anteriormente e daqui em diante os grupos funcionais de compostos intermediários podem precisar ser protegidos por grupos protetores.

 Grupos funcionais que são desejáveis para proteger incluem hidróxi, amino e ácido carboxílico. Grupos protetores adequados para hidróxi
10 incluem opcionalmente grupos alquila substituído e/ou insaturado (por exemplo, metila, alila, benzila ou *terc*-butil), grupos trialquila silila ou diarilalquilsilila (por exemplo, *t* - butildimetilsilila, *t*-butildifenilsilila ou trimetilsilil) e tetraidropiranila. Grupos protetores adequados para ácido
15 carboxílicos incluem alquila (C₁-C₆) ou benzila ésteres. Grupos protetores adequados para amino incluem *t*-butiloxicarbonila, benziloxicarbonila, 2-(trimetilsilil)etoximetila ou 2-trimetilsililetoxicarbonila (Teoc).

 A proteção e desproteção de grupos funcionais pode acontecer antes ou depois de qualquer reação nos processos mencionados anteriormente.

 Versados na técnica perceberão que, de maneira a se obter
20 compostos da invenção de uma maneira alternativa e, em algumas ocasiões, mais conveniente, as etapas de processo individuais mencionadas anteriormente podem ser realizadas em ordem diferente, e/ou as reações individuais podem ser realizadas em um estágio diferente na via geral (isto é, substituintes podem ser adicionados a diferentes intermediários e/ou mediante
25 transformações químicas realizadas aos mencionados anteriormente em conjunto com uma reação particular). Isto pode negar, ou tornar necessário, a necessidade de grupos protetores.

 Versados na técnica perceberão que materiais de partida para qualquer um dos processos anteriores podem em alguns casos ser

comercialmente disponíveis.

Versados na técnica perceberão que processos for some materiais de partida anterior pode ser found in o general common knowledge.

5 O tipo de química envolvida ditará a necessidade de grupos protetores, bem como sequência para realizar a síntese.

O uso de grupos protetores é completamente descrito em “Protetors Group in Organic Chemstry”, editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), e “Protetors Group in Organic Synthesis”, 3a edição, T.W. Greene & P.G.M Wutz, Wiley-Interscience (1999).

10 Derivados protegidos da invenção podem ser convertidos quimicamente aos compostos da invenção usando técnicas de desproteção padrão (por exemplo, em condições alcalinas ou ácidas). Versados na técnica também perceberão que certos compostos da fórmula (II)-(XXXIV) também podem ser referidos como sendo “derivados protegidos”.

15 Compostos da invenção também podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem desta forma apresentar isomerismo óptico e/ou diaestereoisômeroismo. Diastereoisômeros podem ser separados usando técnicas convencionais, por exemplo, cromatografia ou cristalização. Os vários estereoisômeros podem ser isolados por separação de uma mistura racêmica ou outra dos compostos usando técnicas convencionais, por
20 exemplo, HPLC. Alternativamente os isômeros ópticos desejados podem ser preparados pela reação pelos materiais de partida apropriados oticamente ativos em condições que não causarão racemização ou epimerização, ou por derivatização, por exemplo, com um ácido homoquiral seguido por separação
25 dos derivados diastereoméricos por meios convencionais (*por exemplo*, HPLC, cromatografia em sílica ou cristalização). Centros estéreo também podem ser introduzidos por síntese assimétrica, (por exemplo, reações metalorgânicas usando ligantes quirais). Todos os estereoisômero estão incluídos no escopo da invenção. Todos os intermediários inéditos formam

um aspecto adicional da invenção.

Sais dos compostos da fórmula (I) podem ser formados reagindo o ácido livre, ou um sal deste, ou a base livre, ou um sal ou um derivado deste, com um ou mais equivalentes da base apropriada (por exemplo, hidróxido de amônio opcionalmente substituído por alquila C_1-C_6 ou um hidróxido de metal alcalino ou metal alcalino terroso) ou ácido (por exemplo, um ácido hidroalílico (especialmente HCl), sulfúrico, oxálico ou fosfórico. A reação pode ser realizada em um solvente ou meio em que o sal é insolúvel ou em um solvente em que o sal é solúvel, por exemplo, água, etanol, tetraidrofurano ou éter dietílico, que pode ser removido *in vacuo*, ou por secagem por congelamento. A reação também pode ser realizada em uma resina de troca iônica. Os sais atóxicos fisiologicamente aceitáveis são preferidos, embora outros sais possam ser usados, por exemplo, no isolamento ou purificação do produto.

15 **Dados farmacológicos**

Inibição funcional do receptor $P2Y_{12}$ pode ser medida por ensaios *in vitro* usando membranas celulares de células CHO transfectadas $P2Y_{12}$, a metodologia é indicada a seguir.

Inibição funcional de sinalização de $P2Y_{12}$ induzida por 2-Me-S-ADP: 5 μ g de membranas foram diluídos em 200 μ L de NaCl 200 mM, $MgCl_2$ 1 mM, HEPES 50 mM (pH 7,4), BSA 0,01 %, 30 μ g/mL de saponina e GDP 10 μ M. A isto foi adicionada uma concentração EC_{80} de agonista (difosfato de 2-metil-tio-adenosina), a concentração necessária de composto de teste e 0,1 μ Ci 35 SGTPJS. A reação prosseguiu naturalmente a 30 °C por 45 minutos. Amostras foram então transferidas para os filtros GF/B usando um coletador de célula e lavadas com tampão de lavagem (Tris 50 mM (pH 7,4), $MgCl_2$ 5 mM, NaCl 50 mM). Filtros foram então cobertos com cintilante e contados para a quantidade de ^{35}S -GTPJS retido pelo filtro. Atividade máxima foi a determinada na presença do agonista e atividade mínima na

ausência do agonista depois da subtração do valor determinado para atividade não específica. O efeito dos compostos em várias concentrações foi disposto em gráfico de acordo com a equação

$$y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$$

e IC₅₀ estimado onde

- 5 A é a base do platô da curva isto é, o valor y mínimo final
 B é o topo do platô da curva isto é, o valor y máximo final
 C é o valor x no meio da curva. Isto representa o valor de log EC₅₀ quando A+B= 100

D é o fator de inclinação.

- 10 x é o valor x original conhecido.
 Y é o valor y original conhecido.

- A maioria dos compostos da invenção têm uma atividade, quando testado na inibição funcional de ensaio de sinalização de P2Y₁₂ induzido por 2-Me-S-ADP descrito, em uma concentração de cerca de 4 µM ou abaixo.

 Por exemplo, os compostos descritos nos exemplos 3 e 6 deram os seguintes resultados de teste na inibição funcional de ensaio de sinalização de P2Y₁₂ induzido por 2-Me-S-ADP descrito.

IC₅₀(µM)

- | | | |
|----|-----------|------|
| 20 | Exemplo 3 | 0,81 |
| | Exemplo 6 | 0,24 |

- Os compostos da invenção agem como antagonistas do receptor P2Y₁₂ e são, desta forma, usados na terapia. Assim, de acordo com um aspecto adicional da invenção é fornecido um composto da fórmula (I), ou sal farmaceuticamente aceitável destes, para uso na terapia.

 Em um aspecto adicional é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou sal farmaceuticamente aceitável destes, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio de agregação plaquetária.

Em um outro aspecto da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou sal farmaceuticamente aceitável destes, para a fabricação de um medicamento para a inibição do receptor P2Y₁₂.

Os compostos são usados na terapia, especialmente terapia
5 adjuntiva, particularmente eles são indicados para uso como: inibidores de ativação, agregação e desgranulação plaquetária, promotores de desagregação plaquetária, agentes antitrombóticos ou no tratamento ou profilaxia de angina instável, angioplastia coronária (PTCA), infarto do miocárdio, peritrombólise, complicações trombóticas arteriais primárias de aterosclerose,
10 tal como acidente vascular trombótico ou embólico, ataques isquêmicos transientes, doença vascular periférica, infarto do miocárdio com ou sem trombólise, complicações arteriais em virtude de intervenções na doença aterosclerótica, tal como angioplastia, endarterectomia, colocação de stent, cirurgia de enxerto coronário e outras vasculares, complicações trombóticas
15 de dano cirúrgico ou mecânico, tal como recuperação de tecido depois de trauma acidentao ou cirúrgico, cirurgia reconstrutiva incluindo bordas de pele e músculo, condições com um componente de consumo trombótico/plaquetário difuso, tal como coagulação intravascular disseminada, trombocitopenia púrpura trombótica, síndrome urêmica
20 hemolítica, complicações trombóticas de septicemia, síndrome de diestresse respiratório adulto, síndrome antifosfolípideo, trombocitopenia induzida por heparina e pré-eclâmpsia/eclâmpsia, ou trombose venosa, tal como trombose de veia profunda, doença venooclusiva, condições hematológicas, tal como doença mieloproliferativa, incluindo trombocitemia, doença da célula de
25 foice; ou na prevenção de ativação de plaqueta induzida mecanicamente *in vivo*, tal como desvio cardio-pulmonar e oxigenação da membrana extracorporal (prevenção de microtromboembolia), ativação de plaqueta induzida mecanicamente *in vitro*, tal como uso na conservação de produtos sanguíneos, por exemplo, concentrados de plaqueta, ou oclusão de desvio, tal

como em diálise renal e plasmaferese, trombose secundária de dano/inflamação vascular, tal como vasculite, arterite, glomerulonefrite, doença do intestino inflamatório e rejeição de enxerto de órgão, condições, tal como enxaqueca, fenômeno de Raynaud, condições em que plaquetas podem contribuir para a salientação do processo de doença inflamatória na parede vascular, tal como formação/progressão da placa ateromatosa, estenose/restenose e em outras condições inflamatórias, tal como asma, em que plaquetas e fatores derivados de plaqueta estão envolvidos no processo de doença imunológica.

De acordo com a invenção é adicionalmente fornecido o uso de um composto de acordo com a invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento dos distúrbios anteriores. Em particular os compostos da invenção são usados para tratar infarto do miocárdio, acidente vascular trombótico, ataques isquêmicos transientes, doença vascular periférica e angina, especialmente angina instável. A invenção também fornece um método de tratamento dos distúrbios anteriores que compreende administrar a um paciente que sofre de um tal distúrbio uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção.

Em um aspecto adicional a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula (I), ou sal farmaceuticamente aceitável destes, junto com um diluente, adjuvante e/ou carreador farmaceuticamente aceitável.

Os compostos podem ser administrados topicamente, por exemplo, aos pulmões e/ou vias aéreas, na forma de soluções, suspensões, aerossóis de HFA e formulações de pó seco; ou sistemicamente, por exemplo, por administração oral na forma de comprimidos, pílulas, cápsulas, xaropes, pós ou grânulos, ou por administração parenteral na forma de soluções ou suspensões parenterais estéreis, por administração subcutânea, ou por administração retal na forma de supositórios ou transdermicamente.

Os compostos da invenção podem ser administrados como eles mesmos ou na forma de uma composição farmacêutica compreendendo o composto da invenção em combinação com um diluente, adjuvante ou carreador farmacêuticamente aceitável. Particularmente preferidas são composições que não contêm material capaz de causar uma reação adversa, por exemplo, alérgica.

Formulações de pó seco e aerossóis de HFA pressurizados dos compostos da invenção podem ser administrados por inalação oral ou nasal. Para inalação o composto é desejavelmente finamente dividido. os compostos da invenção também pode ser administered por meio de um inalador de pó seco. O inalador pode ser um inalador de dose única ou múltiplas doses, e pode ser um inalador de pó seco que atua na respiração.

Uma possibilidade é misturar o composto finamente dividido com uma substância carreadora, por exemplo, um mono-, di- ou polissacarídeo, um álcool de açúcar ou um outro poliol. Veículos adequados incluem açúcares e amido. Alternativamente o composto finamente dividido pode ser revestido por uma outra substância. A mistura em pó também pode ser dispensada em cápsulas de gelatina duras, cada uma contendo a dose desejada do composto ativo.

Uma outra possibilidade é processar o pó finamente dividido em esferas, que quebram durante o procedimento de inalação. Este pó esferonizado pode ser carregado no reservatório de medicamento de um inalador de múltiplas dosagens, por exemplo, o conhecido como o Turbuhaler® em que uma unidade de dosagem mede a dose desejada que é então inalada pelo paciente. Com este sistema o composto ativo com ou sem uma substância carreadora é distribuído para o paciente.

A composição farmacêutica compreendendo o composto da invenção pode convenientemente ser comprimidos, pílulas, cápsulas, xaropes, pós ou grânulos para administração oral; soluções, suspensões parenterais ou

subcutâneas estéreis para administração parenteral ou supositórios para administração retal.

Para administração oral o composto ativo pode ser misturado com um adjuvante ou um veículo, por exemplo, lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, tal como amido de batata, amido de milho ou amilopectina, derivados de celulose, um aglutinante, tal como gelatina ou polivinilpirrolidona, e um lubrificante, tal como estearato de magnésio, estearato de cálcio, polietileno glicol, ceras, parafina, e similares, e então comprimidos em comprimidos. Se forem necessários comprimidos revestidos, os núcleos, preparados da forma descrita anteriormente, podem ser revestidos com uma solução de açúcar concentrada que pode conter, por exemplo, goma arábica, gelatina, talco, dióxido de titânio, e similares. Alternativamente, o comprimido pode ser revestido com um polímero adequado dissolvido tanto em um solvente orgânico prontamente volátil quanto em um solvente aquoso.

Para a preparação de cápsulas de gelatina macias, o composto pode ser misturado com por exemplo, um óleo vegetal ou polietileno glicol. Cápsulas de gelatina duras podem conter grânulos do composto usando ambos os excipientes mencionados anteriormente para comprimidos, por exemplo, lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, derivados de celulose ou gelatina. Também formulações líquidas ou semi-sólidas do medicamento podem ser carregadas em cápsulas de gelatina duras.

Preparações líquidas para aplicação oral podem ser na forma de xaropes ou suspensões, por exemplo, soluções contendo o composto, o equilíbrio sendo açúcar e uma mistura de etanol, água, glicerol e propileno glicol. Opcionalmente, tais preparações líquidas podem conter agentes corantes, agentes flavorizantes, sacarina e carboximetilcelulose como um agente espessante ou outros excipientes conhecidos pelos versados na técnica.

A invenção será adicionalmente ilustrada com os seguintes exemplos não limitantes:

Exemplos

Procedimento experimental geral

Espectros de massa foram registrados em um espectrômetro de massa de aprisionamento de íon Finnigan LCQ Duo equipado com uma interface de eletroaspersão (LC-MS) ou sistema LC-MS que consiste em um Waters ZQ usando um sistema LC-Agilent 1100 LC. Medições de RMN ^1H foram realizadas em um espectrômetro Varian Mercury VX 400, que opera em uma frequência ^1H de 400 e Varian UNITY plus 400, 500 e 600 spectrometers, que opera em frequências ^1H de 400, 500 e 600, respectivamente. Substituições químicas são dadas ppm com o solvente como padrão interno. Protonas em heteroátomos, tal como prótons NH e OH somente são reportados quando detectados em RMN e podem, desta forma, estar faltando. Separações em HPLC foram realizadas em um Waters YMC-ODS AQS-3 120 Angstrom 3 x 500 mm ou em um Waters Delta Prep Systems usando Colunas Kromasil C₈, 10 μm .

O sistema de purificação e sistema LC-MS usado no método A a seguir foi sistema de purificação Waters Fraction Lynx II P: Coluna: Sunfire Prep C₁₈, 5-95 % de CH₃CN em HCOOH 0,1 mM (pH = 3). Coleta de fração disparada por MS foi usada. Espectros de massa foram registrados tanto em Micromass ZQ quadropolo simples quanto um Micromass quatro micro, ambos equipados com uma interface de eletroaspersão assistida pneumaticamente.

Reações realizadas em um reator de microondas foram realizadas em um Personal Chemistry Smith Creator, Smith synthesizer ou um Emrys Optimizer.

Lista de abreviações usadas:

<u>Abreviação</u>	<u>Explicação</u>
aq	Aquoso
br	Amplo

	Salmoura	Uma solução saturada de cloreto de sódio em água
	BSA	Albumina sérica bovina
	CDI	Carbonildiimidazol
	d	Dupleto
5	DCM	Diclorometano
	DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano -1,4-benzoquinona
	DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
	DMA	N,N-Dimetilacetamida
	DMF	N,N-dimetilformamida
10	DMSO	Sulfóxido de dimetila
	EDCI	hidrocloro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida
	EtOAc	Acetato de etila
	EtOH	Etanol
15	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanossulfônico
	HFA	Hidrofluorocarbonos
	HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho
	Hz	Hertz
20	J	Acoplamento constante
	LC	cromatografia Líquida
	m	Multiplete
	MHz	Megahertz
	mL	Mililitro
25	MS	Espectro de massa
	NCS	N-clorosuccinimida
	RMN	Ressonância magnética nuclear
	OAc	acetato
	q	Quarteto

	r.t	Temperatura ambiente
	s	Singleto
	t	triplete
	TB	Tampão de tiroides
5	TBTU	tetrafluoroborato de N -[(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilóxi)(dimetilamino) metileno]-N-metilmetanamônio
	TEA	Trietilamina
	Tf	trifluormetilsulfonila
	THF	Tetraidrofurano
10	TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletilendi amina
	Ts	p-toluenossulfonila

Sulfonamidas

Síntese de sulfonamidas

A síntese das sulfonamidas usadas nos exemplos a seguir foi preparada com um dos três métodos descritos a seguir:

i) Reagindo o cloreto de sulfonila correspondente com amônia em THF ou MeOH ou pelo tratamento com hidróxido de amônio em cloreto de metileno. As sulfonamidas obtidas foram usadas sem purificação adicional.

ii) Essencialmente seguindo o procedimento descrito por Seto, T. et. al. em J. Organic Chemistry, Vol 68, No 10 (2003), pp. 4123-4125, ou

iii) Essencialmente seguindo o procedimento descrito por Wang, Z et. al. em Tetrahedron Letters, Vol 43 (2002), pp 8479-8483,

Síntese de exemplos

25 Método A: exemplificado pelo procedimento do exemplo 2

DIPEA (0,17 mL, 1,0 mmol) foi adicionado a uma solução de etil 6-cloro-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato (74 mg, 0,2 mmol) e TBTU (77 mg, 0,24 mmol) em DCM (7 mL) e a mistura foi agitada por 20 min a r.t antes que 1-feniletanossulfonamida (44,5 mg, 0,24 mmol) dissolvido em DCM (1

mL) fosse adicionado e a reação foi deixada durante toda a noite. A mistura de reação foi lavada com KHSO₄ 1 %. A fase aquosa foi extraída com DCM e as fases orgânicas combinadas passadas através de um separador de fases e evaporada em centrífuga a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado por HPLC (Ver procedimento experimental geral) para dar etil 5-ciano-6-{{[3-((2-feniletil)sulfonil) amino} carbonil)ciclopentil] amino} -2-(trifluormetil)nicotinato. Rendimento: 68 mg (63 %).

Exemplo 1

Etil 6-[(3-{{(benzilsulfonil)amino} carbonil} ciclopentil)amino]-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato

(a) Etil 6-cloro-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato

Cloreto de oxalila (12,20 g, 96,1 mmol) e DMF (0,744 mL) foram adicionados a uma solução de etil 5-ciano-6-oxo-2-(trifluormetil)-1,6-diidropiridina-3-carboxilato (5 g, 19,22 mmol) (preparado essencialmente de acordo com o método descrito em Mosti, L et al, Farmaco, Vol 47, No 4, 1992, pp427-437) e a reação foi aquecida a 50 °C durante toda a noite. A reação foi evaporada e o bruto foi dissolvido em EtOAc e água. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura e NaHCO₃ (aq,sat). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 vezes) e a fase orgânica combinada foi seca (Na₂CO₃), filtrada e concentrada para dar etil 6-cloro-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato como um sólido marrom que foi usado sem purificação adicional. Rendimento: 5,206 g (95 %).

RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,38 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 9,07 (s, 1H).

(b) ácido 3-{{[3-Ciano-5-(etoxicarbonil)-6-(trifluormetil) piridin-2-il] amino} ciclopentano carboxílico

TEA (0,5 mL, 6 mmol) foi adicionado a uma solução de etil 6-cloro-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato (341 mg, 1,2 mmol) e ácido 3-aminociclopentanocarboxílico (156 mg, 1,7 mmol) em EtOH (4,5 mL). A

mistura foi aquecida em um reator de microondas a 120 °C por 20 min. Uma vez que o material de partida ainda foi deixado mais ácido 3-aminociclopentanocarboxílico (75 mg, 0,58 mmol) e TEA (0,3 mL) foram adicionados e a mistura foi aquecida em um reator de microondas a 120 °C por mais 20 min. A solução foi evaporada e o sólido diluído com DCM e lavado com KHSO₄ 1 %. As fases aquosas combinadas foram extraídas com DCM e as fases orgânicas combinadas filtradas através de um separador de fases e concentrada. O produto bruto foi purificado através de prep-HPLC [Kromasil C₈, Gradiente 0 a 100% (0,2 % de HOAc em 5 % de CH₃CN/CH₃CN)] para disponibilizar um sólido marrom, ácido 3-{[3-ciano-5-(etoxicarbonil)-6-(trifluormetil)piridin-2-il]amino} ciclopentanocarboxílico. Rendimento: 236 mg (52 %)

RMN ¹ H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,35 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,91-1,77 (1H, m), 2,22-1,96 (3H, m), 2,35-2,22 (1H, m), 3,13-3,01 (1H, m), 4,34 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,76-4,61 (1H, m), 6,70 - 6,58 (1H, m), 8,20 (1H, s). MS ^{m/z}: 372 (M+1).

(c) Etil 6-[(3-{[(benzilsulfonil)amino] carbonil} ciclopentil)amino]-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato

DIPEA (0,17 mL, 1,0 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 3-{[3-ciano-5-(etoxicarbonil)-6-(trifluormetil)piridin-2-il]amino} ciclopentanocarboxílico (74,2 mg, 0,2 mmol) e TBTU (77 mg, 0,24 mmol) em DCM (7 mL) e a mistura foi agitada por 20 min a r.t antes que 1-fenilmetanossulfonamida (41 mg, 0,24 mmol) dissolvido em DCM (1 mL) fosse adicionado e a reação foi deixada durante toda a noite. A mistura de reação foi lavada com KHSO₄ 1 %. A fase aquosa foi extraída com DCM e as fases orgânicas combinadas passadas através de um separador de fases e evaporada em centrífuga a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado por pré-HPLC [Kromasil C₈, Produto carregado em pH = 7 (5 % de CH₃CN em NH₄OAc 0,1 M(aq) e então um gradiente, 20 a 100 % (CH₃CN/5 % de

CH₃CN em 0,2 % de AcOH)] para dar um sólido branco, etil-6-[(3-{[(benzilsulfonil)amino] carbonil} ciclopentil)amino]-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato. Rendimento: 97 mg (88 %).

5 RMN ¹ H (400MHz, CDCl₃): δ 8,55 (1H, s), 8,22 (1H, s) 7,41-7,27 (5H, m), 6,67-6,57 (1H, m), 4,72-4,57 (m), 4,33 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,82-2,71 (1H, m), 2,28-2,16 (1H, m), 2,09-1,75 (m), 1,35 (3H, q, J = 5,0 Hz). MS ^{m/z}: 525 (M+1).

Exemplo 2

Etil 5-ciano-6-{[3-({[(2-feniletil)sulfonil] amino} carbonil) ciclopentil] amino}-2-(trifluormetil)nicotinato

10 Preparado de acordo com o método A de ácido 3-{[3-ciano-5-(etoxicarbonil)-6-(trifluormetil)piridin-2-il] amino} ciclopentanocarboxílico e 1-feniletanossulfonamida para dar etil 5-ciano-6-{[3-({[(2-feniletil)sulfonil] amino} carbonil)ciclopentil] amino}-2-(trifluormetil)nicotinato. Rendimento: 15 68 mg (63 %).

20 RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,65-1,85 (4H, m), 1,87-1,94 (1H, m), 2,15-2,22 (1H, m), 2,71-2,78 (1H, m), 2,91-2,96 (2H, m), 3,62-3,68 (2H, m), 4,23 (2H, q, J= 7,1 Hz), 4,32-4,40 (1H, m), 7,15-7,23 (3H, m), 7,23-7,29 (2H, m), 8,13-8,20 (1H, m), 8,41 (1H, s). MS ^{m/z}: 540 (M+1).

Exemplo 3

Etil 6-{[3-({[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}carbonil) ciclopentil]amino}-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato

25 Preparado de acordo com o método A de etil 6-cloro-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato e 5-clorotiofeno-2-sulfonamida para dar etil 6-{[3-({[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino} carbonil)ciclopentil] amino}-5-ciano -2-(trifluormetil)nicotinato. Rendimento: 87 mg (79 %).

RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,60 - 1,84 (4H, m), 1,85-1,93 (1H, m), 2,13-2,21 (1H, m), 2,78 (1H, q, J= 8,3

Hz), 4,23 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,35 (1H, q, $J = 7,5$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 8,12-8,18 (1H, m), 8,40 (1H, s).

MS m/z : 550 (M-1).

Exemplo 4

5 **Etil 6-[(2-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil] amino}-2-oxoetil) amino] -5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato**

(a) N-[3-Ciano-5-(etoxicarbonil)-6-(trifluormetil)piridin-2-il] glicina

10 TEA (0,5 mL, 6 mmol) foi adicionado a uma solução de etil 6-cloro-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato (341 mg, 1,2 mmol) e glicina (135 mg, 1,8 mmol) em EtOH (4,5 mL). A mistura foi aquecida em um reator de microondas a 120 °C por 20 minutos. Uma vez que o material de partida ainda foi deixado mais glicina (45 mg, 0,6 mmol) e TEA (0,3 mL) foram adicionados e a mistura foi aquecida novamente em um reator de microondas
15 a 120 °C por 20 minutos. Glicina não foi completamente dissolvida. A mistura foi evaporada, diluída com DCM e lavada com KHSO₄ 1 %. As fases aquosas combinadas foram extraídas com DCM e as fases orgânicas combinadas filtradas através de um separador de fases e concentrada. O produto bruto foi purificado através de pré-HPLC [Kromasil C₈, produto
20 carregado em pH baixo (0,2 % de HOAc em 5 % de CH₃CN) e depois de 10 minutos CH₃CN foi gradualmente maior até 100 % de CH₃CN] para disponibilizar um sólido branco, N- [3-ciano-5-(etoxicarbonil)-6-(trifluormetil)piridin-2-il]glicina. Rendimento: 191 mg (50 %).

25 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,28 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,04 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 4,27 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 12,71 (1H, s), 8,52 (1H, s). MS m/z : 318 (M+1).

(b) Etil 6-[(2-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil] amino}-2-oxoetil)amino]-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato

Preparado de acordo com o método A de N-[3-ciano-5-

(etoxicarbonil)-6-(trifluormetil)piridin-2-il]glicina e 5-clorotiofeno-2-sulfonamida para dar etil 6-{{3-({[(5-cloro-2-tienil)sulfonil] amino} carbonil)ciclopentil] amino}-5-ciano -2-(trifluormetil)nicotinato. Rendimento: 87 mg (79 %).

5 RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 1,24 (3H, t, *J* = 6,9 Hz), 4,00 - 4,04 (2H, m), 4,23 (2H, q, *J* = 6,9 Hz), 7,19 (1H, s), 7,56 (1H, s), 8,48 (1H, s). MS ^{m/z}: 550 (M-1).

Exemplo 5

10 **Etil 6-({2-[(benzilsulfonil)amino]-2-oxoetil}amino)-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato**

Preparado de acordo com o método A de *N*-[3-ciano-5-(etoxicarbonil)-6-(trifluormetil)piridin-2-il]glicina e 1-fenilmetanossulfonamida para dar etil 6-({2-[(benzilsulfonil)amino]-2-oxoetil} amino)-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato.

15 Rendimento: 44 mg (47 %).

RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 1,26 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 4,07-4,12 (2H, m), 4,25 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 4,61 (2H, s), 7,25-7,30 (2H, m), 7,32-7,40 (3H, m), 8,54 (1H, s).

MS ^{M/Z}: 469 (M-1).

20 Exemplo 6

Etil 5-ciano-6-[(oxo-2-{{(2-feniletil)sulfonil} amino} etil)amino]-2-(trifluormetil)nicotinato

25 Preparado de acordo com o método A de *N*-[3-ciano-5-(etoxicarbonil)-6-(trifluormetil)piridin-2-il]glicina e 1-feniletanossulfonamida para dar etil 5-ciano-6-[(2-oxo-2-{{(2-feniletil)sulfonil} amino} etil)amino]-2-(trifluormetil)nicotinato. Rendimento: 25 mg (26 %).

RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 1,24 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 2,90 - 2,95 (2H, m), 3,55-3,61 (2H, m), 4,07-4,12 (2H, m), 4,23 (2H, q, *J* = 7,3 Hz), 7,15-7,21 (3H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 8,48 (1H, s), 8,51 (1H, s). MS ^{m/z}:

483 (M-1).

Exemplo 7

Etil 6-({3-[(benzilsulfonil)carbamoil] ciclopentil}amino)-5-ciano-2-metilnicotinato

5 **(a) Etil 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato**

Etil 3-oxobutanoato (250 mL, 1961 mmol) foi agitado a r.t e 1,1-dimetóxi-N,N-dimetilmetanamina (327 mL, 2452 mmol) foi adicionado gota-a-gota. A mistura de reação foi agitada naturalmente a r.t durante toda a noite. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e então azeotropada com
10 tolueno (3 x 300 mL) e colocada em forte vácuo para disponibilizar etil 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato como um óleo, que foi usado sem purificação adicional. Rendimento: 363 g (100 %).

MS^m/Z: 186 (M+1).

15 **(b) Etil 5-ciano-2-metil-6-oxo-1,6-diidropiridina-3-carboxilato**

2-Cianoacetamida (33,0 g, 392 mmol) foi suspensa em THF (250 mL) e lentamente adicionada a uma suspensão de NaH (60 % de dispersão em óleo mineral, 16,5 g, 412 mmol) em THF (500 mL). A mistura foi agitada por 2 h a r.t seguido pela adição gota-a-gota de etil 2-
20 ((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato (72,6 g, 392 mmol) suspenso em THF (250 mL). A mistura de reação foi agitada a r.t por 16 horas e então acidificada a pH 6 com ácido acético. Concentração em pressão reduzida disponibilizou material bruto, que foi suspenso em HCl 1 N (1 L) e agitado por 30 minutos. A suspensão foi filtrada e o produto coletado como um
25 sólido, que foi azeotropado com tolueno (3 x 1 L) para disponibilizar etil 5-ciano-2-metil-6-oxo-1,6-diidropiridina-3-carboxilato como um sólido. Rendimento: 75,3 g (93 %).

RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,36 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 2,62 (3H, s), 4,25 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 8,71 (1H, s), 12,79 (1H, br s).

(c) Etil 6-cloro-5-ciano-2-metilnicotinato

Etil 5-ciano-2-metil-6-oxo-1,6-diidropiridina-3-carboxilato (70,33 g, 341 mmol) foi suspenso em tricloreto de fosforila (124,5 mL, 1364 mmol) e o sistema aquecido a 100 °C durante toda a noite. A mistura de reação foi resfriada para r.t e concentrada em pressão reduzida. O resíduo foi diluído com DCM e vertido em gelo. A mistura bifásica foi agitada a r.t e lentamente temperada com K₂CO₃ sólido até que o POCl₃ tivesse hidrolisado. A fase aquosa foi extraída em DCM e os orgânicos, seca (MgSO₄) e passada através de um tampão de sílica. Os orgânicos foram concentrados em pressão reduzida para disponibilizar etil 6-cloro-5-ciano-2-metilnicotinato como um sólido, que foi usado sem purificação adicional. Rendimento: 61 g (80 %).

RMN ¹ H (400 MHz, CDCl₃): (2H, q, J = 7,1 Hz), 8,49 (1H, s).

MS ^{m/z}: 225 (M+1).

(d) ácido 3-{[3-ciano-5-(etoxicarbonil)-6-(metil)piridin-2-il] amino} ciclopentano carboxílico

DIPEA (1,0 mL, 5,7 mmol) foi adicionado a uma solução de etil 6-cloro-5-ciano-2-metilnicotinato (748 mg, 3,3 mmol) e ácido 3-aminociclopentanocarboxílico (438 mg, 3,4 mmol) em EtOH (10 mL). A mistura foi aquecida em um reator de microondas a 120 °C por 5 minutos. Uma vez que o material de partida ainda foi deixado mais ácido 3-aminociclopentanocarboxílico (119 mg, 0,9 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida em um reator de microondas a 120 °C por mais 5 minutos. NH₄Cl(aq) saturado foi adicionado e a mistura foi extraída com DCM (3 vezes). A fase orgânica combinada foi filtrada através de um separador de fases e evaporada. O produto bruto foi purificado por pré-HPLC [Kromasil C₈, Gradiente 10 a 40 % (NH₄OAc 0,1 M (aq) em 5 % de CH₃CN/ CH₃CN)] para disponibilizar um sólido branco, ácido 3-{[3-Ciano-5-(etoxicarbonil)-6-(metil)piridin-2-il] amino} ciclopentanocarboxílico. Rendimento: 302 mg (29 %)

MS^{m/z}: 318 (M+1).

(e) Etil 6-({3-[(benzilsulfonil)carbamoil] ciclopentil} amino)-5-ciano-2-metilnicotinato

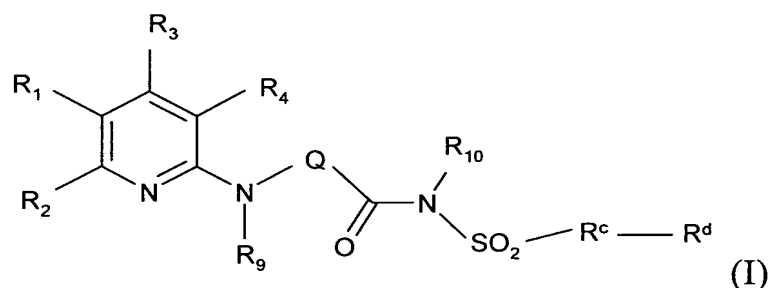
DIPEA (0,2 mL, 1,1 mmol) foi adicionado a uma solução de
 5 ácido 3-{[3-Ciano-5-(etoxicarbonil)-6-(metil)piridin-2-il] amino}
 ciclopentanocarboxílico (104 mg, 0,33 mmol) e TBTU (130 mg, 0,40 mmol)
 em DCM seco (5 mL) e a mistura foi agitada por 20 minutos a r.t antes que 1-
 fenilmetanossulfonamida (74 mg, 0,43 mmol) fosse adicionada e a reação foi
 deixada durante toda a noite. NaHCO₃(aq) saturado foi adicionado, a camada
 10 orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com DCM. A fase orgânica
 combinada foi filtrada através de um separador de fases e evaporada. O
 produto bruto obtido foi purificado por pré-HPLC [Kromasil C₈, Gradiente 20
 a 50 % (NH₄OAc 0,1 M (aq) em 5% de CH₃CN/CH₃CN)] para dar um sólido
 branco, etil 6-({3-[(benzilsulfonil)carbamoil] ciclopentil} amino)-5-ciano-2-
 15 metilnicotinato. Rendimento: 97 mg (63 %).

RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,30 (3H, t, J = 7, a Hz)
 1,70 -1,78 (1H, m), 1,79-1,88 (3H, m), 1,89-1,96 (1H, m), 2,14-2,21 (1H, m),
 2,64 (3H, s), 2,73-2,80 (1H, m), 4,23 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,49-4,57 (1H, m),
 4,72 (2H, s), 7,29-7,32 (2H, m), 7,37-7,40 (3H, m), 7,70 (1H, d, J=7,3 Hz,
 20 NH), 8,28 (1H, s), 11,56 (1H, s).

MS ^{m/z}: 471 (M+1).

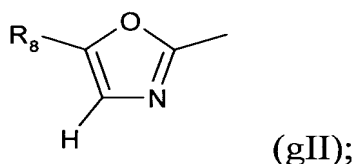
REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, o composto caracterizado pelo fato de ser da fórmula I:



em que

5 R_1 representa $R_6OC(O)$, $R_7C(O)$, $R_{16}SC(O)$, $R_{17}S$, $R_{18}C(S)$ ou um grupo gII



R_2 representa H, CN, halogênio (F, Cl, Br, I), NO_2 , alquila (C_1 - C_{12}) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_2 representa alcóxi (C_1 - C_{12}) opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_2 representa cicloalquila (C_3 - C_6), hidroxialquila (C_1 - C_{12}), alquil (C_1 - C_{12})C(O), alquiltio (C_1 - C_{12})C(O), alquila (C_1 - C_{12})C(S), alcóxi (C_1 - C_{12})C(O), cicloalcóxi (C_3 - C_6), arila, arilC(O), arilalquila (C_1 - C_{12})C(O), heterociclila, heterociclilC(O), heterociclilalquil (C_1 - C_{12})C(O), alquilsulfinila (C_1 - C_{12}), alquilsulfonila (C_1 - C_{12}), alquiltio (C_1 - C_{12}), cicloalquiltio (C_3 - C_6), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C_1 - C_{12}), arilalquilsulfinila (C_1 - C_{12}), arilalquilsulfonila (C_1 - C_{12}), heterociclilalquiltio (C_1 - C_{12}), heterociclilalquil sulfinila (C_1 - C_{12}), heterociclilalquila sulfonila (C_1 - C_{12}), cicloalquil (C_3 - C_6)alquiltio (C_1 - C_{12}), cicloalquilalquil (C_3 - C_6) sulfinila (C_1 - C_{12}), cicloalquilalquil (C_3 - C_6) sulfonila (C_1 - C_{12}) ou um grupo da fórmula $NR^{a(2)}$

$R^{b(2)}$ em que $R^{a(2)}$ e $R^{b(2)}$ independentemente representam H, alquila (C_1-C_{12}), alquila (C_1-C_{12})C(O) ou $R^{a(2)}$ e $R^{b(2)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

R_3 representa H, CN, NO_2 , halogênio (F, Cl, Br, I), alquila (C_1-C_{12}) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_3 representa alcóxi (C_1-C_{12}) opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_3 representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_{12}), alquila (C_1-C_{12})C(O), alquiltio (C_1-C_{12})C(O), alquila (C_1-C_{12})C(S), alcóxi (C_1-C_{12})C(O), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila, arilC(O), arilalquila (C_1-C_{12})C(O), heterociclila, heterociclilC(O), heterociclilalquil (C_1-C_{12})C(O), alquilsulfinila (C_1-C_{12}), alquilsulfonila (C_1-C_{12}), alquiltio (C_1-C_{12}), cicloalquiltio (C_3-C_6), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C_1-C_{12}), arilalquilsulfinila (C_1-C_{12}), arilalquilsulfonila (C_1-C_{12}), heterociclilalquiltio (C_1-C_{12}), heterociclilalquil sulfinila (C_1-C_{12}), heterociclilalquila sulfonila (C_1-C_{12}), cicloalquil (C_3-C_6)alquiltio (C_1-C_{12}), cicloalquilalquil (C_3-C_6) sulfinila (C_1-C_{12}), cicloalquilalquil (C_3-C_6) sulfonila (C_1-C_{12}) ou um grupo da fórmula $NR^{a(3)}$ $R^{b(3)}$ em que $R^{a(3)}$ e $R^{b(3)}$ independentemente representam H, alquila (C_1-C_{12}), alquila (C_1-C_{12})C(O) ou $R^{a(3)}$ e $R^{b(3)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

R_4 representa H, CN, NO_2 , halogênio (F, Cl, Br, I), alquila (C_1-C_{12}) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, COOH, alcóxicarbonila (C_1-C_6), arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_4 representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_{12}), alquil (C_1-C_{12})C(O), alquilcicloalquila (C_1-C_{12}), alcóxi (C_1-C_{12}) em que o grupo alcóxi pode opcionalmente ser substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I), OH e/ou COOH e/ou alcóxicarbonila (C_1-C_6); adicionalmente R_4

representa alquiltio (C_1-C_{12})C(O), alquila (C_1-C_{12})C(S), alcóxi (C_1-C_{12})C(O), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila, arilC(O), arilalquila (C_1-C_{12})C(O), heterociclila, heterociclilC(O), heterociclilalquil (C_1-C_{12})C(O), alquil sulfinila (C_1-C_{12}), alquilsulfonyl (C_1-C_{12}), alquiltio (C_1-C_{12}), cicloalquiltio (C_3-C_6), arilsulfinila, arilsulfonyl, ariltio, arilalquiltio (C_1-C_{12}), arilalquilsulfinila (C_1-C_{12}), arilalquilsulfonyl (C_1-C_{12}), heterociclilalquiltio (C_1-C_{12}), heterociclilalquil sulfinila (C_1-C_{12}), heterociclilalquila sulfonyl (C_1-C_{12}), cicloalquil (C_3-C_6)alquiltio (C_1-C_{12}), cicloalquilalquil (C_3-C_6) sulfinila (C_1-C_{12}), cicloalquilalquil (C_3-C_6) sulfonyl (C_1-C_{12}) ou um grupo da fórmula $NR^{a(4)}$ $R^{b(4)}$ em que $R^{a(4)}$ e $R^{b(4)}$ independentemente representam H, alquila (C_1-C_{12}), alquila (C_1-C_{12})C(O) ou $R^{a(4)}$ e $R^{b(4)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

R_6 representa alquila (C_1-C_{12}) opcionalmente interrompido por oxigênio, (com a condição de que qualquer tal oxigênio tenha pelo menos 2 átomos de carbono longe do éster-oxigênio que conecta o grupo R_6) e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_6 representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_2-C_{12}), arila ou heterociclila;

R_7 representa alquila (C_1-C_{12}) opcionalmente interrompido por oxigênio, e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_7 representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_{12}), arila ou heterociclila;

R_8 representa H, alquila (C_1-C_{12}) opcionalmente interrompido por oxigênio, e/ou opcionalmente substituído por arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_8 representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_{12}), alcóxi (C_1-C_{12}), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila, heterociclila, alquilsulfinila (C_1-C_{12}), alquilsulfonyl (C_1-C_{12}), alquiltio (C_1-C_{12}), cicloalquiltio (C_3-C_6),

arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C₁-C₁₂), arilalquilsulfinila (C₁-C₁₂), arilalquilsulfonila (C₁-C₁₂), heterociclilalquiltio (C₁-C₁₂), heterociclilalquilsulfinila (C₁-C₁₂), heterociclilalquila sulfonila (C₁-C₁₂), cicloalquil (C₃-C₆)alquiltio (C₁-C₁₂), cicloalquilalquil (C₃-C₆) sulfinila (C₁-C₁₂) ou cicloalquilalquil (C₃-C₆) sulfonila (C₁-C₁₂);

R₉ representa H ou alquila (C₁-C₁₂);

R₁₀ representa H ou alquila (C₁-C₁₂);

Q representa um grupo alquilenos (C₁-C₄) não substituído ou monossubstituído ou polissubstituído, opcionalmente interrompido por um ou mais grupos/átomos selecionados entre cicloalquilenos (C₃-C₇) e um heteroátomo sendo N, O e S, em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C₁-C₆), alcoxila (C₁-C₆), óxi-alquila (C₁-C₆), alquenila (C₂-C₆), alquinila (C₂-C₆), cicloalquila (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆) alquilenos (C₁-C₄), carboxila, carbóxi-alquilenos (C₁-C₄), arila, arilalquilenos (C₁-C₄), heterociclila, heterociclilalquilenos (C₁-C₄), nitro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, NR^{a(Q)Rb(Q)} em que R^{a(Q)} e R^{b(Q)} individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio, alquila (C₁-C₄) ou R^{a(Q)} e R^{b(Q)} junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina, com a condição de que quaisquer substituintes são conectado a Q de uma maneira tal que nenhum dos compostos de amônio quaternário sejam formados (por estas conexões); Adicionalmente Q representa um cicloalquilenos (C₃-C₇) não substituído ou monossubstituído ou polissubstituído em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C₁-C₆), alcoxila (C₁-C₆), óxi-alquila (C₁-C₆), alquenila (C₂-C₆), alquinila (C₂-C₆), cicloalquila (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)alquilenos (C₁-C₄), carboxila, carbóxi-alquilenos (C₁-C₄), arila, arilalquilenos (C₁-C₄), heterociclila, heterociclilalquilenos (C₁-C₄), nitro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, NR^{a(Q)Rb(Q)} em que R^{a(Q)} e R^{b(Q)}

individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio, alquila (C_1-C_4) ou $R^{a(Q)}$ e $R^{b(Q)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina; Adicionalmente Q representa aril em qualquer um de cada substituinte individualmente e
 5 independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_6), alcoxila (C_1-C_6), óxi-alquila (C_1-C_6), alquenila (C_2-C_6), alquinila (C_2-C_6), cicloalquila (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilenos (C_1-C_4), carboxila, carbóxi-alquilenos (C_1-C_4), arila, arilalquilenos (C_1-C_4), heterociclila, heterociclilalquilenos (C_1-C_4), nitro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, $NR^{a(Q)Rb(Q)}$ em que $R^{a(Q)}$ e $R^{b(Q)}$
 10 individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio, alquila (C_1-C_4) ou $R^{a(Q)}$ e $R^{b(Q)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

R_{16} representa alquila (C_1-C_{12}) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I);
 15 adicionalmente R_{16} representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_2-C_{12}), alcóxi (C_1-C_{12}), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila ou heterociclila;

R_{17} representa alquila (C_1-C_{12}) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I);
 20 adicionalmente R_{17} representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_{12}), alcóxi (C_1-C_{12}), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila ou heterociclila;

R_{18} representa alquila (C_1-C_{12}) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I);
 25 adicionalmente R_{18} representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_{12}), alcóxi (C_1-C_{12}), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila ou heterociclila;

R^c está ausente ou representa um não substituído ou monossustituído ou polissustituído grupo alquilenos (C_1-C_4), grupo

oxoalquilenos (C_1-C_4), alquilenóxi (C_1-C_4) ou grupo óxi- alquilenos (C_1-C_4), em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_4), alcoxila (C_1-C_4), oxialquila (C_1-C_4), alquenila (C_2-C_4), alquinila (C_2-C_4), cicloalquila (C_3-C_6), carboxila, carbóxi-alquila (C_1-C_4), arila, heterociclila, nitro, ciano, halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxila, $NR^{a(Rc)}$ $R^{b(Rc)}$ em que $R^{a(Rc)}$ e $R^{b(Rc)}$ individualmente e independentemente um do outro representa hidrogênio, alquila (C_1-C_4) ou $R^{a(Rc)}$ e $R^{b(Rc)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina; Adicionalmente R^c representa imino ($-NH-$), Imino ($-NR_{19}-$) substituído por N, alquilenoinimo (C_1-C_4) ou N-substituído alquilenoinimo (C_1-C_4) ($-N(R_{19})-(alquilenos (C_1-C_4))$) em que os grupos alquilenos mencionados são não substituídos ou monossustituídos ou polissustituídos por quaisquer substituintes de acordo com o anterior;

R_{19} representa H ou alquila (C_1-C_4); e

R^d representa cicloalquila (C_3-C_8), arila ou heterociclila, e qualquer um destes grupos opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I) e/ou um ou mais dos seguintes grupos, OH, CN, NO_2 , alquila (C_1-C_{12}), alcóxi ($(C_1-C_{12})C(O)$), alcóxi (C_1-C_{12}), alquila (C_1-C_{12}) substituído por halogênio, cicloalquila (C_3-C_6), arila, heterociclila, alquil sulfínica (C_1-C_{12}), alquila sulfonila (C_1-C_{12}), alquiltio (C_1-C_{12}), cicloalquiltio (C_3-C_6), arilsulfínica, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C_1-C_{12}), arilalquil sulfínica (C_1-C_{12}), arilalquila sulfonila (C_1-C_{12}), heterociclilalquiltio (C_1-C_{12}), heterociclilalquilsulfínica (C_1-C_{12}), heterociclilalquilsulfonila (C_1-C_{12}), cicloalquilalquil (C_3-C_6)tio (C_1-C_{12}), cicloalquil (C_3-C_6) alquilsulfínica (C_1-C_{12}), cicloalquilalquil (C_3-C_6) sulfonila (C_1-C_{12}) ou um grupo da fórmula $NR^{a(Rd)}R^{b(Rd)}$ em que $R^{a(Rd)}$ e $R^{b(Rd)}$ independentemente representam H, alquila (C_1-C_{12}), alquila (C_1-C_{12}) $C(O)$ ou $R^{a(Rd)}$ e $R^{b(Rd)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que

- R_2 representa H, CN, NO_2 , alquila (C_1-C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I);
- 5 adicionalmente R_2 representa alcóxi (C_1-C_6) opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_2 representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O), alquiltio (C_1-C_6)C(O), alquil (C_1-C_6)C(S), alcóxi (C_1-C_6)C(O), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila, arilC(O), arilalquil (C_1-C_6)C(O), heterociclila, heterocicliC(O),
- 10 heterociclilalquil (C_1-C_6)C(O), alquilsulfinila (C_1-C_6), alquilsulfonila (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_6), cicloalquiltio (C_3-C_6), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C_1-C_6), arilalquilsulfinila (C_1-C_6), arilalquilsulfonila (C_1-C_6), heterociclilalquiltio (C_1-C_6), heterociclilalquilsulfinila (C_1-C_6), heterociclilalquilsulfonila (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquiltio (C_1-C_6),
- 15 cicloalquil (C_3-C_6) alquilsulfinila (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilsulfonila (C_1-C_6) ou um grupo da fórmula $NR^{a(2)}R^{b(2)}$ em que $R^{a(2)}$ e $R^{b(2)}$ independentemente representam H, alquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O) ou $R^{a(2)}$ e $R^{b(2)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;
- 20 R_3 representa H, CN, NO_2 , halogênio (F, Cl, Br, I), alquila (C_1-C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio; adicionalmente R_3 representa alcóxi (C_1-C_6) opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_3 representa
- 25 cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O), alquiltio (C_1-C_6)C(O), alquil (C_1-C_6)C(S), alcóxi (C_1-C_6)C(O), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila, arilC(O), arilalquil (C_1-C_6)C(O), heterociclila, heterocicliC(O), heterociclilalquil (C_1-C_6)C(O), alquilsulfinila (C_1-C_6), alquilsulfonila (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_6), cicloalquiltio (C_3-C_6), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio,

arilalquiltio (C_1-C_6), arilalquilsulfinila (C_1-C_6), arilalquilsulfonila (C_1-C_6), heterociclil alquiltio (C_1-C_6), heterociclilalquilsulfinila (C_1-C_6), heterociclilalquilsulfonila (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_6)alquiltio (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilsulfinila (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilsulfonila (C_1-C_6) ou um grupo de fórmula $NR^{a(3)}R^{b(3)}$ em que $R^{a(3)}$ e $R^{b(3)}$ independentemente representam H, alquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O) ou $R^{a(3)}$ e $R^{b(3)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

R_4 representa H, CN, NO_2 , halogênio (F, Cl, Br, I), alquila (C_1-C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, COOH, alcóxicarbonila (C_1-C_6), arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio; adicionalmente R_4 representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O), alcóxi (C_1-C_6) em que o grupo alcóxi pode opcionalmente ser substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I), OH e/ou COOH e/ou alcóxicarbonila (C_1-C_3); adicionalmente R_4 representa alquiltio (C_1-C_6)C(O), alquil (C_1-C_6)C(S), alcóxi (C_1-C_6)C(O), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila, arilC(O), arilalquil (C_1-C_6)C(O), heterociclila, heterociclilC(O), heterociclilalquil (C_1-C_6)C(O), alquilsulfinila (C_1-C_6), alquilsulfonila (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_6), cicloalquiltio (C_3-C_6), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C_1-C_6), arilalquilsulfinila (C_1-C_6), arilalquilsulfonila (C_1-C_6), heterociclilalquiltio (C_1-C_6), heterociclilalquilsulfinila (C_1-C_6), heterociclilalquilsulfonila (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquiltio (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilsulfinila (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilsulfonila (C_1-C_6) ou um grupo da fórmula $NR^{a(4)}R^{b(4)}$ em que $R^{a(4)}$ e $R^{b(4)}$ independentemente representam H, alquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O) ou $R^{a(4)}$ e $R^{b(4)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

R_6 representa alquila (C_1-C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio, (com a condição de que qualquer tal oxigênio tenha pelo menos 1

átomo de carbono fora do éster-oxigênio que conecta o grupo R_6) e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_6 representa cicloalquila (C_3 - C_6), hidroxialquila (C_2 - C_6), arila ou heterociclila;

5 R_7 representa alquila (C_1 - C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio, e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_7 representa cicloalquila (C_3 - C_6), hidroxialquila (C_1 - C_6), arila ou heterociclila;

10 R_8 representa H, alquila (C_1 - C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio, e/ou opcionalmente substituído por arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_8 representa cicloalquila (C_3 - C_6), hidroxialquila (C_1 - C_6), alcóxi (C_1 - C_6), cicloalcóxi (C_3 - C_6), arila, heterociclila, alquilsulfinila (C_1 - C_6),
 15 alquilsulfonila (C_1 - C_6), alquiltio (C_1 - C_6), cicloalquiltio (C_3 - C_6), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, aril alquiltio (C_1 - C_6), arilalquilsulfinila (C_1 - C_6), arilalquilsulfonila (C_1 - C_6), heterociclilalquiltio (C_1 - C_6), heterociclilalquilsulfinila (C_1 - C_6), heterociclilalquilsulfonila (C_1 - C_6), cicloalquil (C_3 - C_6)alquiltio (C_1 - C_6), cicloalquilalquil (C_3 - C_6) sulfinila (C_1 - C_6)
 20 ou cicloalquil (C_3 - C_6) alquilsulfonila (C_1 - C_6);

R_9 representa H ou alquila (C_1 - C_6);

R_{10} representa H ou alquila (C_1 - C_6);

R_{16} representa alquila (C_1 - C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila,
 25 heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_{16} representa cicloalquila (C_3 - C_6), hidroxialquila (C_2 - C_6), alcóxi (C_1 - C_6), cicloalcóxi (C_3 - C_6), arila, ou heterociclila;

R_{17} representa alquila (C_1 - C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila,

heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_{17} representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_6), alcóxi (C_1-C_6), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila ou heterociclila;

5 R_{18} representa alquila (C_1-C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_{18} representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_6), alcóxi (C_1-C_6), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila ou heterociclila;

10 R^d representa cicloalquila (C_3-C_8), arila ou heterociclila, e qualquer um destes grupos opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I) e/ou um ou mais dos seguintes grupos, OH, CN, NO_2 , alquila (C_1-C_6), alcóxi (C_1-C_6)C(O), alcóxi (C_1-C_6), alquila (C_1-C_6) substituído por halogênio, cicloalquila (C_3-C_6), arila, heterociclila, alquilsulfinila (C_1-C_6), alquilsulfonila (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_6), cicloalquiltio (C_3-C_6), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, arilalquiltio (C_1-C_6), arilalquilsulfinila (C_1-C_6), arilalquilsulfonila (C_1-C_6), heterociclilalquiltio (C_1-C_6), heterociclilalquilsulfinila (C_1-C_6), heterociclilalquilsulfonila (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquiltio (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilsulfinila (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilsulfonila (C_1-C_6) ou um grupo da fórmula
 15 $NR^{a(Rd)}R^{b(Rd)}$ em que $R^{a(Rd)}$ e $R^{b(Rd)}$ independentemente representam H, alquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O) ou $R^{a(Rd)}$ e $R^{b(Rd)}$ junto com o átomo de
 20 nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que

25 R_1 representa $R_6OC(O)$;

R_2 representa H, CN, NO_2 , alquila (C_1-C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_2 representa alcóxi (C_1-C_6) opcionalmente substituído por

um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_2 representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O), alquiltio (C_1-C_6)C(O), alquil (C_1-C_6)C(S), alcóxi (C_1-C_6)C(O), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila, arilC(O), arilalquil (C_1-C_6)C(O), heterociclila, heterocicliC(O),
 5 heterociclilalquil (C_1-C_6)C(O) ou um grupo da fórmula $NR^{a(2)}R^{b(2)}$ em que $R^{a(2)}$ e $R^{b(2)}$ independentemente representam H, alquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O) ou $R^{a(2)}$ e $R^{b(2)}$ junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

R_3 representa H, CN, NO_2 , halogênio (F, Cl, Br, I), alquila (C_1-C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído
 10 por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio; adicionalmente R_3 representa alcóxi (C_1-C_6) opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I); adicionalmente R_3 representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O), alquiltio (C_1-C_6)C(O), alquil (C_1-C_6)C(S), alcóxi (C_1-C_6)C(O), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila, arilC(O), arilalquil (C_1-C_6)C(O), heterociclila, heterocicliC(O), heterociclilalquil (C_1-C_6)C(O), alquilsulfinila (C_1-C_6), ou um grupo da
 15 fórmula $NR^{a(3)}R^{b(3)}$ em que $R^{a(3)}$ e $R^{b(3)}$ independentemente representam H, alquila (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O) ou $R^{a(3)}$ e $R^{b(3)}$ junto com o átomo de
 20 nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina;

R_4 representa H, CN, NO_2 , halogênio (F, Cl, Br, I), alquila (C_1-C_6) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por OH, COOH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de
 halogênio; adicionalmente R_4 representa cicloalquila (C_3-C_6), hidroxialquila
 25 (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)C(O), alcóxi (C_1-C_6) em que o grupo alcóxi pode opcionalmente ser substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I), OH e/ou COOH e/ou metoxicarbonila; adicionalmente R_4 representa alquiltio (C_1-C_6)C(O), alquil (C_1-C_6)C(S), alcóxi (C_1-C_6)C(O), cicloalcóxi (C_3-C_6), arila, arilC(O), arilalquil (C_1-C_6)C(O), heterociclila, heterocicliC(O),

heterociclilalquil(C₁-C₆)C(O) ou um grupo da fórmula NR^{a(4)}R^{b(4)} em que R^{a(4)} e R^{b(4)} independentemente representam H, alquila (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)C(O) ou R^{a(4)} e R^{b(4)} junto com o átomo de nitrogênio representam piperidina, pirrolidina, azetidina ou aziridina; e

5 R^d representa cicloalquila (C₃-C₈), arila ou heterociclila, e qualquer um destes grupos opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I) e/ou um ou mais dos seguintes grupos, CN, NO₂, alquila (C₁-C₆), alcóxi (C₁-C₆), alquila (C₁-C₆) substituído por halo, cicloalquila (C₃-C₆), arila, heterociclila, alquilsulfinila (C₁-C₆), alquilsulfonila
10 (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₆), arilsulfinila, arilsulfonila, ariltio, aril alquiltio (C₁-C₆), arilalquilsulfinila (C₁-C₆), arilalquilsulfonila (C₁-C₆), heterociclilalquiltio (C₁-C₆), heterociclilalquilsulfinila (C₁-C₆), heterociclilalquilsulfonila (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)alquiltio (C₁-C₆), cicloalquilalquil (C₃-C₆) sulfinila (C₁-C₆) ou cicloalquil (C₃-C₆)
15 alquilsulfonila (C₁-C₆).

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R₁ representa R₆OC(O);

20 R₂ representa alquila (C₁-C₆) opcionalmente interrompido por oxigênio e/ou opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I);

R₃ representa H;

R₄ representa CN ou halogênio (F, Cl, Br, I);

25 R₆ representa alquila (C₁-C₆) opcionalmente interrompido por oxigênio, (com a condição de que qualquer tal oxigênio tenha pelo menos 2 átomos de carbono longe do éster-oxigênio que conecta o grupo R₆) e/ou opcionalmente substituído por OH, arila, cicloalquila, heterociclila ou um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I);

R₉ representa H ou alquila (C₁-C₄);

R_{10} representa H ou alquila (C_1-C_4);

Q representa um grupo alquilenos (C_1-C_4) não substituído ou monossustituído ou polissustituído, em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_6), alcoxila (C_1-C_6), óxi-alquila (C_1-C_6), ou representa um cicloalquilenos (C_3-C_7) não substituído ou monossustituído ou polissustituído em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_4), alcoxila (C_1-C_4), oxialquila (C_1-C_4) ou halogênio (F, Cl, Br, I);

R^c está ausente ou representa um não substituído ou monossustituído grupo alquilenos (C_1-C_4), alquilenóxi (C_1-C_4) ou grupo óxi-alquilenos (C_1-C_4), em qualquer um de cada substituinte individualmente e independentemente são selecionados de alquila (C_1-C_4); e

R^d representa arila ou heterociclila, e qualquer um destes grupos opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogênio (F, Cl, Br, I) e/ou um ou mais dos seguintes grupos, CN, NO₂, alquila (C_1-C_6), alcóxi (C_1-C_6), halossustituído alquila (C_1-C_6).

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que;

R_1 é etoxicarbonila;

R_2 é escolhido de um grupo que consiste em metila e trifluormetila; R_3 é H;

R_4 é ciano;

R_6 é etila;

R_9 é H;

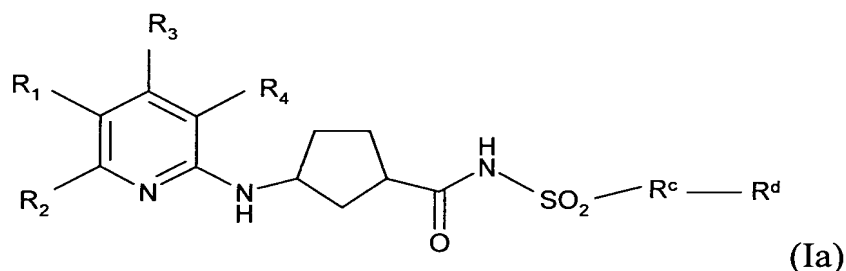
R_{10} é H;

Q é um grupo 1,3-ciclopentileno ou um grupo metileno ($-CH_2-$);

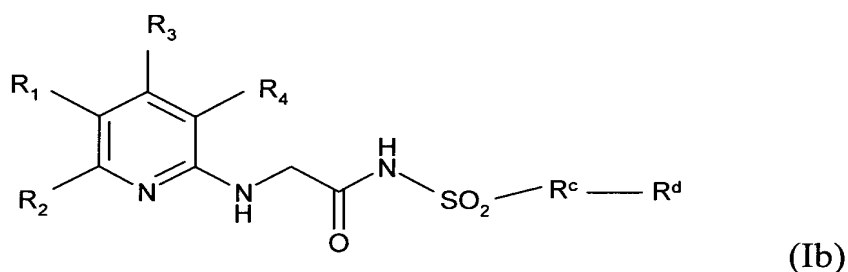
R^c está ausente ou é metileno ($-CH_2-$) ou etileno ($-CH_2CH_2-$); e

R^d é escolhido de um grupo que consiste em fenila e 5-cloro-2-tienila.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (Ia):

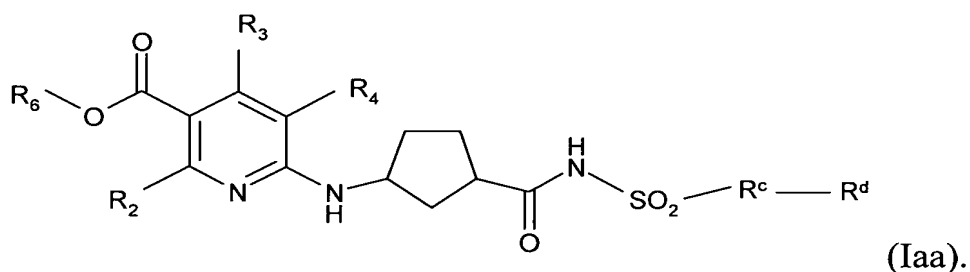


5 7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (Ib):

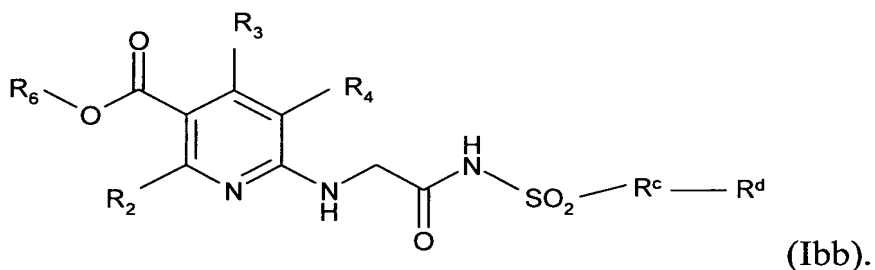


8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-, caracterizado pelo fato de que R_1 representa $R_6OC(O)$.

10 9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (Iaa):



10. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (Ibb)



11. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado de
etil 6-[(3-{[(benzilsulfonil)amino] carbonil}

ciclopentil)amino]-5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato

etil 5-ciano-6-{[3-({[(2-feniletil)sulfonil] amino}

5 carbonil)ciclopentil] amino}-2-(trifluormetil)nicotinato

etil 6-{[3-({[(5-cloro-2-tienil)sulfonil] amino}

carbonil)ciclopentil] amino} -5-ciano -2-(trifluormetil)nicotinato

etil 6-[(2-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil] amino} -2-

oxoetil)amino] -5-ciano-2-(trifluormetil)nicotinato

10 etil 6-({2-[(benzilsulfonil)amino]-2-oxoetil} amino)-5-ciano-
2-(trifluormetil)nicotinato

etil 6-({2-[(benzilsulfonil)amino]-2-oxoetil} amino)-5-ciano-
2-(trifluormetil)nicotinato

15 etil 6-({3-[(benzilsulfonil)carbamoil] ciclopentil} amino)-5-
ciano-2-metilnicotinato;

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que
compreende um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-
11, em combinação com adjuvantes, diluentes e/ou veículos
20 farmaceuticamente aceitáveis.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das
reivindicações 1-11, caracterizado pelo fato de que é para uso em terapia.

14. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das
reivindicações 1-11, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um
25 medicamento para o tratamento de distúrbio de agregação plaquetária.

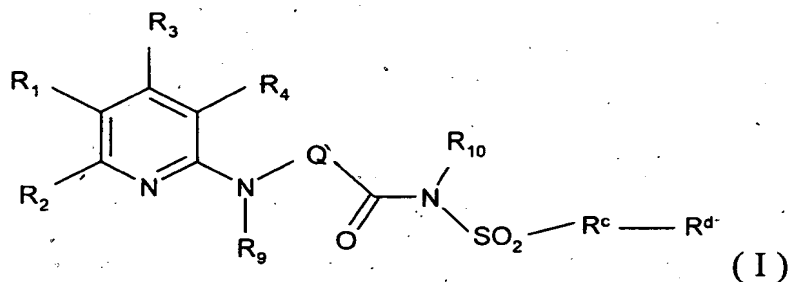
15. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1-11, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para a inibição do receptor $P2Y_{12}$.

5 16. Método de tratamento de um distúrbio de agregação plaquetária, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao paciente que sofre de tal distúrbio uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1-11.

RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO DE AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA”

5 A presente invenção diz respeito a certos análogos de piridina inéditos da fórmula (I)



a processos para preparar tais compostos, a sua utilidade como inibidores de P2Y₁₂ e como agentes antitrombóticos etc, seu uso como medicamentos em doenças cardiovasculares, bem como composições farmacêuticas contendo-os.

10