

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

(21) **PI 0712806-1 A2**

(22) Data de Depósito: 21/03/2007
(43) Data da Publicação: 23/10/2012
(RPI 2181)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 205/04
C07D 213/75
C07D 233/54
C07D 237/28
C07D 279/12
C07D 295/12
C07D 295/22
C07D 307/38
C07D 333/20
C07D 417/12
A61K 31/395
A61K 31/4433
A61K 31/381
A61P 31/12

(54) **Título:** USO DE UM COMPOSTO, DERIVADO DE BIFENILA OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PRODUTO, E, MÉTODO PARA MELHORAR UMA INFECÇÃO POR HEPATITE C EM UM PACIENTE

(30) **Prioridade Unionista:** 30/05/2006 GB 0610663.7, 30/05/2006 GB 0610664.5, 18/09/2006 GB PCT/GB06/003469, 18/09/2006 GB PCT/GB06/003469, 18/09/2006 GB PCT/GB06/003469, 30/05/2006 GB 0610663.7, 30/05/2006 GB 0610664.5

(73) **Titular(es):** Arrow Therapeutics Limited

(72) **Inventor(es):** Alexander James Floyd Thomas, Christopher John Pilkington, Ian Fraser, James Iain Salter, James Lumley, Malcolm Clive Carter, Neil Mathews

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT GB2007001024 de 21/03/2007

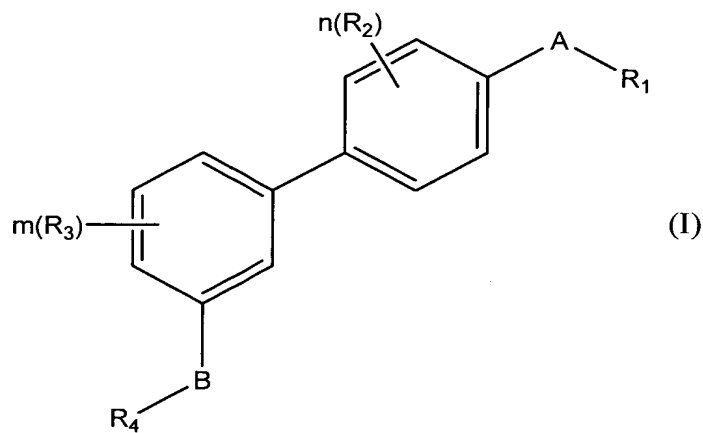
(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/138242 de 06/12/2007

(57) **Resumo:** USO DE UM COMPOSTO, DERIVADO DE BIFENILA OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PRODUTO, E, MÉTODO PARA MELHORAR UMA INFECÇÃO POR HEPATITE C EM UM RECIPIENTE. Os compostos de fórmula (I) são constatados serem ativos contra HCV, em que R1 é um componente -A1-L1-A1', A1-L1-A1-A1" OU A1-L1-Y1-A1"; A e B são os mesmos ou diferentes e cada um representa uma ligação direta ou um componente -CO-NR-, -NR-CO-, -NR-CO-NR', -NR-S(O)2-, -S(O)2-NR OU -NR, em que R e R são os mesmos ou diferentes e cada um representa hidrogênio ou C1-C4, alquila; R2 e R3 soa os mesmos ou diferentes e cada um representa C1-C4 alquila, C1-C4 alcóxi, C1-C4 alquiltio, C1-C4 haloalquila, C1-C4 haloalcóxi, halogênio, hidróxi, tio, -NR R, -SO2-R", -NR-COR" ou -CO2R, em que R' e R" são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C1-C4 alquila e R''' representa C1-C4 alquila; n e m são os mesmos ou diferentes e cada um representa 0, 1 ou 2; R4 é um grupo C1-C6 alquila ou C1-C6 haloalquila ou um componente -A4, -A4-A4, L4-A4, -A4-L4-A4, -A4-HET4-L4-HET4-L4 ou L4-HET4-L4, cada A1, A4, A1, A" e A4, são os mesmos ou diferentes e representam uma fenila, heteroarila de 5 a 10 membros, heterociclila de 5 a 10 membros ou componente C3-C6 carbociclila; cada L1 e L4 é o mesmo ou diferente e representa um grupo C1-C4 alquileo ou um grupo C1-C4 hidroxialquileo; Y1 representa -CO-NR-, -CO-(C1-C4 alquileo)-, -CO-(C1-C4 alquileo)-NR-, NR-CO-, -CO-, -O-CO- ou CO-O-, em que R é hidrogênio ou C1-C4 alquila; L4 representa hidrogênio ou um grupo C1-C4 alquila; Het4 e Het 4 são os mesmos ou diferentes e representam -O-, -S- ou NU-, em que R é hidrogênio ou um grupo C1-C4 alquila; os componentes fenila, heteroarila, heterociclila e carbociclila de R1 e R4 sendo insubstituídos ou substituídos por (a) um único substituinte não substituído selecionado de -CO-2R-, SO2NR"R, -S(O)2-R, CONR"R, -COR"', -CO-CO-OR"', -CO-(C1-C4 alquileo)-OR"', -CO-(C1-C4 alquileo)-NR"', -CO-(C1-C4 alquileo)-SO2-R"', -CO-(C1-C4 alquileo)-CO-(C1-C4 alquileo)-NR"', -CO-(C1-C4 alquileo)-OR"', -CO-(C1-C4 alquileo)-NR"', -CO-(C1-C4 alquileo)-NR"R"', -SO2-(C1-C4 alquileo)-OR"', NR-SO2-R"', -(C1-C4 alquileo)-CO-(C1-C4 alquileo)-CO2-R"'.
* B R P I 0 7 1 2 8 0 6 A 2 *

“USO DE UM COMPOSTO, DERIVADO DE BIFENILA OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PRODUTO, E, MÉTODO PARA MELHORAR UMA INFECÇÃO POR HEPATITE C EM UM PACIENTE”

5 A presente invenção refere-se a uma série de derivados de bifenila, que são úteis no tratamento ou prevenção de uma infecção viral por hepatite C (HCV). Compostos similares são descritos no pedido copendente no. PCT/GB06/003469, para o qual o presente pedido reivindica prioridade.

10 A presente invenção provê, em uma primeira forma de realização, o uso de um composto que é um derivado de bifenila ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de fórmula (I), na manufatura de um medicamento para uso no tratamento ou alívio do HCV



em que:

15 - R_1 é um componente $-A_1-L_1-A_1'$, $-A_1-L_1-A_1'-A_1''$ OR $-A_1-L_1-A_1'-Y_1-A_1''$;

- A e B são os mesmos ou diferentes e cada um representa uma ligação direta ou um componente $-CO-NR'$ -, $-NR'-CO-$, $-NR'-CO-NR''$ -, $-NR'-S(O)_2-$, $-S(O)_2-NR'$ - OR $-NR'-$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e cada um representa hidrogênio ou C_1-C_4 alquila;

20 - R_2 e R_3 são os mesmos ou diferentes e cada um representa C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, halogênio, hidróxi, tio, $-NR'R''$, $-SO_2-R'''$, $-NR'-COR'''$ ou

$-\text{CO}_2\text{R}'''$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila e R''' representa $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila;

- n e m são os mesmos ou diferentes e cada um representa 0, 1 ou 2;

5 - R_4 é uma $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila ou grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquila ou um componente $-\text{A}_4$, $-\text{A}_4\text{-A}_4'$, $-\text{L}_4\text{-A}_4$, $-\text{A}_4\text{-L}_4\text{-A}_4'$, $-\text{A}_4\text{-Het}_4\text{-L}_4\text{-Het}_4'$ ou $-\text{L}_4\text{-Het}_4\text{-L}_4'$,

- cada A_1 , A_4 , A_1' , A_1'' e A_4' são os mesmos ou diferentes e representam uma fenila, heteroarila de 5 a 10 membros, heterociclila de 5 a 10

10 membros ou componente $\text{C}_3\text{-C}_6$ carbociclila;

- cada L_1 e L_4 é o mesmo ou diferente e representa um grupo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilenos ou um $\text{C}_1\text{-C}_4$ hidroxialquilenos;

- Y_1 representa $-\text{CO-NR}'$ -, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})$ -, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-NR}'$ -, $-\text{NR}'\text{-CO}$ -, $-\text{CO}$ -, $-\text{O-CO}$ - ou $-\text{CO-O}$ -, em que R' é

15 hidrogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila;

- L_4' representa hidrogênio ou um grupo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila;

- Het_4 e Het_4' são os mesmos ou diferentes e representam $-\text{O}$ -, $-\text{S}$ - ou $-\text{NR}'$ -, em que R' é hidrogênio ou um grupo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila;

os componentes fenila, heteroarila, heterociclila e carbociclila

20 de R_1 e R_4 sendo insubstituídos ou substituídos por (a) um único substituinte não substituído selecionado de $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}''$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-R}'$, $-\text{CONR}''\text{R}''$, $-\text{COR}'''$, $-\text{CO-CO-OR}'''$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-OR}''$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-NR}''\text{R}''$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-NR}''\text{-CO-R}'''$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-CO-NR}''\text{R}''$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-SO}_2\text{-R}'''$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-OR}''$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-NR}''\text{R}''$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-NR}''(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-OR}''$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-NR}''(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-NR}''\text{R}''$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-OR}''$, $-\text{NR}''\text{-SO}_2\text{-R}'''$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-CO}_2\text{-R}'''$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-CO-NR}''\text{R}''$ e $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-SO}_2\text{-R}'$ e/ou (b) 1, 2 ou 3

substituintes não substituídos selecionados de halogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalquila, C₁-C₄ haloalcóxi, C₁-C₄ hidroxialquila, hidróxi, ciano, nitro e -NR''R'', em que cada R' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio, C₁-C₄ alquila ou C₁-C₄ haloalquila, cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e cada R''' é o mesmo ou diferente e representa C₁-C₄ alquila,

desde que:

(a) R₁ seja -A₁-L₁-A₁'-A₁'' ou -A₁-L₁-A₁'-Y₁-A₁''; ou

(b) R₁ seja -A₁-L₁-A₁' e A₁' seja substituído por um substituinte -CO₂R', -SO₂NR''R'', -SO₂-R', -CONR''R'', -COR''', -CO-CO-OR''', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-OR'', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''R'', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''-CO-R''', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-CO-NR''R'', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-SO₂-R''', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-O-(C₁-C₄ alquilenos)-OR'', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-O-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''R'', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''R'', -SO₂-(C₁-C₄ alquilenos)-OR'', -NR''-SO₂-R''', -(C₁-C₄ alquilenos)-CO-(C₁-C₄ alquilenos)-CO₂-R''', -(C₁-C₄ alquilenos)-CO-(C₁-C₄ alquilenos)-CO-NR''R'' ou -SO₂-(C₁-C₄ alquilenos)-SO₂-R', em que cada R' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio, C₁-C₄ alquila ou C₁-C₄ haloalquila, cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e cada R''' é o mesmo ou diferente e representa C₁-C₄ alquila; ou

(c) n seja 1 e R₂ é C₁-C₄ alquiltio, hidróxi, tio, -NR'R'', -SO₂-R''', -NR'-COR'' ou -CO₂R''', em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e R''' representa C₁-C₄ alquila; ou

(d) m seja 1 e R₃ é C₁-C₄ alquiltio, hidróxi, tio, -NR'R'', -SO₂-R''', -NR'-COR'' ou -CO₂R''', em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e R''' representa C₁-C₄ alquila; ou

(e) R₄ seja -A₄-Het₄-L₄-Het₄'-L₄'.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção provê

o uso de um composto que é um derivado de bifenila de fórmula (I), como definido acima, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, na manufatura de um medicamento para uso no tratamento de ou alívio de HCV, em que:

- 5 -R₁ é um componente -A₁-L₁-A₁' , -A₁-L₁-A₁'-A₁" ou -A₁-L₁-A₁'-Y₁-A₁" ;
- A e B são os mesmos ou diferentes e cada um representa uma ligação direta ou um -CO-NR' -, -NR'-CO-, -NR'-CO-NR" -, -NR'-S(O)₂-, -S(O)₂-NR' - ou -NR' - componente, em que R' e R" são os mesmos ou
- 10 diferentes e cada um representa hidrogênio ou C₁-C₄ alquila;
- R₂ e R₃ são os mesmos ou diferentes e cada um representa C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alquiltio, C₁-C₄ haloalquila, C₁-C₄ haloalcóxi, halogênio, hidróxi, tio, -NR'R" , -SO₂-R" , ou -CO₂R" , em que R' e R" são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e
- 15 R" representa C₁-C₄ alquila;
- n e m são os mesmos ou diferentes e cada um representa 0, 1 ou 2;
- R₄ é um grupo C₁-C₆ alquila ou C₁-C₆ haloalquila ou um componente -A₄, -A₄-A₄' , -A₄-L₄-A₄' , -A₄-Het₄-L₄-Het₄'-L₄' ou -L₄-Het₄-L₄' ,
- 20 - cada A₁, A₄, A₁' , A₁" e A₄' são os mesmos ou diferentes e representam uma fenila, heteroarila de 5 a 10 membros, heterociclila de 5 a 10 membros ou componente C₃-C₆ carbociclila;
- cada L₁ e L₄ é o mesmo ou diferente e representa um grupo C₁-C₄ alquilenos ou um C₁-C₄ hidroxialquilenos;
- 25 - Y₁ representa -CO-NR' -, -NR'-CO-, -O-CO- ou -CO-O-, em que R' é hidrogênio ou C₁-C₄ alquila;
- L₄' representa hidrogênio ou um grupo C₁-C₄ alquila;
- Het₄ e Het₄' são os mesmos ou diferentes e representam -O-, -S- ou -NR' -, em que R' é hidrogênio ou um grupo C₁-C₄ alquila;

os componentes fenila, heteroarila, heterociclila e carbociclila de R_1 e R_4 sendo insubstituídos ou substituídos por (a) um único substituinte não substituído selecionado de $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}''$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}'$, $-\text{CONR}''\text{R}''$, $-\text{COR}'''$ e $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilenos})-\text{SO}_2-\text{R}'$ e/ou (b) 1, 2 ou 3 substituintes não substituídos selecionados de halogênio, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 hidroxialquila, hidróxi, ciano, nitro e $-\text{NR}''\text{R}''$, em que cada R' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio, C_1-C_4 alquila ou C_1-C_4 haloalquila, cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C_1-C_4 alquila e cada R''' é o mesmo ou diferente e representa C_1-C_4 alquila,

desde que:

(a) R_1 seja $-\text{A}_1-\text{L}_1-\text{A}_1'-\text{A}_1''$ ou $-\text{A}_1-\text{L}_1-\text{A}_1'-\text{Y}_1-\text{A}_1''$; ou

(b) R_1 seja $-\text{A}_1-\text{L}_1-\text{A}_1'$ e A_1' seja substituído por um substituinte $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}''$, $-\text{SO}_2-\text{R}'$, $-\text{CONR}''\text{R}''$, $-\text{COR}'''$ ou substituinte $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilenos})-\text{SO}_2-\text{R}'$, em que cada R' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio, C_1-C_4 alquila ou C_1-C_4 haloalquila, cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C_1-C_4 alquila e cada R''' é o mesmo ou diferente e representa C_1-C_4 alquila; ou

(c) n seja 1 e R_2 seja C_1-C_4 alquiltio, hidróxi, tio, $-\text{NR}''\text{R}''$, $-\text{SO}_2-\text{R}'''$, ou $-\text{CO}_2\text{R}'''$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C_1-C_4 alquila e R''' representa C_1-C_4 alquila; ou

(d) m seja 1 e R_3 seja C_1-C_4 alquiltio, hidróxi, tio, $-\text{NR}''\text{R}''$, $-\text{SO}_2-\text{R}'''$ ou $-\text{CO}_2\text{R}'''$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C_1-C_4 alquila e R''' representa C_1-C_4 alquila; ou

(e) R_4 seja $-\text{A}_4-\text{Het}_4-\text{L}_4-\text{Het}_4'-\text{L}_4'$.

Como aqui usado, um componente C_1-C_6 alquila é um componente alquila linear ou ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono, tais como componente C_1-C_4 alquila. Exemplos de componentes C_1-C_6 alquila incluem componentes metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila e t-

butila. Para evitar dúvida, onde dois componentes alquila estiverem presentes em um substituinte, os componentes alquila podem ser os mesmos ou diferentes.

5 Como aqui usado, um grupo C₁-C₄ alquilenos é qualquer componente C₁-C₄ ou C₁-C₂ alquila divalente, linear ou ramificada. Grupos C₁-C₄ alquilenos lineares são grupos metileno, etileno, n-propileno e n-butileno. Grupos metileno e etileno são preferidos. Grupos C₁-C₄ alquilenos ramificados incluem -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂- e -CH₂-CH(CH₃)-.

10 Como aqui usado, um grupo C₁-C₄ hidroxialquilenos é um dito grupo C₁-C₄ alquilenos que é substituído por um único grupo hidróxi.

Como aqui usado, um halogênio é cloro, flúor, bromo ou iodo. Um halogênio é tipicamente flúor, cloro ou bromo.

15 Como aqui usado, um componente C₁-C₄ alcóxi é um dito componente C₁-C₄ alquila ligado a um átomo de oxigênio. Um componente C₁-C₄ alcóxi preferido é metóxi. Um componente C₁-C₄ hidroxialquila é um dito componente C₁-C₄ alquila substituído por um único componente hidroxila. Componentes hidroxialquila preferidos são componentes C₁-C₂ hidroxialquila, por exemplo, -C(OH)-CH₃ e -CH₂OH.

20 Um componente C₁-C₄ haloalquila ou C₁-C₄ haloalcóxi é tipicamente um dito componente C₁-C₄ alquila ou C₁-C₄ alcóxi substituído por um ou mais de ditos átomos de halogênio. Tipicamente, é substituído por 1, 2 ou 3 ditos átomos de halogênio. Componentes haloalquila e haloalcóxi preferidos são componentes per-haloalquila e per-haloalcóxi, tais como -CX₃ e -OCX₃ em que X é um dito átomo de halogênio, por exemplo cloro e flúor.

25 Um componente haloalquila particularmente preferido é -CF₃. Um componente haloalcóxi particularmente preferido é -OCF₃.

Preferivelmente, os componentes fenila, heteroarila, heterociclila e carbociclila de R₁ e R₄ são não substituídos ou substituídos por (a) um único substituinte não substituído selecionado de -CO₂R', -S(O)₂-R', -

CONR''R''', -COR''', -CO-CO-OR''', -CO-(C₁-C₄ alquileno)-OR''', -CO-(C₁-C₄ alquileno)-NR''R''', -CO-(C₁-C₄ alquileno)-NR''-CO-R''', -CO-(C₁-C₄ alquileno)-SO₂-R''', -CO-(C₁-C₄ alquileno)-O-(C₁-C₄ alquileno)-OR''', -SO₂-(C₁-C₄ alquileno)-OR''', -NR''-SO₂-R''', -(C₁-C₄ alquileno)-CO-(C₁-C₄ alquileno)-CO₂-R''', e -SO₂-(C₁-C₄ alquileno)-SO₂-R' e/ou (b) 1, 2 ou 3 substituintes não substituídos selecionados de substituintes halogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalquila e C₁-C₄ haloalcóxi, em que cada R' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio, C₁-C₄ alquila ou C₁-C₄ haloalquila, cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e cada R''' é o mesmo ou diferente e representa C₁-C₄ alquila. Mais tipicamente, nesta forma de realização, os componentes fenila, heteroarila, heterociclila e carbociclila de R₁ e R₄ são não substituídos ou substituídos por (a) um único substituinte não substituído selecionado de -CO₂R', -S(O)₂R', -CONR''R''', -COR''' e -SO₂-(C₁-C₄ alquileno)-SO₂-R' e/ou (b) 1, 2 ou 3 substituintes não substituídos selecionados de substituintes halogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalquila e C₁-C₄ haloalcóxi, em que cada R' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio, C₁-C₄ alquila ou C₁-C₄ haloalquila, cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e cada R''' é o mesmo ou diferente e representa C₁-C₄ alquila.

20 Mais preferivelmente, os componentes fenila, heteroarila, heterociclila e carbociclila de R₁ e R₄ são não substituídos ou substituídos por (a) um único substituinte não substituído selecionado de -S(O)₂(C₁-C₄ alquila), -S(O)₂-(C₁-C₄ haloalquila), -CO-NHR''', -COR''', -CO-CO-OR''', -CO-(C₁-C₂ alquileno)-OR''', -CO-(C₁-C₂ alquileno)-NR''R''', -CO-(C₁-C₂ alquileno)-NH-CO-R''', -CO-(C₁-C₂ alquileno)-SO₂-R''', -CO-(C₁-C₂ alquileno)-O-(C₁-C₂ alquileno)-OR''', -SO₂-(C₁-C₄ alquileno)-OH, -NH-SO₂-R''', -(C₁-C₂ alquileno)-CO-(C₁-C₂ alquileno)-CO₂-R''', e -SO₂-(C₁-C₂ alquileno)-SO₂-R''' e/ou (b) 1 ou 2 substituintes não substituídos selecionados de substituintes halogênio, C₁-C₄ alquila e C₁-C₄ haloalquila, em que, cada R''

é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e cada R''' é o mesmo ou diferente e representa C₁-C₄ alquila. Mais tipicamente, nesta forma de realização, os componentes fenila, heteroarila, heterociclila e carbociclila de R₁ e R₄ são não substituídos ou substituídos por (a) um único substituinte não substituído selecionado de -S(O)₂-R', -CO-NHR''', -COR''' e -SO₂-(C₁-C₂ alquilenos)-SO₂-R''' e/ou (b) 1 ou 2 substituintes não substituídos selecionados de substituintes halogênio, C₁-C₄ alquila e C₁-C₄ haloalquila, em que cada R' é o mesmo ou diferente e representa C₁-C₄ alquila ou C₁-C₄ haloalquila e cada R''' é o mesmo ou diferente e representa C₁-C₄ alquila.

10 Como aqui usado, um componente heteroarila de 5 a 10 membros é um anel aromático de 5 a 10 membros, contendo pelo menos um heteroátomo, por exemplo 1, 2 ou 3 heteroátomos, selecionados de O, S e N. Tipicamente, um componente heteroarila é monocíclico. Tipicamente um componente heteroarila de 5 a 10 membros é um componente heteroarila de 5 a 6 membros. Exemplos incluem componentes imidazolila, isoxazolila, pirrolila, tienila, tiazolila, furanila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, oxadiazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, pirazolila e triazolila. Os componentes Piridila e triazolila são preferidos.

20 Um dito componente heteroarila é não substituído ou substituído como exposto acima. Preferivelmente, é não substituído ou substituído por 1 ou 2 substituintes não substituídos selecionados de substituintes halogênio, C₁-C₄ alquila e C₁-C₂ haloalquila. Mais preferivelmente, é não substituído.

25 Como aqui usado, um componente heterociclila de 5 a 10 membros é um anel C₅-C₁₀ carbociclila não-aromático, saturado ou insaturado, em que pelo menos um, por exemplo 1, 2, 3 ou 4, átomos de carbono do anel são substituídos por um componente selecionado de O, S, SO, SO₂, CO e N. Tipicamente, é saturado ou contém uma única dupla

ligação dentro da estrutura de anel. Mais tipicamente, é um anel saturado C₅-C₁₀ (preferivelmente a anel C₅-C₆) em que 1, 2 ou 3 dos átomos de carbono do anel são substituídos por um componente selecionado de O, S, SO₂, CO e NH. Tipicamente, um componente heterociclila é monocíclico. Preferivelmente, um componente heterociclila contém até dois componentes CO.

Preferivelmente, um componente heterociclila é um anel de 5 a 6 membros. Exemplos incluem componentes pirazolidinila, piperidila, piperidin-2,6-dionila, piperidin-2-onila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, S-oxotiomorfolinila, S,S-dioxotiomorfolinila, 1,3-dioxolanila, 1,4-dioxanila, pirrolidinila, imidazolidinila, imidazol-2-onila, pirrolidin-2-onila, tetraidrofurana, tetraidrotienila, ditiolanila, tiazolidinila, oxazolidinila, tetraidropiranila, pirimidin-2,4 (1H, 3H)-dionila e pirazolinila. Componentes piperidila, piperidin-2,6-dionila, pirrolidin-2-onila, imidazolin-2-onila, pirimidina-2,4 (1H, 3H)-dionila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, S,S-dioxotiomorfolinila e pirrolidinila são preferidos.

A dito componente heterociclila é não substituído ou substituído como exposto acima.

Para evitar dúvida, embora as definições acima de grupos heteroarila e heterociclila refiram-se a um componente "N" que pode estar presente no anel, como será evidente para um químico hábil o átomo N será protonado (ou conterà um substituinte como definido acima) se for ligado a cada um dos átomos de anel adjacentes via uma única ligação.

Um dito grupo fenila é não substituído ou substituído como exposto acima. Preferivelmente, é não substituído ou substituído por 1 ou 2 substituintes não substituídos selecionados de substituintes halogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi e C₁-C₂ haloalquila. Mais preferivelmente, é não substituído.

Como aqui usado, um componente C₃-C₆ carbocíclico é um anel hidrocarbonado não aromático, saturado ou insaturado, tendo de 3 a 6

átomos de carbono. Tipicamente, é monocíclico. Preferivelmente é um anel hidrocarbonado saturado (i.e. um componente cicloalquila) tendo de 3 a 6 átomos de carbono. Exemplos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila. ciclopropila e ciclo-hexila são preferidas.

5 Um dito componente carbociclila é não substituído ou substituído como exposto acima. Preferivelmente, é não substituído ou substituído por 1 ou 2 substituintes não substituídos selecionados de substituintes halogênio, C₁-C₄ alquila e C₁-C₂ haloalquila. Mais preferivelmente, é não substituído.

10 Tipicamente, A₁ representa um grupo fenila ou um grupo heteroarila de 5 a 6 membros. Preferivelmente, A₁ é um grupo fenila.

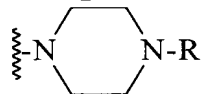
15 Tipicamente, A₁ é não substituído ou substituído por 1 ou 2 substituintes não substituídos selecionados de substituintes halogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi e C₁-C₂ haloalquila. Tipicamente, estes substituintes são selecionados de substituintes halogênio, C₁-C₄ alquila e C₁-C₂ haloalquila. Mais preferivelmente, A₁ é não substituído.

Preferivelmente, A₁ é um grupo fenila que é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes halogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi e C₁-C₂ haloalquila não substituídos.

20 Em uma forma de realização preferida, A₁ é um grupo fenila que é não substituído ou substituído por um grupo C₁-C₂ alcóxi, por exemplo um metóxi. Muitíssimo preferivelmente, A₁ é um grupo fenila não substituído.

25 Tipicamente, o componente A₁' representa um grupo heteroarila de 5 a 6 membros ou heterociclila de 5 a 6 membros. Mais preferivelmente, A₁' é um componente heterociclila de 5 a 6 membros, tal como um grupo piperazinila, pirrolidinila ou S,S-dioxotiomorfolinila, em particular um grupo piperazinila ou S,S-dioxotiomorfolinila. Muitíssimo preferivelmente, A₁' é um grupo piperazinila.

Em uma forma de realização preferida da invenção, A_1 representa um grupo S,S-dioxotiomorfolina não substituído, um grupo pirrolidinila substituído por $-NR''-SO_2-R'''$ ou um componente



em que R representa $-CO_2R'$, $-SO_2NR''R''$, $-S(O)_2-R'$, $-CONR''R''$, $-COR'''$, $-CO-CO-OR'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-OR''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-NR''R''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-NR''-CO-R'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-CO-NR''R''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-SO_2-R'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-O-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-OR''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-O-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-NR''R''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-NR''-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-OR''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-NR''-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-NR''R''$, $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-OR''$, $-NR''-SO_2-R'''$, $-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-CO_2-R'''$, $-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-CO-NR''R''$ e $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-SO_2-R'$, em que cada R' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio, C_1-C_4 alquila ou C_1-C_4 haloalquila, cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C_1-C_4 alquila e cada R''' é o mesmo ou diferente e representa C_1-C_4 alquila.

Preferivelmente, R representa $-CO_2R'$, $-S(O)_2-R'$, $-CONR''R''$, $-COR'''$, $-CO-CO-OR'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-OR''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-NR''R''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-NR''-CO-R'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-SO_2-R'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-O-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-OR''$, $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-OR''$, $-NR''-SO_2-R'''$, $-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-CO_2-R'''$ e $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-SO_2-R'$, em que cada R' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio, C_1-C_4 alquila ou C_1-C_4 haloalquila, cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C_1-C_4 alquila e cada R''' é o mesmo ou diferente e representa C_1-C_4 alquila.

Mais preferivelmente, R representa $-S(O)_2-(C_1-C_4 \text{ alquila})$, $-S(O)_2-(C_1-C_4 \text{ haloalquila})$, $-CONHR'''$, $-COR'''$, $-CO-CO-OR'''$, $-CO-(C_1-C_2 \text{ alquilenos})-OR''$, $-CO-(C_1-C_2 \text{ alquilenos})-NR''R''$, $-CO-(C_1-C_2 \text{ alquilenos})-NH-CO-R'''$, $-CO-(C_1-C_2 \text{ alquilenos})-SO_2-R'''$, $-CO-(C_1-C_2 \text{ alquilenos})-O-(C_1-C_2$

preferivelmente, cada componente A_4 é não substituído ou substituído por um grupo C_1-C_2 alquila.

Tipicamente, cada componente A_4' é o mesmo ou diferente e representa um grupo fenila, heteroarila de 5 a 6 membros ou heterociclila de 5 a 6 membros. Preferivelmente, cada componente A_4' é o mesmo ou diferente e representa uma morfolina, fenila, grupo 2,6-dioxo-piperidinila ou triazolila.

Preferivelmente, cada componente A_4' é não substituído ou substituído por 1 ou 2 substituintes não substituídos selecionados de substituintes halogênio, C_1-C_4 alquila e C_1-C_4 haloalquila. Mais preferivelmente, cada componente A_4' é não substituído ou substituído por um grupo C_1-C_2 alquila.

Preferivelmente, L_1 é um grupo C_1-C_4 alquilenos. Mais preferivelmente, L_1 é um grupo C_1-C_2 alquilenos. MUITÍSSIMO preferivelmente, L_1 é um grupo metileno ($-CH_2-$).

Preferivelmente, L_4 é um grupo C_1-C_4 alquilenos. Mais preferivelmente, L_4 é um grupo C_1-C_2 alquilenos.

Preferivelmente, Y_1 representa $-CO-(C_1-C_2 \text{ alquila})-$, $-CO-(C_1-C_2 \text{ alquila})-NR'$, $-CO-$, $-CO-NR'$ ou $-NR'-CO-$, em que R' é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila. Mais preferivelmente, Y_1 representa $-CO-CH_2-$, $-CO-CH_2-NH-$, $-CO-$, $-CO-NH-$ ou $-NH-CO-$. Em uma forma de realização, Y_1 representa $-CO-NR'$ ou $-NR'-CO-$, em que R' é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila. Em uma outra forma de realização, Y_1 representa $-CO-NH-$ ou $-NH-CO-$. MUITÍSSIMO preferivelmente, Y_1 representa $-CO-NH-$. Para evitar dúvida, o lado esquerdo dos componentes Y_1 representado acima é ligado a A_1' , e o lado direito dos componentes representados é ligado a A_1'' .

Preferivelmente, L_4' é um grupo C_1-C_2 alquila. Mais preferivelmente, L_4' é um grupo metila.

Preferivelmente, cada Het_4 e Het_4' são os mesmos ou diferentes e representam $-O-$ ou $-NR'$ em que R' é hidrogênio ou C_1-C_2

alquila. Preferivelmente, Het_4 representa $-\text{NR}'$ -, mais preferivelmente $-\text{NH}-$ ou $-\text{N}(\text{CH}_3)-$. Preferivelmente, Het_4' representa $-\text{O}-$.

Quando R_1 representa $-\text{A}_1-\text{L}_1-\text{A}_1'-\text{A}''$, ele é tipicamente um componente $-\text{fenil}-\text{CH}_2-\text{A}_1'$ (C_3-C_6 cicloalquila), em que A_1' é como definido acima. Tipicamente, A_1' é um grupo piperazinila que é ligado a ao componente A'' e ao componente $-\text{L}_1-\text{A}_1$ átomos N. Mais tipicamente, A_1' é não substituído. Mais tipicamente, A_1' é um grupo piperazinila não substituído que é ligado ao componente $-\text{A}''$ e ao componente $-\text{L}_1-\text{A}_1$ via átomos N. Preferivelmente, nesta forma de realização, R_1 representa um grupo $-\text{fenil}-\text{CH}_2-(1,4\text{-piperazinil})-(\text{C}_3-\text{C}_6$ cicloalquila) não substituído.

Quando R_1 representa $-\text{A}_1-\text{L}_1-\text{A}_1'-\text{Y}_1-\text{A}_1''$, é tipicamente um componente $-\text{fenil}-\text{CH}_2-\text{A}_1'-\text{Y}_1-\text{A}_1''$, em que A_1' , Y_1 e A_1'' são como definidos acima. Tipicamente, A_1' é um grupo piperazinila que é ligado ao componente A'' e ao componente $-\text{L}_1-\text{A}_1$ via átomos N. Mais tipicamente, A_1' é não substituído. Mais tipicamente, A_1' é um grupo piperazinila não substituído que é ligado ao componente $-\text{A}''$ e ao componente $-\text{L}_1-\text{A}_1$ via átomos N. Tipicamente, Y_1 é $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ou $-\text{CO}-\text{NH}-$. Preferivelmente, nesta forma de realização, R_1 representa a grupo $-\text{fenil}-\text{CH}_2-(1,4\text{-piperazinil})-\text{Y}_1-\text{A}_1''$, em que Y e A_1'' são como definidos acima. Mais preferivelmente, R_1 representa um grupo não substituído $-\text{fenil}-\text{CH}_2-(1,4\text{-piperazinil})-\text{CO}-\text{NH}-(\text{C}_3-\text{C}_6$ cicloalquila).

Preferivelmente, R_1 representa um componente $-\text{A}_1-\text{L}_1-\text{A}_1'$ ou $-\text{A}_1-\text{L}_1-\text{A}_1'-\text{Y}_1-\text{A}_1''$ em que A_1 , L_1 , A_1' , Y_1 e A_1'' são como definidos acima.

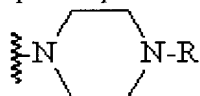
Em uma outra forma de realização da invenção, R_1 é um componente $-\text{fenil}-\text{CH}_2-\text{A}_1'$ em que A_1' é um grupo S,S-dioxotiomorfolina não substituído ou um componente



em que R representa $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4$ alquila), $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4$ alquila), $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_2$ haloalquila) ou $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_2$ alquilenos)- $\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4$ alquila). Preferivelmente,

nesta forma de realização, R é $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquila})$. Mais preferivelmente, nesta forma de realização, A_1' é outro, exceto S,S-dioxotiomorfolina.

Embora os compostos da invenção em que R_1 é $-\text{fenil}-\text{CH}_2-\text{A}_1'$ sejam compostos ativos, pode ser necessário excluir alguns de tais compostos do escopo da invenção. Portanto, em uma outra forma de realização, os compostos da invenção não são compostos de fórmula (I), como exposto acima, em que R_1 é $-\text{fenil}-\text{CH}_2-\text{A}_1'$ e A_1' é um componente



em que R é $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquila})$.

Mais preferivelmente, nesta forma de realização, os compostos da invenção não são compostos de fórmula (I), como exposto acima, em que R_1 é $-\text{fenil}-\text{CH}_2-\text{A}_1'$ e A_1' é uma morfolina ou grupo piperazinila que é não substituído ou substituído por um substituinte $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquila})$.

Para evitar dúvida, o lado esquerdo dos componentes A e B representados acima são ligados ao núcleo central da bifênica. Assim, o lado direito dos componentes representados são ligados a R_1 ou R_4 ,

Tipicamente, A e B são os mesmos ou diferentes e cada um representa $-\text{NR}'-\text{CO}-\text{NR}''-$, $-\text{CO}-\text{NR}'-$ ou $-\text{NR}'-\text{CO}-$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C_1-C_4 alquila.

Tipicamente, A representa $-\text{CO}-\text{NR}'-$ ou $-\text{NR}'-\text{CO}-$, em que R' é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila. Preferivelmente, A representa $-\text{CO}-\text{NR}'-$, mais preferivelmente $-\text{CO}-\text{NH}-$.

Tipicamente, B representa $-\text{NR}'-\text{CO}-\text{NR}''-$, $-\text{CO}-\text{NR}'-$ ou $-\text{NR}'-\text{CO}-$ em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C_1-C_4 alquila. Preferivelmente, B representa $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-$ ou $-\text{NH}-\text{CO}-$.

Tipicamente, n e m são os mesmos ou diferentes e cada um representa 0 ou 1,

Preferivelmente, n é 0 ou 1, Preferivelmente, m é 1, Mais

preferivelmente, m é 1 e R_3 está presente em um átomo de carbono *ortho* ao do anel fenila do componente bifenila central.

5 Preferivelmente, R_2 e R_3 são os mesmos ou diferentes e cada um representa halogênio, C_1 - C_4 alquila, C_1 - C_4 haloalquila, C_1 - C_4 alcóxi, C_1 - C_4 haloalcóxi, C_1 - C_4 alquiltio, hidróxi, tio, $-NR'R''$, $-SO_2R'''$, $-NR'-COR'''$ ou $-CO_2R'''$, em que cada R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila e R''' representa C_1 - C_4 alquila.

10 Preferivelmente, cada R_2 é o mesmo ou diferente e representa $-NR'R''$, $-NR'-CO-R'''$, $-SO_2R'''$, $-CO_2R'''$, hidróxi ou tio, em que cada R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila e R''' é C_1 - C_4 alquila. Mais tipicamente, nesta forma de realização, cada R_2 é o mesmo ou diferente e representa $-SO_2R'''$, $-CO_2R'''$, hidróxi ou tio, em que R''' é C_1 - C_4 alquila. Mais preferivelmente, cada R_2 é o mesmo ou diferente e representa $-N(R''')_2$, $-NH-CO-R'''$, $-SO_2R'''$ ou hidróxi, em que R''' é C_1 - C_4 alquila, Preferivelmente CH_3 , Mais preferivelmente, nesta forma de realização, cada R_2 é o mesmo ou diferente e representa $-SO_2R'''$, em particular $-SO_2-CH_3$, ou hidróxi.

20 Preferivelmente, cada R_3 é o mesmo ou diferente e representa C_1 - C_4 alquila, C_1 - C_4 alcóxi, halogênio, C_1 - C_2 haloalquila, C_1 - C_2 haloalcóxi ou $-NR'R''$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila. Mais preferivelmente, cada R_3 é o mesmo ou diferente e representa C_1 - C_2 alquila, C_1 - C_2 alcóxi, halogênio, C_1 - C_2 haloalcóxi, C_1 - C_2 haloalquila ou $-NR'R''$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e cada um representa C_1 - C_2 alquila.

25 Tipicamente, R_4 é um componente $-A_4$, $-A_4-A_4'$, $-L_4-A_4$, $-A_4-L_4-A_4'$, $-A_4-Het_4-L_4-Het_4'-L_4'$ ou $-L_4-Het_4-L_4'$, em que A_4 , A_4' , L_4 , Het_4 , Het_4' e L_4' são como definidos acima. Em uma forma de realização, R_4 é um componente $-A_4$, $-A_4-A_4'$, $-A_4-L_4-A_4'$, $-A_4-Het_4-L_4-Het_4'-L_4'$ ou $-L_4-Het_4-L_4'$, em que A_4 , A_4' , L_4 , Het_4 , Het_4' e L_4' são como definidos acima.

Quando R_4 for $-A_4$, é tipicamente um grupo C_3-C_6 cicloalquila ou heterociclila de 5 a 6 membros. Preferivelmente, é um grupo ciclopropila, ciclo-hexila, piperidinila, piperazinila ou pirrolidinila. Tipicamente, o componente A_4 é não substituído ou substituído por 1 ou 2 substituintes não substituídos selecionados de substituintes halogênio, C_1-C_4 alquila e C_1-C_4 haloalquila. Preferivelmente, estes substituintes são selecionados de grupos C_1-C_2 alquila.

Quando R_4 for $-A_4-A_4'$, A_4 é tipicamente um componente fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros. Preferivelmente, A_4 é um grupo fenila ou piridila. Tipicamente, A_4 é não substituído ou substituído por 1 ou 2 substituintes não substituídos selecionados de substituintes halogênio, C_1-C_4 alquila e C_1-C_4 haloalquila. Preferivelmente, A_4 é não substituído.

Quando R_4 for $-A_4-A_4'$, A_4' é tipicamente um grupo heteroarila de 5 a 6 membros ou heterociclila. Preferivelmente, A_4' é um grupo morfolina, triazolila ou piperidin-2,6-dionila. Preferivelmente, A_4' é não substituído ou substituído por 1 ou 2 substituintes não substituídos selecionados de substituintes halogênio, C_1-C_4 alquila e C_1-C_4 haloalquila. Preferivelmente, A_4' é não substituído ou substituído por um grupo não substituído C_1-C_2 alquila.

Muitíssimo preferivelmente, Quando R_4 for $-A_4-A_4'$, é um grupo não substituído -piridil-morfolina, -fenil-triazolila ou -fenil-morfolina ou é um grupo -fenil-piperidin-2,6-dionila que é não substituído ou substituído por um grupo C_1-C_2 alquila.

Quando R_4 for $-A_4-L_4-A_4'$, A_4 é tipicamente um grupo heterociclila de 5 a 6 membros, em particular um grupo piperidinila. L_4 é tipicamente C_1-C_2 alquilenos, mais preferivelmente $-CH_2-$. A_4' é tipicamente um grupo fenila. Preferivelmente, Quando R_4 for $-A_4-L_4-A_4'$, A_4 e A_4' são não substituídos.

Quando R_4 for $-L_4-A_4$, A_4 é tipicamente um grupo heterociclila

de 5 a 6 membros, em particular um grupo pirrolidinila. L_4 é tipicamente C_1 - C_2 alquilenos, mais preferivelmente $-CH_2-$. Preferivelmente, quando R_4 for $-L_4-A_4$, A_4 é não substituído.

Quando R_4 for $-L_4-Het_4-L_4'$, L_4 é tipicamente C_1 - C_2 alquilenos, mais preferivelmente metileno. Het_4 é tipicamente $-NR'$, em que R' é hidrogênio ou C_1 - C_2 alquila, e é preferivelmente $-NH-$. L_4' é tipicamente C_1 - C_2 alquila, mais preferivelmente metila.

Quando R_4 for $-A_4-Het_4-L_4-Het_4'-L_4'$, A_4 é tipicamente um grupo fenila. Tipicamente, A_4 é não substituído. Het_4 é tipicamente $-NR'$, em que R' é hidrogênio ou C_1 - C_2 alquila, e é preferivelmente $-N(CH_3)-$. L_4 é tipicamente C_1 - C_2 alquilenos. Het_4' é tipicamente $-O-$. L_4' é tipicamente C_1 - C_2 alquila. MUITÍSSIMO preferivelmente, quando R_4 for $-A_4-Het_4-L_4-Het_4'-L_4'$, é $-fenil-N(CH_3)-(C_1-C_2 \text{ alquilenos})-O-(C_1-C_2 \text{ alquila})$.

Como explicado acima, é necessário que, na presente invenção:

(a) R_1 seja $-A_1-L_1-A_1'-A_1''$ ou $-A_1-L_1-A_1'-Y_1-A_1''$; ou

(b) R_1 seja $-A_1-L_1-A_1'$ e A_1' seja substituído por um substituinte $-CO_2R'$, $-SO_2NR''R'''$, $-SO_2-R'$, $-CONR''R'''$, $-COR'''$, $-CO-CO-OR'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-OR'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-NR''R'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-NR''-CO-R'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-CO-NR''R'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-SO_2-R'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-O-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-OR'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-O-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-NR''R'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-NR''-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-OR'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-NR''-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-NR''R'''$, $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-OR'''$, $-NR''-SO_2-R'''$, $-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-CO_2-R'''$, $-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-CO-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-CO-NR''R'''$ ou $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-SO_2-R'$, em que cada R' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio, C_1 - C_4 alquila ou C_1 - C_4 haloalquila, cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila e cada R''' é o mesmo ou diferente e representa C_1 - C_4 alquila; ou

(c) n é 1 e R_2 é C_1 - C_4 alquiltio, hidróxi, tio, $-NR'R''$, $-SO_2-R'''$, $-NR'-COR'''$ ou $-CO_2R'''$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila e R''' representa C_1 - C_4 alquila; ou

(d) m é 1 e R_3 é C_1 - C_4 alquiltio, hidróxi, tio, $-NR'R''$, $-SO_2-R'''$, $-NR'-COR'''$ ou $-CO_2R'''$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila e R''' representa C_1 - C_4 alquila; ou

(e) R_4 é $-A_4$ -Het₄-L₄-Het₄'-L₄'.

Tipicamente, na opção (b), A_1' é substituído por um substituinte $-CO_2$ -(C_1 - C_4 haloalquila), $-SO_2$ -(C_1 - C_4 haloalquila), $-COR'''$, $-SO_2$ -(C_1 - C_4 alquilenos)- SO_2 -(C_1 - C_4 haloalquila), $-SO_2$ -(C_1 - C_4 alquilenos)- SO_2-R''' , $-CO-CO-OR'''$, $-CO$ -(C_1 - C_4 alquilenos)- OR''' , $-CO$ -(C_1 - C_4 alquilenos)- $NR''R''$, $-CO$ -(C_1 - C_4 alquilenos)- $NR''-CO-R'''$, $-CO$ -(C_1 - C_4 alquilenos)- $CO-NR''R''$, $-CO$ -(C_1 - C_4 alquilenos)- SO_2-R''' , $-CO$ -(C_1 - C_4 alquilenos)- O -(C_1 - C_4 alquilenos)- OR''' , $-CO$ -(C_1 - C_4 alquilenos)- O -(C_1 - C_4 alquilenos)- $NR''R''$, $-CO$ -(C_1 - C_4 alquilenos)- NR'' -(C_1 - C_4 alquilenos)- OR''' , $-CO$ -(C_1 - C_4 alquilenos)- NR'' -(C_1 - C_4 alquilenos)- $NR''R''$, $-SO_2$ -(C_1 - C_4 alquilenos)- OR''' , $-(C_1-C_4$ alquilenos)- CO -(C_1-C_4 alquilenos)- CO_2-R''' , $-(C_1-C_4$ alquilenos)- CO -(C_1-C_4 alquilenos)- $CO-NR''R''$, em que cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila e R''' é um grupo C_1 - C_4 alquila.

Preferivelmente, na opção (c), n é 1 e R_2 é $-SO_2R'''$, $-NR''R''$, $-NR''-COR''$, hidróxi, C_1 - C_4 alquiltio, tio ou $-CO_2R'''$, em que R''' é como definido acima. Mais preferivelmente, na opção (c), n é 1 e R_2 é $-SO_2R'''$, $-N(R''')_2$, $-NH-CO-R'''$ ou hidróxi.

Preferivelmente, na opção (d), m é 1 e R_3 é $-NR'R''$, em que R' e R'' são como definidos acima. Mais preferivelmente, m é 1 e R_3 é $-N(CH_3)_2$.

Em um aspecto preferido desta forma de realização da invenção:

(a) R_1 é $-A_1-L_1-A_1'-A_1''$ ou $-A_1-L_1-A_1'-Y_1-A_1''$; ou

(b) R_1 é $-A_1-L_1-A_1'$ e A_1' é substituído por um substituinte -

CO₂-(C₁-C₄ haloalquila), -SO₂-(C₁-C₄ haloalquila), -COR''', -SO₂-(C₁-C₄ alquilenos)-SO₂-(C₁-C₄ haloalquila), -SO₂-(C₁-C₄ alquilenos)-SO₂-R''', CO-CO-OR''', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-OR'', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''R'', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''-CO-R''', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-CO-NR''R'', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-SO₂-R''', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-O-(C₁-C₄ alquilenos)-OR'', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-O-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''R'', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''R'', -SO₂-(C₁-C₄ alquilenos)-OR'', -(C₁-C₄ alquilenos)-CO-(C₁-C₄ alquilenos)-CO₂-R''', -(C₁-C₄ alquilenos)-CO-(C₁-C₄ alquilenos)-CO-NR''R'', em que cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e R''' é um grupo C₁-C₄ alquila; ou

(c) n é 1 e R₂ é C₁-C₄ alquiltio, hidróxi, tio, -NR'R'', -SO₂-R''', -NR'-COR''' ou -CO₂R''', em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e R''' representa C₁-C₄ alquila; ou

(d) m é 1 e R₃ é C₁-C₄ alquiltio, hidróxi, tio, -NR'R'', -SO₂-R''', -NR'-COR''' ou -CO₂R''', em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e R''' representa C₁-C₄ alquila; ou

(e) R₄ é -A₄-Het₄-L₄-Het₄'-L₄'.

Compostos preferidos de fórmula (I) são aqueles em que:

- R₁ é -A₁-L₁-A₁', -A₁-L₁-A₁'-A₁'' ou -A₁-L₁-A₁'-Y₁-A₁'';

- A e B são os mesmos ou diferentes e cada um representa -NR'-CO-NR''-, -CO-NR'- ou -NR'-CO-, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e cada um representa hidrogênio ou C₁-C₄ alquila;

- R₂ e R₃ são os mesmos ou diferentes e cada um representa halogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalquila, C₁-C₄ haloalcóxi, C₁-C₄ alquiltio, hidróxi, tio, -NR'R'', -SO₂R''', -NR'-COR''' ou -CO₂R''', em que cada R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e R''' representa C₁-C₄ alquila;

- n e m são os mesmos ou diferentes e cada um representa 0

ou 1;

- R_4 é um componente $-A_4$, $-A_4-A_4'$, $-L_4-A_4$, $-A_4-L_4-A_4'$, A_4-
 $Het_4-L_4-Het_4'-L_4'$ ou $-L_4-Het_4-L_4'$;

- cada A_1 , A_4 , A_1' , A_1'' e A_4' são os mesmos ou diferentes e
 5 representam uma fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterociclila de 5 a 6
 membros ou componente C_3-C_6 cicloalquila;

- cada L_1 e L_4 é o mesmo ou diferente e representa um
 grupo C_1-C_4 alquilenos;

- Y_1 representa $-CO-(C_1-C_2$ alquila)-, $-CO-(C_1-C_2$ alquila)-
 10 NR' -, $-CO-$, $-CO-NR'$ - ou $-NR'-CO-$, em que R' é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila;

- L_4' representa um grupo C_1-C_2 alquila; e

- cada Het_4 e Het_4' são os mesmos ou diferentes e
 representam $-O-$ ou $-NR'$ - em que R' é hidrogênio ou C_1-C_2 alquila;

os componentes fenila, heteroarila, heterociclila e carbociclila
 15 de R_1 e R_4 sendo não substituídos ou substituídos por (a) um único
 substituinte não substituído selecionado de $-S(O)_2-(C_1-C_4$ alquila), $-S(O)_2-(C_1-$
 C_2 haloalquila), $-CO-NH-R'''$, $-CO-R'''$, $-CO-CO-OR'''$, $-CO-(C_1-C_2$
 alquilenos)- OR'' , $-CO-(C_1-C_2$ alquilenos)- $NR''R''$, $-CO-(C_1-C_2$ alquilenos)- $NH-$
 $CO-R'''$, $-CO-(C_1-C_2$ alquilenos)- SO_2-R''' , $-CO-(C_1-C_2$ alquilenos)- $O-(C_1-C_2$
 20 alquilenos)- OR'' , $-SO_2-(C_1-C_4)$ alquilenos)- OH , $-(C_1-C_2$ alquilenos)- $CO-(C_1-C_2$
 alquilenos)- CO_2-R''' e $-SO_2-(C_1-C_2$ alquilenos)- SO_2-R''' e/ou (b) 1 ou 2
 substituintes não substituídos selecionados de substituintes halogênio, C_1-C_4
 alquila e C_1-C_4 haloalquila, em que cada R'' é o mesmo ou diferente e
 representa hidrogênio ou C_1-C_4 alquila e cada R''' é o mesmo ou diferente e
 25 representa C_1-C_4 alquila.

Tipicamente, nestes compostos preferidos da invenção:

(a) R_1 é $-A_1-L_1-A_1'-A_1''$ ou $-A_1-L_1-A_1'-Y_1-A_1''$; ou

(b) R_1 é $-A_1-L_1-A_1'$ e A_1' é substituído por um grupo $-SO_2-(C_1-$
 C_4 haloalquila), $-COR'''$, $-SO_2-(C_1-C_2$ alquilenos)- SO_2-R''' , $-CO-CO-OR'''$, -

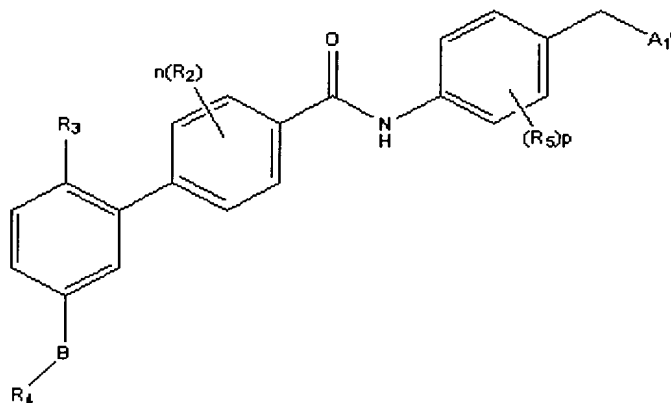
CO-(C₁-C₄ alquilenos)-OR^{''}, -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-NR^{''}R^{''}, -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-NR^{''}-CO-R^{'''}, -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-SO₂-R^{'''}, -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-O-(C₁-C₄ alquilenos)-OR^{''}, -SO₂-(C₁-C₄ alquilenos)-OR^{''}, -(C₁-C₄ alquilenos)-CO-(C₁-C₄ alquilenos)-CO₂-R^{'''}, em que cada R^{''} é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e R^{'''} é C₁-C₄ alquila; ou

(c) n é 1 e R₂ é C₁-C₄ alquiltio, hidróxi, tio, -NR[']R^{''}, -SO₂R^{'''}, -NR[']-CO-R^{'''} ou -CO₂R^{'''}, em que R['] e R^{''} são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e R^{'''} representa C₁-C₄ alquila; ou

(d) m é 1 e R₃ é C₁-C₄ alquiltio, hidróxi, tio, -NR[']R^{''}, -SO₂R^{'''}, -NR[']-CO-R^{'''} ou -CO₂R^{'''}, em que R['] e R^{''} são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e R^{'''} representa C₁-C₄ alquila; ou

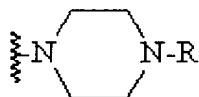
(e) R₄ é -A₄-Het₄-L₄-Het₄'-L₄'

Outros compostos preferidos de fórmula (I) são compostos de fórmula (Ia), e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos,



15 em que:

- A₁' é um grupo S,S-dioxotiomorfolina não substituído, um grupo pirrolidinila substituído por -NH-SO₂-R^{'''} ou is, mais preferivelmente, um componente



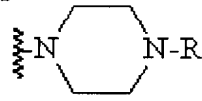
em que R representa -S(O)₂-(C₁-C₄ alquila), -S(O)₂-(C₁-C₄ haloalquila), -CONHR^{'''}, -COR^{'''}, -CO-CO-OR^{'''}, -CO-(C₁-C₂ alquilenos)-OR^{''}, -CO-(C₁-C₂ alquilenos)-NR^{''}R^{''}, -CO-(C₁-C₂ alquilenos)-NH-CO-R^{'''}, -CO-(C₁-C₂

20

- alquilenos)-SO₂-R''', -CO-(C₁-C₂ alquilenos)-O-(C₁-C₂ alquilenos)-OR'', -SO₂-(C₁-C₄) alquilenos)-OH, -NH-SO₂-R''', -(C₁-C₂ alquilenos)-CO-(C₁-C₂ alquilenos)-CO₂-R''' e -SO₂(C₁-C₂ alquilenos)-SO₂-R''', em que cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e cada R''' é o mesmo ou diferente e representa C₁-C₄ alquila;
- 5 - n é 0 ou 1;
- R₂ representa hidróxi, -N(R''')₂, -NH-CO-R''' ou -SO₂-R''', em que R''' representa C₁-C₄ alquila;
- R₃ representa C₁-C₂ alquila, C₁-C₂ alcóxi, halogênio, C₁-C₂ haloalcóxi, C₁-C₂ haloalquila ou -NR'R'', em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e cada um representa C₁-C₂ alquila;
- 10 - B representa -NH-CO-NH-, -CO-NH- ou -NH-CO-;
- R₄ representa -A₄, -A₄-A₄', -L₄-A₄, -A₄-L₄-A₄', -A₄-Het₄-L₄-Het₄'-L₄' ou -L₄-Het₄-L₄';
- 15 - R₅ é C₁-C₂ alcóxi, C₁-C₂ haloalquila ou halogênio;
- p is 0 ou 1;
- cada A₄ é uma fenila, heteroarila de 5 a 6 membros ou grupo C₃-C₆ cicloalquila (preferivelmente um grupo fenila, piperidinila, piridila, piperazinila, pirrolidinila, ciclopropila ou ciclo-hexila) que é não substituído ou substituído por um grupo C₁-C₂ alquila;
- 20 - cada componente A₄' é um grupo fenila, heteroarila de 5 a 6 membros ou heterociclila de 5 a 6 membros (preferivelmente um grupo morfolinila, fenila, 2,6-dioxopiperidinila ou triazolila) que é não substituído ou substituído por um grupo C₁-C₂ alquila;
- 25 - L₄ é um grupo C₁-C₂ alquilenos;
- cada Het₄ e Het₄' são os mesmos ou diferentes e representam -O- ou -NR'-, em que R' representa hidrogênio ou C₁-C₂ alquila;
- e
- L₄' é um grupo C₁-C₂ alquila.

Tipicamente, nestes outros compostos preferidos da invenção:

(a) A_1' é um componente



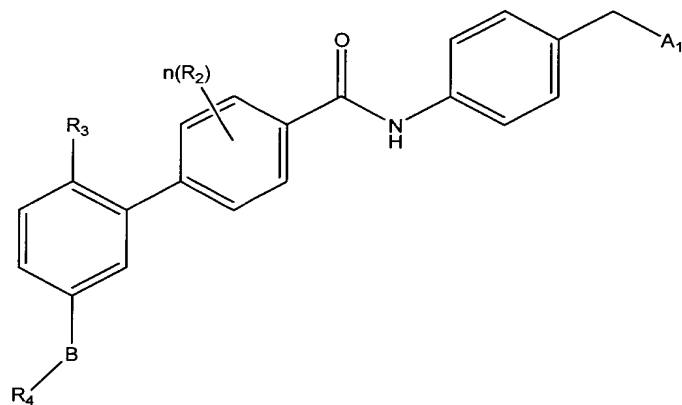
em que R é $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ haloalquila})$, $-\text{CO}-\text{R}'''$, $-\text{CO}-\text{CO}-\text{OR}'''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alquileno})-\text{OR}''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alquileno})-\text{NR}''\text{R}''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alquileno})-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}'''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alquileno})-\text{SO}_2-\text{R}'''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alquileno})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alquileno})-\text{OR}''$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquileno})-\text{OH}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alquileno})-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alquileno})-\text{CO}_2-\text{R}'''$ ou $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alquileno})-\text{SO}_2-\text{R}'''$, em que cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C_1-C_4 alquila e cada R''' é o mesmo ou diferente e representa C_1-C_4 alquila;

10 (a) n é 1; ou

(b) R_3 é $-\text{NR}'\text{R}''$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e cada um representa C_1-C_2 alquila; ou

(c) R_4 representa $-\text{A}_4-\text{Het}_4-\text{L}_4-\text{Het}_4'-\text{L}_4'$.

15 Em uma forma de realização, os compostos preferidos de fórmula (I) são compostos de fórmula (Ia'), e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos,



em que:

- A_1' é um grupo S,S-dioxotiomorfolina não substituído, ou é um componente



20 em que R representa $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquila})$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquila})$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_2$

haloalquila) ou $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alquilenos})-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alquila})$;

- n é 0 ou 1;

- R_2 representa hidróxi ou $-\text{SO}_2-\text{R}''$, em que R'' representa C_1-C_4 alquila;

5 - R_3 representa C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 alcóxi, halogênio, C_1-C_2 haloalcóxi, C_1-C_2 haloalquila ou $-\text{NR}'\text{R}''$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e cada um representa C_1-C_2 alquila;

- B representa $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-$ ou $-\text{NH}-\text{CO}-$;

10 - R_4 representa $-\text{A}_4$, $-\text{A}_4-\text{A}_4'$, $-\text{A}_4-\text{L}_4-\text{A}_4'$, $-\text{A}_4-\text{Het}_4-\text{L}_4-\text{Het}_4'$ -
 L_4' ou $\text{L}_4-\text{Het}_4-\text{L}_4'$;

- cada A_4 é um grupo fenila, heteroarila de 5 a 6 membros ou C_3-C_6 cicloalquila (preferivelmente um grupo fenila, piperidinila, piridila, piperazinila, pirrolidinila, ciclopropila ou ciclo-hexila) que é não substituído ou substituído por um grupo C_1-C_2 alquila;

15 - cada componente A_4' é um grupo fenila, heteroarila de 5 a 6 membros ou heterociclila de 5 a 6 membros (preferivelmente um grupo morfolinila, fenila, 2,6-dioxopiperidinila ou triazolila) que é não substituído ou substituído por um grupo C_1-C_2 alquila;

- L_4 é um grupo C_1-C_2 alquilenos;

20 - cada Het_4 e Het_4' são os mesmos ou diferentes e representam $-\text{O}-$ ou $-\text{NR}'-$, em que R' representa hidrogênio ou C_1-C_2 alquila;

e

- L_4' é um grupo C_1-C_2 alquila.

Tipicamente, nesta forma de realização:

25 (a) A_1' é um componente



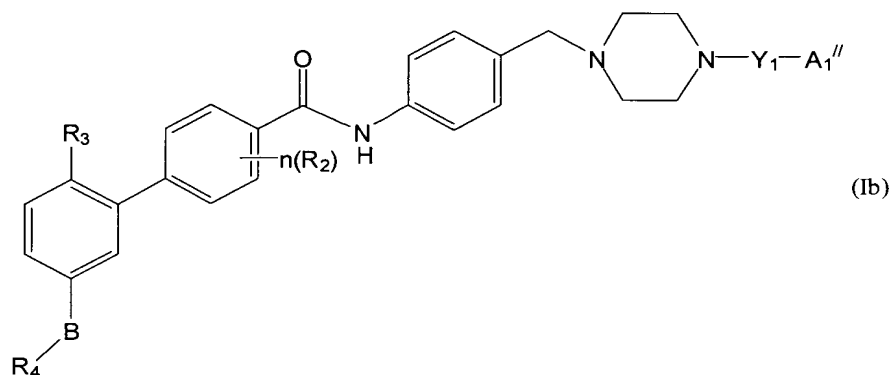
em que R é $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquila})$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ haloalquila})$ ou $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alquilenos})-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alquila})$,

(b) n é 1; ou

(c) R_3 é $-NR'R''$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e cada um representa C_1-C_2 alquila; ou

(d) R_4 representa $-A_4-Het_4-L_4-Het_4'-L_4'$.

Outras formas de realização preferidas de fórmula (I) são compostos de fórmula (Ib), e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos



em que R_4 , B, R_3 , n e R_2 são como definidos na fórmula (I), Y_1 é $-CO-CH_2-$, $-CO-CH_2-NH-$, $-CO-$, $-CO-NH-$ ou $-NH-CO-$ e A_1'' é um grupo fenila, heterociclila de 5 a 6 membros ou C_3-C_6 carbociclila (preferivelmente um grupo fenila, C_3-C_6 cicloalquila, morfolina, S,S-dioxo-tiomorfolina, pirrolidin-2-onila, imidazolin-2-onila ou pirimidin-2,4 (1H, 3H)-dionila) que é não substituído ou substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados de substituintes C_1-C_4 alquila, halogênio e hidróxi.

Os medicamentos da presente invenção são para uso no tratamento ou prevenção de uma infecção viral da hepatite C no corpo humano ou animal. Preferivelmente, os medicamentos são para uso em humanos.

Os compostos de fórmula (I) contendo um ou mais centros quirais podem ser usados em forma enantiomérica ou diastereoisomericamente pura, ou na forma de uma mistura de isômeros. Para evitar dúvida, os compostos de fórmula (I) podem, se desejado, serem usados na forma de solvatos. Além disso, para evitar dúvida, os compostos da invenção podem ser usados em qualquer forma tautomérica.

Como aqui usado, um sal farmacologicamente aceitável é um sal com ácido ou base farmacologicamente aceitável. Os ácidos farmacologicamente aceitáveis incluem tanto ácidos inorgânicos, tais como ácido hidrolórico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, hidrobromico ou nítrico e ácidos orgânicos tais como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzóico, acético, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico ou p-toluenossulfônico. Bases farmacologicamente aceitáveis incluem hidróxidos de metal alcalino (p. ex., sódio ou potássio) e metal alcalino terroso (p. ex., cálcio ou magnésio) e bases orgânicas, tais como um alquil amins, aralquil amins e amins heterocíclicas.

Compostos especialmente preferidos da invenção incluem:

- 1 {4'-[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-6-metil-bifenil-3-il}-amida do ácido 4-Metil-piperazino-1-carboxílico
- 15 2 {4'-[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-6-metil-bifenil-3-il}-amida do ácido (S)-Pirrolidino-2-carboxílico
- 3 {4'-[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-6-metil-bifenil-3-il}-amida do ácido (R)-Pirrolidino-2-carboxílico
- 4 [4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 2'-Metil-5'-(2-metilamino-acetilamino)-bifenil-4-carboxílico
- 20 5 [4-(4-trifluorometanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclopropanecarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 6 [4-(4-trifluorometanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 25 7 [4-(4-metanossulfonilmetanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 8 [4-(4-metanossulfonilmetanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-

carboxílico

- 9 [4-(4-butiril-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-
(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 10 [4-(4-butiril-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclo-
5 hexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 11 [4-(4-isobutiril-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-
(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 12 [4-(4-isobutiril-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclo-
hexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 10 13 [4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-
(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 14 [4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclo-
hexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 15 [4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-
15 (ciclopropanocarbonil-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico
- 16 [4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclo-
hexanocarbonil-amino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico
- 17 [4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 2'-Metil-5'-
(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-bifenil-4-carboxílico
- 20 18 [4-(1,1-Dioxo-1-lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-amida do
ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-3-metanossulfonil-2'-metil-bifenil-4-
carboxílico
- 19 [4-(1,1-Dioxo-1 lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-amida do
ácido 5'-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-3-metanossulfonil-2'-metil-bifenil-4-
25 carboxílico
- 20 [4-(1,1-Dioxo-1 lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-amida do
ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2-hidroxi-2'-metil-bifenil-4-
carboxílico
- 214'-{[4-acetilpiperazin-1-il-metil)fenil]amida} 3-[(4-morfolin-4-

- ilfenil)amida] do ácido 6-Trifluorometoxibifenil-3,4'-dicarboxílico
- 22 4'-{[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)fenil]amida} 3-({4-[(2-metoxietil) metilamino]fenil}-amida) do ácido 6-Metoxi-bifenil-3,4'-dicarboxílico
- 5 23 4'-{[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida} 3-[(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida] do ácido 6-Metil-bifenil-3,4'-dicarboxílico
- 24 4'-{[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida} 3-[(1-benzil-piperidin-4-il)-amida] do ácido 6-Metil-bifenil-3,4'-dicarboxílico
- 25 4'-{[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida} 3-{[4-(3-etil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-fenil]-amida} do ácido (S)-6-cloro-bifenil-3,4'-dicarboxílico
- 10 264'-{[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida} 3-{[4-(3-etil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-fenil]-amida} do ácido (R)-6-cloro-bifenil-3,4'-dicarboxílico
- 27 4'-{[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida} 3-[(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amida] do ácido 6-cloro-bifenil-3,4'-dicarboxílico
- 15 28 4'-{[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida} 3-[(4-morfolin-4-il-fenil)-amida] do ácido 6-Fluoro-bifenil-3,4'-dicarboxílico
- 29 3-[(4-morfolin-4-il-fenil)-amida 4'-({4-[4-(propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida) do ácido 6-Dimetilamino-bifenil-3,4'-dicarboxílico
- 20 30 4'-{[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida} 3-[(4-morfolin-4-il-fenil)-amida] do ácido 6-Dimetilamino-bifenil-3,4'-dicarboxílico
- 31 (4'-{4-[4-(propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenilcarbamoil}-6-trifluorometoxi-bifenil-3-il)-amida do ácido (R)-Piperidino-2-carboxílico
- 25 32 [4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(3-ciclo-hexil-ureído)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico
- 33 terc-butila amida do ácido 4-(4-{[5'-ciclopropanocarbonil-amino)-

- 2'-metil-bifenil-4-carbonil]-amino}-benzil)-piperazino-1-carboxílico
- 34 etil éster do ácido 4-(4-{[5'-ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carbonil]-amino}-benzil)-piperazino-1-il]-oxo-acético
- 35 (4-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-fenil)-amida
- 5 do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 36 {4-[4-(2-metoxi-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida do ácido
- 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 37 etil éster do ácido 4-[4-(4-{[5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carbonil]amino}-benzil)-piperazin-1-il]-3-oxo-butírico
- 10 38 {4-[4-(morfolino-4-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida do
- ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 39 {4-[4-(5-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-
- amida do ácido (S)-5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-
- carboxílico
- 15 40 4-{4-[2-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-acetil]-
- piperazin-1-ilmetil}-fenil)-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-
- 2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 41 {4-[4-(2-oxo-imidazolin-4-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-
- amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-
- 20 carboxílico
- 42 {4-[4-(2-fenilamino-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida do
- ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 43 {4-[4-(2-dipropilamino-propionil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-
- amida do ácido (S)-5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-
- 25 carboxílico
- 44 {4-[4-(2-hidroxi-propionil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida do
- ácido (S)-5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 45 (4-{4-[2-(1,1-dioxo-1 λ *6*-tiomorfolin-4-il)-acetil]-
- piperazin-1-ilmetil}-fenil)-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-

2'-metil-bifenil-4-carboxílico

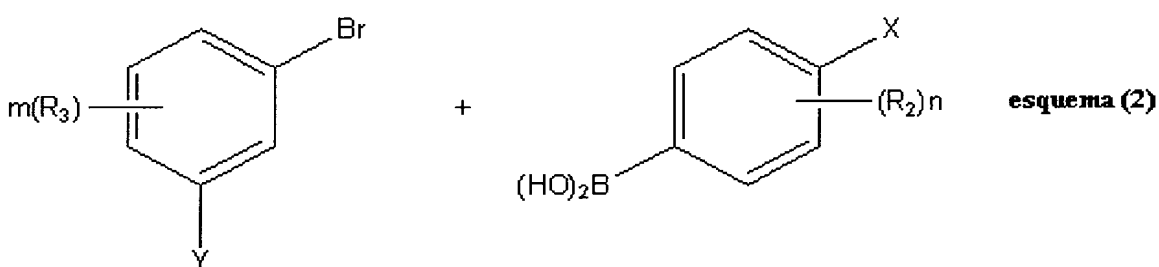
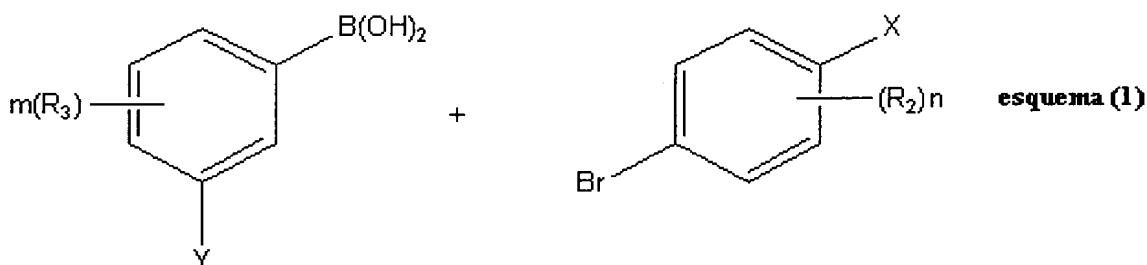
- 46 [4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-
amida do ácido 5'-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-
carboxílico
- 5 47 [4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-
amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-
carboxílico
- 48 [3-cloro-4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do
ácido 5'-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 10 49 [3-cloro-4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do
ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 50 [4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-3-metoxi-fenil]-amida
do ácido 5'-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 51 [4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-3-metoxi-fenil]-amida
15 do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 52 [4-(1,1-dioxo-1 λ 6*-tiomorfolin-4-il)-fenil]-amida do ácido
5'-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-3-dimetilamino-2'-metil-bifenil-4-
carboxílico
- 53 [4-(1,1-dioxo-1 λ 6*-tiomorfolin-4-il)-fenil]-amida do ácido 3-
20 Acetilamino-5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 54 [4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido
(S)-5'-(2-Pirrolidin-2-il-acetilamino)-2'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico
- 55 {4-[4-(2-metanossulfonil-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida
do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 25 56 {4-[4-(2-hidroxi-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida do ácido
5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 57 {4-[4-(2-acetilamino-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida do
ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
- 58 [4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(3-ciclo-hexil-

ureído)-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico

59 {4-[4-(3-hidroxi-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-
amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-
carboxílico

5 60 {4-[3-(propano-1-sulfonilamino)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenil}-amida
do ácido (S)-5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico
e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados por analogia com métodos conhecidos. Por exemplo, eles podem ser preparados
10 pelas seguintes reações:



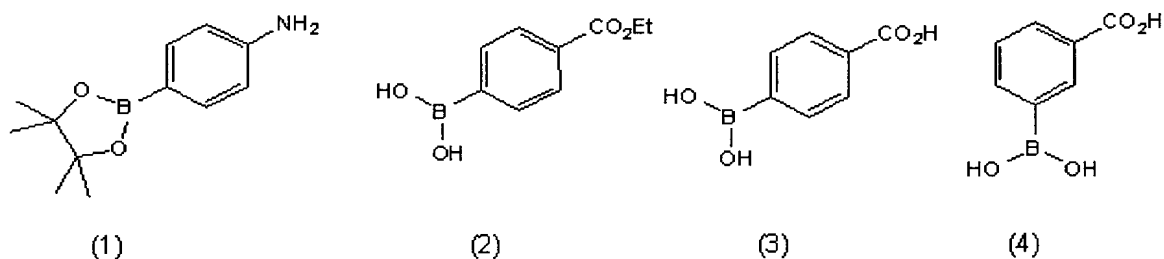
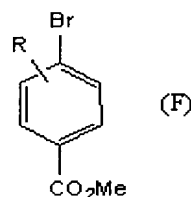
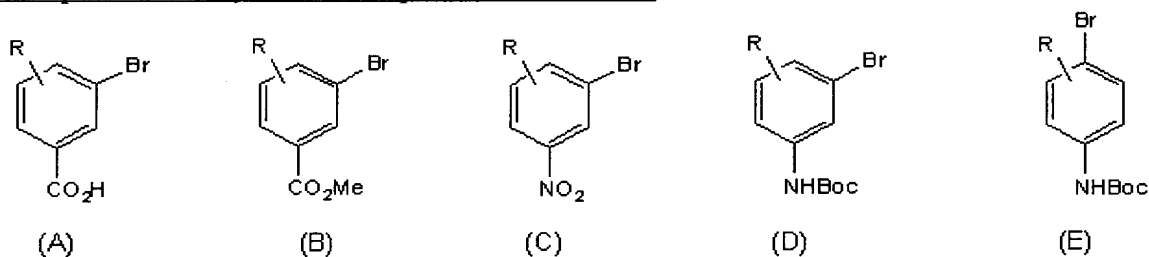
em que R₂, R₃, n e m são como definidos acima, e X e Y são respectivamente,
-A-R₁ ou -B-R₄, em que A, B, R₁ e R₄ são como definidos acima, ou X e Y
representam grupos que podem ser ainda reagidos por técnicas padrão para
produzir os componentes -A-R₁ ou -B-R₄, por exemplo, amino grupos ou
15 grupos do ácido carboxílico.

As reações de acoplamento mostradas nos esquemas (1) e (2)
podem ser realizadas por métodos conhecidos, por exemplo, catalisador de
carbonato de cézio e paládio em DMF aquoso sob refluxo. Os materiais de

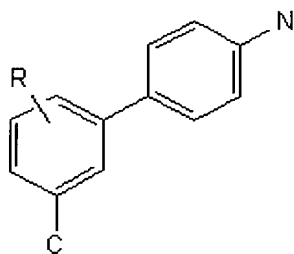
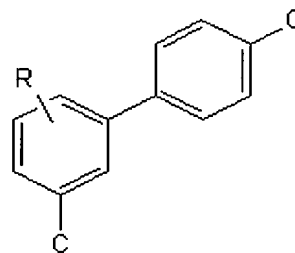
partida usados nos esquemas (1) e (2) são compostos conhecidos ou podem ser preparados por analogia com métodos conhecidos.

Os métodos para converter os componentes X e Y em componentes -A-R₁ e -B-R₄, e para converter os componentes -A-R₁ e -B-R₄ nos outros componentes expostos nas definições de -A-R₁ e -B-R₄, são conhecidos daqueles hábeis na arte. Como exemplo, algumas técnicas representativas são expostas abaixo.

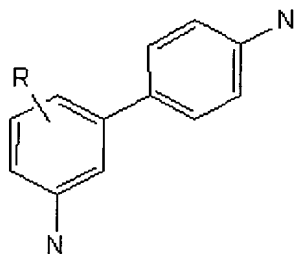
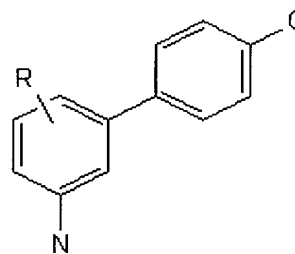
Exemplos de reação de Acoplamento Suzuki



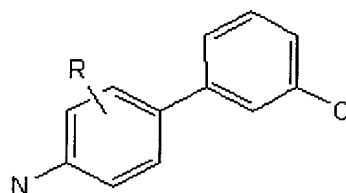
Os brometos de arila e ácidos/ésteres borônicos podem ser acoplados sob condições padrão (catalisador de carbonato de céσιο e paládio em DME aquoso sob refluxo) para prover numerosos diversos núcleos de bifenila. Estes podem ter duas funcionalidades carbonila, duas funcionalidades amino ou uma de ambos os tipos. Alguns produtos destas reações são mostrados abaixo (para fins de brevidade, um substituinte do anel aromático é mostrado como “C” ou “N” e os substituintes R₂ e R₃ são simplesmente mostrados como ‘R’).

**Produto de:** A/B1

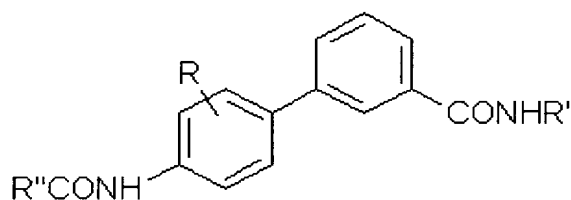
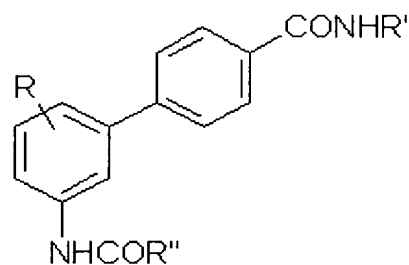
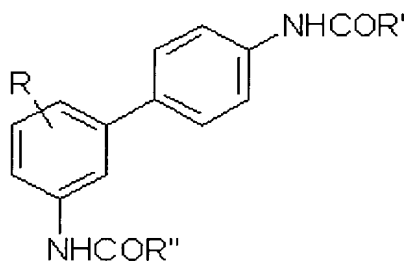
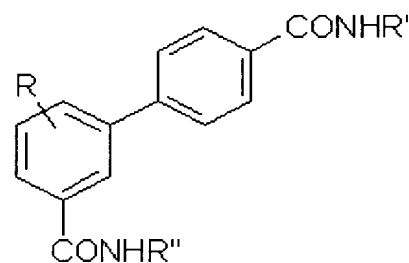
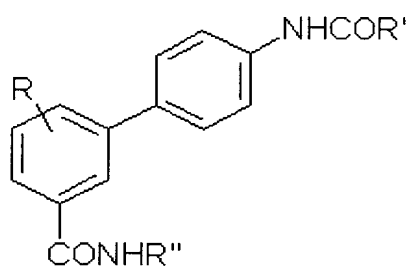
A/B2/3

**Produto de:** C/D1

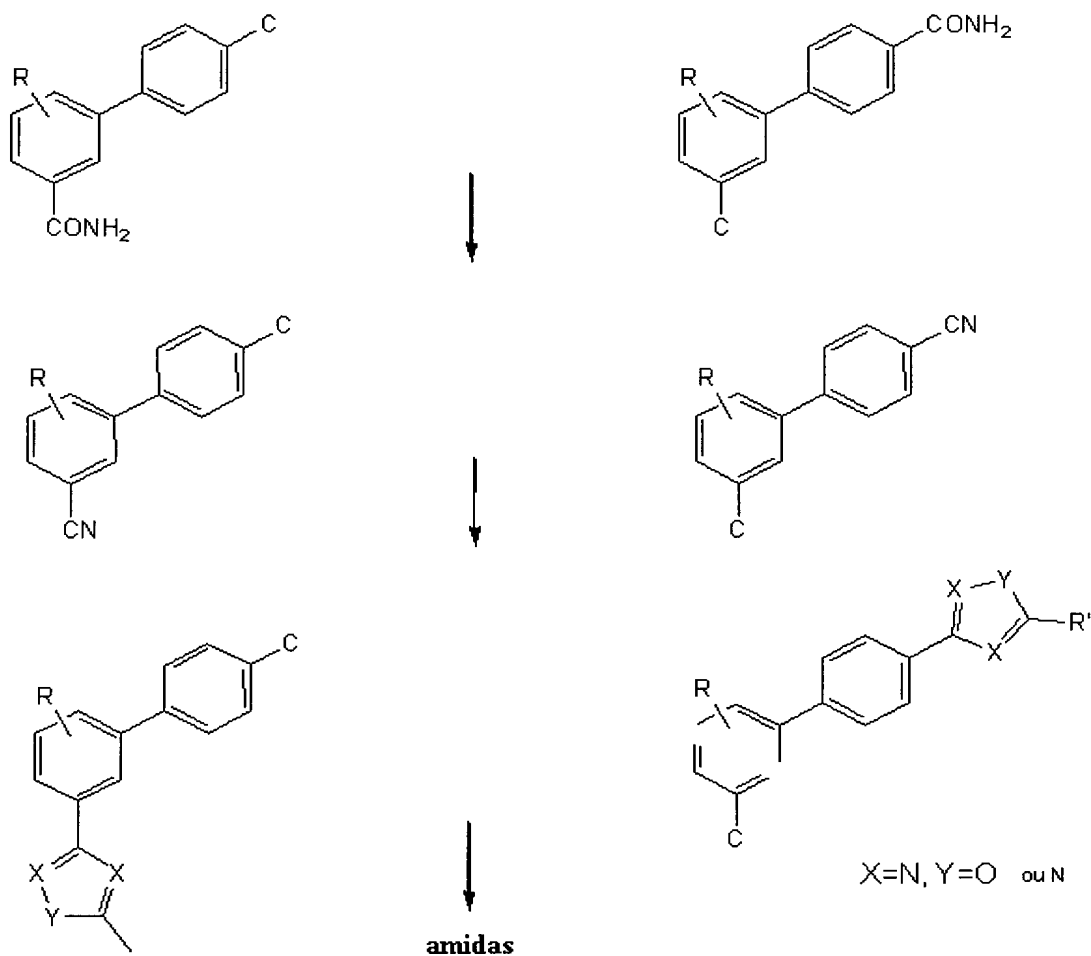
C/D2/3

**Produto de:** E4

Por cuidadoso uso de monômeros, isto é, ésteres vs. ácidos e grupos nitro vs. aminas protegidas, pode ser visto que grupos amida e amida inversa podem ser colocados seletivamente em cada término do núcleo bifenila. As reações de acoplamento de amida iniciais podem ser realizadas por reação de aminas com cloretos ácidos ou por reação com ácidos carboxílicos e um reagente de acoplamento adequado, p. ex., HBTU ou EDAC/HOBT. Subseqüente a isto e dependente da segunda funcionalidade a ser convertida à segunda amida, uma hidrólise de um éster, uma desproteção de uma amina protegida ou uma hidrogenação de um grupo nitro forneceram então intermediários que são prontamente acoplados como descrito acima para fornecer os compostos finais mostrados abaixo.



5 Análogos em que uma das amidas foi substituída por uma estrutura em anel podem ser preparados, por exemplo, via desidratação de uma amida primária em uma nitrila. Adaptação adequada da nitrila fornece compostos com anéis heteroaromáticos, p. ex., 1,2,4-oxadiazóis ou 1,2,4-triazóis. A substituição da amida por grupos arila, carbociclila e heterociclila pode ser realizada por analogia.



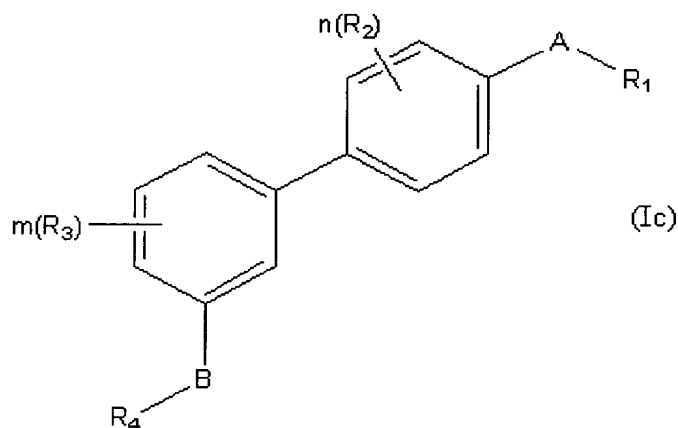
Como explicado acima, os compostos da invenção são ativos contra o vírus da hepatite C. A presente invenção, portanto, provê um método para melhorar uma infecção de hapatite C em um paciente, método este compreendendo administrar a dito paciente uma quantidade eficaz de um derivado de bifenila de fórmula (I), como definido acima, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

5

Também provido é um método para aliviar ou reduzir a incidência de uma infecção por hepatite C em um paciente, método este compreendendo administrar a dito paciente uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), como definido acima, ou

10 um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

A presente invenção também provê um derivado de bifenila de fórmula (Ic) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para o tratamento do corpo humano ou animal,



em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A , B , n e m são como definidos para a fórmula (I), desde que (i) quando R_1 for $-A_1-L_1-A_1'$, o componente A_1' contenha um substituinte que é outro, exceto um grupo alquila ou (ii) R_3 seja outro, exceto halogênio ou alquila.

5 Preferivelmente, na opção (i), o substituinte de A_1' é um único substituinte não substituído selecionado de $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{CONR}''\text{R}'''$, $-\text{COR}'''$, $-\text{CO-CO-OR}'''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{OR}''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{NR}''-\text{CO-R}'''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{CO-NR}''\text{R}'''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{SO}_2\text{-R}'''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{OR}''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{NR}''-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{OR}''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{NR}''-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{OR}''$, $-\text{NR}''-\text{SO}_2\text{-R}'''$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{CO}_2\text{-R}'''$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{CO-NR}''\text{R}'''$ e $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{SO}_2\text{-R}'$.

10

15

Mais preferivelmente, na opção (i) o substituinte de A_1' é um único substituinte não substituído selecionado de $-\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{CONR}''\text{R}'''$, $-\text{COR}'''$, $-\text{CO-CO-OR}'''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{OR}''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{NR}''-\text{CO-R}'''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{CO-NR}''\text{R}'''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{SO}_2\text{-R}'''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{OR}''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4$

20

alquilenos)-NR''R'', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''-(C₁-C₄ alquilenos)-OR'', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''R'', -SO₂-(C₁-C₄ alquilenos)-OR'', -NR''-SO₂-R''', -(C₁-C₄ alquilenos)-CO-(C₁-C₄ alquilenos)-CO₂-R''', -(C₁-C₄ alquilenos)-CO-(C₁-C₄ alquilenos)-CO-NR''R'' e -SO₂-(C₁-C₄ alquilenos)-SO₂-R'.

Além disso, na fórmula (Ic), A₁' é preferivelmente, exceto cicloalquila. Outras definições de substituinte preferidas para a fórmula (Ic) da invenção são aquelas dadas acima com relação à definição dos compostos de fórmula (I) e, em particular, as definições de substituinte de fórmula (Ia) e (Ib).

Certos compostos de fórmula (IC) acredita-se também serem novos. A presente invenção, portanto, também provê um derivado de bifenila de fórmula (IC), como definido acima, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em uma forma de realização, nos compostos de fórmula (Ic) A e B são os mesmos ou diferentes e cada um representa -NR'-CO-NR'', -CO-NR'- ou -NR'-CO-, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e cada um representa hidrogênio ou C₁-C₄ alquila.

Além disso, a presente invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo um derivado de bifenila de fórmula (Ic) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e um seu diluente ou carreador farmacêuticamente aceitável. Dita composição farmacêutica tipicamente contém até 85 % em peso de um composto da presente invenção. Mais tipicamente, contém até 50 % em peso de um composto da presente invenção. Composições farmacêuticas preferidas são estéreis e livres de pirogênio. Além disso, as composições farmacêuticas da invenção tipicamente contêm um composto da presente invenção que é um isômero óptico substancialmente puro.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados em uma variedade de formas de dosagem. Assim, eles podem ser

administrados oralmente, por exemplo, como tabletes, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersáveis. Os compostos da presente invenção podem também ser administrados parenteralmente, quer subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-esternal, transdermicamente ou por técnicas de infusão. Os compostos podem também ser administrados como supositórios.

Os compostos da presente invenção são tipicamente formulados para administração com um carreador ou diluente farmacologicamente aceitável. Por exemplo, formas de dosagem orais podem conter, junto com o composto ativo, diluentes, p. ex., lactose, dextrose, sacarose, celulose, amido de milho ou amido de batata; lubrificantes, p. ex., sílica, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio ou cálcio e/ou polietileno glicóis; agentes de aglutinação; p. ex., amidos, goma arábica, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou polivinil pirrolidona; agentes de desagregação, p. ex., amido, ácido algínico, alginatos ou glicolato de amido sódico; misturas efervescentes; matérias corantes; adoçantes; agentes umectantes, tais como lectina, polissorbatos, laurilsulfatos; e, em geral, substâncias não tóxicas e farmacologicamente inativas usadas em formulações farmacêuticas. Tais preparações farmacêuticas podem ser manufaturadas de maneira conhecida, por exemplo, por meio processos de mistura, granulação, tabletagem, revestimento de açúcar ou revestimento de película.

As dispersões líquidas para administração oral podem ser xaropes, emulsões e suspensões. Os xaropes podem conter como carreadores, por exemplo, sacarose ou sacarose com glicerina e/ou manitol e/ou sorbitol.

As suspensões e emulsões podem conter como carreador, por exemplo, uma goma natural, ágar, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou polivinil álcool. A suspensão ou soluções para injeções intramusculares podem conter, junto com o composto ativo, um

carreador farmacologicamente aceitável, p. ex., água estéril, óleo de oliva, oleato de etila, glicóis, p. ex., propileno glicol e, se desejado, uma quantidade adequada de cloridreto de lidocaína.

5 Soluções para injeção ou infusão podem conter como carreador, por exemplo, água estéril ou, preferivelmente, podem ser na forma de soluções salinas estéreis, aquosas, isotônicas.

Os compostos da presente invenção podem ser usados em conjunto com agentes anti-virais conhecidos. Agentes anti-virais conhecidos preferidos a este respeito são interferon e ribavirina, que são conhecidos para 10 o tratamento da hepatite C (Clinical Microbiology Reviews, Jan. 2000, 67-82). O dito medicamento, portanto, tipicamente compreende ainda interferon e/ou ribavirina. Além disso, a presente invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo:

(a) um derivado de bifenila de fórmula (I), as definido acima, 15 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo;

(b) interferon e/ou ribavirina; e

(c) um carreador ou diluente farmacologicamente aceitável.

Também provido é um produto compreendendo:

(a) um derivado de bifenila de fórmula (I), as definido acima, 20 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e

(b) interferon e/ou ribavirina,

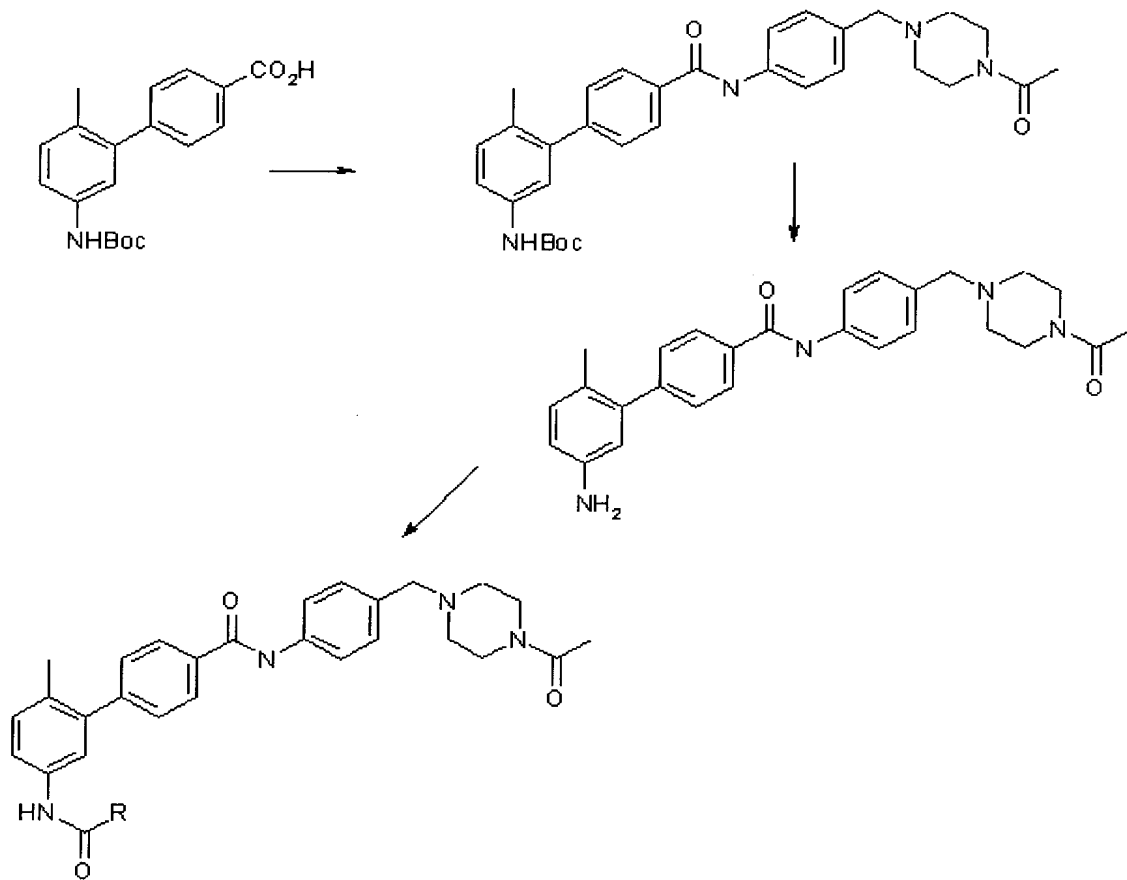
para uso separado, simultâneo ou sequencial no tratamento do corpo humano ou animal.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da 25 invenção é administrada a um paciente. Uma dose típica é de cerca de 0,01 to 100 mg per kg de peso corporal de acordo com a atividade do composto específico, a idade, peso e condições do indivíduo a ser tratado, o tipo e severidade da doença e a freqüência e via de administração. Preferivelmente, níveis de dosagem diária são de 0,05 a 16 mg por kg de peso corporal, mais

preferivelmente de 0,05 a 1,25 mg por kg de peso corporal.

Os seguintes exemplos ilustram a invenção. Eles, entretanto, não limitam a invenção de forma alguma. A este respeito, é importante entender que o ensaio particular usado na seção Exemplos é projetado somente para fornecer uma indicação da atividade anti-hepatite C. Há muitos ensaios disponíveis para determinar tal atividade e um resultado negativo em qualquer ensaio particular não é, portanto, determinativo.

EXEMPLOS



10 **terc-butil éster do ácido {4'-[4-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-6-metil-bifenil-3-il}-carbâmico**

15 Uma mistura de ácido 5'-terc-butoxicarbonilamino-2'-metilbifenil-4-carboxílico (350mg), 1-[4-(4-Amino-benzil)-piperazin-1-il]-etanona (236 mg), HBTU (608 mg) e N-metil morfolina (0,3 ml) em DMF seco (5 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. Água (10 ml) foi então adicionada e o precipitado incolor resultante coletado por filtração e secado

(576 mg).

[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-Amino-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (Intermediário Z)

5 terc-butil éster do ácido {4'-[4-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-
fenilcarbamoil]-6-metil-bifenil-3-il}-carbâmico (572 mg) em dioxano (10 ml)
foi tratado com ácido clorídrico conc. (8 ml) e a mistura agitada em
temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi então basificada e extraída com
DCM. A camada orgânica seca foi evaporada e o resíduo purificado em um
10 cartucho SPE de gel de sílica. Eluição com DCM:EtOH:amônia; 200:8:1
forneceu uma goma incolor (300 mg).

Exemplo 1

**{4'-[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-6-metil-bifenil-3-il}-
amida do ácido 4-Metil-piperazino-1-carboxílico**

15 Intermediário Z (60 mg) e cloridreto de cloreto de 4-metil-
piperazino-1-carbonila (54 mg) foram agitados em temperatura ambiente em
DMF seco (3 ml) contendo N-metil morfolina (0,1 ml) por 18h. Água (10 ml)
foi então adicionada e a mistura foi então extraída com DCM. A camada
orgânica seca foi evaporada e o resíduo purificado em um cartucho SPE de
20 gel de sílica. Eluição com DCM:EtOH:amônia; 200:8:1 forneceu uma espuma
incolor (28 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 2,08 (s+m, 4H) 2,22 (s+m, 4H) 2,38-2,48 (m, 5H) 3,02
(s, 7H) 3,44-3,48 (m, 2H) 3,52 (s, 2H) 3,58-3,66 (m, 3H) 6,85 (d, 1H) 6,92
(dd, 1H) 7,18 (d, 1H) 7,33 (d, 2H) 7,44 (d, 2H) 7,56 (s, 1H) 7,67 (d, 2H) 7,92
(d, 2H) 8,33 (s, 1H)

25 **Exemplo 2**

**{4'-[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-6-metil-bifenil-3-il}-
amida do ácido (S)-Pirrolidino-2-carboxílico**

O intermediário Z (60 mg) e terc-butil éster do ácido (S)-
pirrolidino-1,2-dicarboxílico (29 mg) foram agitados em temperatura

ambiente em DMF seco (3 ml) contendo HBTU (76 mg) e N-metil morfolina (0,03 ml) por 18 h. Água (10 ml) foi então adicionada e o precipitado incolor resultante coletado por filtragem e secado (52 mg). Este material foi dissolvido em dioxano (4 ml) e foi tratado com ácido clorídrico conc. (8 ml) e a mistura agitada em temperatura ambiente por 4 h. A mistura foi então basificada e extraída com DCM. A camada orgânica seca foi evaporada e o resíduo purificado em um cartucho SPE de gel de sílica. Eluição com DCM:EtOH:amônia; 200:8:1 forneceu uma espuma incolor (16 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 1,62-1,74 (m, 2H) 1,84-2,01 (m+s, 6H) 2,04-2,18 (m+s, 5H) 2,29-2,38 (m, 4H) 2,84-3,06 (m, 2H) 3,36 (t, 2H) 3,43 (s, 2H) 3,53 (t, 2H) 3,72-3,80 (m, 1H) 7,15 (d, 1H) 7,24 (d, 2H) 7,31 (d, 2H) 7,41-7,47 (m, 2H) 7,59 (d, 2H) 7,82 (d, 2H) 8,22 (s, 1H) 9,67 (s, 1H)

Exemplo 3

{4'-[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-6-metil-bifenil-3-il}-amida do ácido (R)-Pirrolidino-2-carboxílico

O exemplo 3 foi preparado como descrito para o exemplo 2, exceto que 1 terc-butil éster do ácido (R)-pirrolidino-1,2-dicarboxílico foi usado. O composto do título foi isolado como uma espuma incolor (22 mg)

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 1,62-1,74 (m, 2H) 1,84-2,01 (m+s, 6H) 2,04-2,18 (m+s, 5H) 2,29-2,38 (m, 4H) 2,84-3,06 (m, 2H) 3,36 (t, 2H) 3,43 (s, 2H) 3,53 (t, 2H) 3,72-3,80 (m, 1H) 7,15 (d, 1H) 7,24 (d, 2H) 7,31 (d, 2H) 7,41-7,47 (m, 2H) 7,59 (d, 2H) 7,82 (d, 2H) 8,28 (s, 1H) 9,67 (s, 1H)

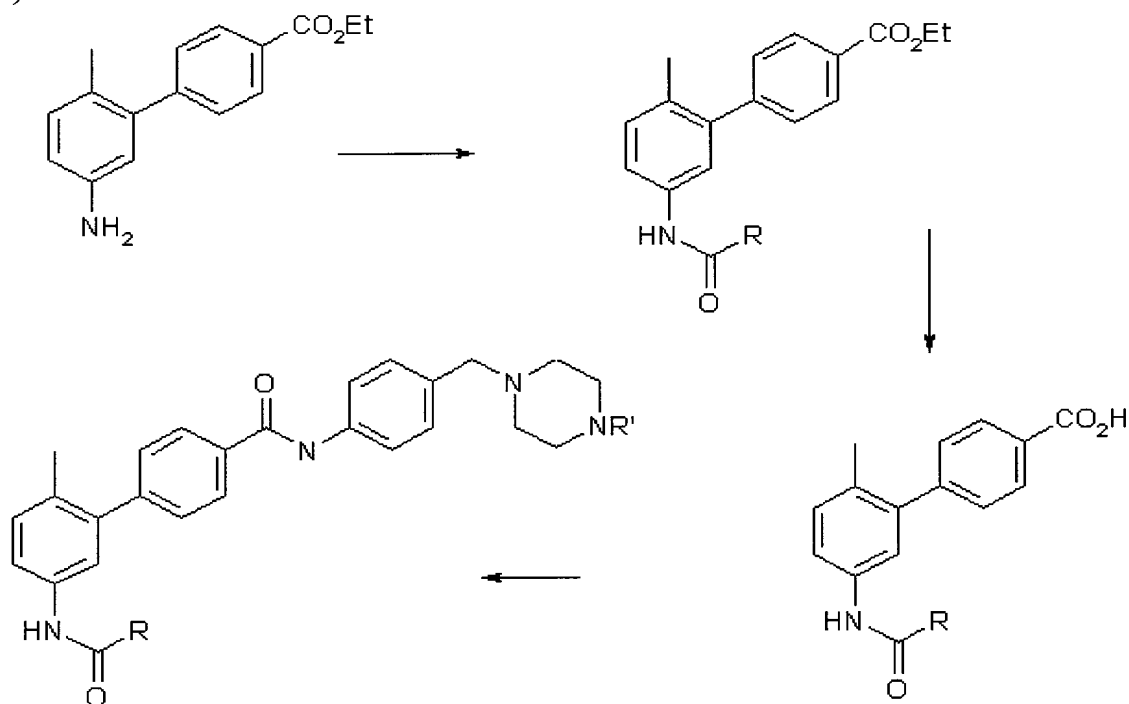
Exemplo 4

[4-(4-aceil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 2'-Metil-5'-(2-metilamino-acetilamino)-bifenil-4-carboxílico

O exemplo 4 foi preparado como descrito para o exemplo 2, exceto que ácido (terc-butoxicarbonil-metil-amino)-acético foi usado. O composto do título foi isolado como uma espuma incolor (29 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 1,98 (s, 3H) 2,13 (s, 3H) 2,30-2,37 (m, 5H) 2,40 (s, 3H)

3,24 (s, 2H) 3,36 (t, 2H) 3,42 (s, 2H) 3,53 (t, 2H) 7,15 (d, 1H) 7,23 (d, 2H) 7,29 (d, 2H) 7,39-7,46 (m, 2H) 7,60 (d, 2H) 7,82 (d, 2H) 8,35 (s, 1H) 9,20 (s, 1H).



etil éster do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

5

Etil éster do ácido 5'-Amino-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (737 mg) e trietilamina (0,81 ml) em THF seco (30 ml) foi tratado com ciclopropano carbonil cloreto (0,26 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 h e então o solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre água e DCM. A camada orgânica seca foi então evaporada fornecendo um sólido bege (820 mg).

10

Ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (Intermediário Y)

Etil éster do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (620 mg) em etanol (30 ml) e 2M NaOH (15 ml) foi agitado em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi então acidificada e o etanol evaporado. O precipitado resultante foi coletado por filtragem e secado (560 mg).

15

Etil éster do ácido 5'-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Etil éster do ácido 5'-Amino-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (737 mg) e trietilamina (0,81 ml) em THF seco (30 ml) foi tratado com ciclohexano carbonil cloreto (0,46 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 h e então o solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre carbonato de potássio aquoso e DCM. A camada orgânica seca foi então evaporada fornecendo uma espuma marrom pegajosa (1,1g).

Ácido 5'-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (Intermediário X)

Etil éster do ácido 5'-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (bruto, 1,1g) em etanol (30 ml) e 2M NaOH (15 ml) foi agitado em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi então acidificada e o etanol evaporado. O precipitado resultante foi coletado por filtração e secado (640 mg).

Exemplo 5

[4-(4-trifluorometanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

O intermediário Y (50 mg) e 4-(4-trifluorometanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (52 mg) foram agitados em temperatura ambiente por 18 h na presença de EDAC (29 mg), HOBT (21 mg) e N-metil morfolina (0,035 ml) em DMF seco (1 ml). Água (6 ml) foi então adicionada e o precipitado incolor resultante coletado por filtração. Este material foi então purificado via HPLC preparativa método A. Frações puras combinadas e reduzidas in vacuo para produzir 50 mg de um sólido bronze.

^1H NMR (DMSO, δ) 0,98-1,00 (d,4H) 1,94-1,96 (m,1H) 2,40 (s,3H) 3,55 (m,2H) 3,73-3,84 (m,8H) 7,46-7,52 (m,3H) 7,68-7,75 (m,4H) 7,95-7,99 (d,2H) 8,20-8,23 (d,2H) 10,43 (s,1H) 10,52 (s,1H)

LCMS- ES+ = 643

Exemplo 6**[4-(4-trifluorometanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico**

Este material foi preparado como no Exemplo 5, exceto que o Intermediário X foi usado. O composto do título foi isolado como um sólido bronze (90 mg)

¹H NMR (DMSO, δ) 1,24-1,43 (m,5H) 1,65-1,77 (m,5H) 2,20-2,22 (s,3H) 2,32 (t,1H) 3,37 (s,2H) 3,50-3,53 (m,8H) 7,26-7,33 (m,3H) 7,48-7,59 (m,4H) 7,77-7,80 (d,2H) 8,01-8,05 (d,2H) 9,85 (s,1H) 10,34 (s,1H)

LCMS- ES+ = 601

Exemplo 7**[4-(4-metanossulfonilmetanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico**

O Intermediário Y (50 mg) e 4-(4-metanossulfonilmetanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (59 mg) foram agitados em temperatura ambiente por 18 h na presença de EDAC (33 mg), HOBT (23 mg) e N-metil morfolina (0,040 ml) em DMF seco (1 ml). Água (6 ml) foi então adicionada e o precipitado incolor resultante coletado por filtragem. Este material foi então purificado via HPLC preparativa método A. Frações puras combinadas e reduzidas in vacuo para produzir um sólido amarelo (17 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 0,78-0,81 (d,4H) 1,75-1,80 (m,1H) 2,21 (s,1H) 2,46-2,51 (m,4H) 3,19 (m,4H) 3,28 (m,3H) 3,51 (s,2H) 5,28 (s,2H) 7,27-7,32 (m,3H) 7,54-7,60 (m,4H) 7,76-7,80 (d,2H) 8,01-8,05 (d,2H) 10,24 (s,1H) 10,33 (s,1H)

LCMS- ES+ = 625

Exemplo 8**[4-(4-metanossulfonilmetanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico**

Este material foi preparado como no Exemplo 7,, exceto que o

Intermediário X foi usado. O composto do título foi isolado como um sólido amarelo (18 mg)

¹H NMR (DMSO, δ) 1,04-1,74 (m,5H) 1,74-1,82 (m,5H) 2,20-2,22 (s,3H) 2,35 (t,1H) 2,46-2,51 (m,4H) 2,71 (s,3H) 3,19-3,31 (m,4H) 3,51 (s,2H) 5,28 (s,2H) 7,29-7,32 (m,2H) 7,48-7,59 (m,4H) 7,77-7,80 (d,2H) 8,01-8,05 (d,2H) 8,36 (s,1H) 9,88 (s,1H) 10,35 (s,1H)

LCMS- ES+ = 667

Exemplo 9

[4-(4-butiril-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

O Intermediário Y (50 mg) e 4-(4-butiril-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (45 mg) foram agitados em temperatura ambiente por 18 h na presença de EDAC (35 mg), HOBT (23 mg) e N-metil morfolina (0,037 ml) em DMF seco (1 ml). Água (6 ml) foi então adicionada e o precipitado incolor resultante coletado por filtração. Este material foi então purificado em gel de sílica. Eluição de gradiente de 0-20% DCM:EtOH:amônia;20:8:1 in DCM durante 30 min forneceu o composto do título como um sólido bronze (66 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 0,78-0,81 (m,4H) 0,86-0,92 (t, 3H) 1,47-1,56 (q, 2H) 1,75-1,78 (m, 1H) 2,21 (s, 3H) 2,24-2,27 (m, 2H) 2,30-2,36 (m, 4H) 3,33 (m, 2H) 3,48 (m, 4H) 7,23-7,32 (m, 3H) 7,48-7,56 (m, 4H) 7,75-7,79 (d,2H) 8,02-8,05 (d, 2H) 10,21 (s, 1H) 10,30 (s, 1H)

LCMS- ES+ = 539

Exemplo 10

[4-(4-butiril-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclohexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Este material foi preparado como no Exemplo 9, exceto que o Intermediário X foi usado. O composto do título foi isolado como um sólido bronze (80 mg)

¹H NMR (DMSO, δ) 0,90-0,96 (t, 3H) 1,28-1,50 (m, 4H) 1,53-1,56 (m, 2H) 1,59 (t, 1H) 1,78-1,86 (m, 4H) 2,24 (s, 3H) 2,28-2,34 (m, 2H) 2,36-2,56 (m, 4H) 3,37 (s, 2H) 3,51 (m, 4H) 7,26-7,36 (m, 3H) 7,51-7,62 (m, 4H) 7,79-7,83 (d, 2H) 8,05-8,08 (d, 2H) 9,85 (s, 1H) 10,34 (s, 1H)

5 LCMS- ES+ = 581

Exemplo 11

[4-(4-isobutiril-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

10 O Intermediário Y (50 mg) e 4-(4-butiril-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (45 mg) foram agitados em temperatura ambiente por 18 h na presença de EDAC (35 mg), HOBT (23 mg) e N-metil morfolina (0,037 ml) em DMF seco (1 ml). Água (6 ml) foi então adicionada e o precipitado incolor resultante coletado por filtração. Este material foi então purificado em gel de sílica. Eluição de gradiente de 0-20% DCM:EtOH:amônia;20:8:1 in
15 DCM durante 30 min forneceu o composto do título como um sólido não totalmente branco (28 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 0,63-0,66 (m, 4H) 0,83-0,85 (d, 6H) 1,62 (m, 1H) 2,06 (s, 3H) 2,19 (m, 4H) 2,70 (m, 1H) 3,18 (s, 2H) 3,33 (m, 4H) 7,08-7,17 (m, 3H) 7,33-7,41 (m, 4H) 7,60-7,64 (d, 2H) 7,86-7,90 (d, 2H) 10,05 (s, 1H)
20 10,15 (s, 1H)

LCMS- ES+ = 539

Exemplo 12

[4-(4-isobutiril-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclohexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico.

25 Este material foi preparado como no Exemplo 11, exceto que o Intermediário X foi usado. O composto do título foi isolado como um sólido não totalmente branco (64 mg)

¹H NMR (DMSO, δ) 1,02-1,05 (d, 6H) 1,29-1,48 (m, 6H) 1,79-1,87 (m, 5H) 2,25 (s, 3H) 2,55-2,57 (m, 4H) 2,90 (m, 1H) 2,35-2,38 (s, 2H) 3,52 (m, 4H)

7,27-7,37 (m, 3H) 7,52-7,63 (m, 4H) 7,80-7,83 (d, 2H) 8,06-8,09 (d, 2H) 9,86 (s, 1H) 10,35 (s, 1H)

LCMS- ES+ = 581

Exemplo 13

5 **[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico**

O Intermediário Y (50 mg) e 4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (40 mg) foram agitados em temperatura ambiente por 18 h na presença de HBTU (64 mg) e N-metil morfolina (0,040 ml) em DMF seco (1 ml). Água (6 ml) foi então adicionada e o precipitado incolor resultante
10 coletado por filtração. Este material foi então purificado via HPLC preparativa método A. Frações puras combinadas e reduzidas in vacuo para produzir 24 mg de um sólido não totalmente branco.

¹H NMR (DMSO, δ) 0,78-0,80 (m, 4H) 1,75-1,77 (m, 1H) 1,99 (s, 3H) 2,21
15 (s, 3H) 2,31-2,37 (m, 4H) 3,18 (s, 2H) 3,44 (m, 4H) 7,28-7,32 (m, 2H) 7,49-7,56 (m, 4H) 7,76-7,79 (d, 2H) 8,01-8,04 (d, 2H) 8,24 (s, 1H) 10,25 (s, 1H) 10,33 (s, 1H)

LCMS- ES+ = 511

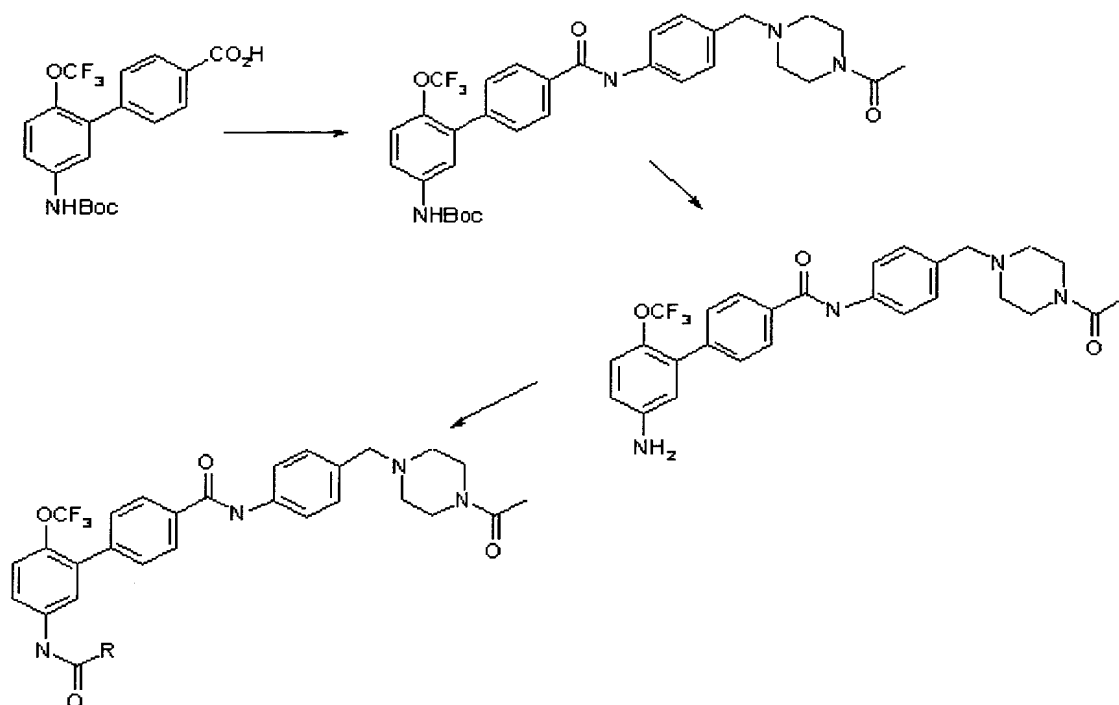
Exemplo 14

20 **[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclohexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico.**

Este material foi preparado como no Exemplo 13, exceto que o Intermediário X foi usado. O composto do título foi isolado como um sólido não totalmente branco (25 mg)

25 ¹H NMR (DMSO, δ) 1,24-1,43 (m, 5H) 1,67-1,82 (m, 5H) 1,99 (s, 3H) 2,20 (s, 3H) 2,31 (t, 1H) 2,32-2,37 (m, 4H) 3,43 (m, 4H) 3,48 (s, 2H) 7,26-7,32 (m, 3H) 7,48-7,58 (m, 4H) 7,76-7,79 (d, 2H) 8,01-8,05 (d, 2H) 9,85 (s, 1H) 10,33 (s, 1H)

LCMS- ES+ = 553,



terc-butyl éster do ácido {4'-[4-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-6-trifluorometóxi-bifenil-3-il}-carbâmico

Uma mistura de ácido 5'-terc-butoxicarbonilamino-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico (300 mg), 1-[4-(4-Amino-benzil)-piperazin-1-il]-etanona (176 mg), EDAC (144 mg), HOBt (102 mg) e N-metil morfolina (0,016 ml) em DMF seco (3 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. Água (6 ml) foi então adicionada e o sólido bronze resultante coletado por filtragem (462 mg)

LCMS- ES+ = 613

10 [4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-Amino-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico

15 terc-butyl éster do ácido {4'-[4-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-6-trifluorometóxi-bifenil-3-il}-carbâmico (462 mg) foi dissolvido em DCM (4 ml) e ácido trifluoroacético (4 ml) e foi agitada em temperatura ambiente por 2h. A mistura foi então evaporada e o resíduo dividido entre bicarbonato de sódio aquoso e acetato de etila. Os extratos secados foram então evaporados, fornecendo uma espuma bege (316 mg)

LCMS- ES+ = 513

Exemplo 15

[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico

5 [4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-
Amino-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico (35 mg) em THF seco (1 ml)
foi tratado com cicopropanocarbonil cloreto (0,015 ml) e diisopropiletamina
(0,048 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 h e foi
então evaporada. O resíduo foi então purificado em gel de sílica. Eluição de
10 gradiente de 0-20% DCM:EtOH:amônia;20:8:1 em DCM durante 30 min
forneceu o composto do título como um sólido não totalmente branco (11
mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 0,83-0,85 (d, 4H) 1,79-1,81 (m, 1H) 1,99 (s, 3H) 2,31-
2,38 (m, 4H) 3,43-3,48 (m, 4H) 3,48 (s, 2H) 7,29-7,32 (m, 2H) 7,46-7,49 (d,
15 1H) 7,63-7,71 (m, 2H) 7,72-7,79 (m, 3H) 7,86-7,87 (d, 1H) 8,05-8,08 (d, 2H)
10,35 (s, 1H) 10,53 (s, 1H)

LCMS- ES+ = 581

Exemplo 16

20 **[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclo-
hexanocarbonil-amino)-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico**

Este material foi preparado como no Exemplo 15, exceto que
ciclo-hexanocarbonilcloreto foi usado. O composto do título foi isolado como
um sólido não totalmente branco (28 mg)

¹H NMR (DMSO, δ) 0,99-1,24 (m, 2H) 1,26-1,45 (m, 4H) 1,68-1,85 (m, 4H)
25 1,99 (s, 3H) 2,31-2,51 (m, 4H) 3,43 (m, 4H) 3,48 (s, 2H) 7,29-7,32 (d, 2H)
7,44-7,45 (d, 1H) 7,59-7,63 (d, 2H) 7,73-7,79 (m, 3H) 7,88-7,89 (d, 1H) 8,05-
8,08 (d, 2H) 10,13 (s, 1H) 10,35 (s, 1H)

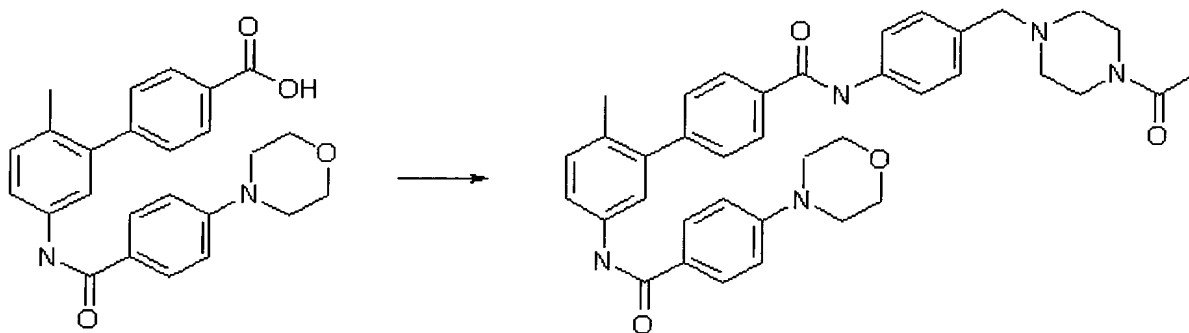
LCMS- ES+ = 623

Etil éster do ácido 2'-Metil-5'-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-bifenil-4-carboxílico

Etil éster do ácido 5'-Amino-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (2,15g), ácido 4-morfolin-4-il benzóico (1,27g), N-metilmorfolina (2,05 ml),
 5 1-hidroxibenzotriazol (826 mg) e cloridreto de 1-etil-3-(3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (1,17g) em DMF seco (30 ml) foram agitados a 20°C por 18 h. Em seguida o DMF foi evaporado e o resíduo dividido entre água e diclorometano. Os extratos secos foram evaporados e o resíduo purificado em gel de sílica. Eluição com 1-2% de metanol em
 10 diclorometano forneceu um sólido incolor (2,4g)

Ácido 2'-Metil-5'-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-bifenil-4-carboxílico (Intermediário W)

Etil éster do ácido 2'-Metil-5'-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-bifenil-4-carboxílico (2,4g) foi agitado em uma mistura de THF (25 ml) e 1M hidróxido de sódio (50 ml) a 100 C por 4 h. A mistura foi permitida esfriar e o THF foi evaporado. O resíduo foi acidificado e o precipitado incolor resultante coletado por filtragem e secado (1,98%).



Exemplo 17

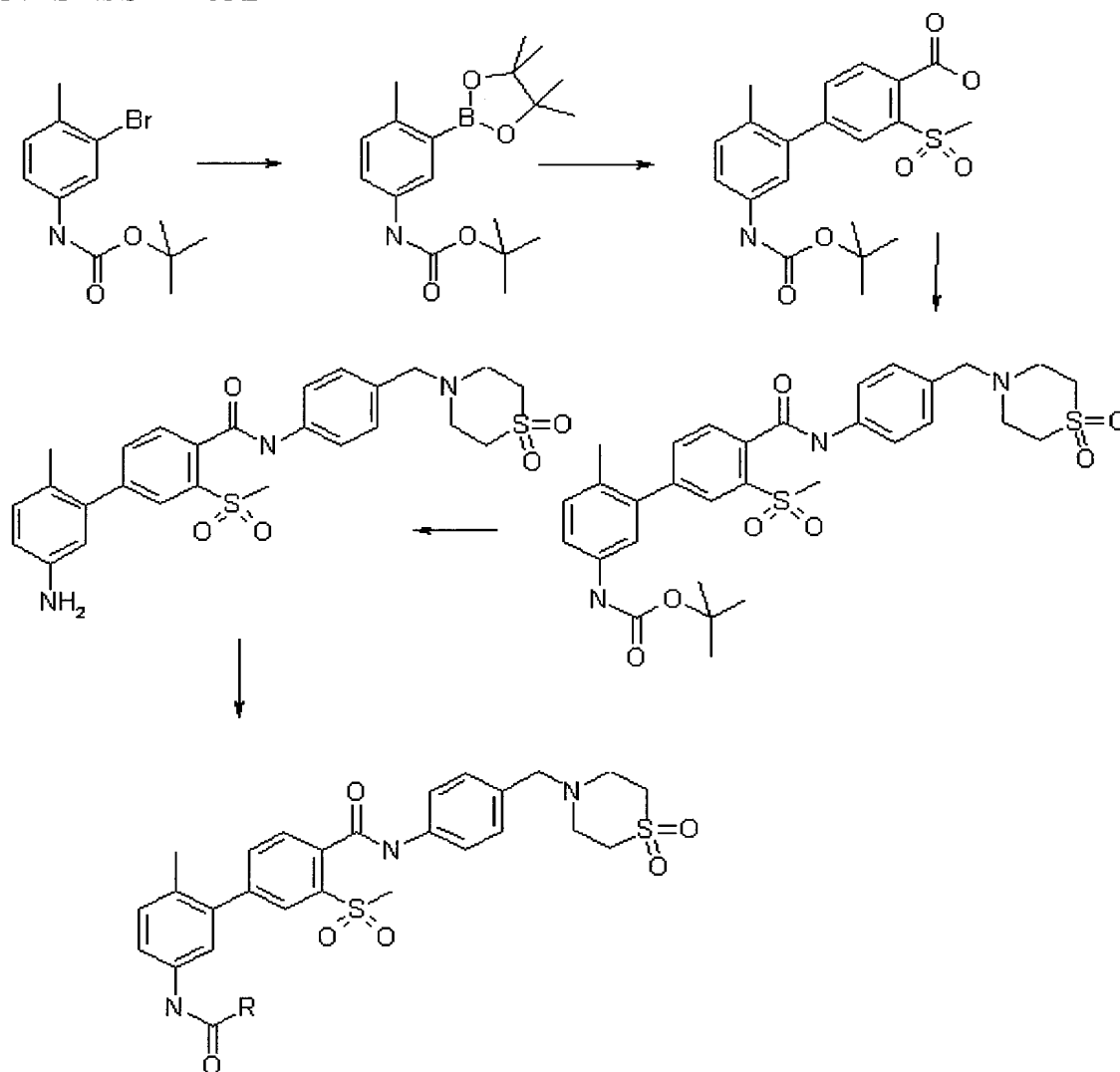
[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 2'-Metil-5'-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-bifenil-4-carboxílico

20 Uma mistura do Intermediário W (42 mg), EDAC (19 mg), HOBT (14 mg) e N-metil morfolina (20 mg) em DMF seco (2 ml) foi tratada com 1-[4-(4-Amino-benzil)-piperazin-1-il]-etanona (23 mg) e foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. Água (6 ml) foi então adicionada e o

precipitado incolor resultante coletado por filtragem. Este material foi então purificado via HPLC preparativa método A. Frações puras combinadas e reduzidas in vacuo para produzir um sólido não totalmente branco (28 mg).

^1H NMR (DMSO, δ) 1,99 (s, 3H) 2,25 (s, 3H) 2,31-2,38 (m, 4H) 3,25-3,28 (m, 4H) 3,43-3,48 (m, 6H) 3,74-3,76 (m, 4H) 7,02-7,05 (d, 2H) 7,29-7,32 (d, 3H) 7,52-7,55 (d, 2H) 7,74-7,80 (m, 4H) 7,89-7,93 (d, 2H) 8,04-8,07 (d, 2H) 10,01 (s, 1H) 10,34 (s, 1H)

LCMS- ES+ = 632



terc-butil éster do ácido [4-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-carbâmico

10

Uma solução de terc-butil éster do ácido (3-bromo-4-metil-

fenil)-carbâmico (3,4g) e 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaboralanil] (4,5g) em DMF seco (55 ml) foi tratada com acetato de potássio (5,8g) e dicloreto de (difenilfosphinoferroceno) paládio (650 mg) e foi aquecida a 80C sob nitrogênio por 16h. A mistura foi evaporada e o resíduo purificado em sílica. Eluição de gradiente com 1-20% (4EtOAc:1Hexano) em hexano durante 40 min forneceu um sólido não totalmente branco (2,5g).

¹H NMR (DMSO, δ) 1,020-1,040 (s, 6H) 1,165 (s, 9H) 1,330 (s, 6H) 2,370-2,377 (s, 3H) 6,90 (d, 1H) 7,20 (s, 1H) 7,65 (s, 1H) 9,05 (s, 1H)

10 **Ácido 5'-terc-Butoxicarbonilamino-3-metanossulfonil-2'-metil-bifenil-4-carboxílico.**

terc-butil éster do ácido [4-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-carbâmico (200 mg), ácido 4-bromo-2-metanossulfonil-benzóico (167 mg), carbonato de céσιο (390 mg) e tetracis(trifenilfosfino)paládio (70 mg) em água (2 ml) e DME (5 ml) foram aquecidos a 165C por 25 min no microondas. A mistura foi evaporada e o resíduo purificado em sílica. Eluição de gradiente de 35-100% DCM:EtOH:amônia;20:8:1 em DCM durante 35 min forneceu uma espuma bronze (180 mg).

20 LCMS- ES+ = 406

terc-butil éster do ácido {4'-[4-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilcarbamoil]-3'-metanossulfonil-6-metil-bifenil-3-il}-carbâmico

25 Uma mistura de ácido 5'-terc-butoxicarbonilamino-3-metanossulfonil-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (180 mg), 4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamina (120 mg), EDAC (90 mg), HOBT (62 mg) e N-metil morfolina (0,14 ml) em DMF seco (1 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi evaporada e o resíduo purificado em sílica. Eluição de gradiente de 0-30%

DCM:EtOH:amônia;20:8:1 em DCM durante 35 min forneceu um sólido bronze (120 mg).

LCMS- ES+ = 628

5 **[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-Amino-3-metanossulfonil-2'-metil-bifenil-4-carboxílico**

terc-butil éster do ácido {4'-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilcarbamoil]-3'-metanossulfonil-6-metil-bifenil -3-il}-carbâmico (120 mg) foi dissolvido em DCM (2 ml) e ácido trifluoroacético (2 ml) e foi agitado em temperatura ambiente por 2h. A
10 mistura foi então evaporada e o resíduo dividido entre bicarbonato de sódio aquoso e DCM. Os extratos secos foram então evaporados fornecendo um óleo amarelo (95 mg)

LCMS- ES+ = 528

Exemplo 18

15 **[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-3-metanossulfonil-2'-metil-bifenil-4-carboxílico**

Uma mistura de 4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamina do ácido 5'-Amino-3-metanossulfonil-2'-metil-bifenil-4-
20 carboxílico (47 mg) e N-metil morfolina (0,02 ml) foi tratada com cicopropanocarbonilcloreto (0,010 ml) e foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi então evaporada e o resíduo purificado via HPLC prep. método A. Frações puras combinadas e reduzidas in vacuo para produzir um sólido branco (12 mg).

25 ¹H NMR (DMSO, δ) 0,79-0,81 (d, 4H) 1,76-1,81 (m, 1H) 2,24 (s, 3H) 2,88 (m, 4H) 3,12 (m, 4H) 3,46 (s, 3H) 3,65 (s, 2H) 7,28-7,35 (m, 3H) 7,54-7,61 (m, 2H) 7,68-7,72 (m, 2H) 7,78-7,92 (m, 4H) 10,31 (s, 1H) 10,74 (s, 1H)

LCMS- ES+ = 596

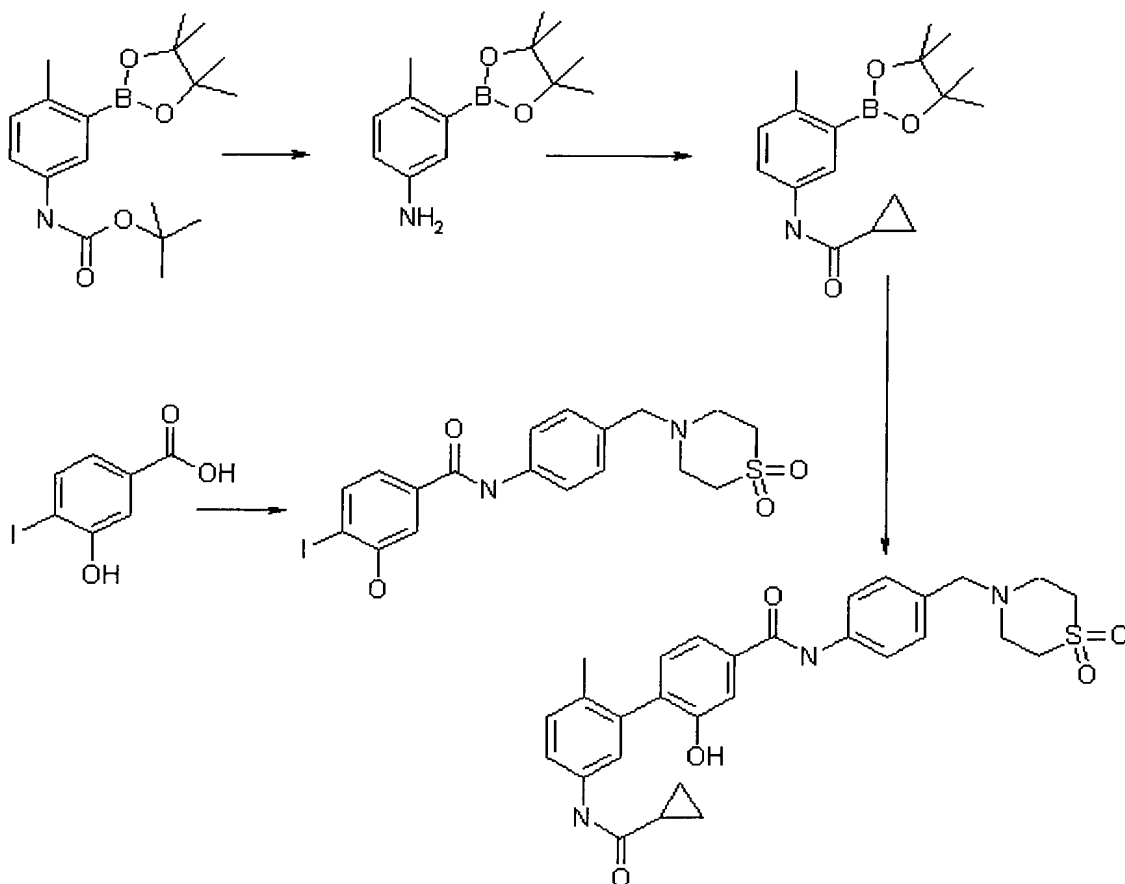
Exemplo 19**[4-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-3-metanossulfonil-2'-metil-bifenil-4-carboxílico**

5 Este material foi preparado como no por exemplo 18,, exceto que cic-hexanocarbonilcloreto foi usado. O composto do título foi isolado as um sólido amarelo pálido (14 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 1,12-1,40 (m, 6H) 1,64-1,79 (m, 4H) 2,20 (s, 3H) 2,25-2,30 (m, 1H) 2,86-2,87 (m, 4H) 3,09 (m, 4H) 3,43 (s, 3H) 3,62 (s, 2H) 7,24-7,29 (m, 3H) 7,51-7,69 (m, 4H) 7,75-7,88 (m, 3H) 9,88 (s, 1H) 10,71 (s, 1H)

10

LCMS- ES+ = 638

**4-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina**

terc-butil éster do ácido [4-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-carbâmico (78 mg) foi dissolvido em DCM (2

ml) e ácido trifluoroacético (2 ml) e foi agitado em temperatura ambiente por 2h. A mistura foi então evaporada e o sal de trifluoroacetato bruto usado na etapa seguinte (óleo amarelo, 81 mg)

LCMS- ES+ = 234

5 **[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico**

4-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-

fenilamina (80 mg) em DCM seco (2 ml) foi tratado com N-metil morfolina (0,08 ml) e cicpropanocarbonilcloreto (0,025 ml) e foi agitada em temperatura ambiente por 72h. A mistura foi então evaporada e o resíduo dividido entre bicarbonato de sódio aquoso e acetato de etila. Os extratos secos foram então evaporados fornecendo um óleo amarelo (70 mg) que foi usado na etapa final.

LCMS- ES+ = 302

15 **N-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-3-hidróxi-4-iodo-benzamida**

Uma mistura de 4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamina (90 mg), ácido 3-hidróxi-4-iodo-benzóico (100 mg), EDAC (80 mg), HOBT (60 mg) e N-metil morfolina (0,09 ml) em DMF seco foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi evaporada e o resíduo purificado em sílica. Eluição de gradiente de 0-30% DCM:EtOH:amônia;20:8:1 em DCM durante 35 min forneceu um sólido amarelo (50 mg).

Exemplo 20

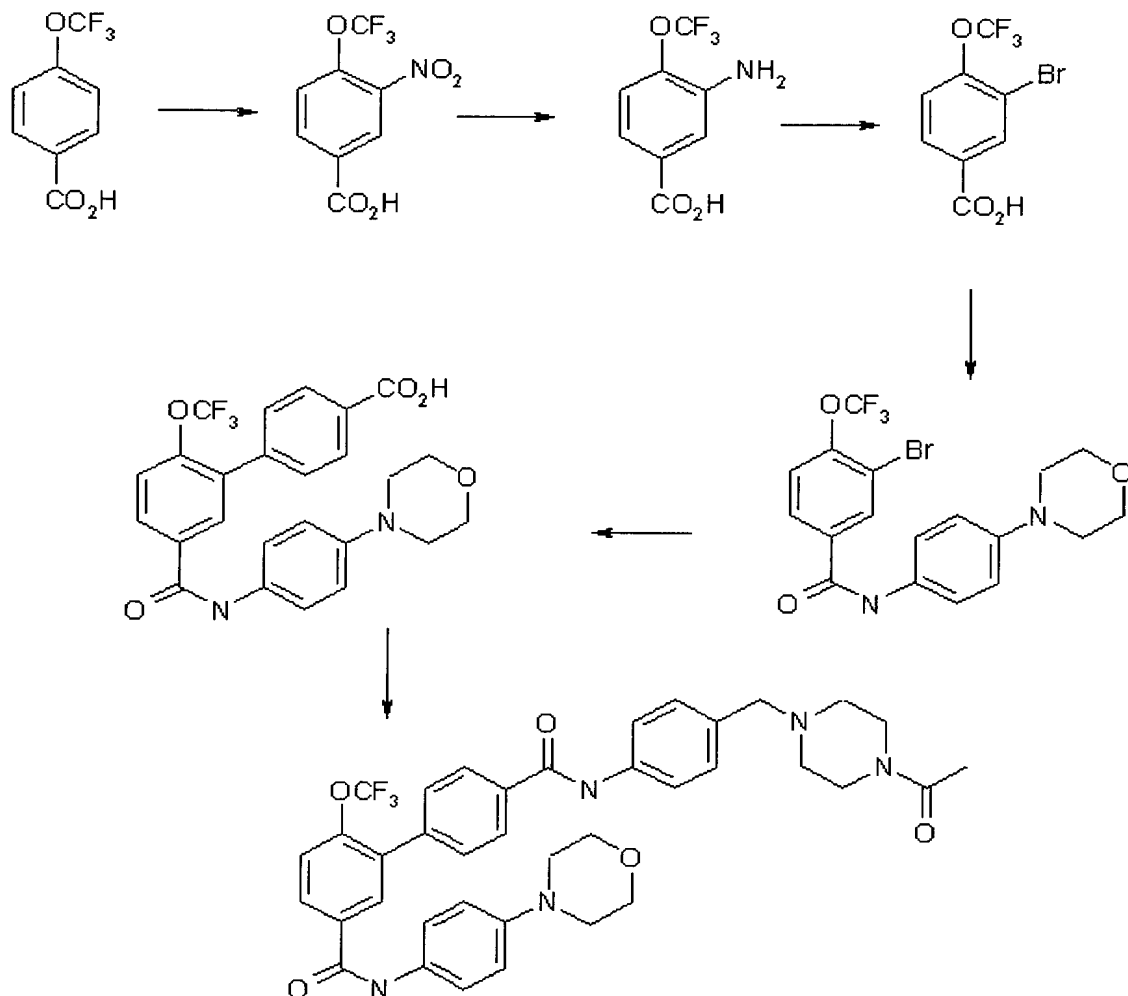
25 **[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2-hidróxi-2'-metil-bifenil-4-carboxílico**

Uma mistura de [4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico (70 mg), N-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-3-hidróxi-4-iodo-benzamida (50 mg), carbonato de césio (33 mg) e

tetrakis(trifenilfosfina)paládio (10 mg) em água (5 ml) e DME (10 ml) foi aquecida ao refluxo por 16h. A mistura foi então dividida entre solução de carbonato de potássio saturada e acetato de etila. Os extratos secos foram evaporados e o resíduo purificado em sílica. Eluição de gradiente de 0-30% DCM:EtOH:amônia;20:8:1 em DCM durante 35 min forneceu um sólido bronze (6 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 0,82-0,84 (m, 4H) 1,79-1,82 (m, 1H) 2,13 (s, 3H) 2,93-2,94 (m, 4H) 3,15-3,17 (m, 4H) 3,70 (s, 2H) 7,21-7,24 (d, 2H) 7,35-7,38 (d, 2H) 7,47-7,54 (m, 4H) 7,80-7,83 (d, 2H) 9,82 (s, 1H) 10,18 (s, 1H) 10,29 (s, 1H)

LCMS- ES+ = 534



Ácido 3-Nitro-4-trifluorometoxibenzóico

Em uma solução agitada de ácido 4-trifluorometoxibenzóico

(2,96g) em ácido sulfúrico concentrado (19 mL) em temperatura ambiente foi adicionada uma mistura de ácido nítrico concentrado (8,5mL) e ácido sulfúrico concentrado (8,5mL) em gotas. Após 15 min um precipitado branco formou-se. A reação foi lentamente vertida em gelo (aprox. 100mL). Um vez o gelo tinha-se derretido a suspensão resultante foi filtrada e o resíduo lavado com água (3 x 10 ml) e então secado in vacuo para fornecer o composto do título como um sólido branco (3,41 g).

^1H NMR (DMSO, δ) 7,87 (dd, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H), 14,05 (br.s).

LCMS- ES- = 250

10 **Ácido 3-Amino-4-trifluorometoxibenzóico**

Uma solução de ácido 3-nitro-4-trifluorometoxibenzóico (3g) em metanol (240 mL) foi hidrogenada a 50°C e 50 bar utilizando-se aparelho cubo-H. A solução de metanol foi evaporada, fornecendo o composto do título como um sólido branco (2,58 g).

15 ^1H NMR (DMSO, δ) 5,63 (br. s, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 12,85 (br. s).

Ácido 3-Bromo-4-trifluorometoxibenzóico

Em uma solução agitada de ácido 3-amino-4-trifluorometoxibenzóico (2g) em uma mistura de água (16mL) e 48% HBr (12mL) a 0 °C foi adicionada uma solução de nitrito de sódio (0,64g) em água (8mL) em gotas. Após 15 min a 0 °C a mistura de reação foi diluída com água (12 mL) e cuidadosamente vertida em uma solução agitada de brometo de cobre (I) (1,32g) em 48% HBr (8mL) em temperatura ambiente. A suspensão resultante foi filtrada e o resíduo lavado com água (3 x 5mL) e secado in vacuo para fornecer o composto do título como um sólido bege (2,08 g).

25 ^1H NMR (DMSO, δ) 7,87 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 13,70 (br. s, 1H).

LCMS- ES- = 284.

3-Bromo-N-(4-morfolin-4-ilfenil)-4-trifluorometóxi-benzamida

Uma solução de ácido 3-bromo-4-trifluorometoxibenzóico

(515 mg), N-(4-aminofenil)morfolina (323 mg), EDAC (763 mg), HOBT (538 mg) e N-metilmorfolina (597 μ L) em DMF (5mL) foi agitada em temperatura ambiente. Após 1 h, foi adicionada água (10mL) e a suspensão resultante filtrada. O resíduo foi secado in vacuo e então purificado por

5 cromatografia de coluna flash, eluindo com 2: 1 éter de petróleo: acetato de etila. O composto do título foi isolado como um sólido não totalmente branco (532 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 3,07 (t, 4H), 3,80 (t, 4H), 6,84 (d, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H).

10 LCMS- ES+ = 446,

Ácido 5'-(4-Morfolino-4-ilfenilcarbamoil)-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico

Uma mistura de 3-bromo-N-(4-morfolin-4-ilfenil)-4-trifluorometoxibenzamida (505 mg), ácido 4-carboxifenilborônico (207 mg) e

15 tetracis(trifenilfosfino)paládio (65 mg) em DME (5mL) e uma solução aquosa saturada de Na₂CO₃ (2,5mL) foi aquecida ao refluxo. Após 16 h a reação foi permitida esfriar à temperatura ambiente e então concentrada à secura para produzir um resíduo marrom. O resíduo foi absorvido em água (10mL) e tratado com uma solução aquosa 2M de HCl até não ocorrer mais

20 efervescência. A suspensão resultante foi filtrada e o resíduo lavado com água (3 x 3mL) e secado in vacuo para fornecer o composto do título como um sólido marrom claro (565 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 3,14 (t, 4H), 3,80 (t, 4H), 7,01 (d, 2H), 7,68 (m, 6H), 8,12 (d, 2H), 8,21 (s, 1H).

25 LCMS- ES+ = 487

Exemplo 21

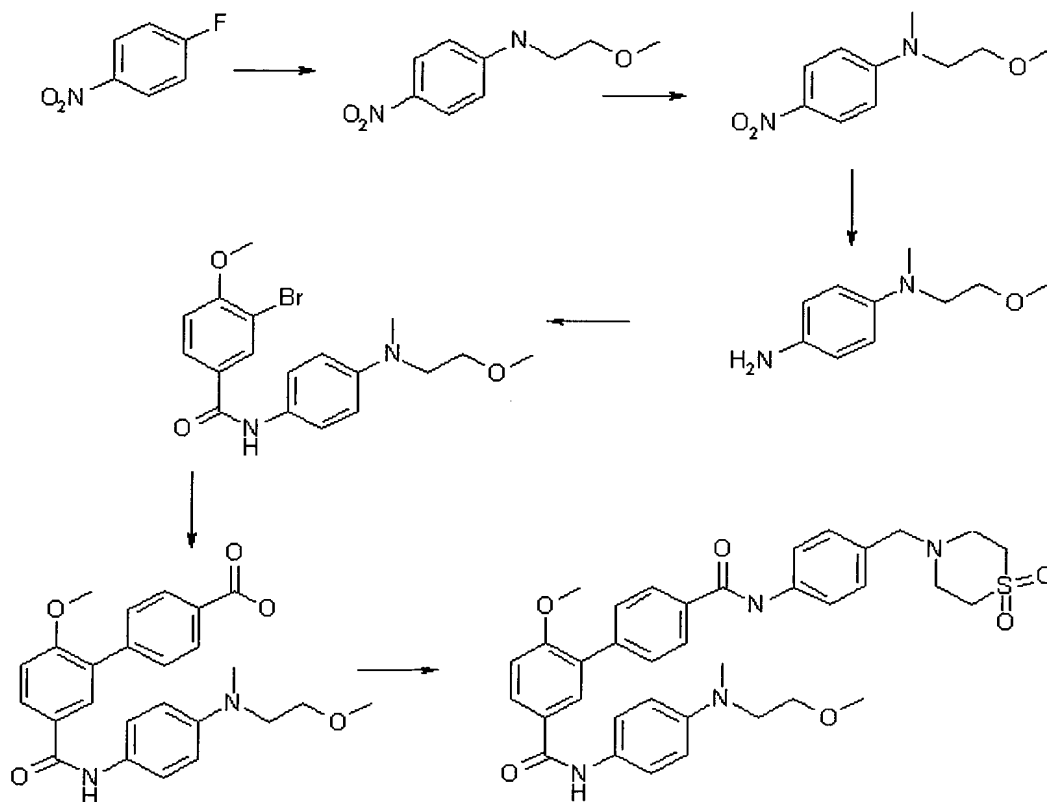
4'-{[4-acetilpiperazin-1-il-metil]fenil}amida} do ácido 3-[(4-morfolin-4-ilfenil)amida]6-Trifluorometoxibifenil-3,4'-dicarboxílico

Uma solução de ácido 5'-(4-morfolina-4-ilfenilcarbamoil)-2'-

trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico (100 mg), 1-[4-(4-amino-benzil)-piperazin-1-il]etanona (50 mg), EDAC (86 mg), HOBT (61 mg) e N-metilmorfolina (68 mL) em DMF (1mL) foi agitada em temperatura ambiente. Após 16h, foi adicionada água (5mL) e a suspensão resultante filtrada. O resíduo foi secado in vacuo e então purificado por cromatografia de coluna flash, eluindo com 400: 8: 1 CH₂Cl₂: EtOH: NH₃. O composto do título foi isolado como um sólido não totalmente branco (73 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 1,99 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,09 (t, 3H), 3,43 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,76 (t, 4H), 6,97 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,71 (m, 5H), 8,13 (m, 4H), 10,26 (s, 1H), 10,37 (s, 1H).

LCMS- ES+ = 703.



(2-Metoxietil)-(4-nitrofenil)amina

Uma mistura de 1-fluoro-4-nitrobenzeno (1g), 2-metoxietilamina (639 mg) e carbonato de potássio (1,17g) em acetonitrila (5mL) foi aquecida a 80°C. Após 16h a reação foi permitida esfriar à temperatura ambiente e então filtrada. O resíduo foi lavado com acetonitrila

(3 x 5mL) e o filtrado e lavagens combinados foram concentrados *in vacuo* para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (1,37g).

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 3,40 (t, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 4,88 (br. s, 1H), 6,58 (d, 2H), 8,12 (d, 2H).

5 LCMS- ES+ = 197.

(2-Metóxi-etil)-metil-(4-nitrofenil)amina

Uma mistura de (2-metóxi-etil)-(4-nitrofenil)amina (1g), formaldeído (5mL), ácido fórmico (5mL) e água (10mL) foi aquecida ao refluxo. Após 1h a reação foi permitida esfriar à temperatura ambiente e então concentrada *in vacuo* para fornecer um resíduo amarelo oleoso. O resíduo foi tratado com uma solução aquosa saturada de Na₂CO₃ até cessar a efervescência. A suspensão resultante foi filtrada e o sólido coletado lavado com água (3 x 10mL) e secado *in vacuo* para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (0,92g).

15 ¹H NMR (DMSO, δ) 3,05 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 3,56 (t, 3H), 6,57 (d, 2H), 8,04 (d, 2H).

LCMS- ES+ = 211.

N-(2-Metóxi-etil)-N-metil-benzeno-1,4-diamina

20 Uma solução de (2-metóxi-etil)-metil-(4-nitrofenil) amina (850 mg) em metanol (80mL) foi hidrogenada a 25° C e 40 bar usando-se aparelho de cubo-H. A solução de metanol foi concentrada *in vacuo* para fornecer o composto do título como um óleo vermelho carregado escuro (658 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 2,90 (s, 3H), 3,40 (m, 7H), 6,69 (m, 4H).

LCMS- ES+ = 181.

25 **Exemplo 22**

4'-{[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)fenil]amida} 3-({4-[(2-metoxietil)metilamino]fenil}-amida) do ácido 6-Metóxi-bifenil-3,4'-dicarboxílico

Uma solução de ácido 3-bromo-4-metoxibenzóico (130 mg),

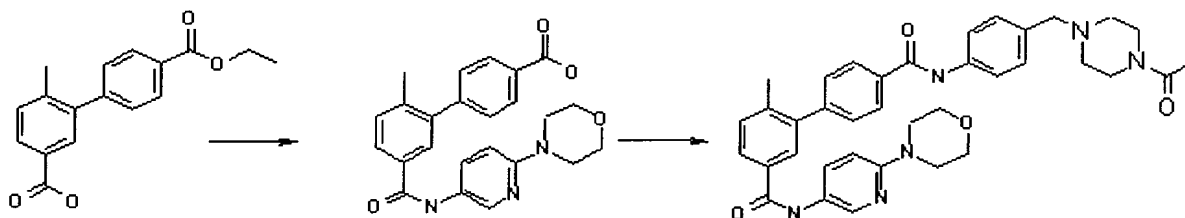
N-(2-metoxietil)-N-metilbenzeno-1,4-diamina (101 mg), EDAC (238 mg), HOBT (168 mg) e N-metilmorfolina (185 μ L) em DMF (1mL) foi agitada em temperatura ambiente. Após 16h, água (5mL) foi adicionada e a suspensão resultante filtrada para fornecer um sólido marrom pegajoso que foi usado sem mais manipulação.

O sólido acima absorvido em DME (3 ml) e à solução resultante foi adicionado ácido 4-carboxifenilborônico (103 mg), tetracis (trifenilfosfino)-paládio (32 mg) e uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio (1,5mL). A mistura foi aquecida ao refluxo. Após 16h a reação foi permitida esfriar à temperatura ambiente e concentrada à secura. Ao resíduo foi adicionada água (10mL) seguido pela adição em gotas de uma solução 2M de HCl até não mais se formar precipitado. Na filtragem, o sólido isolado tornou-se pegajoso por natureza e foi usado sem mais manipulação.

O sólido acima foi dissolvido em DMF (2mL) e a esta solução foi adicionada 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilmetil)fenilamina (167 mg), EDAC (215 mg), HOBT (151 mg) e N-metilmorfolina (185 μ L). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 16h e então concentrada à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash, eluindo com 400: 8: 1 CH₂Cl₂: EtOH: NH₃ para fornecer o composto do título como um sólido não totalmente branco (158 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 2,91 (m, 5H), 3,13 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,72 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,61 (m, 4H), 7,74 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,01 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

LCMS- ES⁺ = 658.



Ácido 2'-Metil-5'-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilcarbamoil)-bifenil-4-carboxílico

Em uma solução de 4'-etil éster do ácido 6-metil-bifenil-3,4'-dicarboxílico (200 mg) em DMF (4 ml) foram adicionados 6-morfolin-4-ilpiridin-3-ilamina (163 mg), HOBt (123 mg), EDAC (174 mg) e N-metilmorfolina (200µl). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e foi então vertida em água (40 ml) e o precipitado resultante filtrado sob vácuo. Cromatografia de coluna (eluição gradiente com 0-20% 20:8:1 DCM:EtOH:NH₄OH em DCM) produziu o etil éster do produto desejado.

Este foi dissolvido em etanol (4 ml) e 2N NaOH (2 ml) e a solução agitada em temperatura ambiente durante a noite.

A mistura foi evaporada sob vácuo e os resíduos tratados com 2N HCl (10 ml). O precipitado resultante foi filtrado sob vácuo e secado fornecendo um sólido amarelo (173 mg).

LCMS- ES+ = 418

Exemplo 23

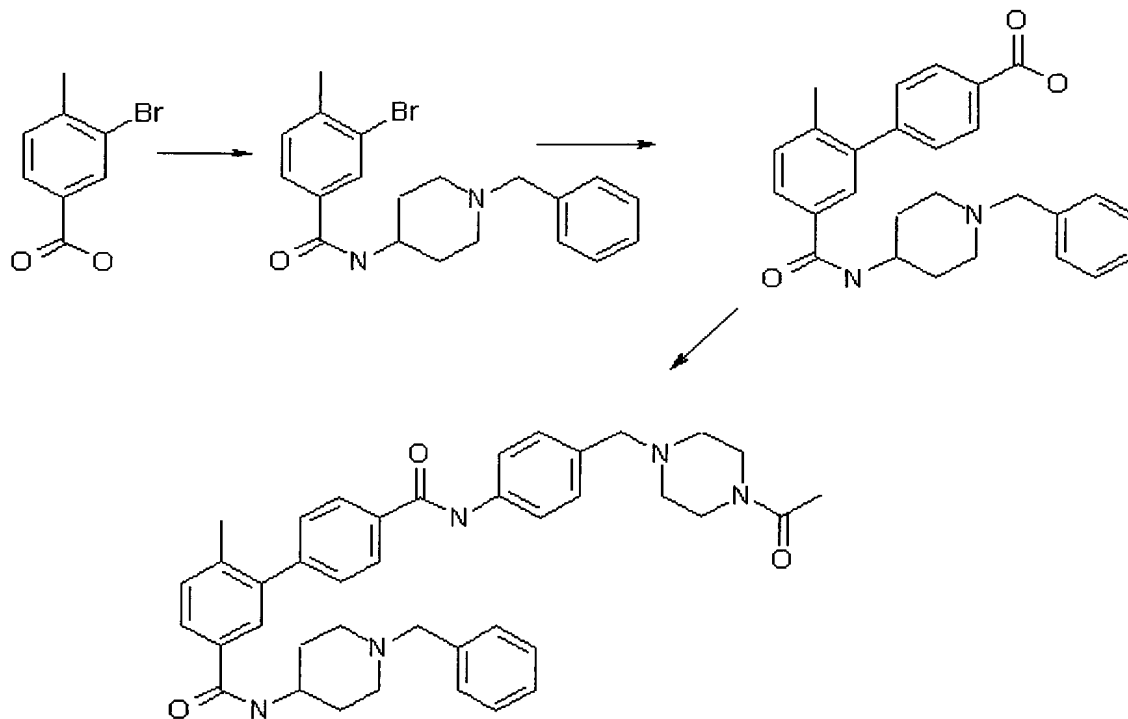
4'-{[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida} 3-[(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida] do ácido 6-Metil-bifenil-3,4'-dicarboxílico

Em uma solução de ácido 2'-Metil-5'-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilcarbamoil)-bifenil-4-carboxílico (50 mg) em DMF (1 ml) foram adicionados 1-[4-(4-amino-benzil)-piperazin-1-il]etanona (37 mg), HOBt (22 mg), EDAC (31 mg) e N-metilmorfolina (35 ul). Esta mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e foi então vertida em água (10 ml) e o precipitado resultante filtrado sob vácuo. Este material foi então purificado via HPLC preparativa método A. Frações puras combinadas e reduzidas in vacuo para produzir um sólido amarelo (32 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 2,10 (3H, s) 2,47(7H, m) 3,54 (8H, m) 3,83 (4H, m) 5,88 (1H,s) 7,01 (1H, d) 7,44 (2H, d) 7,64 (1H, d) 7,74 (2H, d) 7,88 (2H, d) 8,01

(3H, m) 8,22 (2H, d) 8,35 (1H, s) 8,61 (1H, d) 10,28 (1H, s) 10,45 (1H, s)

LCMS- ES+ = 633.



5'-(1-Benzil-piperidin-4-il)-3-bromo-4-metil-benzamida

Em uma solução de ácido 3-bromo-4-metilbenzóico (1g) em
 5 DMF (10 ml) foi adicionada 1-benzil-piperidin-4-ilamina (1,05 ml), HOBT
 (692 mg), EDAC (982 mg) e N-metilmorfolina (1,13 ml). A mistura foi
 agitada em temperatura ambiente durante a noite e foi então vertida em água
 (70 ml). O precipitado resultante foi filtrado sob vácuo. O sólido resultante foi
 lavado com água e secado *in vacuo* então usado sem purificação (sólido não
 10 totalmente branco, 1,771g)

LCMS- ES+ = 387,389,

Ácido 5'-(1-Benzil-piperidin-4-ilcarbamoil)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Em uma suspensão de 5'-(1-Benzil-piperidin-4-il)-3-bromo-4-
 15 metil-benzamida (1g) e ácido 4-carboxifenilborônico (428 mg) em DME (20
 ml) e água (10 ml) foram adicionados carbonato de céσιο (841 mg) e
 tetracis(trifenilfosfino)-paládio (149 mg). A mistura foi agitada a 80°C
 durante a noite e foi então evaporada e o resíduo diluído com água e extraído

com acetato de etila. A parte aquosa foi acidificada com 2N HCl e o precipitado resultante foi filtrado sob vácuo e o sólido lavado com água e secado fornecendo um sólido não totalmente branco (935 mg)

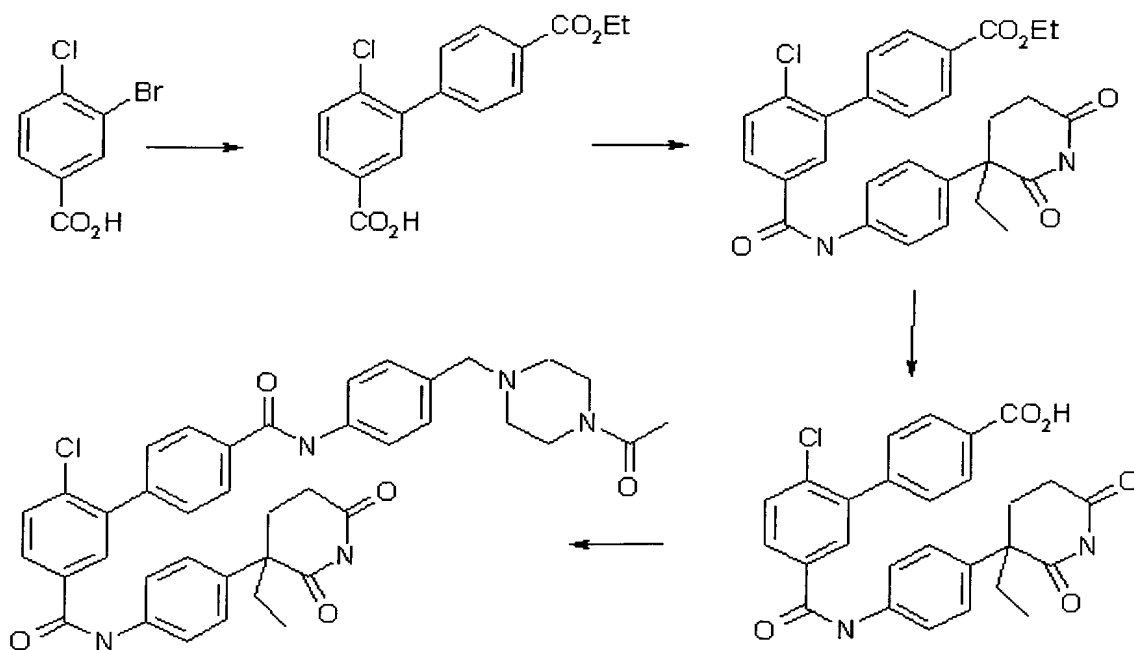
LCMS- ES+ = 429.

5 Exemplo 24

4'-{[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida} 3-[(1-benzil-piperidin - 4-il)-amida] do ácido 6-Metil-bifenil-3,4'-dicarboxílico

Em uma solução de ácido 5'-(1-Benzil-piperidin-4-ilcarbamoil)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (50 mg) em DMF (1 ml) foi adicionada 1-[4-(4-amino-benzil)-piperazin-1-il]etanona (28 mg), HOBT (22 mg), EDAC (31 mg) e N-metilmorfolina (35 ul). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e foi então vertida em água (10 ml) e o precipitado resultante foi filtrado sob vácuo Este material foi então purificado via HPLC preparativa método A. Frações puras combinadas e reduzidas in vacuo para produzir um sólido amarelo (50 mg).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, δ) 1,60 (2H, m) 1,76 (2H, m) 1,99 (6H, m) 2,38 (7H, m) 2,56 (3H, s) 2,81 (2H, d) 3,43 (4H, m) 3,48 (1H, m) 3,78 (1H, m) 7,32 (7H m) 7,44 (1H, d) 7,58 (2H, d) 7,97 (2H, d) 8,05 (2H, d) 8,36 (3H, m) 10,36 (1H, s)
LCMS- ES+ = 644.



4'-etil éster do ácido 6-cloro-bifenil-3,4'-dicarboxílico

Em uma suspensão de ácido 3-bromo-4-clorobenzóico (1g) e ácido 4-etoxicarbonil-fenilborônico (825 mg) em DME (20 ml) e água (10 ml) foram adicionados carbonato de céσιο (2,07g) e tetracis(trifenilfosfino)-paládio (246 mg). A mistura foi agitada a 80°C durante a noite e foi então evaporada e o resíduo diluído com água e extraído com acetato de etila. A parte aquosa foi acidificada com 2N HCl e o precipitado resultante foi filtrado sob vácuo e o sólido lavado com água e secado fornecendo um sólido não totalmente branco (1,17g)

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 1,36 (3H, t) 4,37 (2H, q) 7,19 (1H, m) 7,48 (3H, m) 8,06 (3H, m)

LCMS- ES - = 303

etil éster do ácido (S)-2'-cloro-5'-[4-(3-etil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-fenilcarbamoil]-bifenil-4-carboxílico

Em uma solução de 4'-etil éster do ácido 6-cloro-bifenil-3,4'-dicarboxílico (300 mg) e (S)-3-(4-amino-fenil)-3-etil-piperidin-2,6-diona (250 mg) em DMF (3 ml) foi adicionado HOBt (146 mg), EDAC (200 mg) e N-metilmorfolina (237ul). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e foi vertida em água (30 ml) e o precipitado resultante filtrado sob vácuo.

Cromatografia de coluna (eluição gradiente com 50-100% EtOAc em éter de petr.) produziu um sólido não totalmente branco (356 mg)

LCMS- ES+ = 519, 521

Ácido (S)-2'-cloro-5'-[4-(3-etil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-fenilcarbamoil]-bifenil-4-carboxílico

Etil éster do ácido (S)-2'-cloro-5'-[4-(3-etil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-fenilcarbamoil]-bifenil-4-carboxílico (356 mg) foi dissolvido em EtOH (2 ml) e 2N NaOH (1 ml) e agitado em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi evaporada sob vácuo e os resíduos

tratados com 2N HCl. O precipitado foi filtrado e sólido bronze resultante secado e então usado sem purificação (284 mg)

LCMS- ES+ = 507, 509.

Exemplo 25

5 **4'-{[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida} 3-{[4-(3-etil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-fenil]-amida} do ácido (S)-6-cloro-bifenil-3,4'-dicarboxílico**

Em uma solução de ácido (S)-2'-cloro-5'-[4-(3-etil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-fenilcarbamoil]-bifenil-4-carboxílico (50 mg) em DMF (1 ml) foi adicionada 1-[4-(4-amino-benzil)-piperazin-1-il]etanona (30 mg), HOBT (18 mg), EDAC (25 mg) e N-metilmorfolina (30ul). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e foi vertida em água (10 ml) e o precipitado resultante foi coletado por filtragem. Este material foi então purificado via HPLC preparativa método A. Frações puras combinadas e reduzidas in vacuo para produzir um sólido bronze (7 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 0,79 (3H, t) 1,86 (2H, q) 1,99 (3H, s) 2,19 (2H, m) 2,31 (4H, m) 2,51 (2H, s) 3,41 (4H, m) 3,47 (2H, s) 7,32 (4H, d) 7,78 (7H, m) 8,09 (4H, m) 10,38 (2H, d)

LCMS- ES+ = 706

20 **Etil éster do ácido (R)-2'-cloro-5'-[4-(3-etil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-fenilcarbamoil]-bifenil-4-carboxílico**

Em uma solução de 4'-etil éster do ácido 6-cloro-bifenil-3,4'-dicarboxílico (300 mg) e (R)-3-(4-amino-fenil)-3-etil-piperidin-2,6-diona (250 mg) em DMF (3 ml) foram adicionados HOBT (146 mg), EDAC (200 mg) e N-metilmorfolina (237ul). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e foi vertida em água (30 ml) e o precipitado resultante filtrado sob vácuo. Cromatografia de coluna (eluição gradiente com 50-100% EtOAc em éter de petr.) produziu um sólido não totalmente branco (320 mg)

LCMS- ES+ = 519

Ácido (R)-2'-cloro-5'-[4-(3-etil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-fenilcarbamoil]-bifenil-4-carboxílico

5 Etil éster do ácido (R)-2'-cloro-5'-[4-(3-etil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-fenilcarbamoil]-bifenil-4-carboxílico (320 mg) foi dissolvido em EtOH (2 ml) e 2N NaOH (1 ml) e agitado em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi evaporada e os resíduos tratados com 2N HCl. O precipitado foi filtrado e sólido bronze resultante secado *in vacuo*, então usado sem purificação (295 mg)

10 LCMS- ES+ = 509

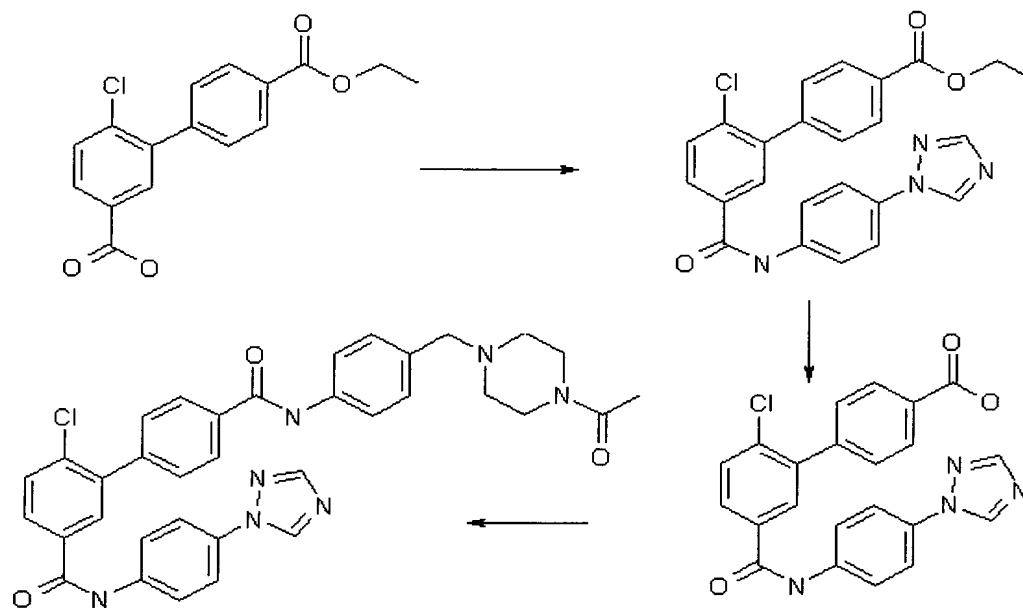
Exemplo 26

4'-{[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida} 3'-{[4-(3-etil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-fenil]-amida} do ácido (R)-6-cloro-bifenil-3,4'-dicarboxílico

15 Em uma solução de ácido (R)-2'-cloro-5'-[4-(3-etil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-fenilcarbamoil]-bifenil-4-carboxílico (50 mg) em DMF (1 ml) foram adicionados 1-[4-(4-amino-benzil)-piperazin-1-il]etanona (30 mg), HOBT (18 mg), EDAC (25 mg) e N-metilmorfolina (30ul). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e foi vertida em água (10
20 ml) e o precipitado resultante foi coletado por filtragem. Este material foi então purificado via HPLC preparativa método A. Frações puras combinadas e reduzidas *in vacuo* para produzir um sólido bronze (4 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 0,79 (3H, t) 1,86 (2H, q) 1,99 (3H, s) 2,19 (2H, m) 2,31 (4H, m) 2,51 (2H, s) 3,41 (4H, m) 3,47 (2H, s) 7,32 (4H, d) 7,78 (7H, m) 8,09
25 (4H, m) 10,38 (2H, d)

LCMS- ES+ = 706.



etil éster do ácido 2'-cloro-5'-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilcarbamoil)-bifenil-4-carboxílico

Em uma solução de ácido 6-cloro-bifenil-3,4'-dicarboxílico 4'-etil éster (300 mg) e 4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamina (250 mg) em DMF (3 ml) foi adicionado HOBT (146 mg), EDAC (200 mg) e N-metilmorfolina (237ul). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e foi vertida em água (30 ml) e o precipitado resultante foi coletado por filtragem

Cromatografia de coluna (eluição gradiente com 50-100% EtOAc em éter de petr.) produziu um sólido não totalmente branco (121 mg)

LCMS- ES+ = 447

Ácido 2'-cloro-5'-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilcarbamoil)-bifenil-4-carboxílico

Étil éster do ácido 2'-cloro-5'-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilcarbamoil)-bifenil-4-carboxílico (121 mg) foi dissolvido em EtOH (2 ml) e 2N NaOH (1 ml) e agitado em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi evaporada e o resíduo tratado com 2N HCl. O precipitado foi filtrado e o sólido bronze resultante secado *in vacuo*, então usado sem purificação (106 mg)

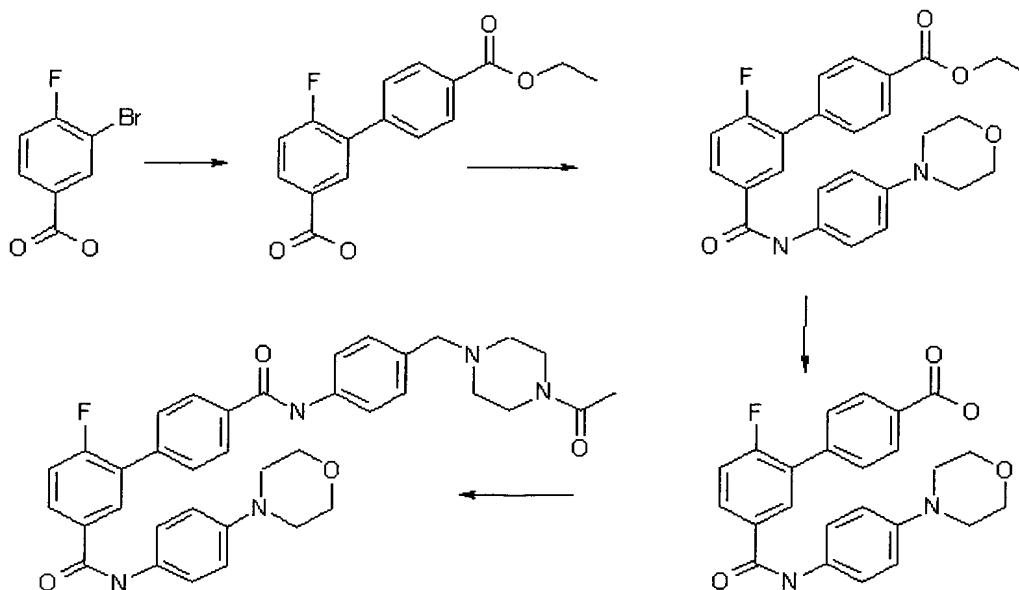
LCMS- ES+ = 419

Exemplo 27**4'-{[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida} 3-[(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amida] do ácido 6-cloro-bifenil-3-4'-dicarboxílico**

Em uma solução de ácido 2'-cloro-5'-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilcarbamoil)-bifenil-4-carboxílico (50 mg) em DMF (1 ml) foram adicionados 1-[4-(4-amino-benzil)-piperazin-1-il]etanona (30 mg), HOBT (18 mg), EDAC (25 mg) e N-metilmorfolina (30ul). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e foi vertida em água (10 ml) e o precipitado resultante foi coletado por filtragem. Este material foi então purificado via HPLC preparativa método A. Frações puras combinadas e reduzidas in vacuo para produzir um sólido bronze (29 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 1,97 (3H, s) 2,36 (4H, m) 3,41 (4H, m) 3,47 (2H, s) 7,31 (2H, d) 7,78 (7H, m) 7,94 (2H, d) 8,08 (4H, m) 8,22 (1H, s) 9,24 (1H, s) 10,36 (1H, s) 10,58 (1H, s)

15 LCMS- ES+ = 634

**4'-etil éster do ácido 6-Fluoro-bifenil-3,4'-dicarboxílico**

Em uma suspensão de ácido de 3-bromo-4-fluorobenzóico (500 mg) e ácido 4-etoxicarbonil-fenilborônico (442 mg) em DME (10 ml) e água (5 ml) foram adicionados carbonato de césio (743 mg) e

tetrakis(trifenilfosfino)-paládio (132 mg). A mistura foi agitada a 80°C durante a noite e foi então evaporada e o resíduo diluído com água e extraído com acetato de etila. A parte aquosa foi acidificada com 2N HCl e o precipitado resultante foi filtrado sob vácuo e o sólido lavado com água e

5 secado fornecendo um sólido não totalmente branco (432 mg)

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 1,34 (3H, t) 4,34 (2H, q) 7,50 (2H, m) 7,76 (2H, d) 8,06 (3H, m) 13,25 (1H, s)

LCMS- ES - = 287

10 **Etil éster do ácido 2'-Fluoro-5'-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-bifenil-4-carboxílico**

Em uma solução de 4'-etil éster do ácido 6-Fluoro-bifenil-3,4'-dicarboxílico (300 mg) e 4-morfolin-4-il-fenilamina (203 mg) em DMF (5 ml) foram adicionados HOBT (156 mg), EDAC (219 mg) e N-metilmorfolina (251ul). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e foi

15 vertida em água (50 ml) e o precipitado resultante filtrado sob vácuo fornecendo um sólido não totalmente branco (350 mg)

LCMS- ES+ = 449

Ácido 2'-Fluoro-5'-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-bifenil-4-carboxílico

Etil éster do ácido 2'-Fluoro-5'-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-bifenil-4-carboxílico (350 mg) foi dissolvido em EtOH (20 ml) e 2N NaOH (10 ml) e agitado em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi evaporada sob vácuo e os resíduos tratados com 2N HCl. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna. Eluição com 50:8 DCM:EtOH seguido por DMF forneceu um sólido bronze (190 mg).

25 LCMS- ES+ = 421

Exemplo 28

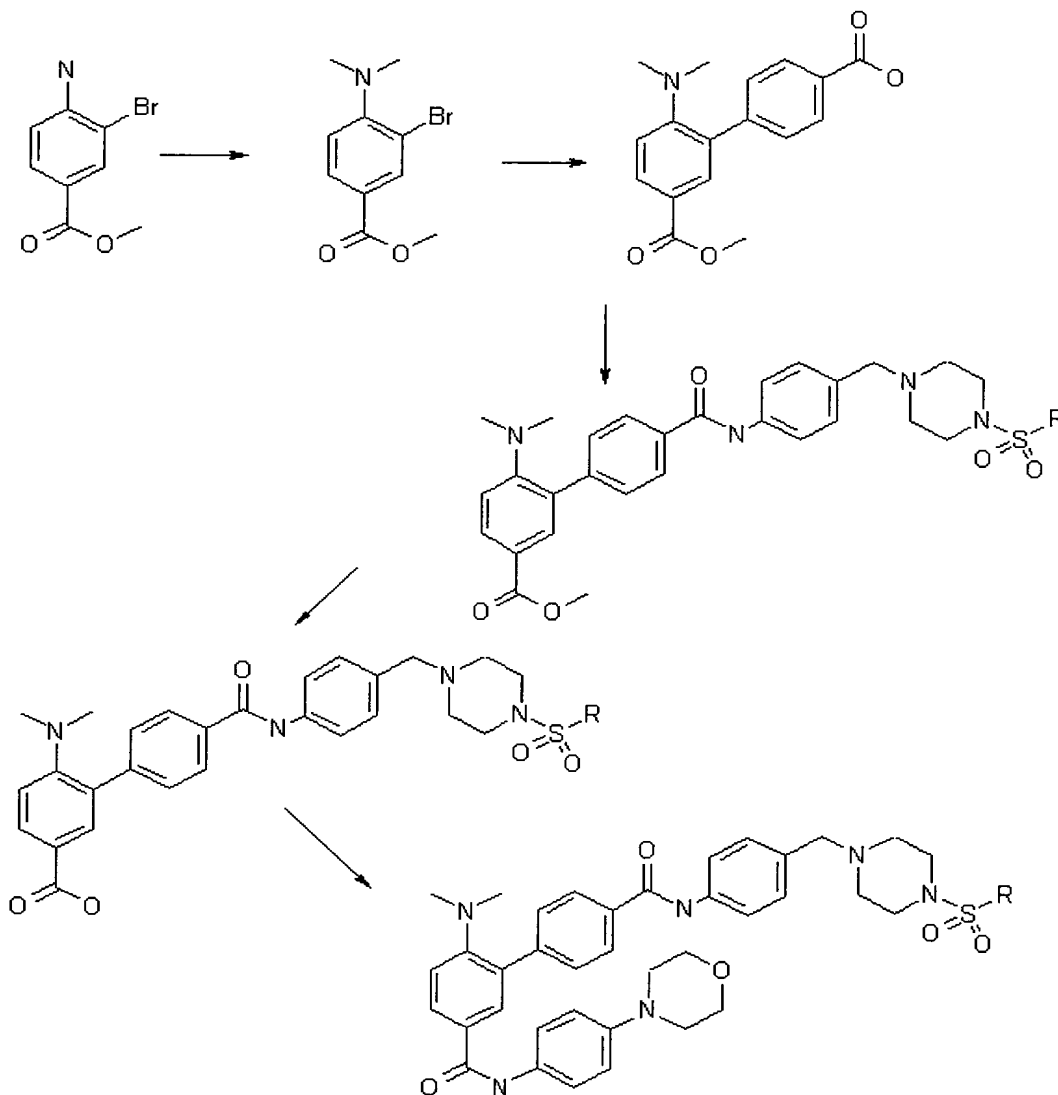
4'-{[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida} 3-[(4-morfolin-4-il-fenil)-amida] do ácido 6-Fluoro-bifenil-3,4'-dicarboxílico

Em uma solução de ácido 2'-Fluoro-5'-(4-morfolin-4-il-

fenilcarbamoil)-bifenil-4-carboxílico (40 mg) em DMF (1 ml) foram adicionados 1-[4-(4-amino-benzil)-piperazin-1-il]etanona (30 mg), HOBt (18 mg), EDAC (25 mg) e N-metilmorfolina (30 μ l). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e foi vertida em água (10 ml) e o precipitado resultante foi filtrado sob vácuo. Este material foi então purificado via HPLC preparativa método A. Frações puras combinadas e reduzidas in vacuo para produzir um sólido bronze (14 mg).

^1H NMR (DMSO, δ) 1,97 (3H, s) 2,36 (4H, m) 3,08 (4H, m) 3,41 (4H, m) 3,47 (2H, s) 3,74 (4H, m) 6,97 (2H, d) 7,31 (2H, d) 7,61 (3H, m) 7,75 (5H, m) 8,09 (3H, m) 10,19 (1H, s) 10,34 (1H, s)

LCMS- ES+ = 636



Metil éster do ácido 3-Bromo-4-dimetilamino-benzóico

Metil éster do ácido 4-Amino-3-bromo-benzóico (500 mg) foi dissolvido em ácido fórmico (2,5 ml), 37% p/v formaldeído (2,5 ml) e água (5 ml) e agitado sob refluxo durante a noite. A mistura de reação foi tornada

5 básica com Na_2CO_3 aq. sat. e extraída com DCM. Os extratos secados foram evaporados e purificados por cromatografia de coluna de gel de sílica. Eluição com éter pet. em seguida 5% EtOAc em éter de petr. forneceu um óleo amarelo (416 mg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 2,90 (6H, s) 3,80 (3H, s) 6,95 (1H, d) 7,85 (1H, dd) 8,15

10 (1H, d)

LCMS- ES+ = 258, 260

Metil éster do ácido 6-Dimetilamino-bifenil-3,4'-dicarboxílico

Em uma suspensão de metil éster do ácido 3-Bromo-4-dimetilamino-benzóico (416 mg) e ácido 4-carbóxi-fenil borônico (266 mg)

15 em DME (10 ml) e água (5 ml) foram adicionados carbonato de céσιο (521 mg) e tetracis(trifenilfosfina)-paládio (92 mg). A mistura foi agitada a 80°C durante a noite o solvente foi evaporado. O resíduo foi então diluído com água e lavado com acetato de etila. A parte aquosa foi acidificada com 2N HCl e o precipitado resultante foi filtrado sob vácuo e o sólido não totalmente branco

20 lavado com água (273 mg).

LCMS- ES+ = 300

Metil éster do ácido 6-Dimetilamino-4' {4-[4-(propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenilcarbamoil}-bifenil-3-carboxílico

Em uma solução de 3-metil éster do ácido 6-Dimetilamino-

25 bifenil-3,4'-dicarboxílico (90 mg) e 4-[4-(propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenilamina (134 mg) em DMF (2 ml) foram adicionados HOBT (61 mg), EDAC (86 mg) e N-metilmorfolina (99 μl). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e foi vertida em água (20 ml) e o sólido branco resultante coletado por filtração e secado (167 mg).

LCMS- ES+ = 579

Ácido 6-Dimetilamino-4' {4-[4-(propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenilcarbamoil}-bifenil-3-carboxílico

Metil éster do ácido 6-Dimetilamino-4' {4-[4-(propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenilcarbamoil}-bifenil-3-carboxílico (167 mg) foi dissolvido em EtOH (2 ml) e 2N NaOH (1 ml) e agitado em temperatura ambiente durante a noite.

A mistura de reação evaporada sob vácuo e os resíduos tratados com 2N HCl, em seguida evaporada completamente. Este material foi então purificado via HPLC preparativa método A. As frações puras combinadas e reduzidas in vacuo para produzir um sólido não totalmente branco (38 mg).

LCMS- ES+ = 565

Exemplo 29

3-[(4-morfolin-4-il-fenil)-amida 4'-({4-[4-(propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida) do ácido 6-Dimetilamino-bifenil-3,4'-dicarboxílico

Em uma solução de ácido 6-Dimetilamino-4' {4-[4-(propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenilcarbamoil}-bifenil-3-carboxílico (38 mg) e 4-morfolin-4-il-fenilamina (16 mg) em DMF (1 ml) foram adicionados HOBT (12 mg), EDAC (17 mg) e N-metilmorfolina (20ul). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e foi vertida em água (10 ml) e o sólido bronze resultante coletado por filtragem e secado (50 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 0,98 (3H, t) 1,67 (2H, m) 2,44 (4H, m) 2,60 (6H, s) 3,04 (6H, m) 3,16 (4H, m) 3,49 (2H, s) 3,73 (4H, m) 6,90 (2H, d) 7,13 (1H, d) 7,31 (2H, d) 7,59 (2H, d) 7,75 (3H, t) 7,89 (3H, m) 8,04 (2H, d) 9,91 (1H, s) 10,28 (1H, s)

LCMS- ES+ = 725

Metil éster do ácido 6-Dimetilamino-4'[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-bifenil-3-carboxílico

Em uma solução de 3-metil éster do ácido 6-dimetilamino-bifenil-3,4'-dicarboxílico (90 mg) e 4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (121 mg) em DMF (2 ml) foram adicionados HOBT (61 mg), EDAC (86 mg) e N-metilmorfolina (99ul). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e foi vertida em água (20 ml) e o sólido branco resultante coletado por filtração e secado (155 mg).

LCMS- ES+ = 551

10 **Ácido 6-Dimetilamino-4'[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-bifenil-3-carboxílico**

Metil éster do ácido 6-Dimetilamino-4'[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-bifenil-3-carboxílico (155 mg) foi dissolvido em EtOH (2 ml) e 2N NaOH (1 ml) e agitado em temperatura ambiente durante a noite.

A mistura de reação evaporada sob vácuo e os resíduos tratados com 2N HCl, em seguida evaporada novamente. Este material foi então purificado via HPLC preparativa método A. Frações puras combinadas e reduzidas in vacuo para produzir um sólido não totalmente branco (44 mg).

20 LCMS- ES+ = 537

Exemplo 30

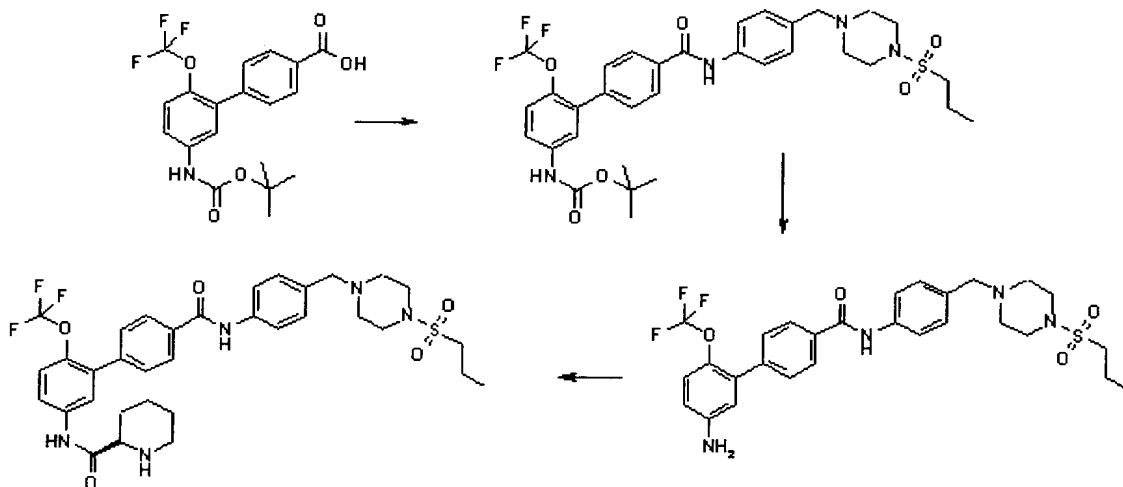
4'-{[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida} 3-[(4-morfolin-4-il-fenil)-amida] do ácido 6-Dimetilamino-bifenil-3,4'-dicarboxílico

25 Em uma solução de ácido 6-Dimetilamino-4'[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-bifenil-3-carboxílico (44 mg) e 4-morfolin-4-il-fenilamina (18 mg) em DMF (1 ml) foram adicionados HOBT (14 mg), EDAC (19 mg) e N-metilmorfolina (22ul). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e foi vertida em água (10

ml) e o sólido bronze resultante coletado por filtragem e secado (54 mg).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, δ) 2,46 (4H, m) 2,60 (6H, s) 2,87 (3H, s) 3,08 (8H, m) 3,80 (2H, s) 3,74 (4H, m) 6,94 (2H, d) 7,13 (1H, d) 7,31 (2H, d) 7,59 (2H, d) 7,75 (3H, t) 7,84 (3H, m) 8,04 (2H, d) 9,91 (1H, s) 10,28 (1H, s)

5 LCMS- ES+ = 697



terc-butil éster do ácido (4'-{4-[4-(propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenilcarbamoil}-6-trifluorometóxi-bifenil-3-il)-carbâmico

Uma mistura de ácido 5'-terc-butoxicarbonilamino-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico (300 mg), 4-[4-(propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenilamina (224 mg), EDAC (144 mg), HOBT (102 mg) e N-Metilmorfolina (166ul) em DMF seco (3 ml) foi agitada por 16 h.

Esta mistura foi diluída com água (12 ml) e o sólido bronze produzido coletado e secado (459 mg).

LCMS- ES+ = 677

15 **{4-[4-(propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida do ácido 5'-Amino-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico**

Terc-butil éster do ácido (4'-{4-[4-(propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenilcarbamoil}-6-trifluorometóxi-bifenil-3-il)-carbâmico (459 mg) em DCM (4 ml) e ácido trifluoroacético (4 ml) foram agitados por 2 h.. A mistura foi evaporada e o resíduo dividido entre EtOAc e carbonato de potássio saturado. Os extratos secados foram então evaporados fornecendo o

composto do título como uma espuma bronze (374 mg).

LCMS- ES+ = 577

Exemplo 31

5 **(4'-{4-[4-(propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenilcarbamoil}-6-trifluorometóxi-bifenil-3-il)-amida do ácido (R)-Piperidino-2-carboxílico.**

Uma solução agitada fria (-10) de ácido (R)-N-Boc-2-piperidinecarboxílico (39,7 mg) em THF seco (4 ml) e N,N-diisopropiletilamina (60,4 ul) foi tratada em gotas com isobutilcloroformiato (22,5 ul) por 10 minutos. {4-[4-(propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida do ácido 5'-Amino-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico (50 mg) em THF seco (1 ml) foi então adicionada e a mistura de reação permitida aquecer à temperatura ambiente, agitando sob nitrogênio por 16 horas.

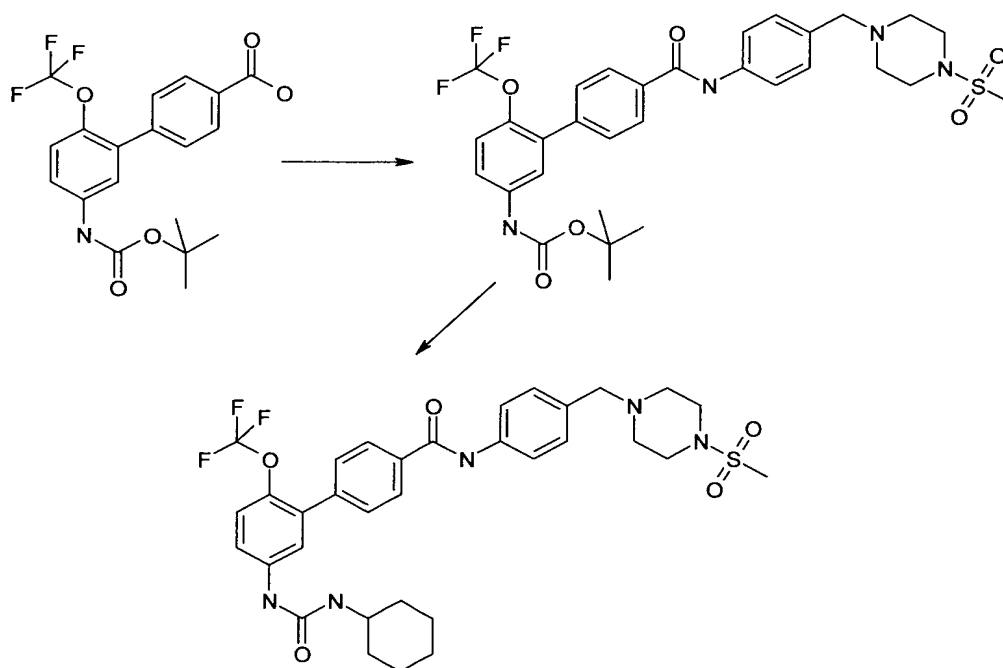
15 A mistura foi então evaporada e o resíduo purificado em gel de sílica. Eluição gradiente com 0%-20% 20DCM:8EtOH:1NH₃ em DCM durante 35 min forneceu um sólido bronze (45 mg).

LCMS- ES+ = 788

20 O material acima (45 mg) foi dissolvido em DCM (2 ml) e foi então tratado com ácido trifluoroacético (2 ml) e a mistura agitada por 2 h. A mistura foi evaporada e o resíduo dividido entre EtOAc e carbonato de potássio saturado. Os extratos secados foram então evaporados e o resíduo purificado em gel de sílica. Eluição gradiente com 0%-35% 20DCM:8EtOH:1NH₃ em DCM durante 30 min. forneceu o composto do título como um sólido não totalmente branco (35 mg).

25 LCMS- ES+ = 688

¹H NMR (DMSO, δ) 0,97-1,03 (t, 3H) 1,38-1,48 (m, 4H) 1,66-1,78 (m, 4H) 2,45 (m, 4H) 2,52-2,63 (m, 1H) 2,99-3,01 (m, 2H) 3,18 (m, 4H) 3,26 (m, 2H) 3,51 (m, 2H) 7,29-7,32 (d, 2H) 7,45-7,49 (d, 1H) 7,60-7,64 (d, 2H) 7,76-7,87 (m, 3H) 7,93-7,94 (m, 1H) 8,05-8,08 (d, 2H) 9,95 (s, 1H) 10,35 (s, 1H)



Terc-butil éster do ácido {4'-[4-(4-Metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-6-trifluorometóxi-bifenil-3-il}-carbâmico

Uma mistura de ácido 5'-terc-butoxicarbonilamino-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico (50 mg), 4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (35,2 mg), HBTU (49,6 mg) e N-metilmorfolina (30 ul) em DMF seco (3 ml) foi agitada por 16 h.

A mistura de reação foi então diluída com água (6 ml) e o sólido resultante coletado por filtragem e secado para fornecer um sólido bronze (80 mg).

10 LCMS- ES+ = 649

Exemplo 32

[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(3-ciclo-hexil-ureído)-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico

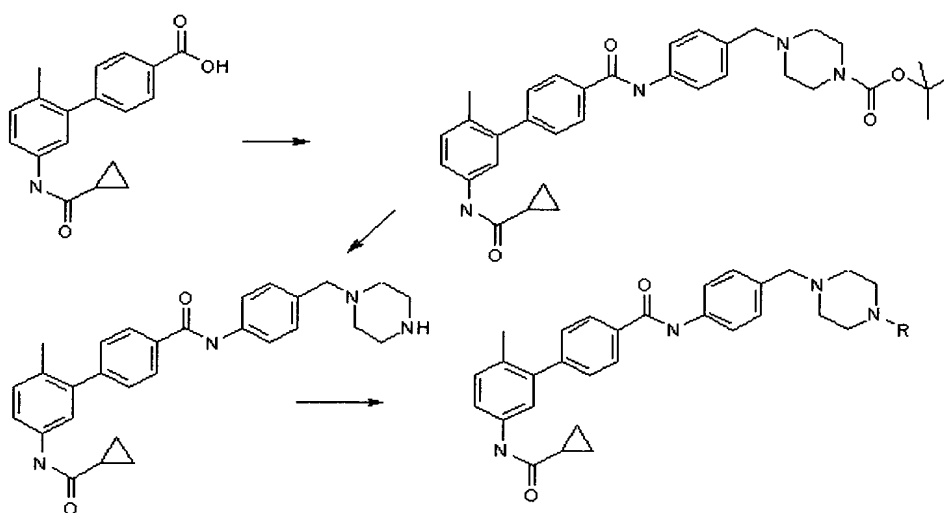
15 Terc-butil éster do ácido {4'-[4-(4-Metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-6-trifluorometóxi-bifenil-3-il}-carbâmico (80 mg) em DCM (3 ml) e ácido trifluoroacético (3 ml) foram agitados por 2 h.. A mistura de reação foi então evaporada fornecendo um óleo marrom que foi usado sem mais purificação na etapa seguinte.

LCMS- ES+ = 549

A amina bruta (95 mg), cilcoexilisocianato (62 mg) e N-metilmorfolina (60 ul) em DMF seco (3 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 48 horas. A mistura de reação foi então diluída com água (6 ml) e o sólido formado coletado por filtragem. Este material foi então purificado em gel de sílica. Eluição gradiente com 0%-30% 20DCM:8EtOH:1NH3 em DCM durante 35 min forneceu o composto do título como um sólido não totalmente branco (26 mg).

LCMS- ES+ = 674

¹H NMR (DMSO, δ) 1,16-1,34 (m, 6H) 1,55-1,83 (m, 5H) 2,47-2,51 (m, 4H) 2,89 (s, 3H) 3,13 (m, 4H) 3,51 (m, 2H) 6,21-6,24 (d, 1H) 7,29-7,75 (m, 4H) 7,59-7,66 (m, 3H) 7,76-7,79 (m, 2H) 8,03-8,66 (d, 2H) 8,66 (s, 1H) 10,37 (s, 1H)



terc-butil éster do ácido 4-(4-{[5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carbonil]-amino}-benzil)-piperazino-1-carboxílico

Uma mistura de ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (1,82 g), terc-butil éster do ácido 4-(4-amino-benzil)-piperazino-1-carbonila (1,8g), HBTU (3,51g) e N-metilmorfolina (1,8 ml) em DMF seco (50 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi dividida entre água e DCM. Os extratos secos foram evaporados e o resíduo purificado em gel de sílica. Eluição com DCM:EtOH:amônia;400 a

200:8:1 forneceu o composto do título como uma espuma bege (2,64g)

(4-piperazin-1-ilmetil-fenil)-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

5 Terc-butil éster do ácido 4-(4-{[5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carbonil]-amino}-benzil)-piperazino-1-carboxílico (2,63g) em etanol (50 ml) e ácido clorídrico concentrado (20 ml) foram agitados em temperatura ambiente por 3h. A mistura foi cuidadosamente basificada com carbonato de potássio e então extraída com DCM. Os extratos secados foram evaporados fornecendo o composto do título como uma
10 espuma creme (2,25g).

Exemplo 33

terc-butil amida do ácido 4-(4-{[5'-ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carbonil]-amino}-benzil)-piperazino-1-carboxílico

15 Uma mistura de (4-piperazin-1-ilmetil-fenil)-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (40 mg) e 2-isocianato-2-metil-propano (0,011 ml) em DMF seco (3 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi dividida entre água e DCM. Os extratos secos foram evaporados e o resíduo purificado em gel de sílica. Eluição com DCM:EtOH:amônia;150:8:1 forneceu o composto do título
20 como uma espuma incolor (48 mg)

¹H NMR (CDCl₃, δ) 0,72-0,80 (m, 2H) 0,97-1,04 (m, 2H) 1,34 (2x s, 12H) 1,58-1,64 (m, 1H) 2,18 (s, 3H) 2,35-2,42 (m, 4H) 3,26-3,33 (m, 4H) 3,48 (s, 2H) 4,41 (s, 1H) 7,14-7,30 (m, 5H) 7,40-7,72 (m, 2H) 7,68 (d, 2H) 7,83 (d, 2H) 8,57 (s, 1H) 8,77 (s, 1H)

25 **Exemplo 34**

Etil éster do ácido 4-(4-{[5'-ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carbonil]-amino}-benzil)-piperazino-1-il]-oxo-acético

Uma mistura de (4-piperazin-1-ilmetil-fenil)-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (40 mg) e etil

éster do ácido cloro-oxo-acético (0,011 ml) em DMF seco (3 ml) contendo N-metilmorfolina (0,01 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi dividida entre água e DCM. Os extratos secos foram evaporados e o resíduo purificado em gel de sílica. Eluição com
 5 DCM:EtOH:amônia;150:8:1 forneceu o composto do título como uma espuma incolor (40 mg)

¹H NMR (CDCl₃, δ) 0,73-0,82 (m, 2H) 1,00-1,05 (m, 2H) 1,35 (t, 3H) 1,54-1,61 (m, 1H) 2,18 (s, 3H) 3,41-3,45 (m, 4H) 3,51 (s, 2H) 3,61-3,65 (m, 4H) 4,32 (q, 2H) 7,17 (d, 1H) 7,27-7,31 (m, 4H) 7,39-7,43 (m, 2H) 7,68 (d, 2H)
 10 7,83 (d, 2H) 8,31 (s, 1H) 8,63 (s, 1H)

Exemplo 35

(4-{4-[2-(2-metóxi-etoxi)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-fenil)-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Este material foi preparado como no por exemplo 34,, exceto
 15 que (2-metóxi-etoxi)-acetil cloreto (14,3 mg) foi usado. O composto do título foi obtido como uma espuma gomosa incolor (9 mg)

¹H NMR (CDCl₃, δ) 0,78-0,85 (m, 2H) 1,03-1,09 (m, 2H) 1,47-1,56 (m, 1H) 2,20 (s, 3H) 2,39-2,46 (m, 4H) 3,37 (s, 3H) 3,46-3,69 (m, 10H) 4,19 (s, 2H) 7,18-7,44 (m, 7H) 7,64 (d, 2H) 7,68 (s, 1H) 7,86 (d, 2H) 8,11 (s, 1H)

20 Exemplo 36

{4-[4-(2-metóxi-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Este material foi preparado como no exemplo 34, exceto que metóxi-acetil cloreto (0,008 ml) foi usado. O composto do título foi obtido
 25 como uma espuma incolor (41 mg)

¹H NMR (CDCl₃, δ) 0,67-0,74 (m, 2H) 0,93-0,98 (m, 2H) 1,44-1,54 (m, 1H) 2,10 (s, 3H) 2,29-2,38 (m, 4H) 3,32 (s, 3H) 3,36-3,42 (m+s, 4H) 3,50-3,56 (m, 2H) 4,00 (s, 2H) 7,07-7,11 (m, 1H) 7,19-7,23 (m, 4H) 7,31-7,34 (m, 2H) 7,58 (d, 2H) 7,74 (d, 2H) 8,05 (s, 1H) 8,39 (s, 1H)

Exemplo 37**Etil éster do ácido 4-[4-(4-{[5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carbonil]amino}-benzil)-piperazin-1-il]-3-oxo-butírico**

Este material foi preparado como no por exemplo 34, exceto que etil éster do ácido 4-cloro-3-oxo-butírico (0,015 ml) foi usado. O composto do título foi obtido como uma goma laranja (10 mg)

Exemplo 38**{4-[4-(morfolina-4-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico**

Este material foi preparado como no exemplo 34,, exceto que morfolina-4-carbonil cloreto (12,7 mg) foi usado. O composto do título foi obtido como uma goma amarela (43 mg)

¹H NMR (CDCl₃, δ) 0,79-0,86 (m, 2H) 1,04-1,10 (m, 2H) 1,52-1,60 (m, 1H) 2,22 (s, 3H) 2,43-2,47 (m, 4H) 3,24-3,33 (m, 8H) 3,52 (s, 2H) 3,67-3,72 (m, 4H) 7,20 (d, 1H) 7,31-7,44 (m, 6H) 7,67 (d, 2H) 7,87 (d, 2H) 8,03 (s, 1H) 8,33 (s, 1H)

Exemplo 39**{4-[4-(5-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida do ácido (S)-5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico**

Uma mistura de (4-piperazin-1-ilmetil-fenil)-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (40 mg) e ácido (S)-5-oxo-pirrolidino-2-carboxílico (11 mg) em DMF seco (3 ml) contendo N-metilmorfolina (0,05 ml) e HBTU (49 mg) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi dividida entre água e DCM. Os extratos secos foram evaporados e o resíduo purificado em gel de sílica. Eluição com DCM:EtOH:amônia;100:8:1 forneceu o composto do título como um sólido não totalmente branco (27 mg)

¹H NMR (DMSO, δ) 0,78-0,84 (m, 4H) 1,75-1,84 (m, 1H) 2,12 (t, 2H) 2,22 (s, 3H) 2,33-2,43 (m, 2H) 2,52-2,56 (m, 4H) 3,44-3,56 (m, 6H) 4,52-4,60 (m,

1H) 7,25-7,35 (m, 3H) 7,50-7,59 (m, 4H) 7,71-7,80 (m, 3H) 8,04 (d, 2H)
10,24 (s, 1H) 10,33(s, 1H)

Exemplo 40

4-**{4-[2-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-fenil**)-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Este material foi preparado como no por exemplo 39, exceto que ácido (5-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-il)-acético (15,7 mg) foi usado. O composto do título foi obtido como um sólido laranja pálido (10 mg)

¹H NMR (DMSO, δ) 0,77-0,83 (m, 4H) 1,76-1,82 (s+m, 4H) 2,21 (s, 3H) 2,37-2,45 (m, 4H) 3,44-3,53 (m, 6H) 4,57 (s, 2H) 7,23-7,38 (m, 3H) 7,48-7,58 (m, 4H) 7,77 (d, 2H) 8,03 (d, 2H) 10,22 (s, 1H) 10,32 (s, 1H) 11,29 (s, 1H)

Exemplo 41

15 **{4-[4-(2-oxo-imidazolin-4-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}**)-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Este material foi preparado como no exemplo 39, exceto que ácido 2-oxo-imidazolin-4-carboxílico (11 mg) foi usado. O composto do título foi obtido como um sólido incolor (37 mg)

20 ¹H NMR (DMSO, δ) 0,55-0,61 (m, 4H) 1,51-1,59 (m, 1H) 1,99 (s, 3H) 2,06-2,19 (m, 2H) 2,28-2,32 (m, 4H) 3,18-3,40 (m, 6H) 4,31-4,36 (m, 1H) 6,05 (s, 1H) 6,14 (s, 1H) 7,01-7,11 (m, 3H) 7,27-7,36 (m, 4H) 7,56 (d, 2H) 7,82 (d, 2H) 10,01 (s, 1H) 10,11 (s, 1H)

Exemplo 42

25 **{4-[4-(2-fenilamino-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}**)-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Este material foi preparado como no exemplo 39, exceto que ácido fenilamino-acético (13 mg) foi usado. O composto do título foi obtido como um vidro incolor (14 mg)

¹H NMR (DMSO, δ) 0,76-0,82 (m, 4H) 1,73-1,81 (m, 1H) 2,21 (s, 3H) 2,32-2,44 (m, 4H) 3,47-3,56 (m, 6H) 3,89 (d, 2H) 5,53 (t, 1H) 6,54-6,67 (m, 3H) 7,04-7,12 (m, 2H) 7,23-7,34 (m, 3H) 7,48-7,58 (m, 4H) 7,78 (d, 2H) 8,03 (d, 2H) 10,21 (s, 1H) 10,31 (s, 1H)

5 Exemplo 43

{4-[4-(2-dipropilamino-propionil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida do ácido (S)-5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Este material foi preparado como no exemplo 39, exceto que ácido (S)-2-dipropilamino-propiónico (15 mg) foi usado. O composto do título foi obtido como uma espuma laranja (35 mg)

¹H NMR (CDCl₃, δ) 0,76-0,88 (m, 10H) 1,02-1,05 (m, 2H) 1,12-1,15 (m, 2H) 1,34-1,48 (m, 4H) 2,19 (s, 3H) 2,29-2,49 (m, 7H) 2,81 (s, 2H) 3,50-3,58 (m, 4H) 3,69-3,84 (m, 2H) 7,17 (d, 1H) 7,28-7,45 (m, 6H) 7,69 (d, 2H) 7,85 (d, 2H) 8,35 (s, 1H) 8,61 (s, 1H)

15 Exemplo 44

{4-[4-(2-hidróxi-propionil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida do ácido (S)-5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Este material foi preparado como no exemplo 39,, exceto que ácido (S)-2-hidróxi-propiónico (9 mg de uma solução 85% aquosa) foi usado. O composto do título foi obtido como uma espuma amarela pálida (25 mg)

¹H NMR (CDCl₃, δ) 0,78-0,85 (m, 2H) 1,03-1,07 (m, 2H) 1,33 (d, 3H) 1,49-1,60 (m, 1H) 2,21 (s, 3H) 2,42-2,48 (m, 4H) 3,39-3,45 (m, 2H) 3,53 (s, 3H) 3,60-3,73 (m, 1H) 3,88 (brs, 1H) 4,44-4,48 (m, 1H) 7,20 (d, 1H) 7,29-7,44 (m, 6H) 7,68 (d, 2H) 7,97 (d, 2H) 7,97 (s, 1H) 8,39 (s, 1H)

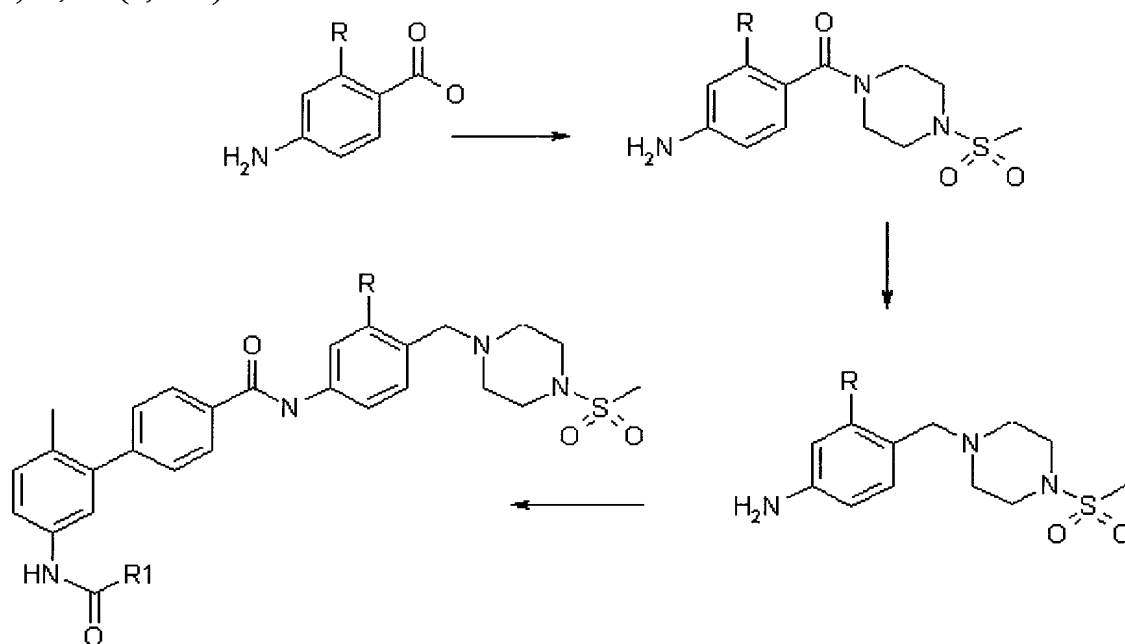
25 Exemplo 45

(4-{4-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-fenil)-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Este material foi preparado como no exemplo 39, exceto que

ácido (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-acético (16,5 mg) foi usado. O composto do título foi obtido como uma espuma amarela pálida (38 mg)

¹H NMR (CDCl₃, δ) 0,72-0,79 (m, 2H) 0,96-1,02 (m, 2H) 1,42-1,51 (m, 1H) 2,14 (s, 3H) 2,31-2,39 (m, 4H) 2,96-3,05 (m, 8H) 3,27 (s, 2H) 3,36-3,45 (m, 4H) 3,52-3,59 (m, 2H) 7,11-7,39 (m, 7H) 7,59 (d, 2H) 7,66 (s, 1H) 7,79 (d, 2H) 8,14 (s, 1H)



(4-Amino-2-trifluorometil-fenil)-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-metanona

Uma mistura de ácido 4-amino-2-trifluorometil-benzóico (400 mg) e 1-metanossulfonil-piperazina (383 mg) em DMF seco (3 ml) contendo N-metilmorfolina (0,51 ml) e HBTU (887 mg) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi evaporada e o resíduo dividido entre bicarbonato de sódio aquoso e acetato de etila. A camada orgânica seca foi evaporada fornecendo um sólido bronze (600 mg). Este material foi usado sem purificação na seguinte etapa sintética.

4-(4-Metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina

Uma mistura de (4-Amino-2-trifluorometil-fenil)-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-metanona e complexo de borano THF (10 ml) foi aquecida a 80°C por 18 h. A mistura foi esfriada e extinta com metanol. Os

solventes foram então evaporados e o resíduo dividido entre bicarbonato de sódio aquoso e acetato de etila. A camada orgânica seca foi evaporada e o resíduo foi então purificado em gel de sílica. Eluição de gradiente de 0-30% DCM:EtOH:amônia; 20:8:1 em DCM durante 40 min forneceu o composto do título como um sólido branco (210 mg).

Exemplo 46

[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Uma mistura de ácido 5'-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (50 mg) e 4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (50 mg) em DMF seco (1 ml) contendo N-metilmorfolina (0,033 ml) e HBTU (65 mg) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. Água foi então adicionada e o sólido coletado por filtragem. Este material foi então purificado em gel de sílica. Eluição de gradiente de 0-20% DCM:EtOH:amônia; 20:8:1 em DCM durante 45 min forneceu o composto do título como um sólido bronze (43 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 1,41-1,60 (m, 5H) 1,81-1,94 (m, 5H) 2,37 (s, 3H) 2,49(m, 1H) 2,68 (m, 4H) 3,07 (s, 3H) 3,32 (m, 4H) 3,83 (m, 2H) 7,39-7,42 (d, 1H) 7,67-7,76 (m, 4H) 7,89-7,93 (d, 1H) 8,21-8,29 (m, 3H) 8,44 (s, 1H) 9,99 (s, 1H) 10,76 (s, 1H)

LCMS- ES+ = 658

Exemplo 47

[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Uma mistura de ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (50 mg) e 4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (57 mg) em DMF seco (1 ml) contendo N-metilmorfolina (0,038 ml) e HBTU (65 mg) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. Água foi então adicionada e o sólido coletado por

filtragem. Este material foi então purificado em gel de sílica. Eluição de gradiente de 0-20% DCM:EtOH:amônia; 20:8:1 em DCM durante 45 min forneceu o composto do título como um sólido bronze (57 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 0,55-0,57 (d, 4H) 1,51-1,53 (m, 1H) 1,97 (s, 3H) 2,66 (s, 3H) 2,28 (m, 4H) 2,91 (m, 4H) 3,42 (m, 2H) 7,00-7,03 (d, 1H) 7,27-7,33 (m, 4H) 7,49-7,52 (1H) 7,80-7,88 (m, 3H) 8,03 (s, 1H) 9,98 (s, 1H) 10,35 (s, 1H)
LCMS- ES+ = 616

(4-Amino-2-cloro-fenil)-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-metanona

Este material foi preparado como descrito acima para o correspondente análogo de trifluorometila, exceto que ácido 4-amino-2-cloro-benzóico foi usado. O composto do título foi obtido como um sólido bronze (638 mg) que foi usado sem purificação na etapa sintética a seguir.

3-cloro-4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina

A amida descrita acima foi reduzida com borano como para o análogo de trifluorometila. O composto do título foi isolado como um sólido incolor (401 mg).

Exemplo 48

[3-cloro-4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Este material foi preparado como descrito para o exemplo 46, exceto que 3-cloro-4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (22,5 mg) foi usado. O composto do título foi isolado como um sólido não totalmente branco (6 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 1,24-1,43 (m, 5H) 1,67-1,82 (m, 5H) 2,20 (s, 3H) 2,33 (m, 1H) 2,52 (m, 4H) 2,89 (s, 3H) 3,14 (m, 4H) 3,61 (m, 2H) 3,80 (s, 3H) 7,22-7,26 (d, 1H) 7,45-7,59 (m, 5H) 7,74-7,77 (d, 1H) 8,02-8,05 (m, 3H) 9,84 (s, 1H) 10,48 (s, 1H)

LCMS- ES+ = 624

Exemplo 49**[3-cloro-4-(4- metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico**

Este material foi preparado como descrito para o exemplo 47, exceto que 3-cloro-4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (22,5 mg) foi usado. O composto do título foi isolado como um sólido não totalmente branco (20 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 0,78-0,81 (d, 4H) 1,75-1,77 (m, 1H) 2,18-2,21 (s, 3H) 2,52 (m, 4H) 2,89 (s, 3H) 3,14 (m, 4H) 3,61 (m, 2H) 7,24-7,27 (d, 1H) 7,45-7,56 (m, 5H) 7,73-7,77 (m, 1H) 8,02-8,05 (m, 3H) 10,23 (s, 1H) 10,47 (s, 1H)
LCMS- ES+ = 582

(4-Amino-2-metóxi-fenil)-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-metanona

Uma mistura de ácido 2-metóxi-4-nitro-benzóico (500 mg) e 1-metanossulfonil-piperazina (416 mg) em DMF seco (3 ml) contendo N-metilmorfolina (0,56 ml) e HBTU (962 mg) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. Água (50 ml) foi então adicionada e o sólido bronze resultante coletado por filtração e secado (747 mg). Este material (200 mg) foi então aquecido a 120°C ácido acético aquoso 4:1 (2,5 ml) na presença de pó de ferro. A mistura esfriada foi filtrada através de celite, o resíduo dividido entre bicarbonato de sódio aquoso e acetato de etila. Os extratos secados foram evaporados fornecendo uma espuma branca que foi usada na etapa seguinte sem purificação.

4-(4-Metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-3-metóxi-fenilamina

A amida descrita acima foi reduzida com borano como para o análogo de trifluorometila. O composto do título foi isolado como um óleo incolor (63 mg).

Exemplo 50**[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-3-metóxi-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico**

Este material foi preparado como descrito para o exemplo 46,

exceto que 4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-3-metóxi-fenilamina (30 mg) foi usada. O composto do título foi isolado como um sólido bronze (19 mg).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, δ) 1,16-1,43 (m, 5H) 1,68-1,78 (m, 5H) 2,20 (s, 3H) 2,32 (m, 1H) 2,88 (s, 3H) 3,12 (m, 4H) 3,33-3,36 (m, 4H) 3,51 (m, 2H) 3,80 (s, 3H) 7,22-7,28 (m, 2H) 7,42-7,59 (m, 6H) 8,02-8,05 (d, 2H) 9,84 (s, 1H) 10,31 (s, 1H)

LCMS- ES+ = 620

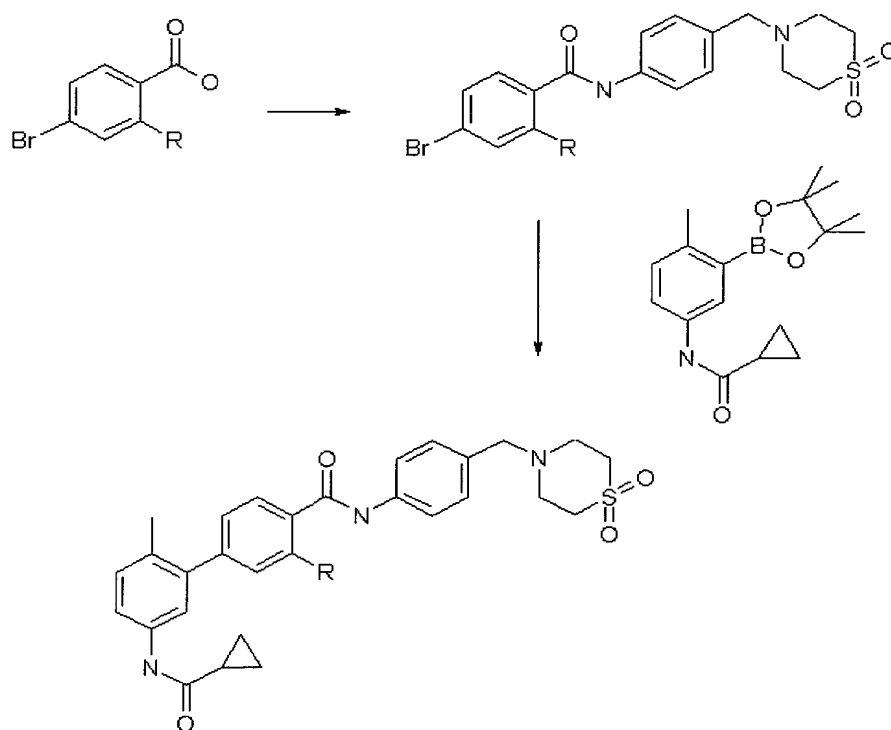
Exemplo 51

10 **[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-3-metóxi-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico**

Este material foi preparado como descrito para o exemplo 47, exceto que 4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-3-metóxi-fenilamina (30 mg) foi usada. O composto do título foi isolado como um sólido bronze (35 mg).

15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO, δ) 0,83-0,86 (d, 4H) 1,80-1,82 (m, 1H) 2,26 (s, 3H) 2,93 (s, 3H) 3,17 (m, 4H) 3,41 (m, 4H) 3,56 (m, 2H) 3,85 (s, 3H) 7,29-7,32 (m, 2H) 7,46-7,62 (m, 6H) 8,07-8,10 (d, 2H) 10,28 (s, 1H) 10,36 (s, 1H)

LCMS- ES+ = 578



4-Bromo-N-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-2-fluoro-benzamida

Uma mistura de ácido 4-bromo-2-fluoro-benzóico (100 mg) e 4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamina (131 mg) em DMF seco (2 ml) contendo N-metilmorfolina (0,12 ml) e HBTU (208 mg) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. Água (10 ml) foi então adicionada e o sólido bronze resultante coletado por filtração e secado (298 mg).

4-Bromo-2-dimetilamino-N-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-benzamida

Uma mistura de 4-Bromo-N-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-2-fluoro-benzamida (55 mg) e dimetilamina (2M sol. in THF, 2 ml) foi aquecida em um tubo selado em um microondas a 180C por 30 min. O solvente foi então evaporado e o resíduo usado bruto na etapa seguinte.

Exemplo 52

[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-fenil]-amida do ácido 5'-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-3-dimetilamino-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Uma mistura de [4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida do ácido ciclo-hexanocarboxílico (21 mg) e 4-bromo-2-dimetilamino-N-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-benzamida (29 mg) em 2:1 DME:água (6 ml) contendo carbonato de céσιο (20 mg) e tetracis(trifenilfosfino)paládio⁰ (7 mg) foi aquecida a 160C em um microondas por 15 min. Os solventes foram evaporados e o resíduo purificado em gel de sílica. Eluição de gradiente de 0-30% DCM:EtOH:amônia; 20:8:1 em DCM durante 35 min forneceu o composto do título como um sólido bronze (7 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 1,24-1,43 (m, 5H) 1,78 (m, 5H) 2,21 (s, 3H) 2,31(m, 1H) 2,80 (s, 6H) 2,88 (m, 4H) 3,12 (m, 4H) 3,65 (m, 2H) 7,02-7,11 (m, 2H)

7,21-7,24 (d, 1H) 7,31-7,34 (d, 2H) 7,52-7,55 (m, 2H) 7,72-7,75 (m, 3H) 9,82 (s, 1H) 11,28 (s, 1H)

LCMS- ES+ = 604

metil éster do ácido 2-Acetilamino-4-bromo-benzóico

5 Uma mistura de metil éster do ácido 2-amino-4-bromo-benzóico (514 mg), trietilamina (0,23 ml) e anidrido acético (0,35 ml) em DCM seco (5 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi então lavada com solução de bicarbonato de sódio e a camada orgânica seca evaporada fornecendo o composto do título como um sólido cinza (580 mg).

10 **Ácido 2-Acetilamino-4-bromo-benzóico**

O material acima foi então agitado em etanol (10 ml) e 2M hidróxido de sódio (5 ml) por 2h em temperatura ambiente. O etanol foi então evaporado e o resíduo acidificado com 2M HCl. O sólido assim formado foi coletado por filtração e secado produzindo um sólido bronze (475 mg).

15 **2-Acetilamino-4-bromo-N-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-benzamida**

20 Uma mistura de ácido 2-Acetilamino-4-bromo-benzóico (100 mg) e 4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamina (93 mg) em DMF seco (2 ml) contendo N-metilmorfolina (0,09 ml) e HBTU (147 mg) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. Água (10 ml) foi então adicionada e o sólido bronze resultante coletado por filtração e secado (178 mg).

Exemplo 53

[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenil]-amida do ácido 3-Acetilamino-5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

25 Uma mistura de [4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico (32 mg) e 2-acetilamino-4-bromo-N-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-benzamida (50 mg) em 2:1 DME:água (6 ml) contendo carbonato de cézio (34 mg) e tetracis(trifenilfosfina)palladium⁰ (12 mg) foi

aquecida a 140C em um microondas por 15 min. Os solventes foram evaporados e o resíduo purificado em gel de sílica. Eluição de gradiente de 0-30% DCM:EtOH:amônia; 20:8:1 em DCM durante 35 min forneceu o composto do título como um sólido branco (16 mg).

5 ¹H NMR (DMSO, δ) 0,75-0,77 (d, 4H) 1,71-1,74 (m, 1H) 2,11 (s, 3H) 2,18 (s, 3H) 2,91 (m, 4H) 3,30 (m, 4H) 3,76 (m, 2H) 7,22-7,25 (m, 1H) 7,39-7,58 (m, 9H) 8,10-8,13 (d, 1H) 10,22 (s, 1H)

LCMS- ES+ = 558

10 **[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-Amino-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico**

Foi preparado como descrito anteriormente.

Terc-butil éster (S)-2-({4'-[4-(4-Metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-6-trifluorometóxi-bifenil-3-ilcarbamoil}-metil)-pirrolidino-1-carboxílico

15 Uma mistura de terc-butil éster do ácido (S)-2-carboximetil-pirrolidin-1-carboxílico (21 mg) e [4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-amino-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico (50 mg) em DMF seco (1 ml) contendo N-metilmorfolina (0,02 ml) e HBTU (35 mg) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. Água (10 ml) foi então
20 adicionada e o resultante resíduo purificado em gel de sílica. Eluição de gradiente de 0-25% DCM:EtOH:amônia; 20:8:1 em DCM durante 35 min forneceu o composto do título como um sólido bronze (40 mg).

Exemplo 54

25 **[4-(4- metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido (S)-5'-(2-Pirrolidin-2-il-acetilamino)-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico**

A amina Boc-prottegida acima foi agitada em DCM (2 ml) e ácido trifluoroacético (2 ml) por 3h. A mistura foi então evaporada e o resíduo dividido entre DCM e bicarbonato de sódio aquoso. A camada orgânica seca foi evaporada e o resíduo purificado em gel de sílica. Eluição de gradiente de

0-30% DCM:EtOH:amônia; 20:8:1 em DCM durante 35 min forneceu o composto do título como um sólido branco (33 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 1,22-1,41 (m, 1H) 1,66-1,68 (m, 2H) 1,81-1,96 (m, 1H) 2,48-2,51 (m, 4H) 2,76-2,82 (m, 2H) 2,89 (s, 3H) 3,13 (m, 4H) 3,33-3,41 (m, 2H) 3,51 (m, 2H) 7,29-7,33 (d, 2H) 7,46-7,49 (d, 1H) 7,60-7,63 (d, 2H) 7,70-7,79 (m, 3H) 7,85-7,86 (d, 1H) 8,05-8,08 (d, 2H) 10,36 (s, 1H)

LCMS- ES+ = 661

Exemplo 55

{4-[4-(2-metanossulfonil-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Este material foi preparado como no exemplo 39, exceto que ácido metanossulfonil-acético (12 mg) foi usado. O composto do título foi obtido como um sólido incolor (33 mg)

¹H NMR (DMSO, δ) 0,76-0,79 (m, 4H) 1,71-1,80 (m, 1H) 2,19 (s, 3H) 2,32-2,41 (m, 4H) 3,09 (s, 3H) 3,46-3,54 (m, 6H) 4,44 (s, 2H) 7,22-7,31 (m, 3H) 7,46-7,55 (m, 4H) 7,76 (d, 2H) 8,02 (d, 2H) 10,19 (s, 1H) 10,29 (s, 1H)

Exemplo 56

{4-[4-(2-hidróxi-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Este material foi preparado como no exemplo 39, exceto que ácido hidróxi-acético (6,5 mg) foi usado. O composto do título foi obtido como um sólido incolor (31 mg)

¹H NMR (DMSO, δ) 0,74-0,81 (m, 4H) 1,72-1,82 (m, 1H) 2,20 (s, 3H) 2,31-2,42 (m, 4H) 3,39-3,51 (m, 6H) 4,07 (d, 2H) 4,35 (t, 1H) 7,21-7,36 (m, 3H) 7,47-7,57 (m, 4H) 7,78 (d, 2H) 8,02 (d, 2H) 10,22 (s, 1H) 10,31 (s, 1H)

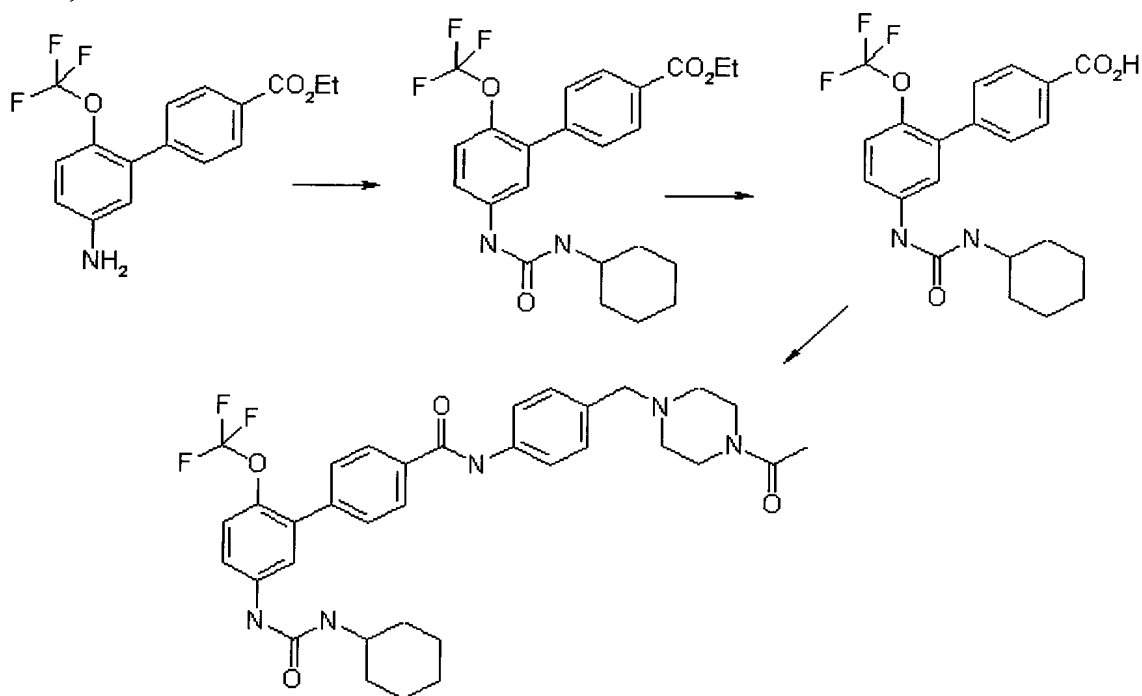
Exemplo 57

{4-[4-(2-acetilamino-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Este material foi preparado como no exemplo 39, exceto que

ácido acetilamino-acético (10 mg) foi usado. O composto do título foi obtido como um sólido não totalmente branco (36 mg)

^1H NMR (DMSO, δ) 0,77-0,82 (m, 4H) 1,74-1,80 (m, 1H) 1,87 (s, 3H) 2,21 (s, 3H) 2,32-2,41 (m, 4H) 3,40-3,50 (m, 6H) 3,92 (d, 2H) 7,23-7,32 (m, 3H) 7,47-7,56 (m, 4H) 7,77 (d, 2H) 7,94 (t, 1H) 8,03 (d, 2H) 10,20 (s, 1H) 10,30 (s, 1H)



Etil éster do ácido 5'-(3-ciclo-hexil-ureído)-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico

Uma mistura de etil éster do ácido 5'-amino-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico (250 mg) e isocianato-ciclo-hexano (0,29 ml) em DMF seco (2 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. A mistura foi então evaporada e o resíduo purificado em gel de sílica. Eluição de gradiente de 0-30% DCM:EtOH:amônia; 20:8:1 em DCM durante 30 min forneceu o composto do título como um sólido branco (411 mg).

Ácido 5'-(3-ciclo-hexil-ureído)-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico

O material descrito acima foi agitado em etanol (30 ml) e 2M hidróxido de sódio (15 ml) em temperatura ambiente por 3h. O etanol foi então evaporado e o resíduo acidificado com 2M ácido clorídrico. O sólido

branco resultante foi coletado por filtragem e secado (340 mg).

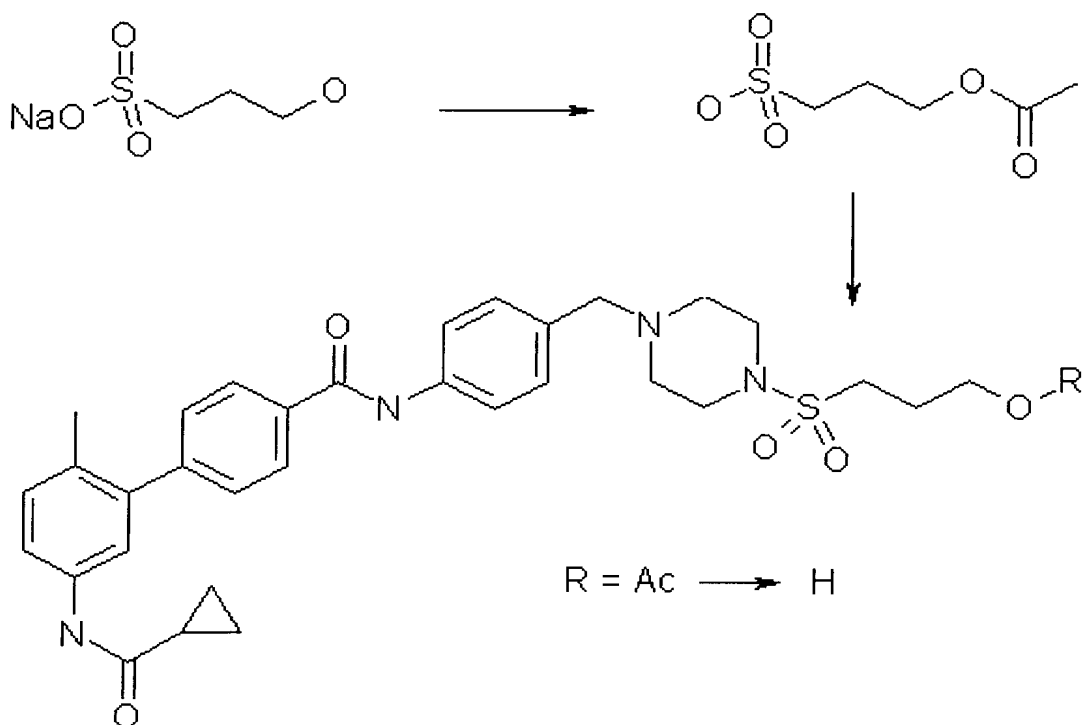
Exemplo 58

[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido 5'-(3-ciclo-hexil-ureído)-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico

5 Uma mistura de ácido 5'-(3-ciclo-hexil-ureído)-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-carboxílico (50 mg) 1-[4-(4-amino-benzil)-piperazin-1-il]-etanona (28 mg), HBTU (45 mg) e N-metil morfolina (0,03 ml) em DMF seco (1 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. Água (10 ml) foi então adicionada e o precipitado resultante coletado por filtragem
10 e secado. O resíduo foi então purificado em gel de sílica. Eluição de gradiente de 0-20% DCM:EtOH:amônia; 20:8:1 em DCM durante 30 min forneceu o composto do título como um sólido bronze (15 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 1,04-1,34 (m, 5H) 1,65-1,84 (m, 5H) 1,99 (s, 3H) 2,31-2,38 (m, 4H) 3,43-3,45 (m, 4H) 3,48 (s, 2H) 6,21-6,24 (d, 1H) 7,29-7,49 (m, 4H) 7,59-7,66 (m, 3H) 7,75-7,79 (d, 2H) 8,04-8,07 (d, 2H) 8,66 (s, 1H) 10,34 (s, 1H)

LCMS- ES+ = 639



3-sulfo-propil éster do ácido acético

O sal de ácido propano sulfônico comercialmente disponível (1 g) foi sonificado por 20 min em DMF (20 ml) para assegurar dissolução. Trietilamina (0,5 ml) foi adicionada à solução agitada sob N₂, seguido por cloreto de acetila (1,1 ml). A mistura resultante foi permitida agitar durante a noite sob N₂ antes de ser evaporada para fornecer uma lama laranja. DMF (5 ml) foi adicionado e a mistura então filtrada através de uma almofada de celite. A almofada foi lavada com DMF (2 x 10 ml) e o filtrado então evaporado para fornecer o composto do título como um óleo laranja, que foi usado no estágio seguinte sem mais purificação.

3-[4-(4-{[5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carbonil]-amino}-benzil)-piperazino-1-sulfonil]-propil éster do ácido acético

O material descrito anteriormente (200 mg) foi aquecido em cloreto de tionila (2 ml) a 50°C por 12 h. A solução laranja resultante foi evaporada à secura para propiciar um sólido amarelo. Este material foi dissolvido em DCM (3 ml) e adicionado em gotas a uma solução agitada e esfriada (0°C) de (4-piperazin-1-ilmetil-fenil)-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (300 mg) e trietilamina (0,11 ml) em DCM (5 ml). A reação foi permitida aquecer à temperatura ambiente e deixada agitar por 18 h, antes de ser extinta via a adição de água (5 ml). A camada orgânica foi separada, passada através de uma frita hidrofóbica e evaporada. O produto bruto foi purificado em gel de sílica. Eluição com 3:1 EtOAc/gasolina) forneceu o composto do título como um sólido marrom (69 mg).

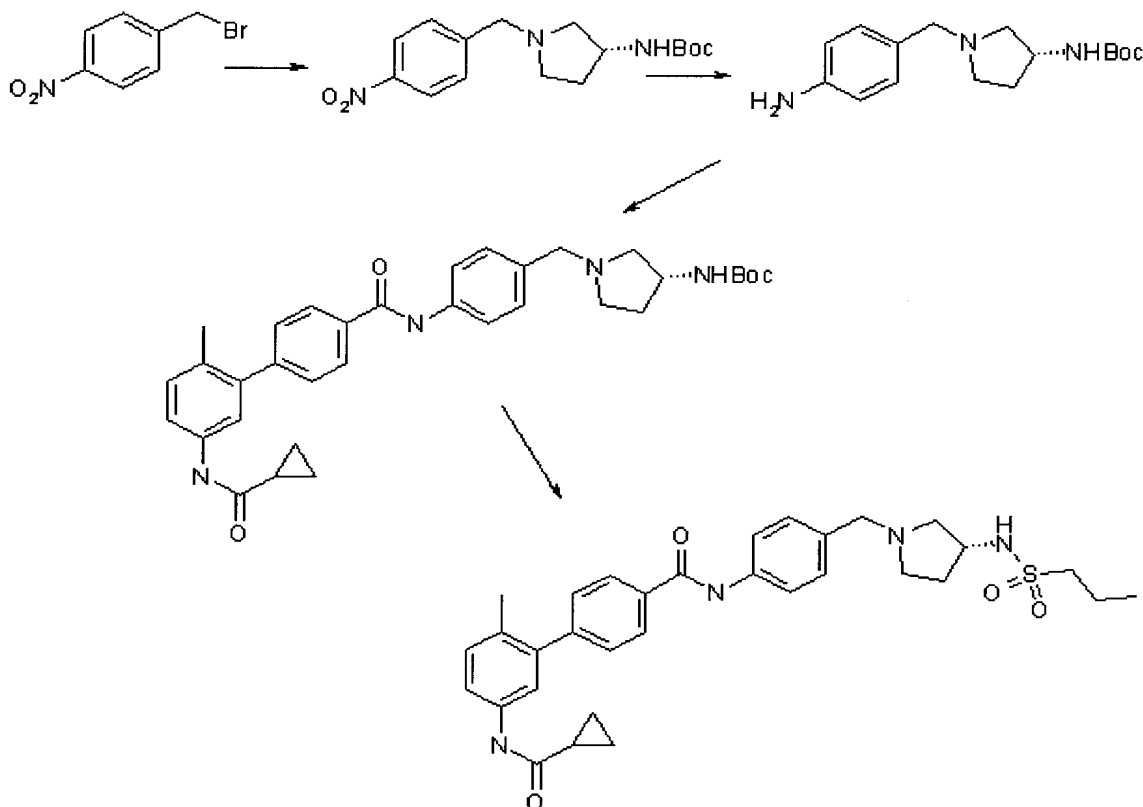
Exemplo 59

{4-[4-(3-hidróxi-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-amida do ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

3-[4-(4-{[5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carbonil]-amino}-benzil)-piperazino-1-sulfonil]-propil éster do ácido acético

(69 mg) e carbonato de potássio (32 mg) foram agitados por 1 h em metanol 1:1 aquoso (5 ml). A solução foi então acidificada a pH 3 via a adição de HCl (conc.). A mistura de reação foi dividida entre cloreto de amônio aq. e acetato de etila. Os extratos secados foram evaporados e o resíduo purificado por HPLC preparativa fornecendo o composto do título como um sólido incolor (17 mg).

¹H NMR (DMSO, δ) 0,69-0,98 (4H, m), 1,71-1,84 (1H, m), 1,89-2,03 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,46-2,62 (4H, m), 3,02-3,39 (6H, m), 3,57 (2H, s), 3,63-3,74 (2H, m), 7,25 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,51 (2H, d), 7,55-7,69 (2H, m), 7,88 (2H, d), 8,09 (2H, d), 9,45 (1H, s), 9,65 (1H, s).



terc-butil éster do ácido (S)-[1-(4-Nitro-benzil)-pirrolidin-3-il]-carbâmico

Uma mistura de 4-nitro-benzil brometo (391 mg), terc-butil éster do ácido pirrolidin-3-il-carbâmico (337 mg) e carbonato de potássio (993 mg) em DMF (15 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi então dividida entre água e DCM. A camada orgânica seca foi evaporada fornecendo um óleo amarelo que se cristalizou em repouso (579

mg).

terc-butil éster do ácido (S)-[1-(4-Amino-benzil)-pirrolidin-3-il]-carbâmico

5 Terc-butil éster do ácido (S)-[1-(4-Nitro-benzil)-pirrolidin-3-il]-carbâmico (200 mg) e platina (5% em carbono, 70 mg) foram agitados vigorosamente sob uma atmosfera de gás hidrogênio por 3 h. O catalisador foi removido por filtragem e o solvente evaporado. O resíduo foi então purificado em gel de sílica. Eluição com DCM:EtOH:amônia;100:8:1 forneceu o composto do título como um óleo amarelo pálido (67 mg)

10 **terc-butil éster do ácido (S)-[1-(4-{[5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carbonil]-amino}-benzil)-pirrolidin-3-il]-carbâmico**

Uma mistura de ácido 5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (68 mg), terc-butil éster do ácido (S)-[1-(4-Amino-benzil)-pirrolidin-3-il]-carbâmico (67 mg), HBTU (131 mg) e N-metilmorfolina (0,1 ml) em DMF seco (3 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi dividida entre água e DCM. Os extratos secos foram evaporados e o resíduo purificado em gel de sílica. Eluição com DCM:EtOH:amônia;200 a 50:8:1 forneceu o composto do título como uma goma amarelo pálido (104 mg)

20 **[4-(3-amino-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-amida do ácido (S)-5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico**

25 A amina Boc-protégida acima foi agitada em dioxano (4 ml) e HCl conc. (2 ml) por 3h. A mistura foi cuidadosamente basificada e então extraída com DCM. O solvente foi então evaporado fornecendo uma goma amarelo pálido (94 mg)

Exemplo 60

{4-[3-(propano-1-sulfonilamino)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenil}-amida do ácido (S)-5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Uma mistura de [4-(3-amino-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-amida

do ácido (S)-5'-(ciclopropanocarbonil-amino)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (43 mg) e N-metil morfolina (0,04 ml) em DMF seco (2 ml) foi tratada com propano-sulfonil cloreto (0,04 ml) e foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi então dividida entre DCM e água. A camada orgânica seca foi evaporada e o resíduo purificado em gel de sílica. Eluição com DCM:EtOH:amônia;200:8:1 forneceu o composto do título como um sólido amarelo pálido (9 mg).

Exemplos de Atividade

Atividade de Replicon HCV

10 Materiais

Linhagem de célula de replicon HCV

- o replicon 1b (Huh.7) descrito em Science 285, 110-113.
- o Huh-9B: a linhagem de célula de fígado com seqüência de codificação 1b genótipo HCV bicistrônico persistente: [I₃₈₉lucubineo_3-3'_ET] inclui proteína de fusão de fosfotransferase de luciferase pirilampo-ubiquitina-neomicina e seqüência de codificação de HCV não-estrutural acionado por EMCV-IRES (NS3 a NS5B) incluindo mutações adaptativas de cultura de célula E1202G, T1280I e K1846T (Lohmann *et al*, 2001).

Método

20 Este ensaio é estabelecido usando-se todos os 96 poços de placas de 96 poços de fundo chato. As placas são estabelecidas um dia antes da adição dos compostos. O ensaio então é realizado por 4 dias com desenvolvimento ELISA ocorrendo no 5o. dia.

Dia 1

25 Preparo das Placas de Ensaio

Monocamadas de Huh-9B crescendo exponencialmente são lavadas com PBS estéril para remover soro e tratadas com tripsina para separar as células do frasco.

As células são suspensas em meio de crescimento e contadas

usando-se um hemocitômetro. Placas de 96 poços em duplicata são semeadas com Huh-9B em uma densidade de 10^4 células/poço em um volume total de 100 μ l/poço de meio de crescimento sem antibióticos, como representado abaixo.

5 Uma das placas é uma placa de 96 poços branco opaco usada para determinação de IC50 com base no sinal de luciferase (referido como placa de replicon), a outra é uma placa de 96 poços transparente usada para uma determinação paralela de toxicidade de medicamento por tingimento de azul de metileno (referido como placa tox). Os poços G12 e H12 da placa tox
10 são deixados sem células para usar como leitura de fundo apenas de tampão.

As placas são então incubadas a 37°C em um ambiente de CO₂ de 5% por 24 h para obter-se uma monocamada de células 90% confluentes.

Dia 2

Adição de Composto e Diluições de Composto

15 Diluições duplas de cada composto são geradas em uma placa separada de fundo redondo com capacidade volumétrica elevada 96 de duas vezes sua concentração inicial no ensaio empregando meio de crescimento sem antibióticos.

20 Cinco compostos (C1 a C5) são testados em cada placa de ensaio como ilustrado abaixo, mais um composto de controle que é também incluído em cada placa.

Os compostos são testados através de uma série de dupla diluição de 8 pontos. A diluição inicial de cada composto a ser testado é de 25 μ M e 12,5 μ M para o composto de controle.

25 Os poços somente de DMSO (A1 e A2) a 1% fornecem o sinal correspondente a detecção máxima (100%) de luciferase. Experimentos anteriores de otimização mostraram sinal de luciferase desprezível de células não contendo replicon e poços de controle para nível de fundo (não específico) de detecção não são rotineiramente incluídos. O sinal dos poços

DMSO a 1% (sinal máximo) constitui a janela de ensaio.

Para cada diluição de composto da placa de diluição de 2x 96-poços, 100 µl são transferidos usando-se uma pipeta de multi canais sobre o replicon e poços espelho de placas tox que contêm 100 µl do meio, para
5 obter-se a desejada concentração final.

Dia 5

Estágio de detecção de luciferase na placa de replicon

O meio é retirado por pancadinhas dos poços para dentro de Virkon e as placas são lavadas uma vez em PBS quente e secadas suavemente
10 por pancadinhas.

Para cada poço 20 µl de tampão de lise são adicionados por pipeta de multi canais. Os lisados são estáveis neste ponto por diversas horas.

Tampão de ensaio de luciferase é colocado no luminômetro (Lmax, Molecular Devices). O injetor M é imprimado com 4x 300 µl de
15 tampão de ensaio de luciferase. A placa a ser analisada é colocada no luminômetro e 100 µl de tampão de ensaio de luciferase injetados automaticamente dentro de um poço, seguido por leitura de integração de 4 segundos. Após um retardo de um segundo, um segundo poço é injetado com
20 100 µl de tampão de ensaio de luciferase, seguido por 4 segundos de leitura de integração e assim em diante até todos os 96 poços serem analisados.

Uma vez a leitura esteja terminada, o sistema de injeção de luminômetro é lavado com água deionizada.

Os dados são adquiridos usando-se o pacote de software SOFTmax for Lmax Pro.

25 Determinação da toxicidade na placa tox:

O meio é retirado com pancadinhas dos poços para dentro de Virkon e as placas são secadas suavemente por pancadinhas. Em cada poço 100 µl de solução de 0,5 % de azul de metileno em 50% de metanol são adicionados a todos os poços, incluindo brancos (G12 e H12). As placas são

deixadas em RT por um mínimo de 1 h. As placas são então enxaguadas suavemente imergindo-se em uma caixa plásticas com água, secando-se suavemente por pancadinhas e deixadas abertas até estarem completamente secas. O corante é solubilizado adicionando-se 100 μ l de 1% de lauroilsarcosina em cada poço e agitando-se por 1 h a 37°C. As placas são lidas no espectrofotômetro SpectraMax em comprimento de onda de 620 nm, usando-se pacote de software SOFTmax Pro.

Resultados

Arquivos de dados SOFTmax são exportados como arquivos Excel ou de texto. Uma análise de regressão não-linear de quatro parâmetros padrão dos dados obtidos de cada composto é então usada para calcular a IC50.

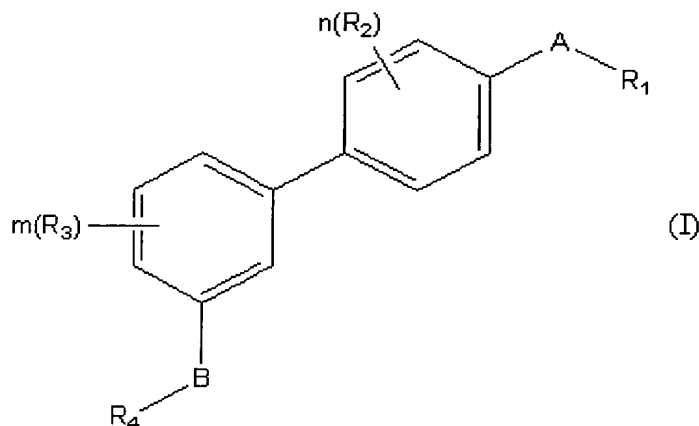
Na análise acima, todos os poços réplica têm significado. A % de controle é então calculada para cada ponto de concentração como uma percentagem dos poços de controle DMSO.

Exemplo	IC50/:M *>1:M, **<1:M	TD50/:M, *<25:M, **>25:M
1	**	*
2	**	*
3	**	*
4	**	*
5	*	**
6	*	**
7	**	*
8	**	**
9	**	*
10	**	**
11	**	*
12	**	**
13	**	*
14	**	**
15	**	*
16	**	*
17	**	**
18	**	**
19	**	**
20	**	*
21	**	**

22	*	**
23	**	**
24	**	*
25	**	**
26	**	**
27	**	**
28	**	**
29	**	**
30	**	**
31	**	*
32	**	**
33	**	*
34	*	*
35	**	*
36	**	*
37	*	**
38	**	*
39	*	**
40	*	**
41	*	**
42	**	**
43	*	**
44	**	**
45	**	**
46	**	**
47	**	**
48	**	**
49	**	*
50	**	**
51	**	*
52	**	*
53	*	**
54	**	*
55	*	**
56	**	*
57	*	**
58	**	**
59	**	

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto que é um derivado de bifenila ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de fórmula (I), caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para uso no tratamento ou alívio do HCV.



em que:

R_1 é um componente $-A_1-L_1-A_1'$, $-A_1-L_1-A_1'-A_1''$ OR $-A_1-L_1-A_1'-Y_1-A_1''$;

10 - A e B são os mesmos ou diferentes e cada um representa uma ligação direta ou um componente $-CO-NR'$, $-NR'-CO-$, $-NR'-CO-NR''$, $-NR'-S(O)_2-$, $-S(O)_2-NR'$ OR $-NR'$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e cada um representa hidrogênio ou C_1-C_4 alquila;

15 - R_2 e R_3 são os mesmos ou diferentes e cada um representa C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, halogênio, hidróxi, tio, $-NR'R''$, $-SO_2-R'''$, $-NR'-COR'''$ ou $-CO_2R'''$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C_1-C_4 alquila e R''' representa C_1-C_4 alquila;

20 - n e m são os mesmos ou diferentes e cada um representa 0, 1 ou 2;

- R_4 é uma C_1-C_6 alquila ou grupo C_1-C_6 haloalquila ou um componente $-A_4$, $-A_4-A_4'$, $-L_4-A_4$, $-A_4-L_4-A_4'$, $-A_4-Het_4-L_4-Het_4'-L_4'$ ou $-L_4-Het_4-L_4'$,

- cada A_1 , A_4 , A_1' , A_1'' e A_4' são os mesmos ou diferentes e representam uma fenila, heteroarila de 5 a 10 membros, heterociclila de 5 a 10 membros ou componente C_3 - C_6 carbociclila;

5 - cada L_1 e L_4 é o mesmo ou diferente e representa um grupo C_1 - C_4 alquilenos ou um C_1 - C_4 hidroxialquilenos;

- Y_1 representa $-\text{CO}-\text{NR}'$ -, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})$ -, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{NR}'$ -, $-\text{NR}'-\text{CO}$ -, $-\text{CO}$ -, $-\text{O}-\text{CO}$ - ou $-\text{CO}-\text{O}$ -, em que R' é hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila;

- L_4' representa hidrogênio ou um grupo C_1 - C_4 alquila;

10 - Het_4 e Het_4' são os mesmos ou diferentes e representam -O-, -S- ou $-\text{NR}'$ -, em que R' é hidrogênio ou um grupo C_1 - C_4 alquila;

os componentes fenila, heteroarila, heterociclila e carbociclila de R_1 e R_4 sendo insubstituídos ou substituídos por (a) um único substituinte não substituído selecionado de $-\text{CO}_2R'$, $-\text{SO}_2\text{NR}''R''$, $-\text{S}(\text{O})_2-R'$, $-\text{CONR}''R''$, -COR''', $-\text{CO}-\text{CO}-\text{OR}'''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{OR}''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{NR}''R''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{NR}''-\text{CO}-R'''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{CO}-\text{NR}''R''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{SO}_2-R'''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{OR}''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{NR}''R''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{NR}''-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{OR}''$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{NR}''-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{NR}''R''$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{OR}''$, $-\text{NR}''-\text{SO}_2-R'''$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{CO}_2-R'''$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{CO}-\text{NR}''R''$ e $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})-\text{SO}_2-R'$ e/ou (b) 1, 2 ou 3 substituintes não substituídos selecionados de halogênio, C_1 - C_4 alquila, C_1 - C_4 alcóxi, C_1 - C_4 haloalquila, C_1 - C_4 haloalcóxi, C_1 - C_4 hidroxialquila, hidróxi, ciano, nitro e $-\text{NR}''R''$, em que cada R' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio, C_1 - C_4 alquila ou C_1 - C_4 haloalquila, cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila e cada R''' é o mesmo ou diferente e representa C_1 - C_4 alquila,

desde que:

(a) R_1 seja $-A_1-L_1-A_1'-A_1''$ ou $-A_1-L_1-A_1'-Y_1-A_1''$; ou

(b) R_1 seja $-A_1-L_1-A_1'$ e A_1' seja substituído por um substituinte $-CO_2R'$, $-SO_2NR''R''$, $-SO_2-R'$, $-CONR''R''$, $-COR'''$, $-CO-CO-OR'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-OR''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-NR''R''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-NR''-CO-R'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-CO-NR''R''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-SO_2-R'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-O-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-OR''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-O-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-NR''R''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-NR''-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-OR''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-NR''-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-NR''R''$, $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-OR''$, $-NR''-SO_2-R'''$, $-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-CO-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-CO_2-R'''$, $-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-CO-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-CO-NR''R''$ ou $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-SO_2-R'$, em que cada R' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio, C_1-C_4 alquila ou C_1-C_4 haloalquila, cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C_1-C_4 alquila e cada R''' é o mesmo ou diferente e representa C_1-C_4 alquila; ou

(c) n seja 1 e R_2 é C_1-C_4 alquiltio, hidróxi, tio, $-NR'R''$, $-SO_2-R'''$, $-NR'-COR'''$ ou $-CO_2R'''$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C_1-C_4 alquila e R''' representa C_1-C_4 alquila; ou

(e) m seja 1 e R_3 é C_1-C_4 alquiltio, hidróxi, tio, $-NR'R''$, $-SO_2-R'''$, $-NR'-COR'''$ ou $-CO_2R'''$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C_1-C_4 alquila e R''' representa C_1-C_4 alquila; ou

(e) R_4 seja $-A_4-Het_4-L_4-Het_4'-L_4'$.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de os componentes fenila, heteroarila, heterociclils é carbociclila de R_1 e R_4 serem não substituídos ou substituídos por (a) um único substituinte não substituído selecionado de $-CO_2R'$, $-S(O)_2-R'$, $-CONR''R''$, $-COR'''$, $-CO-CO-OR'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-OR''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-NR''R''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-NR''-CO-R'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-SO_2-R'''$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-O-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-OR''$, $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-OR''$, $-NR''-SO_2-R'''$, $-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-CO-(C_1-C_4 \text{ alquileno})-CO_2-R'''$, e $-SO_2-(C_1-C_4$

alquilenos)-SO₂-R' e/ou (b) 1, 2 ou 3 substituintes não substituídos selecionados de substituintes halogênio, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalquil é C₁-C₄ haloalcóxi substituintes, em que cada R' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio, C₁-C₄ alquila ou C₁-C₄ haloalquila, cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C₁-C₄ alquil é cada R''' é o mesmo ou diferente e representa C₁-C₄ alquila.

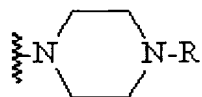
3. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de os componentes fenila, heteroarila, heterociclila e carbociclila de R₁ e R₄ serem não substituídos ou substituídos por (a) um único substituinte não substituído selecionado de -S(O)₂(C₁-C₄ alquila), -S(O)₂-(C₁-C₄ haloalquila), -CO-NHR''', -COR''', -CO-CO-OR''', -CO-(C₁-C₂ alquilenos)-OR'', -CO-(C₁-C₂ alquilenos)-NR''R'', -CO-(C₁-C₂ alquilenos)-NH-CO-R''', -CO-(C₁-C₂ alquilenos)-SO₂-R''', -CO-(C₁-C₂ alquilenos)-O-(C₁-C₂ alquilenos)-OR'', -SO₂-(C₁-C₄ alquilenos)-OH, -NH-SO₂-R''', -(C₁-C₂ alquilenos)-CO-(C₁-C₂ alquilenos)-CO₂-R''', e -SO₂-(C₁-C₂ alquilenos)-SO₂-R'''' e/ou (b) 1 ou 2 substituintes não substituídos selecionados de substituintes halogênio, C₁-C₄ alquil é C₁-C₄ haloalquila substituintes, em que cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e cada R'''' é o mesmo ou diferente e representa C₁-C₄ alquila.

4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de A₁ ser um grupo fenila.

5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de A₁ ser não substituído.

6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de o componente A₁' representar um grupo heteroarila de 5 a 6 membros ou grupo heterociclila de 5 a 6 membros.

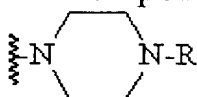
7. Uso de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de A₁' representar um grupo S,S-dioxotiomorfolina não substituído ou um componente



em que R representa $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquila})$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquila})$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ haloalquila})$ ou $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alquileno})-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquila})$.

8. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de R representar $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquila})$.

5 9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de o composto de fórmula (I) não ser um composto em que R_1 é $-\text{fenil}-\text{CH}_2-\text{A}_1'$ e A_1' ser um componente



em que R é $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquila})$.

10 10. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de A_1'' ser um grupo C_3-C_6 cicloalquila.

11. Uso de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de A_1'' ser não substituído.

15 12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de cada componente A_4 ser o mesmo ou diferente e ser fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, hetrociclila de 5 a 6 membros ou C_3-C_6 cicloalquila.

13. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de cada componente A_4 ser não substituído ou substituído por um grupo C_{1-2} alquila.

20 14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de cada componente A_4' ser o mesmo ou diferente e representar um grupo fenila, heteroarila de 5 a 6 membros ou heterociclila de 5 a 6 membros.

25 15. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de cada componente A_4' ser não substituído ou substituído por um grupo C_1-C_2 alquila.

16. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de L_1 e L_4 serem os mesmos ou diferentes e representarem um grupo C1-C4 alquilenos.

5 17. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de Y_1 representar $-\text{CO}-\text{NR}'-$ ou $-\text{NR}'-\text{CO}-$, em que R' é hidrogênio ou C₁-C₄ alquila.

10 18. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de cada Het_4 e Het_4' serem os mesmos ou diferentes e representarem $-\text{O}-$ ou $-\text{NR}'-$, em que R' é hidrogênio ou C₁-C₂ alquila.

19. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de R_1 ser $-\text{A}_1-\text{L}_1-\text{A}_1'$, em que A_1 , L_1 e A_1' são como definidos em qualquer uma das reivindicações precedentes.

15 20. Uso de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de R_1 ser um componente $-\text{fenil}-\text{CH}_2-\text{A}_1'$ em que A_1' é como definido em qualquer uma das reivindicações precedentes.

20 21. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de A e B serem os mesmos ou diferentes e cada um representar $-\text{NR}'-\text{CO}-\text{NR}''-$, $-\text{CO}-\text{NR}'-$ ou $-\text{NR}'-\text{CO}-$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e cada um representa hidrogênio ou C₁-C₄ alquila.

22. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de n ser 0 ou 1 e/ou m ser 1.

25 23. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de cada R_2 ser o mesmo ou diferente e representar $-\text{SO}_2\text{R}'''$, $-\text{CO}_2\text{R}'''$, hidróxi ou tio, em que R''' é C₁-C₄ alquila.

24. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de cada R_3 ser o mesmo ou diferente e representar C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi, halogênio, C₁-C₂ haloalquila, C₁-C₂

haloalcóxi ou $-NR'R''$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C_1-C_4 alquila.

25. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de R_4 ser um componente $-A_4$, $-A_4-A_4'$, $-A_4-L_4-A_4'$, $-A_4-Het_4-L_4-Het_4'-L_4'$ ou $-L_4-Het_4-L_4'$.

27. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de:

(a) R_1 ser $-A_1-L_1-A_1'-A_1''$ ou $-A_1-L_1-A_1'-Y_1-A_1''$; ou

(b) R_1 ser $-A_1-L_1-A'$ e A_1' ser substituído por um substituinte -
 10 $CO_2-(C_1-C_4$ haloalquila), $-SO_2-(C_1-C_4$ haloalquila), $-COR'''$, $-SO_2-(C_1-C_4$
 alquilenos)- $SO_2-(C_1-C_4$ haloalquila), $-SO_2-(C_1-C_4$ alquilenos)- SO_2-R''' , $CO-CO-$
 OR''' , $-CO-(C_1-C_4$ alquilenos)- OR''' , $-CO-(C_1-C_4$ alquilenos)- $NR''R''$, $-CO-(C_1-$
 C_4 alquilenos)- $NR''-CO-R'''$, $-CO-(C_1-C_4$ alquilenos)- $CO-NR''R''$, $-CO-(C_1-C_4$
 15 $alquilenos)-SO_2-R'''$, $-CO-(C_1-C_4$ alquilenos)- $O-(C_1-C_4$ alquilenos)- OR''' , $-CO-$
 $(C_1-C_4$ alquilenos)- $O-(C_1-C_4$ alquilenos)- $NR''R''$, $-CO-(C_1-C_4$ alquilenos)- $NR''-$
 $(C_1-C_4$ alquilenos)- OR''' , $-CO-(C_1-C_4$ alquilenos)- $NR''-(C_1-C_4$ alquilenos)-
 $NR''R''$, $-SO_2-(C_1-C_4$ alquilenos)- OR''' , $-(C_1-C_4$ alquilenos)- $CO-(C_1-C_4$
 alquilenos)- CO_2-R''' , $-(C_1-C_4$ alquilenos)- $CO-(C_1-C_4$ alquilenos)- $CO-NR''R''$, em
 20 que cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C_1-C_4 alquila
 e R''' é um grupo C_1-C_4 alquila; ou

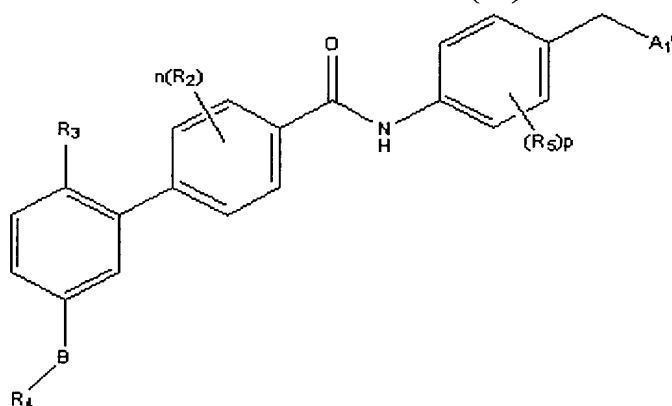
(c) n ser 1 e R_2 ser c_1-C_4 alquiltio, hidróxi, tio, $-NR'R''$, $-SO_2-$
 R''' , $-NR'-COR'''$ ou $-CO_2R'''$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e
 representam hidrogênio ou C_1-C_4 alquila e R''' representa C_1-C_4 alquila; ou

(d) m ser 1 e R_3 ser c_1-C_4 alquiltio, hidróxi, tio, $-NR'R''$, $-SO_2-$
 25 R''' , $-NR'-COR'''$ ou $-CO_2R'''$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e
 representam hidrogênio ou C_1-C_4 alquila e R''' representa C_1-C_4 alquila; ou

(e) R_4 ser $-A_4-Het_4-L_4-Het_4'-L_4'$.

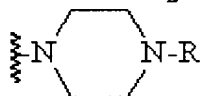
28. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de o derivado de bifenila de fórmula (I)

ser um derivado de bifenila de fórmula (Ia)



em que:

- A_1' é um grupo S,S-dioxotiomorfolina não substituído, um grupo pirrolidinila substituído por $-NH-SO_2-R'''$ ou um componente



5 em que R representa $-S(O)_2-(C_1-C_4$ alquila), $-S(O)_2-(C_1-C_4$ haloalquila), $-CONHR'''$, $-COR'''$, $-CO-CO-OR'''$, $-CO-(C_1-C_2$ alquilenos)- OR''' , $-CO-(C_1-C_2$ alquilenos)- $NR''R''$, $-CO-(C_1-C_2$ alquilenos)- $NH-CO-R'''$, $-CO-(C_1-C_2$ alquilenos)- SO_2-R''' , $-CO-(C_1-C_2$ alquilenos)- $O-(C_1-C_2$ alquilenos)- OR''' , $-NH-SO_2-R'''$, $-SO_2-(C_1-C_4)$ alquilenos)- OH , $-(C_1-C_2$ alquilenos)- $CO-(C_1-C_2$ alquilenos)- CO_2-R''' e $-SO_2(C_1-C_2$ alquilenos)- SO_2-R''' , em que cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C_1-C_4 alquila e cada R''' é o mesmo ou diferente e representar C_1-C_4 alquila;

- n é 0 ou 1;

- R_2 representa hidróxi, $-N(R''')_2$, $-NH-CO-R'''$ ou $-SO_2-R'''$,

15 em que R''' representa C_1-C_4 alquila;

- R_3 representa C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 alcóxi, halogênio, C_1-C_2 haloalcóxi, C_1-C_2 haloalquila ou $-NR'R''$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e cada um representa C_1-C_2 alquila;

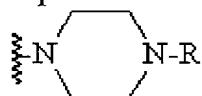
- B representa $-NH-CO-NH-$, $-CO-NH-$ ou $-NH-CO-$;

20 - R_4 representa $-A_4$, $-A_4-A_4'$, $-L_4-A_4$, $-A_4-L_4-A_4'$, $-A_4-Het_4-L_4-Het_4'-L_4'$ ou $-L_4-Het_4-L_4'$;

- R_5 é C_1 - C_2 alcóxi, C_1 - C_2 haloalquila ou halogênio;
- p é 0 ou 1;
- cada A_4 é grupo fenila, heteroarila de 5 a 6 membros ou C_3 - C_6 cicloalquila (preferivelmente um grupo fenila, piperidinila, piridila, piperazinila, pirrolidinila, ciclopropila ou ciclo-hexila) que é não substituído ou substituído por um grupo C_1 - C_2 alquila;
- cada componente A_4' é um grupo fenila, heteroarila de 5 a 6 membros ou heterociclila de 5 a 6 membros (preferivelmente um grupo morfolinila, fenila, 2,6-dioxopiperidinila ou triazolila) que é não substituído ou substituído por um grupo C_1 - C_2 alquila;
- L_4 é um grupo C_1 - C_2 alquilenos;
- cada Het_4 e Het_4' são os mesmos ou diferentes e representa -O- ou -NR'-, em que R' representa hidrogênio ou C_1 - C_2 alquila; e
- L_4' é um grupo C_1 - C_2 alquila.

15 28. Uso de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de:

(a) A_1' ser um componente



em que R é -SO₂-(C₁-C₄ haloalquila), -CO-R''', -CO-CO-OR''', -CO-(C₁-C₂ alquilenos)-OR'', -CO-(C₁-C₂ alquilenos)-NR''R'', -CO-(C₁-C₂ alquilenos)-NH-CO-R''', -CO-(C₁-C₂ alquilenos)-SO₂-R''', -CO-(C₁-C₂ alquilenos)-O-(C₁-C₂ alquilenos)-OR'', -SO₂-(C₁-C₄ alquilenos)-OH, -(C₁-C₂ alquilenos)-CO-(C₁-C₂ alquilenos)-CO₂-R''' ou -SO₂-(C₁-C₂ alquilenos)-SO₂-R''', em que cada R'' é o mesmo ou diferente e representa hidrogênio ou C₁-C₄ alquila e cada R''' é o mesmo ou diferente e representa C₁-C₄ alquila;

25 (b) n ser 1; ou

(c) R₃ ser -NR'R'', em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e cada um representa C₁-C₂ alquila; ou

(d) R₄ representar -A₄-Het₄-L₄-Het₄'-L₄'.

29. Derivado de bifenila ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento do corpo humano ou animal.

5 30. Derivado de bifenila de fórmula (I), caracterizado pelo fato de ser como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

10 31. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um derivado de bifenila ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um diluente ou carreador farmacêuticamente aceitável de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 28.

32. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de compreender ainda interferon e/ou ribavirina.

33. Produto, caracterizado pelo fato de conter:

15 (a) derivado de bifenila ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 28:

(b) interferon e/ou ribavirina; e

(c) um carreador ou diluente farmacêuticamente aceitável;

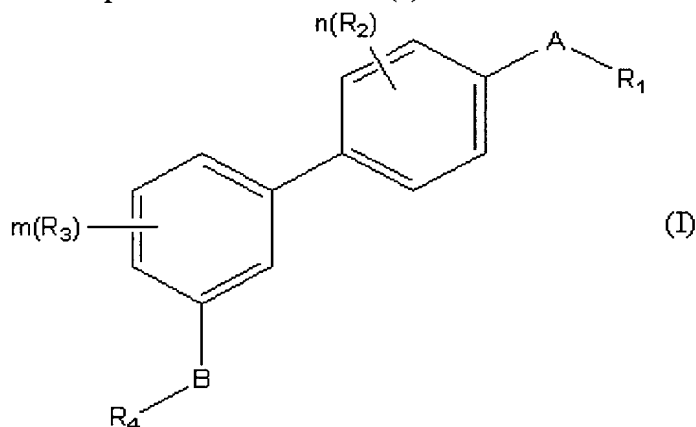
20 para uso separado ou sequencial separado no tratamento do corpo humano ou animal.

25 34. Método para melhorar uma infecção por hepatite C em um paciente, caracterizado pelo fato de compreender administrar a dito paciente uma quantidade eficaz de um derivado de bifenila de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 28 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

RESUMO

“USO DE UM COMPOSTO, DERIVADO DE BIFENILA OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PRODUTO, E, MÉTODO PARA MELHORAR UMA INFECÇÃO POR HEPATITE C EM UM PACIENTE”

Os compostos de fórmula (I)



são constatados serem ativos contra HCV, em que R_1 é um componente $-A_1-L_1-A_1'$, $-A_1-L_1-A_1'-A_1''$ ou $-A_1-L_1-A_1'-Y_1-A_1'''$; A e B são os mesmos ou diferentes e cada um representa uma ligação direta ou um componente $-CO-NR'$, $-NR'-CO-$, $-NR'-CO-NR''$, $-NR'-S(O)_2-$, $-S(O)_2-NR'$ ou $-NR'$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e cada um representa hidrogênio ou C_1-C_4 alquila; R_2 e R_3 são os mesmos ou diferentes e cada um representa C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, halogênio, hidróxi, tio, $-NR'R''$, $-SO_2-R'''$, $-NR'-COR'''$ ou $-CO_2R'''$, em que R' e R'' são os mesmos ou diferentes e representam hidrogênio ou C_1-C_4 alquila e R''' representa C_1-C_4 alquila; n e m são os mesmos ou diferentes e cada um representa 0, 1 ou 2; R_4 é um grupo C_1-C_6 alquila ou C_1-C_6 haloalquila ou um componente $-A_4$, $-A_4-A_4'$, $-L_4-A_4$, $-A_4-L_4-A_4'$, $-A_4-Het_4-L_4-Het_4'-L_4'$ ou $-L_4-Het_4-L_4'$, cada A_1 , A_4 , A_1' , A_1'' e A_4' são os mesmos ou diferentes e representam uma fenila, heteroarila de 5 a 10 membros, heterociclila de 5 a 10 membros ou componente C_3-C_6 carbociclila; cada L_1 e L_4 é o mesmo ou diferente e

representa um grupo C₁-C₄ alquilenos ou um grupo C₁-C₄ hidroxialquilenos; Y₁ representa -CO-NR', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-, -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-NR', -NR'-CO-, -CO-, -O-CO- ou -CO-O-, em que R' é hidrogênio ou C₁-C₄ alquila; L₄' representa hidrogênio ou um grupo C₁-C₄ alquila; Het₄ e Het₄' são os mesmos ou diferentes e representam -O-, -S- ou -NR', em que R' é hidrogênio ou um grupo C₁-C₄ alquila; os componentes fenila, heteroarila, heterociclila e carbociclila de R₁ e R₄ sendo insubstituídos ou substituídos por (a) um único substituinte não substituído selecionado de -CO₂R', -SO₂NR''R'', -S(O)₂-R', -CONR''R'', -COR''', -CO-CO-OR''', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-OR'', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''R'', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''-CO-R''', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-CO-NR''R'', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-SO₂-R''', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-O-(C₁-C₄ alquilenos)-OR'', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-O-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''R'', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''-(C₁-C₄ alquilenos)-OR'', -CO-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''-(C₁-C₄ alquilenos)-NR''R'', -SO₂-(C₁-C₄ alquilenos)-OR'', -NR''-SO₂-R''', -(C₁-C₄ alquilenos)-CO-(C₁-C₄ alquilenos)-CO₂-R'''.