

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

(21) **PI 0714407-5 A2**

(22) Data de Depósito: 10/07/2007  
(43) Data da Publicação: 05/03/2013  
(RPI 2200)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 249/08  
C07D 401/04  
C07D 403/04  
C07D 405/04  
C07D 405/12  
C07D 413/04  
A61K 31/41  
A61P 29/00

(54) **Título:** COMPOSTO TRIAZOLIL FENIL BENZENO-SULFONAMIDA, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO O MESMO, USOS DO MESMO, MÉTODOS DE MODULAÇÃO DE FUNÇÃO DE CCR2 E CCR9

(30) **Prioridade Unionista:** 14/07/2006 US 60/831,042, 22/06/2007 US 60/945,839

(73) **Titular(es):** Chemocentryx, Inc.

(72) **Inventor(es):** Aaron Novack, Andrew M.K. Pennell, Anita Melikian, Cheng Hu, Edward J. Sullivan, Solomon Ungashe, Sreenivas Punna, Trevor T. Charvat, William D. Thomas, Xuefei Tan, Yibin Zeng

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007015808 de 10/07/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/010934de 24/01/2008

(57) **Resumo:** COMPOSTO TRIAZOLIL FENIL BENZENOSULFONAMIDA, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO O MESMO, USOS DO MESMO, E MÉTODOS DE MODULAÇÃO DE FUNÇÃO DE CCR2 E CCR9. A presente invenção refere-se a compostos que atuam como antagonistas potentes do receptor CCR2 ou CCR9. Experimentação animal demonstra que esses compostos são úteis para o tratamento de inflamação, uma doença característica de CCR2 e CCR9. Os compostos são, em geral, derivados de aril sulfonamida e são úteis em composições farmacêuticas, métodos para o tratamento de doenças CCR2-mediadas, doenças CCR9-mediadas, como controles em ensaios para a identificação de antagonistas de CCR2 e como controles em ensaios para a identificação de antagonistas de CCR9.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTO TRIAZOLIL FENIL BENZENO-SULFONAMIDA, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO O MESMO, USOS DO MESMO, E MÉTODOS DE MODULAÇÃO DE FUNÇÃO DE CCR2 E CCR9**".

5 PEDIDOS RELACIONADOS

O presente pedido reivindica prioridade ao pedido provisório U.S. Nº de Série 60/831.042, depositado em 14 de Julho de 2006. A descrição desse pedido de prioridade é incorporada aqui em sua totalidade.

PESQUISA OU DESENVOLVIMENTO FEDERALMENTE CUSTEADO

10 A presente invenção descrita aqui foi sustentada, pelo menos em parte, pelo NIH (U19-AI056690-01). O governo pode ter determinados direitos na invenção.

ANTECEDENTES

15 A presente invenção proporciona compostos, composições farmacêuticas contendo um ou mais desses compostos ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, os quais são eficazes na inibição da ligação ou função de várias quimiocinas a receptores de quimiocina. Como antagonistas ou moduladores de receptores de quimiocinas, os compostos e composições têm utilidade no tratamento de vários distúrbios, condições e doenças imunes.

20 Quimiocinas, também conhecidas como citocinas quimiotáticas, são um grupo de proteínas de pequeno peso molecular que são liberadas por uma ampla variedade de células e têm uma variedade de atividades biológicas. Quimiocinas atraem vários tipos de células do sistema imune, tais como macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos e neutrófilos e fazem com que as mesmas migrem  
25 do sangue para vários tecidos linfóides e não linfóides. Elas medeiam a infiltração de células inflamatórias nos locais de inflamação e são responsáveis pelo início e perpetuação de muitas doenças inflamatórias (revisto em Schall, *Cytokine*, 3: 165-183 (1991), Schall e outros, *Curr. Opin. Immunol.*, 6: 865-873 (1994)).

30 Além de estimular a quimiotaxia, as quimiocinas podem induzir a outras alterações em células responsivas, incluindo alterações no formato da célula, exocitose de grânulo, super-regulação de integrina, formação de lipídios bioativos (por exemplo, leucotrienos), "burst" respiratório associado à ativação de leucócitos, proliferação celular, resistência à indução de apoptose

e angio-gênese. Assim, quimiocinas são gatilhos precoces da resposta inflamatória, causando a liberação de mediador inflamatório, quimiotaxia e extravasamento para locais de infecção ou inflamação. Eles também são estimuladores de uma multiplicidade de processos celulares que trazem importantes funções fisiológicas, bem como consequências patológicas.

Quimiocinas exercem seus efeitos através de ativação de receptores de quimiocina expressas por células responsivas. Receptores de quimiocina são uma classe de receptores proteína G-acoplados, também conhecidos como receptores sete-transmembrana, encontrados sobre a superfície de uma ampla variedade de tipos de células, tais como leucócitos, células endoteliais, células do músculo liso e células tumorígenas.

Quimiocinas e receptores de quimiocinas são expressos por células renais intrínsecas e células infiltrantes durante inflamação renal (Segeer e outros, *J. Am. Soc. Nephrol*, 11: 152-76 (2000); Morii e outros, *J. Diabetes Complications*, 17: 11-5 (2003); Lloyd e outros, *J. Exp. Med.*, 185: 1371-80 (1997); Gonzalez-Cuadrado e outros, *Clin. Exp. Immunol.*, 106: 518-22 (1996); Eddy & Giachelli, *Kidney Int.*, 47: 1546-57 (1995); Diamond e outros, *Am. J. Physiol.*, 266: F926-33 (1994)). Em seres humanos, CCR2 e o ligante MCP-1 estão dentre as proteínas expressas em fibrose renal e estão correlacionadas à extensão de infiltração de macrófago no interstício (Yang e outros, *Zhonghua YiXueZa Zhi*, 81: 73-7 (2001); Stephan e outros, *J. Urol.*, 167: 1497-502 (2002); Amann e outros, *Diabetes Care*, 26: 2421-5 (2003); Dai e outros, *Chin. Med. J. (Engl)*, 114: 864-8 (2001)). Em modelos animais de fibrose renal, bloqueio de CCR2 ou MCP-1 leva a uma redução acentuada na gravidade de inflamação renal (Kitagawa e outros, *Am. J. Pathol.*, 165: 237-46 (2004); Wada e outros, *Am. J. Pathol.*, 165: 237-46 (2004); Shimizu e outros, *J. Am. Soc. Nephrol*, 14: 1496-505 (2003)).

Artrite reumatóide é uma doença crônica das articulações caracterizadas por inflamação sinovial que leva à destruição da cartilagem e osso. Embora as causas subjacentes da doença sejam, desconhecidas, acredita-se que macrófagos e células T do tipo Th-1 exercem um papel-chave no início e perpetuação do processo inflamatório crônico (Vervoordeldonk e ou-

tros, *Curr. Rheumatol. Rep.*, 4: 208-17 (2002)).

MCP-1 está dentre as várias quimiocinas, incluindo MIP-1a e IL-8, identificadas no sinóvio reumatóide (Villiger e outros, *J. Immunol.*, 149: 722-7 (1992); Scaife e outros, *Rheumatology (Oxford)*, 43: 1346-52 (2004); Shadidi e outros, *Scand. J. Immunol.*, 57: 192-8 (2003); Tailor e outros, *Arthritis Rheum.*, 43: 38-47 (2000); Tucci e outros, *Biomed. Sci. Instrum.*, 34: 169-74 (1997)). Os receptores de quimiocina CCR1, CCR2, CCR3 e CCR5 estão super-regulados nas articulações de camundongos artríticos (Plater-Zyberk e outros, *Immunol. Lett.*, 57: 117-20 (1997)). Bloqueio de atividade de MCP-1 usando um antagonista de CCR2 ou um anticorpo contra MCP-1 foi mostrado se eficaz na redução de inflamação articular em modelos experimentais de artrite reumatóide Gong e outros, *J. Exp. Med.*, 186: 131-7 (1997); Ogata e outros, *J. Pathol.*, 182: 106-14 (1997)).

Infiltração de macrófagos de receptor de quimiocina-mediada nos tecidos adiposos também pode contribuir para as complicações que surgem de obesidade, uma condição resultante de armazenamento excessivo de gordura no corpo. A obesidade predispõe os indivíduos afetados a muitos distúrbios, tais como diabetes não dependente de insulina, hipertensão, derrame e doença da artéria coronária. Em obesidade, os tecidos adiposos têm funções metabólica e endócrina alteradas que levam a uma liberação aumentada de ácidos graxos, hormônios e moléculas pró-inflamatórias. Acredita-se que os macrófagos em tecido adiposo sejam uma fonte-chave de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF-alfa, iNOS e IL-6 (Weisberg e outros, *J. Clin. Invest.*, 112: 1796-808 (2003)). Recrutamento de macrófagos ao tecido adiposo é provavelmente mediado por MCP-1 produzida por adipócitos (Christiansen T e outros, *Int. J. Obes. (Lond)*. Jan. de 2005; 29(1): 146-50; Sartipy e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 100: 7265-70 (2003)).

MCP-1 elevada pode induzir à diferenciação de adipócitos e resistência à insulina e contribuir para patologias associadas à hiperinsulinemia e obesidade. MCP-1 é superexpressa no plasma em camundongos obesos comparado com controles magros e tecido adiposo branco é uma fonte principal. Também foi mostrado que a MCP-1 acelera a cicatrização de feridas

mento e tem efeito angiogênico direto sobre células epiteliais e pode exercer um papel direto no remodelamento de tecido adiposo em obesidade (Sartipy P, Loskutoff DJ., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 100: 7265 (2003)).

Os níveis de MCP-1 no plasma estão substancialmente aumentados em camundongos Obesos Dieta-Induzidos (DIO) e uma forte correlação entre os níveis de MCP-1 no plasma e peso corporal foi identificada. Além disso, elevação de MCP-1 induzida por dieta com alto teor de gordura causa alterações na população de monócitos CD11b positivos em camundongos DIO (Takahashi K e outros, *J. Biol. Chem.*, 46654 (2003)).

Além disso, acredita-se que inflamação crônica em gordura exerça um papel crucial no desenvolvimento de resistência à insulina relacionada à obesidade (Xu H e outros, *J Clin Invest.* Dez. de 2003; 112(12): 1821-30). Foi proposto que a resistência à insulina relacionada à obesidade é, pelo menos em parte, uma doença inflamatória crônica iniciada no tecido adiposo. Muitos genes de inflamação e macrófago específicos são dramaticamente super-regulados em tecido adiposo branco em modelos com camundongos de obesidade genética e induzida por dieta com alto teor de gordura (DIO) e essa super-regulação precede um aumento dramático na insulina em circulação.

Níveis aumentados de expressão de CCR2 em monócitos e proteína-1 quimioatraente em monócitos em pacientes com diabetes mellitus (*Biochemical e Biophysical Research Communications*, 344(3): 780-5 (2006)) foram encontrados em um estudo envolvendo pacientes diabéticos. As concentrações de MCP-1 no soro e expressão na superfície de CCR2 sobre monócitos em pacientes diabéticos eram significativamente maiores do que em não diabéticos e os níveis de MCP-1 no soro se correlacionavam com HbA1c, triglicerídeos, BMI, hs-CRP. Os níveis de expressão na superfície de CD36 e CD68 sobre monócitos estavam significativamente aumentados em pacientes diabéticos e mais super-regulados por MCP-1 em diabéticos, aumentando a captação de ox-LDL e, conseqüentemente, a transformação de células esponjosas potencialmente. MCP-1 elevada no soro e expressão aumentada de CCR2, CD36, CD68 em monócitos se correlacionavam com

pobre controle de glicose no sangue e se correlacionam potencialmente com recrutamento aumentado de monócitos à parede do vaso.

5 MCP-1 é um componente potencial em "cross talk" negativo entre tecido adiposo e músculo esquelético (Bianco JJ e outros, *Endocrinology*, 2458 (2006)). A MCP-1 pode reduzir significativamente a captação de glicose insulina-estimulada e é um indutor proeminente de resistência à insulina em células do músculo esquelético humano. O tecido adiposo é um principal órgão ativo secretório e endócrino que produz proteínas bioativas que regulam o metabolismo de energia e sensibilidade à insulina.

10 CCR2 modula os efeitos inflamatórios e metabólicos da alimentação com alto teor de gordura (Weisberg SP e outros, *J. Clin. Invest*, 115 (2006)). A deficiência genética em CCR2 reduziu a ingestão de alimento e atenuou o desenvolvimento de obesidade em camundongos alimentados com uma dieta com alto teor de gordura. Em camundongos obesos equivalentes com relação à adiposidade, a deficiência de CCR2 reduziu o teor de macrófagos e o perfil inflamatório de tecido adiposo, aumentou a expressão de adiponectina e melhorou a homeostase de glicose e sensibilidade à insulina. Em animais magros, nenhum efeito do genótipo de CCR2 sobre o traço metabólico foi encontrado. Em camundongos com dieta com elevado teor de gordura, o genótipo de CCR2 modulou a alimentação, o desenvolvimento de obesidade e inflamação do tecido adiposo. Uma vez estabelecido, foi mostrado que antagonismo a curto prazo atenua o acúmulo de macrófagos em tecido adiposo e a resistência à insulina.

25 Quimiocina e receptores de quimiocina são os reguladores chave do tráfego de células imunes. MCP-1 é um quimioatraente potente de monócitos e células T; sua expressão é induzida sob condições inflamatórias, incluindo estimulações com citocina pró-inflamatória e hipoxia. A interação entre MCP-1 e CCR2 medeia a migração de monócitos, macrófagos, bem como células T ativadas e exerce um papel chave na patogênese em muitas doenças inflamatórias. A inibição de funções de CCR2 usando antagonistas de pequena molécula descritos na presente invenção representa  
30 uma nova abordagem para os tratamentos de distúrbios inflamatórios.

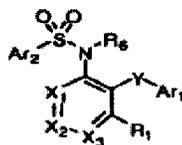
Psoríase é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiperproliferação de queratinócitos e infiltração pronunciada de leucócitos. Sabe-se que queratinócitos de lesão por psoríase expressam ligante de CCR2 MCP-1 abundante, particularmente quando estimulados por citocinas pró-inflamatórias, tal como TNF- $\alpha$  (Vestergaard e outros, *Ada. Derm. Venereol.*, 84(5): 353-8 (2004); Gillitzer e outros, *J. Invest. Dermatol.*, 101 (2): 127-31 (1993); Deleuran e outros, *J. Dermatol. Sci.*, 13(3): 228-36 (1996)). Uma vez que a MCP-1 pode atrair a migração de macrófagos e células dendríticas expressando CCR2 para a pele, acredita-se que esse par de receptor e ligante sejam importante na regulação da interação entre queratinócitos em proliferação e macrófagos dérmicos durante o desenvolvimento de psoríase. Um antagonista de pequena molécula pode, assim, ser útil no tratamento de psoríase.

Além de doenças inflamatórias, quimiocinas e receptores de quimiocina também foram implicados em câncer (Broek e outros, *Br. J. Cancer*, 88(6): 855-62 (2003)). Células tumorígenas estimulam a formação de estroma que secreta vários mediadores centrais de crescimento de tumor, incluindo fatores de crescimento, citocinas e proteases. Sabe-se que o nível de MCP-1 está associado significativamente ao acúmulo de macrófago tumor-associado e análise prognóstica revela que alta expressão de MCP-1 é um indicador significativo de reincidência precoce em câncer de mama (Ueno e outros, *Clin. Cancer Res.*, 6(8): 3282-9 (2001)). Um antagonista de pequena molécula de uma quimiocina, assim, seria capaz de reduzir a liberação de citocinas de estimulação de crescimento através de bloqueio do acúmulo de macrófagos em locais de formação de tumor.

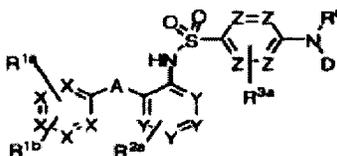
Infiltração de linfócitos T (células T) no intestino delgado e cólon foi relacionada à patogênese de doença Celíaca, alergias alimentares, artrite reumatóide, doenças inflamatórias do intestino humano (IBD) as quais incluem doença de Crohn e colite ulcerativa. Bloqueio do tráfego de populações de células T relevantes ao intestino pode levar a uma abordagem eficaz para tratar IBD humana. Mais recentemente, foi notado que o receptor 9 de quimiocina (CCR9) é expresso em células T residentes no intestino em sangue

periférico, elevado em pacientes com inflamação do intestino delgado, tais como doença de Crohn e doença celíaca. O único ligante de CCR9 identificado até o momento, TECK (quimiocina timo-expressa) é expresso no intestino delgado e agora acredita-se que o par receptor/ligante exerça um papel central no desenvolvimento de IBD. Em particular, esse par media a migração de células T que causam doença para o intestino. Veja, por exemplo, Zaballo e outros, *J. Immunol.*, 162(10): 5671-5675 (1999); Kunkel e outros, *J. Exp. Med.*, 192(5): 761-768 (2000); Papadakis e outros, *J. Immunol.*, 165(9): 5069-5076 (2000); Papadakis e outros, *Gastroenterology*, 121 (2): 246-254 (2001); Campbell e outros, *J. Exp. Med.*, 195(1): 135-141 (2002); Wurbel e outros, *Blood*, 98(9): 2626-2632 (2001); e Uehara e outros, *J. Immunol.*, 168(6): 2811-2819 (2002). Rivera-Nieves e outros, *Gastroenterology*, Nov. de 2006; 131 (5): 1518-29; e Kontoyiannis e outros, *J. Exp. Med.*, Vol. 196, Número 12, 16 de dezembro de 2002. Além disso, foi mostrado que linfócitos trazendo CCR9 medeiam a patologia de filariase (doença filarial linfática) e inibição de CCR9 foi correlacionada à redução da patologia associada a tais condições. Veja, por exemplo, Babu e outros, *Journal of Infectious Diseases*, 191: 1018-26, 2005.

O Pedido Publicado PCT WO 2003/099773 (Millennium Pharmaceuticals, Inc.) divulga compostos os quais podem se ligar aos receptores CCR9 da fórmula:



O Pedido Publicado PCT WO 2005/004810 (Merck & Co., Inc.) divulga antagonistas ou agonistas inversos de bradiquinina B1 da fórmula:



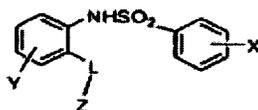
O Pedido de Patente Publicado 2005/137193 A1 (ChemoCentryx, Inc.) divulga moduladores de CCR9 da fórmula:

## BREVE SUMÁRIO

A presente invenção é dirigida a compostos e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, composições e métodos úteis em modulação de atividade de quimiocina. Os compostos e sais dos mesmos, composições e métodos descritos aqui são úteis no tratamento ou prevenção de condições ou doenças mediadas por quimiocina, incluindo determinados distúrbios e doenças inflamatórias e imunorregulatórios.

Foi mostrado que os compostos da presente invenção modulam um ou mais de CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR3, CXCR4, CXCR5 e CX3CR1. Em particular, vários compostos da presente invenção modulam CCR2 e CCR9, conforme mostrado nos exemplos.

Em uma modalidade, o presente composto pode ser representado pela fórmula (I) ou sais do mesmo:



em que Ar, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup>, Y<sup>7</sup>, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são conforme definido abaixo.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona composições úteis em modulação de atividade de quimiocina. Em uma modalidade, uma composição de acordo com a presente invenção compreende um composto de acordo com a invenção e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

Em ainda outro aspecto, a presente invenção proporciona um método de modulação de função de quimiocina em uma célula compreendendo contato da célula com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ou composição de acordo com a invenção.

Em ainda outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para modulação de função de quimiocina compreendendo contato de um receptor de quimiocina com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ou composição de acordo com a invenção.

Em ainda outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para tratamento de uma condição ou doença quimiocina-mediada

compreendendo administração, a um indivíduo, de uma quantidade segura e eficaz de um composto ou composição de acordo com a invenção.

Além dos compostos proporcionados aqui, a presente invenção ainda proporciona composições farmacêuticas contendo um ou mais desses compostos, bem como métodos para o uso desses compostos em métodos terapêuticos, primariamente para tratar doenças associadas à atividade de sinalização de quimiocina.

### DESCRIÇÃO DETALHADA

#### Geral

10 A presente invenção é dirigida a compostos e sais dos mesmos, composições e métodos úteis na modulação de função do receptor de quimiocina, particularmente função de CCR2 ou CCR9. Modulação de atividade do receptor de quimiocina, conforme usado aqui em suas várias formas, se destina a abranger antagonismo, agonismo, antagonismo parcial, agonismo  
15 inverso e/ou agonismo parcial da atividade associada a um receptor de quimiocina em particular, de preferência o receptor CCR2 ou CCR9. Consequentemente, os compostos da presente invenção são compostos os quais modulam pelo menos uma função ou característica do CCR2 ou CCR9 de mamífero, por exemplo, uma proteína de CCR2 ou CCR9 de mamífero. A  
20 capacidade de um composto de modular a função de CCR2 ou CCR9 pode ser demonstrada em um ensaio de ligação (por exemplo, ligação a ligante ou ligação a agonista), um ensaio de migração, um ensaio de sinalização (por exemplo, ativação de uma proteína G de mamífero, indução de aumento instantânea e transitório na concentração de cálcio citosólico livre) e/ou ensaio  
25 de resposta celular (por exemplo, estimulação de quimiotaxia, exocitose ou liberação de mediador inflamatório por leucócitos).

#### Abreviações e Definições

Quando de descrição dos compostos, composições, métodos e processos da presente invenção, os termos a seguir têm os seguintes significados, a menos que de outro modo indicado.

"Alquila", em si ou como parte de outro substituinte, se refere a um grupo hidrocarboneto o qual pode ser linear, cíclico ou ramificado ou

uma combinação dos mesmos tendo o número designado de átomos de carbono (isto é, C<sub>1-8</sub> significa um a oito átomos de carbono). Exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, t-butila, isobutila, sec-butila, ciclohexila, ciclopentila, (ciclohexil)metila, ciclopropilmetila, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, etc. Grupos alquila podem ser substituídos ou não-substituídos, a menos que de outro modo indicado. Exemplos de alquila substituída incluem haloalquila, tioalquila, aminoalquila e semelhante.

"Alcóxi" se refere a -O-alquila. Exemplos de um grupo alcóxi incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, etc.

"Alquenila" se refere a um grupo hidrocarboneto insaturado o qual pode ser linear, cíclico ou ramificado ou uma combinação dos mesmos. Grupos alquenila com 2-8 átomos de carbono são preferidos. O grupo alquenila pode conter 1, 2 ou 3 ligações duplas carbono-carbono. Exemplos de grupos alquenila incluem etenila, n-propenila, isopropenila, n-but-2-enila, n-hex-3-enila, ciclohexenila, ciclopentenila e semelhantes. Grupos alquenila podem ser substituídos ou não-substituídos, a menos de que outro modo indicado.

"Alquinila" se refere a um grupo hidrocarboneto insaturado o qual pode ser linear, cíclico ou ramificado ou uma combinação dos mesmos. Grupos alquinila com 2-8 átomos de carbono são preferidos. O grupo alquinila pode conter 1, 2 ou 3 ligações triplas carbono-carbono. Exemplos de grupos alquinila incluem etinila, n-propinila, n-but-2-inila, n-hex-3-inila e semelhantes. Grupos alquinila podem ser substituídos ou não-substituídos, a menos que de outro modo indicado.

"Arila" se refere a um grupo hidrocarboneto aromático, poliinsaturado tendo um único anel (monocíclico) ou múltiplos anéis (bicíclicos), os quais podem ser fundidos juntos ou covalentemente ligados. Grupos arila com 6-10 átomos de carbono são preferidos, onde esse número de átomos de carbono pode ser designado por C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, por exemplo. Exemplos de grupos arila incluem fenila e naftaleno-1-ila, naftaleno-2-ila, bifenila e semelhantes. Grupos arila podem ser substituídos ou não-substituídos, a menos que

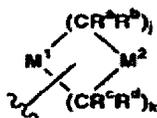
de outro modo indicado.

"Halo" ou "halogênio", em si ou como parte de um substituinte se refere a um átomo de cloro, bromo, iodo ou flúor.

"Haloalquila", como um grupo alquila substituído, se refere a um grupo monohaloalquila ou polihaloalquila, mais tipicamente substituído por 5  
de 1-3 átomos de halogênio. Exemplos incluem 1-cloroetila, 3-bromopropila, trifluorometila e semelhantes.

"Heterociclila" se refere a um anel não aromático saturado ou insaturado contendo pelo menos um heteroátomo (tipicamente 1 a 5 hete-  
10 roátomos) selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. O anel de heteroarila pode ser monocíclico ou bicíclico. De preferência, esses grupos con-  
têm 0-5 átomos de nitrogênio, 0-2 átomos de enxofre e 0-2 átomos de oxigênio. Mais preferivelmente, esses grupos contêm 0-3 átomos de nitrogênio,  
0-1 átomos de enxofre e 0-1 átomos de oxigênio. Exemplos de grupos hete-  
15 rociclo incluem pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina,  
1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-dióxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetra-  
hidrofurano, tetrahidrotiofeno, quinuclidina e semelhantes. Grupos heterocíclicos preferidos são monocíclicos, embora eles possam ser fundidos ou co-  
20 valentemente ligados a um sistema de anel arila ou heteroarila.

Em uma modalidade preferida, grupos heterocíclicos podem ser representados pela fórmula (AA) abaixo:



AA

em que a fórmula (AA) é presa via uma valência livre sobre  $M^1$  ou  $M^2$ ;  $M^1$   
25 representa O,  $\text{NR}^e$  ou  $\text{S(O)}$ ;  $M^2$  representa  $\text{CR}^f\text{R}^g$ , O,  $\text{S(O)}$  ou  $\text{NR}^e$ ;  $l$  é 0, 1 ou 2;  $j$  é 1, 2 ou 3 e  $k$  é 1, 2 ou 3, contando que  $j + k$  seja 3, 4 ou 5; e  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$  e  $R^g$  são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio,  $\text{C}_{1-8}$  alquila não-substituída ou substituída,  $\text{C}_{2-8}$  alquenila substituída ou substituída,  $\text{C}_{2-8}$  alquinila substituída ou substituída,

-COR<sup>h</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -CONR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -NR<sup>h</sup>COR<sup>i</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -NSO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -OR<sup>h</sup>, -Q<sup>1</sup>COR<sup>h</sup>, -Q<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -Q<sup>1</sup>CONR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -Q<sup>1</sup>NR<sup>h</sup>COR<sup>i</sup>, -Q<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2B</sup>, -Q<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -Q<sup>1</sup>NSO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -Q<sup>1</sup>NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -Q<sup>1</sup>OR<sup>h</sup>, em que Q<sup>1</sup> é um membro selecionado do grupo consistindo em C<sub>1-4</sub> alquilenos, C<sub>2-4</sub> alquenileno e C<sub>2-4</sub> alquinileno e R<sup>h</sup> e R<sup>i</sup> são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e C<sub>1-8</sub> alquila e em que as porções alifáticas de cada um dos substituintes R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> e R<sup>i</sup> são opcionalmente substituídas por um a três membros selecionados do grupo consistindo em halogênio, -OH, -OR<sup>n</sup>, -OC(O)NHR<sup>n</sup>, -OC(O)NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -SH, -SR<sup>n</sup>, -S(O)R<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>n</sup>, -C(O)NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>p</sup>, -NHC(O)NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>n</sup>S(O)NH<sub>2</sub> e -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, em que R<sup>n</sup>, R<sup>o</sup> e R<sup>p</sup> são independentemente uma C<sub>1-8</sub> alquila não-substituída. Adicionalmente, qualquer dois de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> e R<sup>g</sup> podem ser combinados para formar um sistema de anel ligado em ponte ou espirocíclico.

Em uma modalidade preferida, o número de grupos R<sup>a</sup> + R<sup>b</sup> + R<sup>c</sup> + R<sup>d</sup> que são outros que não hidrogênio é 0, 1 ou 2. Em uma modalidade mais preferida, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> e R<sup>g</sup> são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, C<sub>1-8</sub> alquila não-substituída ou substituída, -COR<sup>h</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -CONR<sup>h</sup>R<sup>h</sup>, -NR<sup>h</sup>COR<sup>h</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>h</sup>W, -NSO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup> e -OR<sup>h</sup>, em que R<sup>h</sup> e R<sup>i</sup> são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e C<sub>1-8</sub> alquila não-substituída e em que as porções alifáticas de cada um dos substituintes R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> e R<sup>g</sup> são opcionalmente substituídas por um a três membros selecionados do grupo consistindo em halogênio, -OH, -OR<sup>n</sup>, -OC(O)NHR<sup>n</sup>, -OC(O)NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -SH, -SR<sup>n</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>n</sup>, -C(O)NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>p</sup>, -NHC(O)NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>n</sup>S(O)NH<sub>2</sub> e

-NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, em que R<sup>n</sup>, R<sup>o</sup> e R<sup>p</sup> são independentemente uma C<sub>1-8</sub> alquila não-substituída.

Em uma modalidade mais preferida, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> e R<sup>g</sup> são independentemente hidrogênio ou C<sub>1-8</sub> alquila. Em outra modalidade preferida, pelo menos três de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> e R<sup>g</sup> são hidrogênio.

"Heteroarila" se refere a um grupo aromático contendo pelo menos um heteroátomo, onde o grupo heteroarila pode ser monocíclico ou bicíclico. Exemplos incluem piridila, piridazinila, pirazinila, pirimidinila, triazinila, quinolinila, quinoxalinila, quinazolinila, cinolinila, ftalazinila, benzotriazinila, purinila, benzimidazolila, benzopirazolila, benzotriazolila, benzisoxazolila, isobenzofurila, isoindolila, indolizinila, benzotriazinila, tienopiridinila, tienopirimidinila, pirazolopirimidinila, imidazopiridinas, benzotiazolila, benzofuranila, benzotienila, indolila, azaindolila, azaindazolila, quinolila, isoquinolila, isotiazolila, pirazolila, indazolila, pteridinila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirrolila, tiazolila, furila ou tienila. Grupos heteroarila preferidos são aqueles tendo pelo menos um átomo de nitrogênio na arila, tal como quinolinila, quinoxalinila, purinila, benzimidazolila, benzopirazolila, benzotriazolila, benzotiazolila, indolila, quinolila, isoquinolila e semelhantes. Sistemas heteroarila com 6 anéis preferidos incluem piridila, piridazinila, pirazinila, pirimidinila, triazinila e semelhantes. Sistemas heteroarila com 5 anéis preferidos incluem isotiazolila, pirazolila, imidazolila, tienila, furila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirrolila, tiazolila e semelhantes.

Heterociclila e heteroarila podem ser presas em qualquer carbono ou heteroátomo disponível no anel. Cada heterociclila e heteroarila pode ter um ou mais anéis. Quando múltiplos anéis estão presentes, eles podem ser fundidos juntos ou covalentemente ligados. Cada heterociclila e heteroarila pode conter pelo menos um heteroátomo (tipicamente 1 a 5 heteroátomos) selecionado de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. De preferência, esses grupos contêm 0-5 átomos de nitrogênio, 0-2 átomos de enxofre e 0-2 átomos de oxigênio. Mais preferivelmente, esses grupos contêm 0-3 átomos de nitrogênio, 0-1 átomos de enxofre e 0-1 átomos de oxigênio. Grupos hetero-

ciclila e heteroarila podem ser substituídos ou não-substituídos, a menos que de outro modo indicado. Para grupos substituídos, a substituição pode estar sobre um carbono ou heteroátomo. Por exemplo, quando a substituição é oxo ( $=O$  ou  $-O^-$ ), o grupo resultante pode ter uma carbonila ( $-C(O)-$ ) ou um N-óxido ( $-N^+-O^-$ ).

Substituintes adequados para alquila substituída, alquenila substituída e alquinila substituída incluem halogênio,  $-CN$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ , oxo ( $=O$  ou  $-O^-$ ),  $-OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR'C(O)R''$ ,  $-NR''C(O)NR'R''$ ,  $-NR'R''$ ,  $-NR'CO_2R''$ ,  $-NR'S(O)R''$ ,  $-NR'S(O)_2R'''$ ,  $-NR'''S(O)NR'R''$ ,  $-NR'''S(O)_2NR'R''$ ,  $-SR'$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-NR'C(NHR'')=NR''$ ,  $-SiR'R''R'''$ ,  $-N_3$ ,  $C_{6-10}$  arila não-substituída, heteroarila com 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída e heterociclila com 3 a 10 elementos não-substituída ou substituída. O número de possíveis substituintes oscila de zero a  $(2m' + 1)$ , onde  $m'$  é o número total de átomos de carbono em tal radical.

Substituintes adequados para arila substituída, heteroarila substituída e heterociclila substituída incluem halogênio,  $-CN$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ , oxo ( $=O$  ou  $-O^-$ ),  $-OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NO_2$ ,  $-NRC(O)R''$ ,  $-NR''C(O)NR'R''$ ,  $-NR'R'$ ,  $-NR'CO_2R''$ ,  $-NR'S(O)R''$ ,  $-NR'S(O)_2R''$ ,  $-NR'''S(O)NR'R''$ ,  $-NR'''S(O)_2NR'R''$ ,  $-SR'$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-NR'C(NHR'')=NR''$ ,  $-SiR'R''R'''$ ,  $-N_3$ ,  $C_{1-8}$  alquila não-substituída ou substituída,  $C_{2-8}$  alquenila não-substituída ou substituída,  $C_{2-8}$  alquinila não-substituída ou substituída e heterociclila de 3 a 10 elementos não-substituída ou substituída. O número de possíveis substituintes oscila de zero ao número total de valências abertas sobre o sistema de anel aromático.

Conforme usado acima,  $R'$ ,  $R''$  e  $R'''$  se referem, cada um independentemente, a uma variedade de grupos, incluindo hidrogênio,  $C_{1-8}$  alquila não-substituída ou substituída,  $C_{2-8}$  alquenila não-substituída ou substituída,  $C_{2-8}$  alquinila não-substituída ou substituída, arilalquila não-substituída ou substituída, heteroarila não-substituída ou substituída, heterociclila não-substituída ou substituída, arilalquila não-substituída ou substituída, arilóxialquila não-substituída ou substituída. Quando  $R'$  e  $R''$  estão presos ao mesmo

átomo de nitrogênio, eles podem ser combinados com o átomo de nitrogênio para formar um anel com 3, 4, 5, 6 ou 7 elementos (por exemplo, -NR'R" inclui 1-pirrolidinila e 4-morfolinila). Além disso, R' e R", R" e R''' ou R' e R''' podem, junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(is) eles estão presos, formar um anel com 5, 6 ou 7 elementos não-substituído ou substituído.

Dois dos substituintes sobre átomos adjacentes de um anel arila ou heteroarila podem ser opcionalmente substituídos por um substituinte da fórmula  $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$ , em que T e U são independentemente -NR''', -O-, -CH<sub>2</sub>- ou uma ligação simples e q é um número inteiro de 0 a 2. Alternativamente, dois dos substituintes sobre átomos adjacentes do anel arila ou heteroarila podem ser opcionalmente substituídos por um substituinte da fórmula  $-A'-(CH_2)_r-B'-$ , em que A' e B' são independentemente -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NR''', -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR'''- ou uma ligação simples e r é um número inteiro de 1 a 3. Uma das ligações simples do novo anel assim formado pode ser opcionalmente substituída por uma ligação dupla. Alternativamente, dois dos substituintes sobre átomos adjacentes do anel arila ou heteroarila podem ser opcionalmente substituídos por um substituinte da fórmula  $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ , onde s e t são independentemente números inteiros de 0 a 3 e X é -O-, -NR''', -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- ou -S(O)<sub>2</sub>NR'-. R''' é selecionado de hidrogênio ou C<sub>1-8</sub> alquila não-substituída.

"Heteroátomo" se destina a incluir oxigênio (O), nitrogênio (N), enxofre (S) e silício (Si).

Veículo, diluente ou excipiente "farmaceuticamente aceitável" é um veículo, diluente ou excipiente compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial para o recipiente dos mesmos.

Sal farmaceuticamente aceitável" se refere a um sal o qual é aceitável para administração a um paciente, tal como um mamífero (por exemplo, sais tendo segurança aceitável para um mamífero para um determinado regime de dosagem). Tais sais podem ser derivados de bases orgânicas e inorgânicas farmaceuticamente aceitáveis e de ácidos orgânicos e inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis, dependendo dos substituintes particulares encontrados nos compostos descritos aqui. Quando compostos

da presente invenção contêm funcionalidades relativamente ácidas, sais de adição de base podem ser obtidos através de contato da forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente da base desejada, quer pura ou em um solvente inerte adequado. Sais derivados de bases inorgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem alumínio, amônio, cálcio, cobre, férrico, ferroso, lítio, magnésio, mangânico, manganoso, potássio, sódio, zinco e semelhantes. Sais derivados de bases orgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem sais de aminas primária, secundária, terciária e quaternária, incluindo aminas substituídas, aminas cíclicas, aminas que ocorrem naturalmente e semelhantes, tais como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenziletlenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glicosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina e semelhantes. Quando compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente básicas, sais de adição ácidos podem ser obtidos através de contato da forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, quer puro ou em um solvente inerte adequado. Sais derivados de ácidos farmacologicamente aceitáveis incluem ácido acético, ascórbico, benzeno-sulfônico, benzóico, cânfor-sulfônico, cítrico, etano-sulfônico, fumárico, glucônico, glucorônico, glutâmico, hipúrico, hidrobromico, clorídrico, isetiônico, láctico, lactobiônico, maleico, málico, mandélico, metano-sulfônico, múcico, naftaleno-sulfônico, nicotínico, nítrico, pamóico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-tolueno-sulfônico e semelhantes.

Também incluídos são sais de aminoácidos, tais como arginato e semelhantes e sais de ácidos orgânicos tais como ácidos glucorônico ou galactunórico e semelhantes (veja, por exemplo, Berge, S.M. e outros, "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Science, 1977, 66: 1-19). Determinados compostos específicos da presente invenção contêm funcionalidades ácidas e básicas que permitem que os compostos sejam convertidos aos sais de adição de base ou ácido.

As formas neutras dos compostos podem ser regeneradas através de contato do sal com uma base ou ácido e isolamento do composto precursor da maneira convencional. A forma precursora do composto difere das várias formas de sal quanto à determinadas propriedades físicas, tal como solubilidade em solventes polares mas, de outro modo, os sais são equivalentes à forma precursora do composto para fins da presente invenção.

Sal do mesmo se refere a um composto formado quando o hidrogênio de um ácido é substituído por um cátion, tal como um cátion de metal ou um cátion orgânico e semelhantes. De preferência, o sal é um sal farmaceuticamente aceitável, embora isso não seja requerido para sais de compostos intermediários os quais não se destinam à administração a um paciente.

Além das formas de sal, a presente invenção proporciona compostos os quais estão em uma forma de pró-fármaco. Pró-fármacos dos compostos descritos aqui são aqueles compostos que podem sofrer prontamente alterações químicas sob condições fisiológicas para proporcionar os compostos da presente invenção. Adicionalmente, pró-fármacos podem ser convertidos aos compostos da presente invenção através de métodos químicos ou bioquímicos em um ambiente *ex vivo*. Por exemplo, pró-fármacos podem ser lentamente convertidos aos compostos da presente invenção quando colocados em um reservatório de emplastro transdérmico com uma enzima ou reagente químico adequado.

Pró-fármacos podem ser preparados através de modificação de grupos funcionais presentes nos compostos, de uma forma tal que as modificações são clivadas, quer em manipulação de rotina ou *in vivo*, aos compostos precursores. Pró-fármacos incluem compostos em que grupos hidroxila, amino, sulfidril ou carboxila são ligados a qualquer grupo que, quando administrado a um mamífero, cliva para formar um grupo hidroxila, amino, sulfidril ou carboxila livre, respectivamente. Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não estão limitados a, derivados de acetato, formato e benzoato de álcool e grupos funcionais amina nos compostos da invenção. O preparo,

seleção e uso de pró-fármacos é discutido em T. Higuchi e V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 da A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; e em Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, cada um dos quais são aqui incor-  
5 porados por referência em sua totalidade.

Os compostos da invenção podem estar presentes na forma de metabólitos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. O termo "metabólito" significa uma forma farmacologicamente aceitável de um derivado metabólico de um composto da invenção (ou um sal do mesmo). Em alguns aspectos, o metabólito pode ser um derivado funcional de um composto que é prontamente conversível *in vivo* ao composto ativo. Em outros aspectos, o metabólito pode ser um composto ativo.  
10

"Quantidade terapêuticamente eficaz" se refere a uma quantidade suficiente para realizar tratamento quando administrada a um paciente que precisa de tratamento.  
15

"Tratamento" ou "tratar", conforme usado aqui, se refere ao tratamento de uma doença ou condição médica (tal como infecção viral, bacteriana ou fúngica ou outras doenças infecciosas, bem como condições autoimunes ou inflamatórias) em um paciente, tal como um mamífero (particularmente um ser humano ou um animal de companhia) o qual inclui alívio da doença ou condição médica, isto é, eliminação ou causar a regressão da doença ou condição médica em um paciente; supressão da doença ou condição médica, isto é, diminuição ou interrupção do desenvolvimento da doença ou condição médica em um paciente; ou alívio dos sintomas da doença ou condição médica em um paciente.  
20  
25

Determinados compostos da presente invenção podem existir em formas não solvatadas, bem como formas solvatadas, incluindo formas hidratadas. Em geral, formas solvatadas e formas não solvatadas se destinam a serem abrangidas dentro do escopo da presente invenção. Determinados compostos da presente invenção podem existir em múltiplas formas cristalinas ou formas amorfas (isto é, como polimorfos). Em geral, todas as  
30

formas físicas são equivalentes para os usos considerados pela presente invenção e se destinam a estar dentro do escopo da presente invenção.

Será evidente para aqueles habilitados na técnica que determinados compostos da presente invenção podem existir em formas tautoméricas, todas de tais formas tautoméricas dos compostos que estão dentro do escopo da invenção. Determinados compostos da presente invenção possuem átomos de carbono assimétricos (centros ópticos) ou ligações duplas; os racematos, diastereômeros, isômeros geométricos e isômeros individuais (por exemplo, enantiômeros distintos) se destinam todos a serem abrangidos dentro do escopo da presente invenção. Os compostos da presente invenção também podem conter proporções não naturais de isótopos atômicos em um ou mais dos átomos que constituem tais compostos. Por exemplo, os compostos podem ser radio-rotulados com isótopos radioativos tais como, por exemplo, trítio ( $^3\text{H}$ ), iodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) ou carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Todas as variações isotópicas dos compostos da presente invenção, quer radioativas ou não, se destinam a ser abrangidas dentro do escopo da presente invenção.

Os compostos da presente invenção podem incluir um rótulo detectável. Um rótulo detectável é um grupo que é detectável em baixas concentrações, usualmente menos do que micromolar, possivelmente menos do que nanomolar e que pode ser prontamente distinguido de outras moléculas em virtude de diferenças em uma propriedade molecular (por exemplo, peso molecular, proporção de massa para carga, radioatividade, potencial redox, luminescência, fluorescência, propriedades eletromagnéticas, propriedades de ligação e semelhantes). Rótulos detectáveis podem ser detectadas através de meios espectroscópicos, fotoquímicos, bioquímicos, imunoquímicos, elétricos, magnéticos, eletromagnéticos, ópticos ou químicos e semelhantes.

Uma ampla variedade de rótulos detectáveis estão dentro do escopo da presente invenção, incluindo rótulos de hapteno (por exemplo, biotina ou rótulos usados em conjunto com anticorpos detectáveis, tais como anticorpos à peroxidase de armorácia); rótulos de tag de massa (por exemplo, rótulos isotópicos estáveis); rótulos radioisotópicos (incluindo  $^3\text{H}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,

<sup>35</sup>S, <sup>14</sup>C ou <sup>32</sup>P); rótulos de quelato de metal; rótulos luminescentes, incluindo rótulos fluorescentes (tais como fluoresceína, isotiocianato, Texas red, rodamina, proteína fluorescente verde e semelhantes), rótulos fosforescentes e rótulos quimioluminescentes tendo, tipicamente, um rendimento quantum maior do que 0,1; rótulos de transferência de elétrons e eletroativos; rótulos de modulador enzimático, incluindo co-enzimas, catalisadores organometálicos, peroxidase de armorácia, fosfatase alcalina e outros comumente usados em um ELISA; rótulos fotossensibilizantes; rótulos de leito magnético, incluindo Dynabeads; rótulos colorimétricos, tais como ouro coloidal, prata, selênio ou outros metais e rótulos de sol de metal (veja Patente U.S. Nº 5.120.643, a qual é aqui incorporada por referência em sua totalidade para todas as finalidades) ou rótulos de glóbulo de plástico ou vidro colorido (por exemplo, poliestireno, polipropileno, látex, etc.); e rótulos de negro-de-carvão. Patentes ensinando o uso de tais rótulos detectáveis incluem Pats. U.S. Nºs

5  
10  
15

3.817.837; 3.850.752; 3.939.350; 3.996.345; 4.277.437; 4.275.149; 4.366.241; 6.312.914; 5.990.479; 6.207.392; 6.423.551; 6.251.303; 6.306.610; 6.322.901; 6.319.426; 6.326.144; e 6.444.143, as quais são incorporadas aqui por referência em sua totalidade para todas as finalidades.

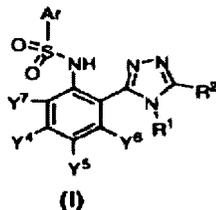
Rótulos detectáveis estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados conforme conhecido por aqueles habilitados na técnica. Rótulos detectáveis podem ser covalentemente presos aos compostos usando um grupo funcional reativo, o qual pode estar localizado em qualquer posição apropriada. Métodos para fixação de um rótulo detectável são conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Quando o grupo reativo é preso a uma cadeia de alquila ou alquila substituída unida a um núcleo de arila, o grupo reativo pode estar localizado em uma posição terminal de uma cadeia alquila.

20  
25

### Compostos

Em uma modalidade, os compostos da presente invenção são representados pela fórmula (I) ou sais do mesmo:

30



Ar é selecionado do grupo consistindo em C<sub>6-10</sub> arila substituída e não-substituída e heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída;

Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> e Y<sup>7</sup> são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -CN, -C(O)R<sup>15</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -OR<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -SR<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>C(O)OR<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, C<sub>1-8</sub> alquila substituída ou não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquenila substituída ou não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquinila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída, C<sub>6-10</sub> arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída;

R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> e R<sup>17</sup> são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C<sub>1-8</sub> alquila substituída ou não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquenila substituída ou não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquinila substituída ou não-substituída, C<sub>6-10</sub> arila substituída ou não-substituída, heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída e heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída;

R<sup>15</sup> e R<sup>16</sup>, R<sup>16</sup> e R<sup>17</sup> ou R<sup>15</sup> e R<sup>17</sup> podem, junto com os átomos aos quais eles estão presos, formar um anel com 5, 6 ou 7 elementos substituído ou não-substituído;

R<sup>1</sup> é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-8</sub> alquila substituída ou não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquenila substituída ou não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquinila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída, C<sub>6-10</sub> arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída;

R<sup>2</sup> é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogê-

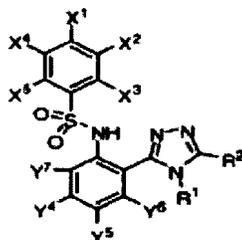
nio,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{SR}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $\text{C}_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{2-8}$  alquenila substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{1-8}$  alquinila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída;

$\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  e  $\text{R}^9$  são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio,  $\text{C}_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{2-8}$  alquenila substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{2-8}$  alquinila substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída, heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída e heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída;

$\text{R}^7$  e  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^8$  e  $\text{R}^9$  ou  $\text{R}^7$  e  $\text{R}^9$  podem, junto com os átomos aos quais eles estão presos, formar um anel com 5, 6 ou 7 elementos substituído ou não-substituído; e

onde  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  podem, junto com os átomos aos quais eles estão presos, formar um anel com 5, 6 ou 7 elementos substituído ou não-substituído.

Em uma modalidade, os compostos da presente invenção são representados pela fórmula (II) ou sais dos mesmos:



em que  $\text{Y}^4$ ,  $\text{Y}^5$ ,  $\text{Y}^6$ ,  $\text{Y}^7$ ,  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  são conforme definido para a fórmula (I);

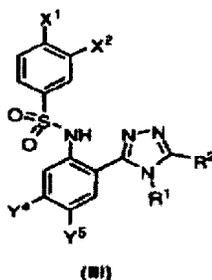
$\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$ ,  $\text{X}^4$  e  $\text{X}^5$  são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio,  $\text{C}_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{2-8}$  alquenila substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{2-8}$  alquinila substituída ou não-substituída,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $-\text{OR}^{18}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})$

$\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{CO}_2\text{R}^{19}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19}$ ,  $-\text{SR}^{18}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $\text{C}_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída, heteroarila de 5 a 10 elementos não-substituída ou substituída e heterociclila de 3 a 10 elementos não-substituída ou substituída;

5  $\text{R}^{18}$ ,  $\text{R}^{19}$  e  $\text{R}^{20}$  são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio,  $\text{C}_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{2-8}$  alquenila substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{2-8}$  alquinila substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída, heteroarila de 5 a 10 elementos não-substituída ou substituída e heterociclila de 3 a 10 elementos não-substituída ou substituída; e

10  $\text{R}^{18}$  e  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{19}$  e  $\text{R}^{20}$  ou  $\text{R}^{18}$  e  $\text{R}^{20}$  podem, junto com os átomos aos quais eles estão presos, formar um anel de 5, 6 ou 7 elementos não-substituído ou substituído.

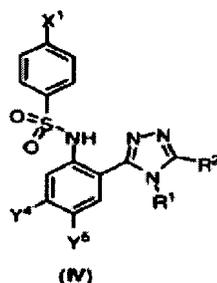
15 Em outra modalidade, os compostos são representados pela fórmula (III) ou sais dos mesmos:



em que  $\text{Y}^4$ ,  $\text{Y}^5$ ,  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  são conforme definido para a fórmula (I); e

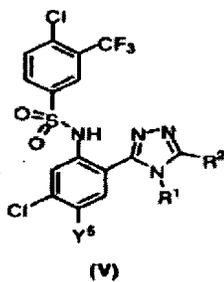
$\text{X}^1$  e  $\text{X}^2$  são conforme definido para a fórmula (II); contando que pelo menos um de  $\text{X}^1$  e  $\text{X}^2$  seja outro que não hidrogênio e pelo menos um de  $\text{Y}^4$  e  $\text{Y}^5$  seja outro que não hidrogênio.

20 Em outra modalidade, os compostos são representados pela fórmula (IV) ou sais dos mesmos:



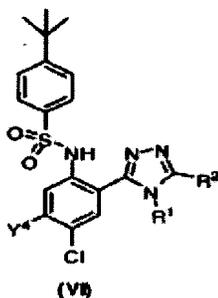
em que  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $R^1$  e  $R^2$  são conforme definido para a fórmula (I); e  $X^1$  é conforme definido para a fórmula (II), contando que  $X^1$  seja outro que não hidrogênio e pelo menos um de  $Y^4$  e  $Y^5$  seja outro que não hidrogênio.

Em outra modalidade, os compostos da presente invenção são representados pela fórmula (V) ou sais dos mesmos:



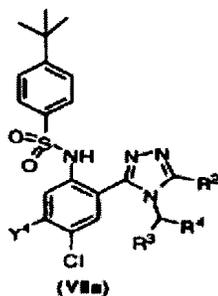
em que  $Y^5$  é halogênio ou hidrogênio; e  $R^1$  e  $R^2$  são conforme definido para a fórmula (I).

Em outra modalidade, os compostos da presente invenção são representados pela fórmula (VI) ou sais dos mesmos:



10  $Y^4$  é hidrogênio ou fluoro;  $R^1$  e  $R^2$  é conforme definido na fórmula (I).

Em outra modalidade, os compostos da presente invenção são representados pela fórmula (VIIa) ou sais dos mesmos:

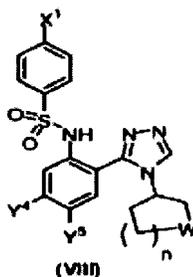


em que  $Y^4$  é hidrogênio ou fluoro;  $R^2$  é conforme definido na fórmula (I); e

15  $R^3$  e  $R^4$  são, cada um independentemente, hidrogênio,  $C_{1-8}$  al-

quila substituída ou não-substituída ou  $R^3$  e  $R^4$ , junto com o carbono o qual eles substituem, formam um anel carbocíclico de 3-10 elementos, um anel heterocíclico de 4-10 elementos, um anel de heteroarila de 5-10 elementos ou um anel de heteroarila de 6-10 elementos.

5 Em outra modalidade, os compostos da presente invenção são representados pela fórmula (VIII) ou sais dos mesmos:

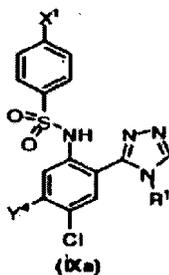


em que  $Y^4$  e  $Y^5$  são conforme definido para a fórmula (I);  $X^1$  é conforme definido para a fórmula (II), contando que  $X^1$  e  $Y^5$  são outro que não hidrogênio;

W é NH ou O; e

10 N é 0, 1 ou 2.

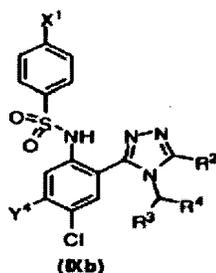
Em outra modalidade, os compostos da presente invenção são representados pela fórmula (IXa) ou sais dos mesmos:



em que  $Y^4$  é hidrogênio ou fluoro;  $R^1$  é conforme definido na fórmula (I); e

15  $X^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $-OR^{18}$ ,  $-NR^{18}R^{19}$  e heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade, os compostos da presente invenção são representados pela fórmula (IXb) ou sais dos mesmos:

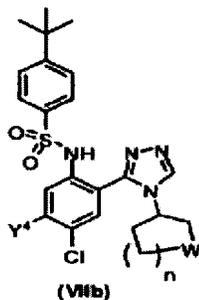


em que  $Y^4$  é hidrogênio ou fluoro;  $R^2$  é conforme definido na fórmula (I);

$X^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $-OR^{18}$ ,  $-NR^{18}R^{19}$  e heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída; e

5  $R^3$  e  $R^4$  são, cada um independentemente, hidrogênio,  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída ou  $R^3$  e  $R^4$ , junto com o carbono o qual eles substituem, formam um anel carbocíclico de 3-10 elementos, um anel heterocíclico de 4-10 elementos, um anel de heteroarila de 5-10 elementos ou um anel de heteroarila de 6-10 elementos.

10 Em outra modalidade, os compostos da presente invenção são representados pela fórmula (VIIb) ou sais dos mesmos:



$Y^4$  é hidrogênio ou fluoro;

W é NH ou O; e

n é 0, 1 ou 2.

15 Compostos que modulam a atividade de CCR2 ou CCR9

A presente invenção proporciona compostos que modulam pelo menos um de atividade de CCR2 ou CCR9. Receptores de quimiocina são proteínas integrais à membrana as quais interagem com um ligante extracelular, tal como uma quimiocina, e medeiam uma resposta celular ao ligante, por exemplo, quimiotaxia, concentração aumentada de íons de cálcio intracelular, etc. Portanto, modulação de uma função do receptor de quimiocina,

20

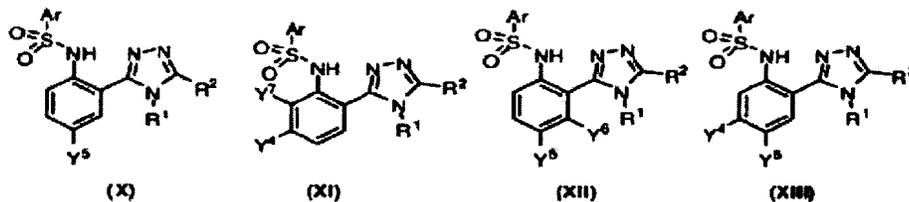
por exemplo, interferência com a interação do ligante ao receptor de quimiocina, modulará uma resposta mediada por receptor de quimiocina e tratará ou prevenirá uma condição ou doença mediada por receptor de quimiocina. Modulação de uma função de receptor de quimiocina inclui indução e inibição da função. O tipo de modulação realizado dependerá das características do composto, isto é, antagonismo ou agonismo completo, parcial ou inverso.

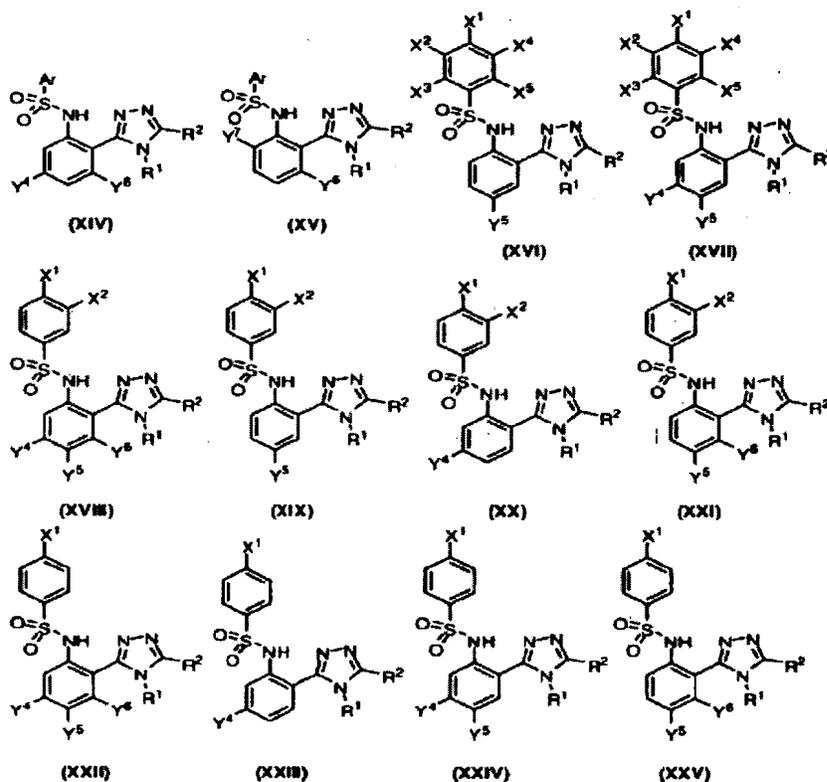
Sem pretender estar preso a qualquer teoria em particular, acredita-se que os compostos proporcionados aqui interferem com a interação entre um receptor de quimiocina e um ou mais ligantes cognatos. Em particular, acredita-se que os compostos interferem com a interação entre CCR2 e um ligante de CCR2, tal como MCP-1. Compostos considerados pela invenção incluem, mas não estão limitados a, os compostos exemplificativos proporcionados aqui e sais dos mesmos.

Por exemplo, compostos da presente invenção atuam como antagonistas potentes de CCR2 e essa atividade antagonística foi ainda confirmada em testagem de inflamação com animais, um dos estados doentes característicos para CCR2. Consequentemente, os compostos fornecidos aqui são úteis em composições farmacêuticas, métodos para o tratamento de doenças mediadas por CCR2 e como controles em ensaios para a identificação de antagonistas competitivos de CCR2.

### Compostos Preferidos

Em várias modalidades, os compostos podem ser representados pelas fórmulas a seguir ou sais dos mesmos:





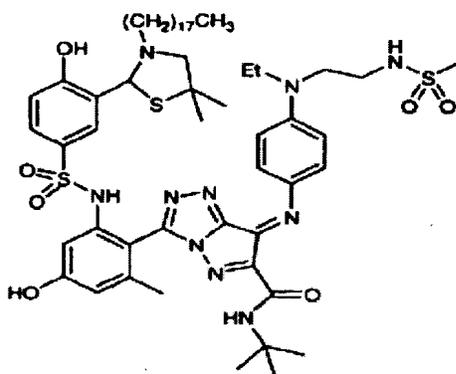
As Fórmulas X a XXV são exemplos de Fórmula I.

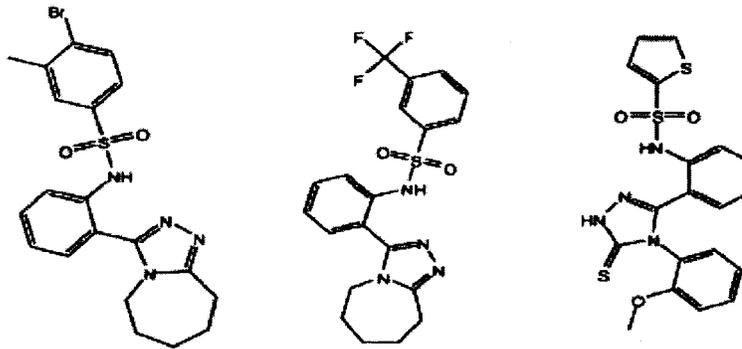
Nas descrições e modalidades a seguir, referências a substituintes específicos correspondem apenas aos números de fórmula nas quais esses substituintes específicos estão presentes ou aparecem.

- 5 Em cada uma das fórmulas (X a XXV), Ar, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup>, Y<sup>7</sup>, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são conforme definido acima.

#### Composto Conhecido

Os compostos mostrados abaixo:





também referidos como:

- N-(1,1-dimetiletil)-3-[2-[[[3-(5,5-dimetil-3-octadecil-2-tiazolidinil)-4-hidroxi-fenil]sulfonyl]amino]-4-hidróxi-6-metilfenil]-7-[[4-[etil[2-[(metil-sulfonyl)amino]etil]amino]fenil]imino]-7H-pirazolo[5,1-c]-1,2,4-triazol-6-carboxamida;
- 5 Benzeno-sulfonamida, 4-bromo-3-metil-N-[2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,2,4-triazolo[4,3-a]azepin-3-il)fenila];
- Benzeno-sulfonamida, N-[2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,2,4-triazolo [4,3-a] aze-pin-3-il)fenil]-3-(trifluorometila); e
- 10 2-Tiofeno-sulfonamida, N-[2-[4,5-dihidro-4-(2-metoxifenil)-5-tioxo-1 H-1,2,4-triazol-3-il]fenila];

são conhecidos, mas não como antagonistas de CCR9 ou C-CR2.

#### Modalidades Preferidas

- 15 Em uma modalidade da fórmula (II), X<sup>1</sup> é selecionado do grupo consistindo em halogênio, C<sub>1-8</sub> alquila substituída ou não-substituída, -OR<sup>18</sup>, -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> e heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída; Y<sup>7</sup> é hidrogênio; Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup> e Y<sup>6</sup> são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>;
- 20 R<sup>1</sup> é selecionado do grupo consistindo em C<sub>1-8</sub> alquila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída, C<sub>6-10</sub> arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída; e R<sup>2</sup> é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C<sub>1-8</sub> alquila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10
- 25 elementos substituída ou não-substituída, C<sub>6-10</sub> arila substituída ou não-substi-

tuída e heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade da fórmula (III),  $X^1$  é halogênio;  $X^2$  é halogênio ou  $-CF_3$ ;  $Y^4$  é halogênio;  $Y^5$  é hidrogênio ou halogênio;  $R^1$  é arila ou heteroarila; e  $R^2$  é hidrogênio ou  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída.

5 Em uma modalidade da fórmula (V),  $Y^5$  é halogênio ou hidrogênio;  $R^1$  é  $C_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída; e  $R^2$  é conforme definido para a fórmula (I).

10 Em uma modalidade da fórmula (III),  $X^2$  e  $Y^4$  são, cada um independentemente, hidrogênio ou halogênio;  $X^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $-OR^{18}$ ,  $-NR^{18}R^{19}$  e heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída;  $Y^5$  é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio,  $-CN$ ,  $-CO_2R^{15}$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ;  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-8}$  alquila substituída ou  
 15 não-substituída, heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída,  $C_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída;  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio,  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída,  $C_{6-10}$  arila substituída ou  
 20 não-substituída e heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade da fórmula (IV),  $Y^4$  é hidrogênio ou halogênio;  $X^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $-OR^{18}$ ,  $-NR^{18}R^{19}$  e heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída;  $Y^5$  é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio,  $-CN$ ,  $-CO_2R^{15}$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ;  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída,  $C_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída;  
 25  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio,  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída,  $C_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10  
 30 elementos substituída ou não-substituída.

elementos substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade da fórmula (V),  $Y^5$  é halogênio ou hidrogênio;  $R^1$  é  $C_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída; e  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio,  $C(O)R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-C(O)NR^7R^8$  e  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade da fórmula (VI),  $Y^4$  é hidrogênio ou fluoro;  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída,  $C_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída; e  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio,  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída,  $C_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade da fórmula (VII),  $Y^4$  é hidrogênio ou fluoro;  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio,  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída,  $C_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída; e  $R^3$  e  $R^4$  são, cada um independentemente hidrogênio,  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída ou  $R^3$  e  $R^4$ , junto com o carbono o qual eles substituem, formam um anel carbocíclico de 3-10 elementos, um anel heterocíclico de 4 a 10 elementos, um anel de heteroarila de 5-10 elementos ou um anel de heteroarila de 6-10 elementos.

Em uma modalidade da fórmula (VIII),  $X^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $-OR^{18}$ ,  $-NR^{18}R^{19}$  e heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída;  $Y^4$  é hidrogênio ou fluoro;  $Y^5$  é cloro;  $W$  é NH ou O; e  $n$  é 0, 1 ou 2.

Em uma modalidade da fórmula (VIII),  $Y^4$  e  $Y^5$  são conforme definido para a fórmula (I);  $X^1$  é terc-butila, contando que pelo menos um de  $Y^4$  e  $Y^5$  seja outro que não hidrogênio;  $W$  é NH ou O; e  $n$  é 0, 1 ou 2.

Em uma modalidade da fórmula (VIII),  $X^1$  é terc-butila;  $Y^4$  é hi-

drogênio ou fluoro;  $Y^5$  é cloro;  $W$  é NH ou O; e  $n$  é 0, 1 ou 2.

Em uma modalidade da fórmula (XXIV),  $X^1$  é terc-butila,  $Y^4$  e  $Y^5$  são halogênio; e  $R^1$  e  $R^2$  são conforme definido para a fórmula (I).

Em uma modalidade da fórmula (XXIV),  $X^1$  é terc-butila,  $Y^4$  é hidrogênio e  $Y^5$  é -CN; e  $R^1$  e  $R^2$  são conforme definido para a fórmula (I).

Em uma modalidade da fórmula (XXIV),  $X^1$  é terc-butila,  $Y^4$  é fluoro e  $Y^5$  é cloro; e  $R^1$  e  $R^2$  são conforme definido para a fórmula (I).

Em uma modalidade da fórmula (XXIV),  $X^1$  é terc-butila,  $Y^4$  e  $Y^5$  são halogênio e  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída e heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída; e  $R^2$  é conforme definido para a fórmula (I).

Em uma modalidade da fórmula (XXIV),  $X^1$  é terc-butila,  $Y^4$  e  $Y^5$  são halogênio e  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída e heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída; e  $R^2$  é  $C_{2-8}$  alquila substituída ou não-substituída e heterociclila de 3 a 10 elementos não-substituída ou substituída.

Em uma modalidade da fórmula (VI),  $R^1$  é heterociclila e  $R^2$  é hidrogênio ou  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade da fórmula (XXV),  $X^1$  é t-butila,  $Y^5$  é cloro,  $Y^6$  é fluoro.

Em uma modalidade da fórmula (XXIV),  $X^1$  é t-butila,  $Y^4$  é fluoro e  $Y^5$  é fluoro.

Em uma modalidade da fórmula (XXIV),  $X^1$  é t-butila,  $Y^4$  é fluoro e  $Y^5$  é cloro.

Em uma modalidade das fórmulas (IV e XXII-XXV),  $X^1$  é *t-Bu* ou -OiPr;  $X^2$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  são, cada um independentemente hidrogênio ou halogênio, em que pelo menos um de  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  é halogênio; e  $R^1$  e  $R^2$  são definidos conforme na fórmula (I).

Em uma modalidade das fórmulas (IV e XXII-XXV),  $X^1$  é  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $-NR^{18}R^{19}$  ou  $-OR^{18}$ ;  $X^2$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  são, cada um independentemente hidrogênio ou halogênio, em que pelo menos um de  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  é halogênio; e  $R^1$  e  $R^2$  são definidos conforme na

fórmula (j).

Em uma modalidade das fórmulas (IV e XXII-XXV),  $X^1$  é  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $-NR^{18}R^{19}$  ou  $-OR^{18}$ ;  $X^2$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  são, cada um independentemente halogênio ou hidrogênio, em que pelo menos um de  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  é halogênio;  $R^1$  é hidrogênio, Me, Et, t-Bu, *i-Pr*, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ , fenila, 2-piridila, 4-piridila, 1H-pirazol-3-ila, tetrahydrofuran-3-ila, tetrahydro-2H-piran-3-ila, tetrahydro-2H-piran-4-ila, azetidin-3-ila, pirrolidin-3-ila, 1-isopropilpirrolidin-3-ila, 1-(metil-sulfonil)pirrolidin-3-ila, 1-(carboxamido)pirrolidin-3-ila piperidin-3-ila, piperidin-4-ila, 1-carboxamido-piperidin-4-ila, 1-metil-sulfonil-piperidin-4-ila, 1-acetil-piperidin-4-ila, 1-metil-piperidin-4-ila ou 3-pirrolidin-2-ila;  $R^2$  é hidrogênio, Me, Et, *i-Pr*,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ , 2-piridila, oxazol-4-ila, 5-metiloxazol-4-ila, tetrahydro-2H-piran-3-ila, tetrahydro-2H-piran-4-ila, tetrahydro-4-metil-2H-piran-4-ila, tetrahydrofuran-2-ila, tetrahydrofuran-3-ila, morfolinometila, piperidin-4-ila, (pirrolidin-1-il)metila ou (azetidin-1-il)metila.

Em uma modalidade das fórmulas (III e XVIII-XXI),  $X^2$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  são halogênio e  $X^1$ ,  $R^1$  e  $R^2$  são definidos conforme na fórmula (I).

#### Grupos Ar preferidos

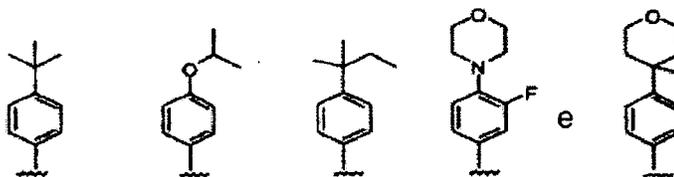
Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I e X-XV), Ar é selecionado do grupo consistindo em  $C_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I e X-XV), Ar é uma  $C_{6-10}$  arila com pelo menos 2 outros substituintes que não hidrogênio.

Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I e X-XV), Ar é uma arila bicíclica substituída ou não-substituída ou heteroarila bicíclica substituída ou não-substituída.

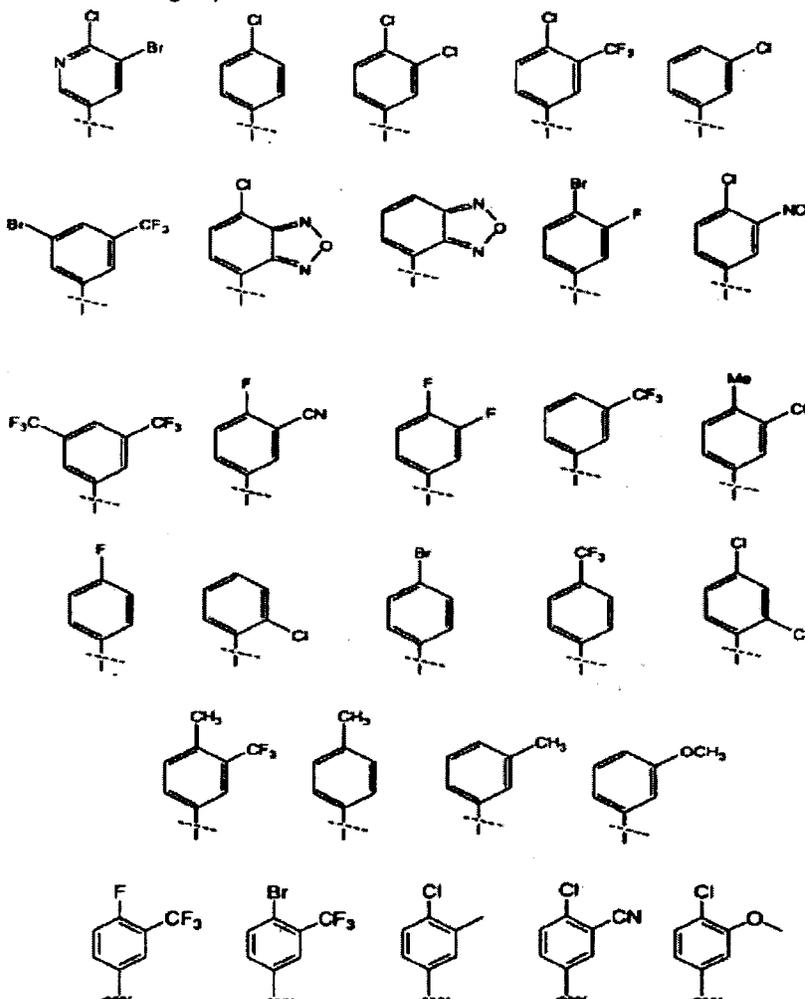
Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I e X-XV),

Ar é selecionado do grupo consistindo em:



Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I e X-XV),

Ar é selecionado do grupo consistindo em:



### Grupos X preferidos

5 Em uma modalidade das fórmulas (II-IV e XX-XV), pelo menos um de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  e  $X^5$  seja outro que não hidrogênio.

Em uma modalidade das fórmulas (II, III, XVI-XXI), pelo menos dois de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  e  $X^5$  seja outro que não hidrogênio.

Em uma modalidade da fórmula (II, III, XVI-XXI),  $X^1$  e  $X^2$  são

outro que não hidrogênio.

Em uma modalidade da fórmula (II-IV, VIII, IX e XX-XV),  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  e  $X^5$  são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>18</sup>, -C(O)R<sup>18</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -NR<sup>18</sup>  
 5 R<sup>19</sup>, C<sub>1-8</sub> alquila substituída ou não-substituída, fenila não-substituída ou substituída, heteroarila de 5 ou 6 elementos substituída ou não-substituída e heterociclila de 5 ou 6 elementos substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade da fórmula (II-IV, VIII, IX e XX-XV),  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  e  $X^5$  são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>18</sup>, -C(O)R<sup>18</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>,  
 10 -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, C<sub>2-8</sub> alquila não-substituída, C<sub>1-8</sub> alquila substituída, fenila substituída ou não-substituída, heteroarila de 5 ou 6 elementos não-substituída ou substituída e heterociclila de 5 ou 6 elementos substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade da fórmula (II-IV, VIII, IX e XX-XV),  $X^1$ ,  $X^2$ ,  
 15  $X^3$ ,  $X^4$  e  $X^5$  são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>18</sup>, -C(O)R<sup>18</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -NR<sup>18</sup>  
 R<sup>19</sup>, C<sub>1-8</sub> alquila substituída ou não-substituída, fenila substituída ou não-substituída, heteroarila de 5 ou 6 elementos substituída ou não-substituída e heterociclila de 5 ou 6 elementos substituída ou não-substituída, contando  
 20 que pelo menos dois de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  e  $X^5$  são outro que não hidrogênio; ou contando que pelo menos um de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  e  $X^5$  seja outro que não hidrogênio.

Em outra modalidade da fórmula (II-IV, VIII, IX e XX-XV),  $X^1$ ,  $X^2$ ,  
 25  $X^3$ ,  $X^4$  e  $X^5$  são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>18</sup>, -C(O)R<sup>18</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -NR<sup>18</sup>  
 R<sup>19</sup>, C<sub>1-8</sub> alquila substituída ou não-substituída, fenila substituída ou não-substituída, heteroarila de 5 ou 6 elementos substituída ou não-substituída e heterociclila de 5 ou 6 elementos substituída ou não-substituída; contando  
 que pelo menos dois de  $X^1$ ,  $X^2$  e  $X^4$  sejam outro que não hidrogênio; ou con-  
 30 tato que pelo menos um de  $X^1$ ,  $X^2$  e  $X^4$  seja outro que não hidrogênio.

Em uma outra modalidade da fórmula (II-IV, VIII, IX e XX-XV),  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  e  $X^5$  são, cada um independentemente, selecionados do grupo

consistindo em hidrogênio, halogênio,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}^{18}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$  e  $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ; contando que pelo menos três de  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$ ,  $\text{X}^4$  e  $\text{X}^5$  sejam outro que não hidrogênio; ou contando que pelo menos dois de  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$ ,  $\text{X}^4$  e  $\text{X}^5$  sejam outro que não hidrogênio; ou contando que pelo menos um de  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$ ,  $\text{X}^4$  e  $\text{X}^5$  seja outro que não hidrogênio.

Em uma outra modalidade da fórmula (II-IV, VIII, IX e XX-XV),  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$ ,  $\text{X}^4$  e  $\text{X}^5$  são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em: hidrogênio, halogênio,  $\text{C}_{1-8}$  alquila não-substituída ou substituída, fenila não-substituída ou substituída, heteroarila de 5 ou 6 elementos substituída ou não-substituída e heterociclila de 5 ou 6 elementos substituída ou não-substituída; contando que pelo menos três de  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$ ,  $\text{X}^4$  e  $\text{X}^5$  sejam outro que não hidrogênio; ou contando que pelo menos dois de  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$ ,  $\text{X}^4$  e  $\text{X}^5$  sejam outro que não hidrogênio; ou contando que pelo menos um de  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$ ,  $\text{X}^4$  e  $\text{X}^5$  seja outro que não hidrogênio.

Em uma modalidade das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XX-XV), qualquer duas ocorrências de  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$ ,  $\text{X}^4$  e  $\text{X}^5$  que estão localizadas adjacientemente uma à outra, podem ser unidas para formar uma heterociclila de 5 ou 6 elementos substituída ou não-substituída ou heteroarila substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade da fórmula (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV),  $\text{X}^1$  é outro que não hidrogênio.

Em uma modalidade da fórmula (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV),  $\text{X}^1$  é outro que não metila.

Em uma modalidade da fórmula (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV),  $\text{X}^1$  é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio,  $\text{C}_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{2-8}$  alquenila substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{2-8}$  alquinila substituída ou não-substituída,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{CO}_2\text{R}^{19}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19}$ ,  $-\text{SR}^{18}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $\text{C}_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída, heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída e heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade da fórmula (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV),  $X^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $-\text{OR}^{18}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{CO}_2\text{R}^{19}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19}$ ,  $-\text{SR}^{18}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$  e  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ .

Em uma modalidade da fórmula (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV),  $X^1$  é  $-\text{OR}^{18}$ .

Em uma modalidade da fórmula (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV),  $X^1$  é  $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ .

Em uma modalidade da fórmula (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV),  $X^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $\text{C}_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{2-8}$  alquenila substituída ou não-substituída e  $\text{C}_{2-8}$  alquinila substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade da fórmula (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV),  $X^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $\text{C}_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{2-8}$  alquenila substituída ou não-substituída e  $\text{C}_{2-8}$  alquinila substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV),  $X^1$  é uma  $\text{C}_{2-8}$  alquila não-substituída.

Em uma modalidade das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV),  $X^1$  é terc-butila.

Em uma modalidade das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV),  $X^1$  é iso-propóxi.

Em uma modalidade das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV),  $X^1$  é morfolinila.

Em uma modalidade das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV),  $X^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $\text{C}_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída, heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída e heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV),  $X^1$  é selecionado do grupo consistindo em fenila substituída ou não-substituída, heteroarila de 5 a 6 elementos substituída ou não-substituída e heterociclila

de 5 a 6 elementos substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), X<sup>1</sup> é fenila não-substituída ou substituída.

5 Em uma modalidade das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), X<sup>1</sup> é heteroarila de 5 a 6 elementos substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), X<sup>1</sup> é heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou heterociclila de 6 elementos não-substituída.

10 Em uma modalidade das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), quando X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> e X<sup>5</sup> são hidrogênio, X<sup>1</sup> é outro que não -Cl, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub> ou -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(fenila).

15 Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), X<sup>1</sup> é um anel heterocíclico de 5 ou 6 elementos substituído ou não-substituído e o heterociclo é selecionado do grupo consistindo em pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazidina, butirolactame, valerolactame, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-dióxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahydrofurano e tetrahidrotiofeno.

20 Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), X<sup>1</sup> é um anel de heteroarila de 5 ou 6 elementos substituída ou não-substituída selecionado do grupo consistindo em piridila, piridazinila, pirazinila, pirimidinila, triazinila, isotiazolila, pirazolila, imidazolila, tienila, furila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirrolila e tiazolila.

25 Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), X<sup>1</sup> é um grupo heterocíclico substituído ou não-substituído selecionado do grupo consistindo em pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, 1,3-dioxalanila, tiomorfolinila, tiomorfolinil-S,S-dióxido, piperazinila e piranila.

30 Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), X<sup>1</sup> é uma C<sub>1-8</sub> alquila substituída. De preferência, o substituinte é

um grupo heterocíclico substituído ou não-substituído da fórmula (AA) conforme definido nos parágrafos 44, 45 e 46. Mais preferivelmente, o substituinte é selecionado do grupo incluindo pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactame, valerolactame, imidazolidinona, hidantoína, di-  
5 xolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-dióxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano e tetrahidrotiofeno.

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), um substituinte adequado para C<sub>1-8</sub> alquila substituída (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>,  
10 X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup>) pode ser selecionado do grupo consistindo em -CN, -OR<sup>18</sup>, -C(O)R<sup>18</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -O(CO)R<sup>18</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup> e halogênio. Em uma modalidade, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> e X<sup>5</sup> são hidrogênio.

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é halogênio, particular-  
15 mente cloro.

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é uma C<sub>2-8</sub> alquila não-substituída.

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é uma C<sub>2-8</sub> alquila não-substituída.  
20

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é t-butila.

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é oxazolila.  
25

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é trifluorometóxi.

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é -SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>. Em uma moda-  
30 lidade particular, R<sup>18</sup> é metila.

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é -OR<sup>18</sup>. Em uma modali-

dade particular, R<sup>18</sup> é metila.

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é -SR<sup>18</sup>. Em uma modalidade particular, R<sup>18</sup> é metila.

5 Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é C<sub>1-6</sub> alquila não-substituída (em particular metila) ou C<sub>1-6</sub> haloalquila (em particular-CF<sub>3</sub>).

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é C<sub>1-6</sub> alquila substituída  
10 (de preferência não C<sub>1-6</sub> haloalquila).

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é isopropila.

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é um ciano.

15 Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é um grupo ciano, halogênio ou trifluorometila.

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é -C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

20 Em uma modalidade de cada uma das fórmulas ((II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é -C(O)Me.

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIM, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me.

25 Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIM, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é isoamila.

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> é 1,3-dioxalanila.

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é furila.

30 Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV), pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> ou X<sup>5</sup> é pirazolila.

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e

XVI-XXV), pelo menos um de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  ou  $X^5$  é tienila.

Em uma modalidade de cada uma das fórmulas (II-IV, VIII, IX e XVI-XXV),  $X^1$  é uma  $C_{1-8}$  alquila substituída, onde substituintes adequados são conforme definido para a fórmula (II). Em uma modalidade preferida, a

5  $C_{1-8}$  alquila é substituída por uma heteroarila de 5 ou 6 elementos selecionada do grupo consistindo em piridila, piridazinila, pirazinila, pirimidinila, triazinila, isotiazolila, pirazolila, imidazolila, tienila, furila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirrolila e tiazolila. Mais preferivelmente, a  $C_{1-8}$  alquila substituída é substituída por oxazolila.

10 Em uma modalidade da fórmula (II-IV, VIII e XVI-XXV),  $X^1$  e  $X^2$  são outro que não hidrogênio.

Em uma modalidade da fórmula (II-IV, VIII e XVI-XXV),  $X^1$  e  $X^2$  são selecionados do grupo consistindo em halogênio,  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $OR^{18}$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  e  $-CO_2R^{18}$ .

15 Em uma modalidade das fórmulas (II, III, XVI-XXI), pelo menos um de  $X^1$  e  $X^2$  é selecionado do grupo consistindo em halogênio,  $-CN$  e  $-CF_3$ .

Em uma modalidade das fórmulas (II, III, XVI-XXI),  $X^1$  e  $X^2$  são ambos selecionados do grupo consistindo em halogênio,  $-CN$  e  $-CF_3$ .

20 Em uma modalidade adicional das fórmulas (II, III, XVI-XXI), um de  $X^1$  e  $X^2$  é halogênio e um de  $X^1$  e  $X^2$  é selecionado do grupo consistindo em halogênio,  $-CN$  e  $-CF_3$ .

Em uma modalidade adicional das fórmulas (II, III, XVI-XXI), um de  $X^1$  e  $X^2$  é halogênio e um de  $X^1$  e  $X^2$  é selecionado do grupo consistindo em halogênio,  $-CN$ ,  $-CH_3$  e  $-CF_3$ .

25 Em uma modalidade adicional das fórmulas (II, III, XVI-XXI),  $X^1$  é selecionado do grupo consistindo em halogênio e  $-CH_3$  e  $X^2$  é selecionado do grupo consistindo em halogênio,  $-CN$ ,  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCF_3$  e  $-CF_3$ .

30 Em uma modalidade da fórmula (II, III, XVI-XXI),  $X^1$  é selecionado do grupo consistindo em halogênio e  $-CH_3$  e  $X^2$  é selecionado do grupo consistindo em halogênio,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_2H$  e  $CF_2R^{10}$ , onde  $R^{10}$  é  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade da fórmula (II, III, XVI-XXI),  $X^1$  e  $X^2$  são

selecionados do grupo consistindo em -Cl, -F, -Br, -CF<sub>3</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN e -CO<sub>2</sub>H.

Em uma modalidade da fórmula (II, III, XVI-XXI), X<sup>1</sup> é selecionado do grupo consistindo em halogênio e -CH<sub>3</sub> e X<sup>2</sup> é selecionado do grupo consistindo em halogênio, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> e -OCF<sub>3</sub>.

Em uma modalidade da fórmula (II, III, XVI-XXI), X<sup>1</sup> é cloro e X<sup>2</sup> é -CF<sub>3</sub>.

Em uma modalidade da fórmula (II, III, XVI-XXI), X<sup>2</sup> é outro que não hidrogênio.

Em uma modalidade das fórmulas (II, III, XVI-XXI), X<sup>2</sup> é outro que não hidrogênio.

Em uma modalidade da fórmula (II, III, XVI-XXI), X<sup>2</sup> é selecionado do grupo consistindo em halogênio, C<sub>1-8</sub> alquila substituída ou não-substituída, OR<sup>18</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN e -CO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>.

Em uma modalidade da fórmula (II, III, XVI-XXI), X<sup>2</sup> é selecionado do grupo consistindo em -Cl, -F, -Br, -CF<sub>3</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN e -CO<sub>2</sub>H.

Em uma modalidade das fórmulas (II, III, XVI-XXI), X<sup>2</sup> é fluoro.

#### Grupos Y preferidos

Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I-IX e X-XXV), Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> e Y<sup>7</sup> são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -OR<sup>15</sup> e C<sub>1-8</sub> alquila não-substituída ou substituída, onde 1 a 2 de Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> e Y<sup>7</sup> são outro que não hidrogênio.

Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I-IX e X-XXV), Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> e Y<sup>7</sup> são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, -CN, flúor, cloro e bromo, onde 1 a 2 de Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> e Y<sup>7</sup> são outro que não hidrogênio.

Em outra modalidade de qualquer uma das fórmulas (I-IX e X-XXV), pelo menos um de Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> e Y<sup>7</sup> é outro que não hidrogênio; de preferência Y<sup>4</sup> é halogênio.

Em outra modalidade de qualquer uma das fórmulas (I-VIII e

X-XXV), pelo menos um de  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$  e  $Y^7$  é outro que não hidrogênio; de preferência  $Y^5$  é halogênio.

Em outra modalidade de qualquer uma das fórmulas (I-VIII e X-XXV)),  $Y^5$  e  $Y^7$  são hidrogênio e  $Y^4$  é halogênio.

5 Em outra modalidade de qualquer uma das fórmulas (I-VIII e X-XXV)),  $Y^5$  e  $Y^7$  são hidrogênio e  $Y^4$  é cloro.

Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I, II e X-XXV)),  $Y^7$  e  $Y^6$  são hidrogênio e  $Y^4$  e  $Y^5$  são fluoro.

10 Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I, II e X-XXV)),  $Y^7$  e  $Y^6$  são hidrogênio e  $Y^4$  é cloro e  $Y^5$  é  $-CH_3$ .

Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I-IX e X-XXV)),  $Y^4$  e  $Y^5$  são selecionados do grupo consistindo em halogênio,  $-CN$ ,  $-OR^{15}$  e  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída.

15 Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I-IX e X-XXV)),  $Y^4$  e  $Y^5$  são selecionados do grupo consistindo em  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-F$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  e  $-CN$ .

Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I-IV, VI-IX e X-XXV)),  $Y^4$  é selecionado do grupo consistindo em  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-F$  e  $-OCH_3$ .

20 Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (II-IV, VI-IX, XI, XIII, XIV, XVII, XVIII, XX, XXII-XXIV),  $Y^4$  é halogênio.

Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (II-IV, VI-IX, XI, XIII, XIV, XVII, XVIII, XX, XXII-XXIV),  $Y^4$  é fluoro.

Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (II-IV, VI-IX, XI, XIII, XIV, XVII, XVIII, XX, XXII-XXIV),  $Y^4$  é cloro.

25 Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I-V, VIII, X, XII, XIII, XVI-XIX, XXI, XXII, XXIV, XXV),  $Y^5$  é selecionado do grupo consistindo em  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-F$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  e  $-CN$ .

Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I-V, VIII, X, XII, XIII, XVI-XIX, XXI, XXII, XXIV, XXV),  $Y^5$  é halogênio.

30 Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I-V, VIII, X, XII, XIII, XVI-XIX, XXI, XXII, XXIV, XXV),  $Y^5$  é cloro.

Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I-V, VIII, X,

XII, XIII, XVI-XIX, XXI, XXII, XXIV, XXV),  $Y^5$  é fluoro.

Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I-V, VIII, X, XII, XIII, XVI-XIX, XXI, XXII, XXIV, XXV),  $Y^5$  é -CN.

5 Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I, II, XII, XIV, XV, XVIII, XXI, XXII, XXV),  $Y^6$  é fluoro.

Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I, II, XII, XVIII, XXI, XXII, XXV),  $Y^5$  é cloro e  $Y^6$  é fluoro.

Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I-IV, VIII, XIII, XVII, XVIII, XXII, XXIV),  $Y^5$  é cloro e  $Y^4$  é fluoro.

10 Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I-IV, VIII, XIII, XVII, XVIII, XXII, XXIV),  $Y^5$  e  $Y^4$  são fluoro.

Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I-IV, VIII, XIII, XVII, XVIII, XXII, XXIV),  $Y^5$  é -CN e  $Y^4$  é fluoro.

15 Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas (I-IV, VIII, XIII, XVII, XVIII, XXII, XXIV),  $Y^5$  é -CN e  $Y^4$  é hidrogênio.

Grupos  $R^1$  e  $R^2$  preferidos

Em uma modalidade das fórmulas (I-VI, IXa e X-XXV),  $R^1$  é outro que não hidrogênio.

20 Em uma modalidade das fórmulas (I-VI, IXa e X-XXV),  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $-C(O)R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-S(O)R^7$ ,  $-S(O)_2R^7$  e  $-S(O)_2NR^7R^8$ .

Em uma modalidade das fórmulas (I-VI, IXa e X-XXV),  $R^1$  e  $R^2$  junto com os átomos os quais eles substituem formam um anel carbocíclico ou heterocíclico.

25 Em uma modalidade das fórmulas (I-VI, IXa e X-XXV),  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $C_{2-8}$  alquenila substituída ou não-substituída,  $C_{2-8}$  alquinila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída,  $C_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 10 elementos  
30 substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade das fórmulas (I-VI, IXa e X-XXV),  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substitu-

ída, C<sub>2-8</sub> alquenila substituída ou não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquinila substituída ou não-substituída, heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída, heterociclila de 6 elementos, fenila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída.

5 Em uma modalidade das fórmulas (I-VI, IXa e X-XXV), R<sup>1</sup> é C<sub>1-8</sub> alquila substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade das fórmulas (I-VI, IXa e X-XXV), R<sup>1</sup> é fenila substituída ou não-substituída.

10 Em uma modalidade das fórmulas (I-VI, IXa e X-XXV), R<sup>1</sup> é heteroarila de 5 a 6 elementos substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade das fórmulas (I-VI, IXa e X-XXV), R<sup>1</sup> é heteroarila de 5 a 6 elementos substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade das fórmulas (I-VI, IXa e X-XXV), R<sup>1</sup> é metila, etila ou isopropila.

15 Em uma modalidade das fórmulas (I-VI, IXa e X-XXV), R<sup>1</sup> é selecionado do grupo consistindo em fenila substituída ou não-substituída, piridila substituída ou não-substituída e pirazolila substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade das fórmulas (I-VI, IXa e X-XXV), R<sup>1</sup> é metila, etila, isopropila ou isobutila.

20 Em uma modalidade das fórmulas (I-VI, IXa e X-XXV), R<sup>1</sup> é ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila.

Em uma modalidade das fórmulas (I-VI, IXa e X-XXV), R<sup>1</sup> é heterociclila.

25 Em uma modalidade das fórmulas (I-VII, IXb e X-XXV), R<sup>2</sup> é hidrogênio.

Em uma modalidade das fórmulas (I-VII, IXb e X-XXV), R<sup>2</sup> é outro que não hidrogênio.

30 Em uma modalidade das fórmulas (I-VII, IXb e X-XXV), R<sup>2</sup> é selecionado do grupo consistindo em halogênio, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> e -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>.

Em uma modalidade das fórmulas (I-VII, IXb e X-XXV),  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $C_{2-8}$  alquenila substituída ou não-substituída,  $C_{2-8}$  substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 elementos substituída ou não-substituída,  
 5  $C_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 elementos substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade das fórmulas (I-VII, IXb e X-XXV),  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $C_{2-8}$  alquenila substituída ou não-substituída,  $C_{2-8}$  alquinila substituída ou  
 10 não-substituída, heterociclila de 5 a 6 elementos substituída ou não-substituída, fenila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 6 elementos substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade das fórmulas (I-VII, IXb e X-XXV),  $R^2$  é  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída.

15 Em uma modalidade das fórmulas (I-VII, IXb e X-XXV),  $R^2$  é fenila substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade das fórmulas (I-VII, IXb e X-XXV),  $R^2$  é heteroarila de 5 a 6 elementos substituída ou não-substituída.

20 Em uma modalidade das fórmulas (I-VII, IXb e X-XXV),  $R^2$  é heteroarila de 5 a 6 elementos substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade das fórmulas (I-VII, IXb e X-XXV),  $R^2$  é metila.

25 Em uma modalidade das fórmulas (I-VII, IXb e X-XXV),  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo em metila, etila, isopropila e 4-tetrahidro-2H-piranila.

Em uma modalidade das fórmulas (I-VII, IXb e X-XXV),  $R^2$  é metila, etila ou isopropila.

Em uma modalidade das fórmulas (I-VII, IXb e X-XXV),  $R^2$  é  $C_{1-8}$  alquila substituída.

30 Em uma modalidade das fórmulas (I-VII, IXb e X-XXV),  $R^2$  é  $-CH_2OR^7$  ou  $-CH_2NR^7R^8$ .

Em uma modalidade das fórmulas (I-VII e X-XXV),  $R^1$  e  $R^2$  se

combinam para formar um anel de 6 elementos.

Grupos  $R^3$  e  $R^4$  preferidos

Em uma modalidade da fórmula (VII e IXb),  $R^3$  e  $R^4$  são, cada um, hidrogênio.

5 Em uma modalidade da fórmula (VII e IXb), um de  $R^3$  e  $R^4$  é hidrogênio e o outro é  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade da fórmula (VII e IXb),  $R^3$  e  $R^4$  são ambos  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída.

10 Em uma modalidade da fórmula (VII e IXb),  $R^3$  e  $R^4$ , junto com o carbono o qual eles substituem, formam um anel carboxílico de 3-10 elementos.

Em uma modalidade da fórmula (VII e IXb),  $R^3$  e  $R^4$ , junto com o carbono o qual eles substituem, formam um anel heterocíclico de 4-10 elementos.

15 Em uma modalidade da fórmula (VII e IXb),  $R^3$  e  $R^4$ , junto com o carbono o qual eles substituem, formam um anel de heteroarila de 5-10 elementos.

Grupos  $W$  preferidos

Em uma modalidade da fórmula (VIII e VIIb),  $W$  é NH.

20 Em uma modalidade da fórmula (VIII e VIIb),  $W$  é O.

Compostos Exemplificativos

Os compostos a seguir estão dentro do escopo da fórmula (I):

- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-diisopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 25 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-ciclopentil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-ciclopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 30 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;

- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 5 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-(metoximetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 10 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-isopropil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 15 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 20 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 25 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibenzeno-sulfonamida;
- N-(2-(3-(2-(4-terc-butilfenil-sulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)acetamida;
- 30 (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(tetrahidrofuran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;

- (S)-4-terc-butil-N-(4,5-difluoro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 5 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(tetrahidrofuran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(2-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-difluorofenil)benzeno-sulfona-
- 10 mida;
- 4-terc-butil-N-(2-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzeno-sulfona-
- mida;
- 4-terc-butil-N-(4,5-difluoro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 15 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfona-
- mida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fluorofenil) ben-
- zeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil) ben-
- 20 zeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fluorofenil)benzeno-
- sulfonamida;
- 25 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-
- sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-
- sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fluorofenil) ben-
- 30 zeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isobutil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-
- sulfonamida;

- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(oxazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 5 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((dimetilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-(2-metoxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-(metoximetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 10 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 15 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-isopropil-5-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-fluoro-2-(4-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 20 N-(4-cloro-2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibenzeno-sulfonamida;
- 2-(5-(2-(4-terc-butilfenil-sulfonamido)-5-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)acetato de etila;
- 25 5-(2-(4-terc-butilfenil-sulfonamido)-5-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-(2-(4-terc-butilfenil-sulfonamido)-5-cloro-4-fluorofenil)-N,4-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(1-hidróxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 30 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;

- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 5 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 10 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(1-hidróxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-metil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 15 (S)-N-(4-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibenzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(5-metiloxazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 20 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((ciclopropilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((etilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 25 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 30 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;

- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-isopropil-5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 5 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-((metilamino)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(metil-sulfonilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(morfolinometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 10 3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(oxazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 15 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 20 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-((isopropilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(1-hidróxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 25 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(2-hidróxi-2-metilpropil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(2-metoxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 30 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(hidróximetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;

- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(metoximetil)-4-(tetrahydrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(metoximetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 5 N-(2-(5-(azetidina-1-ilmetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-cloro-5-fluorofenil)-4-terc-butilbenzeno-sulfonamida;
- N-(2-(5-acetil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-cloro-5-fluorofenil)-4-terc-butilbenzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4,5-difluoro-2-(5-metil-4-(pirrolidina-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 10 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-(pirrolidina-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-isopropil-4-(pirrolidina-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 15 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(pirrolidina-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-difluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 20 4-terc-butil-N-(2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(piperidina-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 25 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-isopropil-5-(tetrahydrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 30 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(5-metiloxazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;

- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-isopropil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-metil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 5 N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibenzeno-sulfonamida;
- N-(4-cloro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibenzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 10 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(2-oxopirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-isopropil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 15 (S)-N-(4-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-ciclobutil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil) benzeno-sulfonamida;
- 20 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il) fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 25 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(2-(metil-sulfonil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- N-(2-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbenzeno-sulfonamida;
- N-(2-(4-(2-aminoetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbenzeno-sulfonamida;
- 30 N-(2-(4-(azetidina-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-cloro-5-fluorofenil)-4-terc-butilbenzeno-sulfonamida;

- (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-difluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 5 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(tetrahidrofuran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 10 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((dimetilamino)metil)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-(isopropóximetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 15 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-(3-(2-(4-terc-butilfenil-sulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidina-1-carboxamida;
- 20 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(1-(metil-sulfonil)piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 25 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(2-(metilamino)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- N-(2-(4-(1-acetilpirrolidin-3-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbenzeno-sulfonamida;
- 30 N-(2-(5-amino-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbenzeno-sulfonamida;

- (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 5 4-terc-butil-N-(4-ciano-2-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-(4-terc-butilfenil-sulfonamido)-3-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il) benza-  
mida;
- ácido 4-(4-terc-butilfenil-sulfonamido)-3-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)  
10 benzóico;
- N-(2-(4-(azetidín-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbenzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-((metilamino)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 15 4-(4-terc-butilfenil-sulfonamido)-3-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoato de metila;
- N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-fluoro-4-morfolinobenzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)  
20 benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(2-hidróxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((isopropilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 25 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(1-metoxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(pirrolidin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-isopropilpirrolidin-3-il)- 4H-1,2,4-triazol-3-il)  
30 fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-3-(3-(2-(4-terc-butilfenil-sulfonamido)-5-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)pirrolidina-1 -carboxamida;

- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(morfolinometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 5 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(piperazin-1-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-((tetrahidrofuran-3-ilamino)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-4-metil-10 4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-(4-metiltetraidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 15 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-((tetraidro-2H-piran-4-ilamino)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-(metil-sulfonil)pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-isopropil-5-(morfolinometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 20 N-(2-(4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-clorofenil)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzeno-sulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(5-metil-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzeno-sulfonamida;
- 25 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzeno-sulfonamida;
- N-(2-(4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloro-4-fluorofenil)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzeno-sulfonamida;
- 5-(4-cloro-2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-sulfonamido)-5-fluorofenil)-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida; e
- 30 N-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbenzeno-sulfonamida.

Composições que modulam a atividade de quimiocina

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona composições que modulam a atividade de quimiocina, especificamente atividade de CCR2 ou CCR9. Geralmente, as composições para modulação de atividade do receptor de quimiocina em seres humanos e animais compreenderão um excipiente ou diluente farmacologicamente aceitável e um composto tendo a fórmula proporcionada acima como fórmula (I).

O termo "composição", conforme usado aqui, se destina a abranger um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto o qual resulta, direta ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. Por "farmacologicamente aceitável" entende-se que o veículo, diluente ou excipiente deve ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial ao recipiente da mesma.

As composições farmacêuticas para administração dos compostos da presente invenção podem, convenientemente, ser apresentadas na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas através de qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de manter o ingrediente ativo em associação com o veículo, o qual constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as composições farmacêuticas são preparadas mantendo, uniforme e intimamente, o ingrediente ativo em associação com um veículo líquido ou um veículo sólido finamente dividido ou ambos e, então, se necessário, formatação do produto na formulação desejada. Na composição farmacêutica, o composto ativo é incluído em uma quantidade suficiente para produzir o efeito desejado quando sobre o processo ou condição doentia.

As composições farmacêuticas contendo o ingrediente ativo podem estar em uma forma adequada para uso oral, por exemplo, como comprimidos, trociscos, losangos, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsões e autoemulsificações, conforme descrito na Pat. U.S. Nº 6.451.339, cápsulas duras ou moles ou xaropes ou elixires. Composições destinadas a uso oral podem ser preparadas de acordo com

qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas. Tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados de agentes adoçantes, agentes de flavorização, agentes de coloração e agentes conservantes de forma a proporcionar preparados farmacêuticamente elegantes e palatáveis. Comprimidos contêm o ingrediente ativo em 5 mistura com outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis não-tóxicos, os quais são adequados para a fabricação de comprimidos. Esses excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como celulose, dióxido de silício, óxido de alumínio, carbonato de cálcio, glicose, manitol, sorbitol, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, por exemplo, com ácido algínico ou amido; agentes aglutinantes, por exemplo, PVP, celulose, PEG, amido, gelatina ou acácia e agentes de lubrificação, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou eles podem ser revestidos entericamente ou de outro modo através de técnicas conhecidas para retardar a 10 desintegração e absorção no trato gastrointestinal e, desse modo, proporcionar uma ação sustentada durante um período mais longo. Por exemplo, um material de retardo com o tempo, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, pode ser empregado. Eles também podem ser revestidos através das técnicas descritas nas Pats. U.S. Nos. 4.256.108; 4.166.452; e 4.265.874, para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para liberação controlada. 15 20

Formulações para uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina duras, em que o ingrediente ativo é misturado 25 com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim ou como cápsulas de gelatina moles, em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva. Adicionalmente, emulsões podem ser preparadas com um ingrediente não miscível em água, tais como óleos e 30 com tensoativos estabilizados, tais como mono-diglicerídeos, ésteres de PEG e semelhantes.

Suspensões aquosas contêm os materiais ativos em mistura

com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carbóximetil celulose de sódio, metilcelulose, hidróxipropil metil celulose, alginato de sódio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto e goma acácia; agentes de dispersão ou umedecimento podem ser um fosfatídeo que ocorre naturalmente, por exemplo, lecitina ou os produtos da condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos, por exemplo, estearato de polioxietileno ou os produtos da condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadeca etilenóxi etanol ou os produtos da condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol, tal como monooleato de sorbitol de polioxietileno ou os produtos da condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de sorbitan de polietileno. As suspensões aquosas podem também conter um ou mais conservantes, por exemplo, p-hidróxi-benzoato de etila ou n-propila, um ou mais agentes de coloração, um ou mais agentes flavorizantes e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose ou sacarina.

Suspensões oleosas podem ser formuladas através de suspensão do ingrediente ativo em um óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco ou em um óleo mineral, tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente de espessamento, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes adoçantes, tais como aqueles apresentados acima e agentes flavorizantes podem ser adicionados para proporcionar um preparado oral palatável. Essas composições podem ser conservadas através da adição de um antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Pós e grânulos dispersíveis adequados para o preparo de uma suspensão aquosa através da adição de água para proporcionar o ingrediente ativo em mistura com um agente de dispersão ou umedecimento, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes de dispersão ou umedecimento e agentes de suspensão adequados são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes ado-

çantes, flavorizantes e colorantes, podem também estar presentes.

As composições farmacêuticass da invenção também podem estar na forma de emulsões óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, óleo de oliva ou óleo de amendoim ou um óleo mine-  
5 ral, por exemplo, parafina líquida ou misturas desses. Agentes de emulsifi-  
cação adequados podem ser gomas que ocorrem naturalmente, por exem-  
plo, goma acácia ou goma tragacanto, fosfatídeos que ocorrem naturalmen-  
te, por exemplo, semente de soja, lecitina e ésteres ou ésteres parciais deri-  
vadas de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de  
10 sorbitano e os produtos da condensação dos referidos ésteres parciais com  
óxido de etileno, por exemplo, monooleato de sorbitano de polioxietileno. As  
emulsões podem também conter agentes adoçantes e flavorizantes.

Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçan-  
tes, por exemplo, glicerol, propileno glicol, sorbitol ou sacarose. Tais formu-  
15 lações podem também conter um demulcente, um conservante e agentes  
flavorizantes e colorantes. Soluções orais podem ser preparadas em combi-  
nação, por exemplo, com ciclodextrina, PEG e tensoativos.

As composições farmacêuticass podem estar na forma de uma  
suspensão aquosa ou oleagínosa estéril injetável. Essa suspensão pode ser  
20 formulada de acordo com a técnica bem conhecida usando aqueles agentes  
de dispersão ou umedecimento e agentes de suspensão adequados os  
quais foram mencionados acima. O preparado injetável estéril também pode  
ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente  
parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo, como uma solução em  
25 1,3-butano diol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser  
empregados estão água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de  
sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados  
como um solvente ou meio de suspensão. Para essa finalidade, qualquer  
óleo fixo brando pode ser empregado, incluindo mono- ou diglicerídeos sinté-  
30 ticos. Além disso, ácidos graxos, tal como ácido oleico, encontram uso no  
preparo de injetáveis.

Os compostos da presente invenção também podem ser admi-

nistrados na forma de supositórios para administração retal do fármaco. Essas composições podem ser preparadas através de mistura do fármaco com um excipiente não irritante adequado, o qual é sólido em temperaturas comuns, mas líquido na temperatura retal e, portanto, derreterá no reto para liberar o fármaco. Tais materiais são manteiga de cacau e polietileno glicóis. Adicionalmente, os compostos podem ser administrados via distribuição ocular por meio de soluções ou pomadas. Ainda, distribuição transdérmica dos compostos em questão pode ser obtida por meio de emplastos iontoforéticos e semelhantes.

10 Para uso tópico, cremes, pomadas, geléias, soluções ou suspensões contendo os compostos da presente invenção são empregados. Conforme usado aqui, aplicação tópica também se destina a incluir o uso de lavagens bucais e gargarejos.

15 As composições farmacêuticas e métodos da presente invenção podem ainda compreender outros compostos terapeuticamente ativos conforme mencionado aqui, tais como aqueles aplicados no tratamento das condições patológicas mencionadas acima.

20 Em uma modalidade, a presente invenção proporciona uma composição consistindo em um veículo farmacêuticamente aceitável e um composto da invenção.

#### Métodos de tratamento

25 Dependendo da doença a ser tratada e da condição do indivíduo, os compostos e composições da presente invenção podem ser administrados através das vias de administração oral, parenteral (por exemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, injeção ou infusão intracisternal, injeção ou implante subcutâneo), inalação, nasal, vaginal, retal, sublingual ou tópica e podem ser formulados, sozinhos ou juntos, em formulações com unidade de dosagem adequadas contendo veículos, veículos e adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis não-tóxicos convencionais apropriados para cada via de administração. A presente invenção também considera a administração dos compostos e composições da presente invenção em uma  
30 formulação de depósito.

No tratamento ou prevenção de condições as quais requerem modulação do receptor de quimiocina, um nível de dosagem apropriado geralmente será cerca de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal do paciente por dia, a qual pode ser administrada em uma única ou múltiplas doses. De preferência, o nível de dosagem será cerca de 0,01 a cerca de 25 mg/kg por dia; mais preferivelmente cerca de 0,05 a cerca de 10 mg/kg por dia. Um nível de dosagem adequado pode ser cerca de 0,01 a 25 mg/kg por dia, cerca de 0,05 a 10 mg/kg por dia ou cerca de 0,1 a 5 mg/kg por dia. Dentro dessa faixa, a dosagem pode ser 0,005 a 0,05, 0,05 a 0,5, 0,5 a 5,0 ou 5,0 a 50 mg/kg por dia. Para administração oral, as composições são, de preferência, proporcionadas na forma de comprimidos contendo 1,0 a 1000 miligramas do ingrediente ativo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 e 1000,0 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem ao paciente a ser tratado. Os compostos podem ser administrados sob um regime de 1 a 4 vezes por dia, de preferência uma ou duas vezes por dia.

Deve ser entendido, contudo, que o nível de dose específico e frequência de dosagem para qualquer paciente em particular podem ser variados e dependerão de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, a estabilidade metabólica e a duração de ação desse compostos, a idade, peso corporal, características hereditárias, saúde geral, sexo, dieta, modo e momento de administração, taxa de excreção, combinação de fármaco, a gravidade da condição em particular e a terapia que o hospedeiro está sofrendo.

Em ainda outras modalidades, os presentes métodos são dirigidos ao tratamento de doenças alérgicas, em que um composto ou composição da invenção é administrado quer sozinho ou em combinação com um segundo agente terapêutico, em que o referido agente terapêutico é uma anti-histamina. Quando usado em combinação, o praticante pode administrar uma combinação do composto ou composição da presente invenção e um segundo agente terapêutico. Também, o composto ou composição e o se-

gundo agente terapêutico podem ser administrados sequencialmente, em qualquer ordem.

Os compostos e composições da presente invenção podem ser combinados com outros compostos e composições tendo utilidades relacionadas para prevenir e tratar a condição ou doença de interesse, tal como condições e doenças inflamatórias, incluindo doença inflamatória do intestino, doenças alérgicas, psoríase, dermatite atópica e asma e aquelas patologias mencionadas acima. Seleção dos agentes apropriados para uso em terapias combinadas pode ser feita por aqueles habilitados na técnica. A combinação de agentes terapêuticos pode atuar sinergisticamente para realizar o tratamento ou prevenção dos vários distúrbios. Usando essa abordagem, se pode ser capaz de obter a eficácia terapêutica com menores dosagens de cada agente, assim, reduzindo o potencial por efeitos colaterais adversos.

No tratamento, prevenção, alívio, controle ou redução do risco de inflamação, os compostos da presente invenção podem ser usados em conjunto com um agente antiinflamatório ou analgésico, tal como um agonista de opiato, um inibidor de lipoxigenase, um inibidor de interleucina, tal como um inibidor de interleucina-1, um antagonista de NMDA, um inibidor de óxido nítrico ou um inibidor da síntese de óxido nítrico, um agente antiinflamatório não esteroideal ou um agente antiinflamatório para supressão de citocina, por exemplo, com um composto tal como acetaminofen, aspirina, codeína, capturadores de TNF biológico, fentanila, ibuprofen, indometacina, cetorolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicame, um analgésico esteroideal, sufentanila, sunlindac, tenidap e semelhantes.

Similarmente, os compostos da presente invenção podem ser administrados com um agente para aliviar a dor; um potencializador, tal como cafeína, um antagonista de H<sub>2</sub>, simeticone, hidróxido de alumínio ou magnésio; um descongestionante, tal como pseudoefedrina; um antitussígeno, tal como codeína; um diurético; uma anti-histamina sedativa ou não-sedativa; um antagonista de antígeno muito tardio (VLA-4); um imunossupressor, tal como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, agonistas do receptor

EDG ou outros imunossuppressores do tipo FK-506; um esteróide; um agente anti-asmático não esteroide, tal como um  $\beta$ 2-agonista, antagonista de leucotrieno ou inibidor da biossíntese de leucotrieno; um inibidor de fosfodiesterase do tipo IV (PDE-IV); um agente para diminuição de colesterol, tal como um inibidor de reductase de HMG-CoA, capturador ou inibidor da absorção de colesterol; e um agente antidiabético, tal como insulina, inibidores de  $\alpha$ -glicosidase ou glitazonas.

A proporção em peso do composto da presente invenção para o segundo ingrediente ativo pode ser variada e dependerá da dose eficaz de cada ingrediente. Geralmente, uma dose eficaz de cada um será usada. Assim, por exemplo, quando um composto da presente invenção é combinado com um NSAID, a proporção em peso do composto da presente invenção para o NSAID geralmente oscilará de cerca de 1000:1 a cerca de 1:1000, de preferência cerca de 200:1 a cerca de 1:200. Combinações de um composto da presente invenção e outros ingredientes ativos geralmente também estará dentro da faixa antes mencionada mas, em cada caso, uma dose eficaz de cada ingrediente ativo será usada.

Métodos de tratamento ou prevenção de condições ou doenças CCR2-mediadas

Em ainda outro aspecto, a presente invenção proporciona métodos de tratamento ou prevenção de uma condição ou doença CCR2-mediada através de administração, ao indivíduo tendo tal condição ou doença, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de qualquer composto da fórmula (I) acima. Compostos para uso nos presentes métodos incluem aqueles compostos de acordo com a fórmula (I), aqueles proporcionados acima como modalidades, aqueles especificamente exemplificados nos Exemplos abaixo e aqueles proporcionados com estruturas específicas aqui. O "indivíduo" é definido aqui como incluindo animais tais como mamíferos incluindo, mas não limitado a, primatas (por exemplo, seres humanos), vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, coelhos, ratos, camundongos e semelhantes. Em modalidades preferidas, o indivíduo é um ser humano.

Conforme usado aqui, a frase "condição ou doença CCR2-mediada"

da" e frases e termos relacionados se referem a uma condição ou doença caracterizada por atividade funcional de CCR2 inapropriada, isto é, menos do que ou maior do que o normal. Atividade funcional de CCR2 inapropriada poderia surgir como um resultado de expressão de CCR2 em células as  
5 quais normalmente não expressam CCR2, expressão aumentada de CCR2 (levando, por exemplo, a distúrbios e doenças inflamatórias e imunorregulatórias) ou expressão diminuída de CCR2. Atividade funcional de CCR2 inapropriada também poderia surgir como o resultado de secreção de MCP-1 por células as  
10 quais normalmente não secretam MCP-1, expressão aumentada de MCP-1 (levando, por exemplo, a distúrbios e doenças inflamatórias e imunorregulatórias) ou expressão diminuída de MCP-1. Uma condição ou doença CCR2-mediada pode ser completa ou parcialmente mediada por atividade funcional de CCR2 inapropriada. Contudo, uma condição ou doença CCR2-mediada é uma na qual modulação de CCR2 resulta em algum efeito  
15 sobre a condição ou doença subjacente (por exemplo, um antagonista de CCR2 resulta em alguma melhora no bem estar do paciente, pelo menos em alguns pacientes). Além disso, MCP-2, 3 e 4 também são ligantes de CCR2.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um método de tratamento de uma condição ou doença CCR2-mediada envolvendo  
20 administração, a um indivíduo, de uma quantidade segura e eficaz do composto ou composição da invenção.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um método de tratamento de uma condição ou doença CCR2-mediada envolvendo administração, a um indivíduo, de uma quantidade segura e eficaz do  
25 composto ou composição da invenção, onde a doença ou condição CCR2-mediada é aterosclerose.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um método de tratamento de uma condição ou doença CCR2-mediada envolvendo administração, a um indivíduo, de uma quantidade segura e eficaz do  
30 composto ou composição da invenção, onde a doença ou condição CCR2-mediada é restenose.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um mé-

todo de tratamento de uma condição ou doença CCR2-mediada envolvendo administração, a um indivíduo, de uma quantidade segura e eficaz do composto ou composição da invenção, onde a doença ou condição CCR2-mediada é esclerose múltipla.

5                   Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um método de tratamento de uma condição ou doença CCR2-mediada envolvendo administração, a um indivíduo, de uma quantidade segura e eficaz do composto ou composição da invenção, onde a doença ou condição CCR2-mediada é selecionada do grupo consistindo em doença inflamatória do intestino, fi-  
10   brose renal, artrite reumatóide, obesidade e diabetes não dependente de insulina.

                  Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um método de tratamento de uma condição ou doença CCR2-mediada envolvendo administração, a um indivíduo, de uma quantidade segura e eficaz do com-  
15   posto ou composição da invenção, onde a doença ou condição CCR2-mediada é diabetes do tipo 2.

                  Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um método de tratamento de uma condição ou doença CCR2-mediada envolvendo administração, a um indivíduo, de uma quantidade segura e eficaz do com-  
20   posto ou composição da invenção, onde a doença ou condição CCR2-mediada é selecionada do grupo consistindo em doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar idiopática e síndrome de pneumonia idiopática.

                  Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um método de tratamento de uma condição ou doença CCR2-mediada envolvendo  
25   administração, a um indivíduo, de uma quantidade segura e eficaz do composto ou composição da invenção, onde a administração é oral, parenteral, retal, transdérmica, sublingual, nasal ou tópica.

                  Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um método de tratamento de uma condição ou doença CCR2-mediada envolvendo  
30   administração, a um indivíduo, de uma quantidade segura e eficaz do composto ou composição da invenção, onde o composto é administrado em combinação com um agente antiinflamatório ou analgésico.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um método de tratamento de uma condição ou doença CCR2-mediada envolvendo administração, a um indivíduo, de uma quantidade segura e eficaz do composto ou composição da invenção, onde um agente antiinflamatório ou analgésico é também administrado.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um método de modulação de função de CCR2 em uma célula, onde a função de CCR2 na célula é modulada através de contato da célula com uma quantidade para modulação de CCR2 do composto da presente invenção.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um método de tratamento de uma condição ou doença CCR2-mediada envolvendo administração, a um indivíduo, de uma quantidade segura e eficaz do composto ou composição da invenção, onde a doença é selecionada do grupo consistindo em fibrose pulmonar, rejeição a transplante, doença enxerto-versus-hospedeiro e câncer.

Em ainda outras modalidades, os presentes métodos são dirigidos ao tratamento de psoríase, em que um composto ou composição da invenção é usada sozinha ou em combinação com um segundo agente terapêutico, tal como um corticosteróide, um lubrificante, um agente queratolítico, um derivado de vitamina D3, PUVA e antralina.

Em outras modalidades, os presentes métodos são dirigidos ao tratamento de dermatite atópica usando um composto ou composição da invenção, sozinha ou em combinação com um segundo agente terapêutico, tal como um lubrificante e um corticosteróide.

Em outras modalidades, os presentes métodos são dirigidos ao tratamento de asma usando um composto ou composição da invenção, sozinha ou em combinação com um segundo agente terapêutico, tal como um  $\beta$ 2-agonista e um corticosteróide.

Métodos de tratamento ou prevenção de doenças ou condições CCR9-mediadas

Em ainda outro aspecto, a presente invenção proporciona métodos de tratamento ou prevenção de uma condição ou doença CCR9-media-

da através de administração, a um indivíduo tendo tal condição ou doença, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer composto da fórmula (I) acima. Compostos para uso nos presentes métodos incluem aqueles compostos de acordo com a fórmula (I), aqueles proporcionados acima como modalidades, aqueles especificamente exemplificados nos Exemplos 5 abaixo e aqueles proporcionados com estruturas específicas aqui. O "indivíduo" é definido aqui como incluindo animais tais como mamíferos incluindo, mas não limitado a, primatas (por exemplo, seres humanos), vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, coelhos, ratos, camundongos e semelhantes. 10 Em modalidades preferidas, o indivíduo é um ser humano.

Conforme usado aqui, a frase "condição ou doença CCR9-mediada" e frases e termos relacionados se referem a uma condição ou doença caracterizada por atividade funcional de CCR9 inapropriada, isto é, menos do que ou maior do que o normal. Atividade funcional de CCR9 inapropriada 15 poderia surgir como um resultado de expressão de CCR9 em células as quais normalmente não expressam CCR9, expressão aumentada de CCR9 (levando, por exemplo, a distúrbios e doenças inflamatórias e imunorregulatórias) ou expressão diminuída de CCR9. Atividade funcional de CCR9 inapropriada também poderia surgir como o resultado de secreção de TECK por 20 células as quais normalmente não secretam TECK, expressão aumentada de TECK (levando, por exemplo, a distúrbios e doenças inflamatórias e imunorregulatórias) ou expressão diminuída de TECK. Uma condição ou doença CCR9-mediada pode ser completa ou parcialmente mediada por atividade funcional de CCR9 inapropriada. Contudo, uma condição ou doença CCR9- 25 mediada é uma na qual modulação de CCR9 resulta em algum efeito sobre a condição ou doença subjacente (por exemplo, um antagonista de CCR9 resulta em alguma melhora no bem estar do paciente, pelo menos em alguns pacientes).

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade do composto em questão que estimulará a resposta biológica ou médica de uma célula, tecido, sistema ou animal, tal como um ser humano, que 30 está sendo considerado pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro pro-

fissional de saúde.

Doenças e condições associadas à inflamação, distúrbios imunes, infecção e câncer podem ser tratadas ou prevenidas com os presentes compostos, composições e métodos. Em um grupo de modalidades, doenças e condições, incluindo doenças crônicas, de seres humanos ou outras espécies podem ser tratadas com inibidores de função de CCR9. Essas doenças ou condições incluem: (1) doenças alérgicas, tais como anafilaxia sistêmica ou respostas de hipersensibilidade, alergias à fármacos, alergias à picada de inseto e alergias alimentares; (2) doenças inflamatórias do intestino, tais como doença de Crohn, colite ulcerativa, ileíte e enterite; (3) vaginite; (4) psoríase e dermatoses inflamatórias, tais como dermatite, eczema, dermatite atópica, dermatite alérgica de contato, urticária e prurido; (5) vasculite; (6) espondiloartropatias; (7) escleroderma; (8) asma e doenças respiratórias alérgicas, tais como asma alérgica, rinite alérgica, doenças de hipersensibilidade pulmonar e semelhantes; (9) doenças autoimunes, tais como fibromialgia, escleroderma, espondilite anquilosante, RA juvenil, doença de Still, RA juvenil poliarticular, RA juvenil pauciarticular, polimialgia reumática, artrite reumatóide, artrite psoriática, osteoartrite, artrite poliarticular, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes do tipo I, diabetes do tipo II, glomerulonefrite e semelhantes; (10) rejeição a enxerto (incluindo rejeição a aloenxerto); (11) doença enxerto-versus-hospedeiro (incluindo aguda e crônica); (12) outras doenças nas quais respostas inflamatórias indesejadas têm de ser inibidas, tais como aterosclerose, miosite, doenças neurodegenerativas (por exemplo, mal de Alzheimer), encefalite, meningite, hepatite, nefrite, sepse, sarcoidose, conjuntivite alérgica, otite, doença pulmonar obstrutiva crônica, sinusite, síndrome de Behcet e gota; (13) alergias alimentares imunomediadas, tal como doença celíaca; (14) fibrose pulmonar e outras doenças fibróticas; e (15) síndrome do intestino irritável.

Em outro grupo de modalidades, doenças ou condições podem ser tratadas com moduladores e agonistas de função de CCR9. Exemplos de doenças a serem tratadas através de modulação de função de CCR9 incluem cânceres, doenças cardiovasculares, doenças nas quais angiogênese

ou neovascularização pode exercer um papel (doenças neoplásicas, retinopatia e degeneração macular), doenças infecciosas (infecções virais, por exemplo, infecção por HIV e infecções bacterianas) e doenças imunossupressivas, tais como condições de transplante de órgãos e condições de transplante de pele. O termo "condições de transplante de órgãos" se destina a incluir condições de transplante de medula óssea e condições de transplante de órgãos sólidos (por exemplo, rim, fígado, pulmão, coração, pâncreas ou combinações dos mesmos).

De preferência, os presentes métodos são dirigidos ao tratamento de condições ou doenças selecionadas de doença inflamatória do intestino, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, doenças alérgicas, psoríase, dermatite atópica e asma, doença autoimune, tal como artrite reumatóide e alergias alimentares imune-mediadas, tal como doença celíaca.

Em ainda outras modalidades, os presentes métodos são dirigidos ao tratamento de psoríase, onde um composto ou componente da invenção é usado sozinho ou em combinação com um segundo agente terapêutico, tal como um corticosteróide, um lubrificante, um agente queratinolítico, um derivado de vitamina D3, PUVA e antralina.

Em outras modalidades, os presentes métodos são dirigidos ao tratamento de dermatite atópica usando um composto ou composição da invenção sozinha ou em combinação com um segundo agente terapêutico, tal como um lubrificante e um corticosteróide.

Em outras modalidades, os presentes métodos são dirigidos ao tratamento de asma usando um composto ou composição da invenção sozinha ou em combinação com um segundo agente terapêutico, tal como um  $\beta$ 2-agonista e um corticosteróide.

#### Preparo de moduladores

Os exemplos a seguir são oferecidos para ilustrar, mas não limitar, a invenção reivindicada.

Adicionalmente, aqueles habilitados na técnica reconhecerão que as moléculas reivindicadas na presente patente podem ser sintetizadas usando uma variedade de transformações em química orgânica padrão.

Determinados tipos de reação geral empregadas amplamente para sintetizar os compostos alvo na presente invenção são resumidos nos exemplos. Especificamente, procedimentos gerais para a formação de sulfonamida, formação de N-óxido de piridina e síntese de 2-aminofenil-arilmeta-  
5 nona via abordagens do tipo Friedel-Crafts são fornecidas, mas numerosas outras químicas padrão são descritas dentro e foram empregadas rotineiramente.

Embora não se pretenda ser exaustivo, transformações orgânicas sintéticas representativas as quais podem ser usadas para preparar os  
10 compostos da invenção são incluídas abaixo.

Essas transformações representativas incluem: manipulações padrão de grupo funcional; reduções, tal como nitro em amino; oxidações de grupos funcionais, incluído álcoois e piridinas; substituições de arila via *IPSO* ou outros mecanismos para a introdução de uma variedade de grupos, inclu-  
15 indo nitrila, metila e halogênio; introduções e remoções de grupos de proteção; formação de Grignard e reação com um eletrófilo; acoplamentos cruzados metal-mediados incluindo, mas não limitado a, reações de Buckwald, Suzuki e Sonigashira; halogenações e outras reações de substituição aromática eletrofílica; formações de sal de diazônio e reações dessas espécies;  
20 eterificações; condensações cíclicas; desidratações; oxidações e reduções que levam a grupos heteroarila; metalações e transmetalações de arila e reação das espécies de arila-metal com um eletrófilo, tal como um cloreto ácido ou amida de Weinreb; amidações; esterificações; reações de substituição nucleofílica; alquilações; acilações; formação de sulfonamida; cloro-  
25 sulfonilações; hidrólises de éster e relacionadas; e semelhantes.

Determinadas moléculas reivindicadas na presente patente podem existir em diferentes formas enantioméricas e diastereoméricas e todas de tais variantes desses compostos estão dentro do escopo da invenção.

Nas descrições das sínteses que seguem, alguns precursores  
30 foram obtidos de fontes comerciais. Essas fontes comerciais incluem Aldrich Chemical Co., Acros Organics, Ryan Scientific Incorporated, Oakwood Products Incorporated, Lancaster Chemicals, Sigma Chemical Co., Lancaster

Chemical Co., TCI-America, Alfa Aesar, Davos Chemicals e GFS Chemicals.

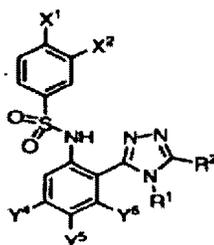
Compostos da invenção, incluindo aqueles listados na Tabela de atividades, podem ser feitos através dos métodos e abordagens descritos na seção experimental a seguir e através do uso de transformações de química orgânica padrões que são bem conhecidas por aqueles habilitados na técnica.

### Exemplos

Os compostos acima e outros dentro do escopo da presente invenção podem ser feitos e testados com relação à atividade usando os procedimentos a seguir.

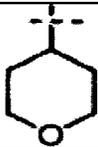
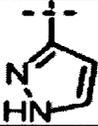
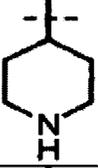
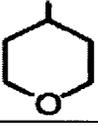
Compostos exemplificativos usados no método da invenção e em composições farmacêuticas da invenção incluem, mas não estão limitados a, os compostos listados na Tabela 1. Sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos listados na Tabela 1 são também úteis no método da invenção e em composições farmacêuticas da invenção.

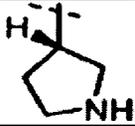
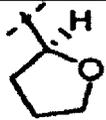
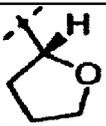
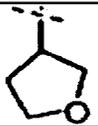
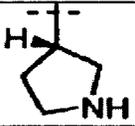
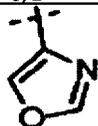
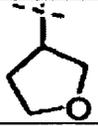
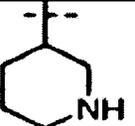
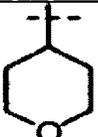
Tabela 1: Compostos exemplificativos

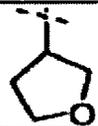
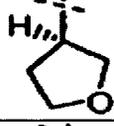
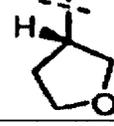
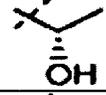
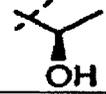
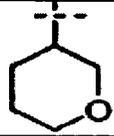


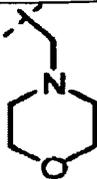
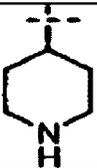
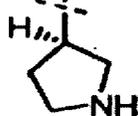
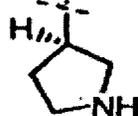
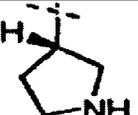
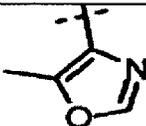
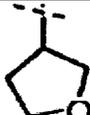
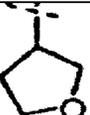
(I)

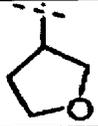
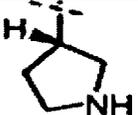
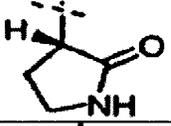
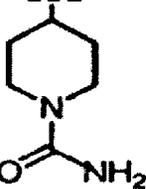
	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	Y <sup>4</sup>	Y <sup>5</sup>	Y <sup>6</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
1	t-Bu	H	H	Cl	H	i-Pr	H
2	t-Bu	H	H	Cl	H	Ph	H
3	t-Bu	H	H	Cl	H	i-Pr	Me
4	t-Bu	H	H	Cl	H	Ph	Me
5	t-Bu	H	H	Cl	H	Et	Me
6	t-Bu	H	H	Cl	H	Me	Me
7	t-Bu	H	H	Cl	H	ciclopropila	Me
8	t-Bu	H	H	Cl	H	Me	i-Pr

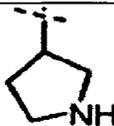
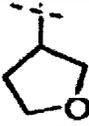
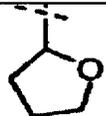
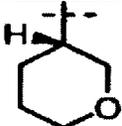
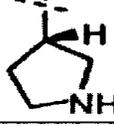
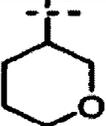
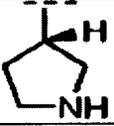
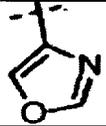
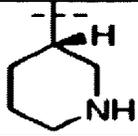
	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	Y <sup>4</sup>	Y <sup>5</sup>	Y <sup>6</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
9	t-Bu	H	H	Cl	H	Me	
10	t-Bu	H	H	Cl	H	Me	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
11	t-Bu	H	H	Cl	H	i-Pr	i-Pr
12	t-Bu	H	H	Cl	H		Me
13	t-Bu	H	H	Cl	H	i-Pr	Et
14	t-Bu	H	H	Cl	H	ciclopentila	Me
15	Oi-Pr	H	H	Cl	H	i-Pr	Me
16	t-Bu	H	H	Cl	H		Me
17	Oi-Pr	H	H	Cl	H	Et	Me
18	t-Bu	H	Cl	H	H	i-Pr	H
19	t-Bu	H	H	Cl	H	i-Bu	Me
20	t-Bu	H	H	Cl	H		Me
21	t-Bu	H	H	Cl	H		-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
22	t-Bu	H	F	F	H	Et	H
23	t-Bu	H	F	H	H	Et	H
24	t-Bu	H	F	H	H	i-Pr	Me
25	t-Bu	H	H	Cl	F	Et	H
26	t-Bu	H	H	Cl	H		Me
27	t-Bu	H	H	Cl	H	- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC(O)CH <sub>3</sub>	Me
28	t-Bu	H	H	Cl	F	Me	Me
29	t-Bu	H	H	Cl	F	Et	Me

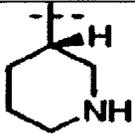
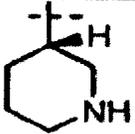
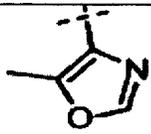
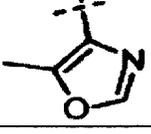
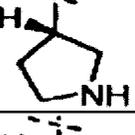
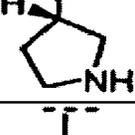
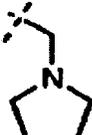
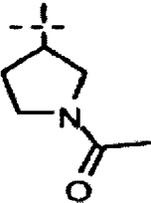
	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	Y <sup>4</sup>	Y <sup>5</sup>	Y <sup>6</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
30	t-Bu	H	H	Cl	H	Me	H
31	t-Bu	H	H	Cl	H	Et	H
32	t-Bu	H	H	Cl	H		H
33	t-Bu	H	H	Cl	H	Me	
34	t-Bu	H	H	Cl	H	Me	
35	t-Bu	H	H	Cl	H		H
36	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	Me
37	t-Bu	H	F	F	H		H
38	t-Bu	H	H	Cl	H	Et	Et
39	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
40	t-Bu	H	H	Cl	H	Me	
41	t-Bu	H	H	Cl	H	Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
42	t-Bu	H	F	F	H		H
43	t-Bu	H	H	Cl	H	Et	i-Pr
44	t-Bu	H	F	Cl	H		H
45	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>
46	t-Bu	H	H	Cl	H	i-Pr	

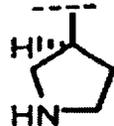
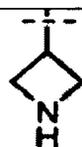
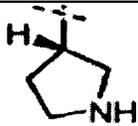
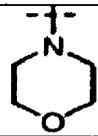
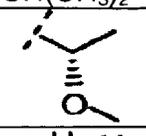
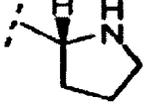
	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	Y <sup>4</sup>	Y <sup>5</sup>	Y <sup>6</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
47	t-Bu	H	F	Cl	H		Et
48	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
49	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
50	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )
51	t-Bu	H	F	Cl	H	i-Pr	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
52	t-Bu	H	F	Cl	H		-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
53	t-Bu	H	F	Cl	H		H
54	t-Bu	H	F	Cl	H		H
55	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	-C(O)NH <sub>2</sub>
56	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	-C(O)NHCH <sub>3</sub>
57	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH
58	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	-C(O)CH <sub>3</sub>
59	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH(OH)CH <sub>3</sub>
60	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	
61	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	
62	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
63	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	
64	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH <sub>2</sub> C(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
65	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH

	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	Y <sup>4</sup>	Y <sup>5</sup>	Y <sup>6</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
66	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	
67	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
68	Oi-Pr	H	H	Cl	H	Me	Me
69	Oi-Pr	H	H	Cl	H	i-Pr	H
70	t-Bu	H	H	Cl	H	Me	
71	t-Bu	H	F	F	H	Et	Me
72	t-Bu	H	F	H	H	Me	Me
73	t-Bu	H	H	Cl	H		Me
74	t-Bu	H	F	H	H	Et	Me
75	t-Bu	H	H	Cl	H		H
76	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	H
77	t-Bu	H	F	F	H		Me
78	t-Bu	H	F	Cl	H	i-Pr	H
79	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	
80	t-Bu	H	F	Cl	H		Me
81	t-Bu	H	F	Cl	H		i-Pr

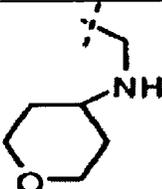
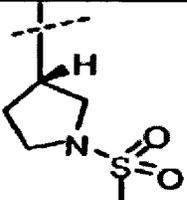
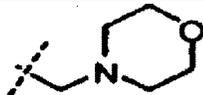
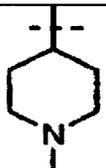
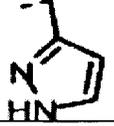
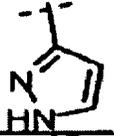
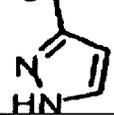
	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	Y <sup>4</sup>	Y <sup>5</sup>	Y <sup>6</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
82	t-Bu	H	F	Cl	H	i-Pr	
83	t-Bu	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Me
84	t-Bu	H	H	Cl	H	ciclobutil	Me
85	t-Bu	H	F	Cl	H		H
86	t-Bu	H	H	Cl	H	i-Pr	-CF <sub>3</sub>
87	t-Bu	H	F	Cl	H	Et	i-Pr
88	t-Bu	H	F	Cl	H		Et
89	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
90	t-Bu	H	F	Cl	H		H
91	t-Bu	H	H	Cl	H		Me
92	t-Bu	H	H	Cl	H	i-Pr	NH <sub>2</sub>
93	t-Bu	H	H	Cl	H		Me
94	t-Bu	H	H	Cl	H		Me
95	t-Bu	H	Cl	H	H	i-Pr	Me
96	t-Bu	H	H	Cl	H	i-Pr	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>

	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	Y <sup>4</sup>	Y <sup>5</sup>	Y <sup>6</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
97	t-Bu	H	H	Cl	H	Me	2-piridila
98	t-Bu	H	H	Cl	H	i-Pr	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
99	t-Bu	H	H	Cl	H		Me
100	t-Bu	H	F	F	H	Me	Me
101	t-Bu	H	H	Cl	H		Me
102	t-Bu	H	H	Cl	H	Me	
103	t-Bu	H	H	Cl	H	Me	-CH <sub>2</sub> OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
104	t-Bu	H	H	Cl	H		H
105	t-Bu	H	H	Cl	H	Me	Et
106	t-Bu	H	F	Cl	H		Me
107	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
108	t-Bu	H	F	Cl	H		H
109	t-Bu	H	F	Cl	H		H
110	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	Et
111	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	
112	t-Bu	H	F	Cl	H		H

	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	Y <sup>4</sup>	Y <sup>5</sup>	Y <sup>6</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
113	t-Bu	H	H	Cl	H		H
114	t-Bu	H	H	Cl	H		Me
115	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	
116	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	
117	t-Bu	H	H	Cl	H	Me	
118	t-Bu	H	H	Cl	H		i-Pr
119	t-Bu	H	H	Cl	H		Et
120	t-Bu	H	F	Cl	H		H
121	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	
122	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	
123	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH <sub>2</sub> OH
124	t-Bu	H	H	Cl	H		Me
125	t-Bu	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me

	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	Y <sup>4</sup>	Y <sup>5</sup>	Y <sup>6</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
126	t-Bu	H	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	Me
127	t-Bu	H	H	Cl	H		Me
128	t-Bu	H	H	CN	H	Me	Et
129	t-Bu	H	H	- C(O) NH <sub>2</sub>	H	Me	Et
130	t-Bu	H	H	- CO <sub>2</sub> H	H	Me	Et
131	t-Bu	H	H	Cl	H		H
132	t-Bu	H	H	Cl	H	Me	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>
133	t-Bu	H	H	- CO <sub>2</sub> Me	H	Me	Et
134	Oi-Pr	H	H	Cl	H		H
135		F	H	Cl	H	Me	Me
136	t-Bu	H	F	Cl	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H
137	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
138	t-Bu	H	H	Cl	H	Me	-CH <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
139	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	
140	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	

	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	Y <sup>4</sup>	Y <sup>5</sup>	Y <sup>6</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
141	t-Bu	H	H	Cl	H		H
142		H	H	Cl	H		H
143	t-Bu	H	H	Cl	H		H
144	t-Bu	H	H	Cl	H	Me	
145	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	
146	t-Bu	H	F	Cl	H		i-Pr
147	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	
148	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	
149	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
150	t-Bu	H	F	Cl	H	i-Pr	
151	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	

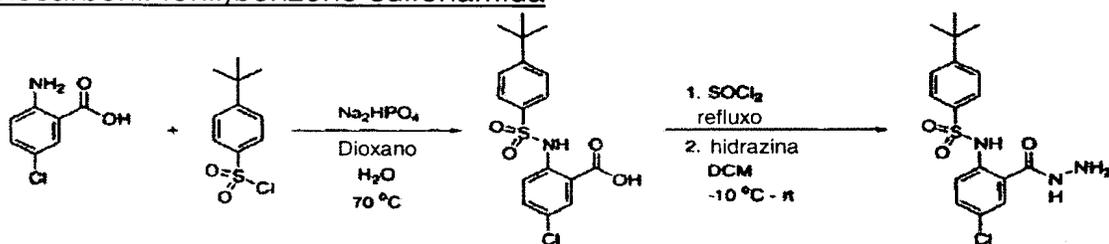
	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	Y <sup>4</sup>	Y <sup>5</sup>	Y <sup>6</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
152	t-Bu	H	F	Cl	H	Me	
153	t-Bu	H	H	Cl	H		H
154	t-Bu	H	F	Cl	H	i-Pr	
155	t-Bu	H	H	Cl	H		Me
156	t-Bu	H	Cl	H	H	CH=CH-CH=N-	
157	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	H	H		H
158	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	H	H		H
159	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	H	H	Ph	H
160	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	F	H		H
161	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	F	H		-CONH <sub>2</sub>

Os compostos acima e outros dentro do escopo da presente invenção podem ser feitos e testados com relação à atividade usando os procedimentos a seguir.

5 Reagentes e solventes usados abaixo podem ser obtidos de fontes comerciais, tal como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EUA). <sup>1</sup>H-RMN foram registrados sobre um espectrômetro de RMN Varian

Mercury 400 MHz. Picos significativos são tabulados na ordem: multiplicidade (br, amplo; s, simples; d, duplo; t, triplo; q, quarteto; m, múltiplo) e o número de prótons. Resultados de espectrometria de massa são reportados como a proporção de massa para a carga, seguido pela abundância relativa de cada íon (entre parênteses). Nas tabelas, um único valor de  $m/z$  é reportado para o íon  $M+H$  (ou, conforme notado,  $M-H$ ) contendo os isótopos atômicos mais comuns. Padrões isotópicos correspondem às fórmulas esperadas em todos os casos. Análise de espectrometria de massa por ionização através de eletropulverização (ESI) foi conduzida sobre um espectrômetro de massa por eletropulverização Hewlett-Packard MSD usando HP1100 H-PLC para distribuição de amostra. Normalmente, o analito foi dissolvido em metanol a 0,1 mg/mL e 1 microlitro foi infundido com o solvente de distribuição no espectrômetro de massa, o qual foi explorado de 100 a 1500 dáltons. Todos os compostos puderam ser analisados no modo ESI positivo, usando acetonitrila/água com ácido fórmico a 1% como o solvente de distribuição. Os compostos fornecidos abaixo também puderam ser analisados no modo ESI negativo, usando  $NH_4OAc$  a 2 mM em acetonitrila/água como o sistema de distribuição.

Procedimento geral A - exemplificado para 4-terc-Butil-N-(4-cloro-2-hidrazinocarbonil-fenil)benzeno-sulfonamida



Etapa 1: Ácido 2-Amino-5-clorobenzóico (200 g, 1,17 mols) foi adicionado a uma solução de hidrogen fosfato de sódio (497 g, 3,50 mols) em água (2,4 L) a 70 °C e foi agitado até homogêneo (~10 min). Cloreto de 4-terc-Butilbenzeno-sulfonila (353 g, 1,52 mols), dissolvido em 800 mL de p-dioxano, foi adicionado à solução de anilina em agitação em uma corrente uniforme durante um período de 1/2 hora via um funil de adição de 1 litro. A mistura resultante foi agitada a 70 °C durante a noite. No dia seguinte,

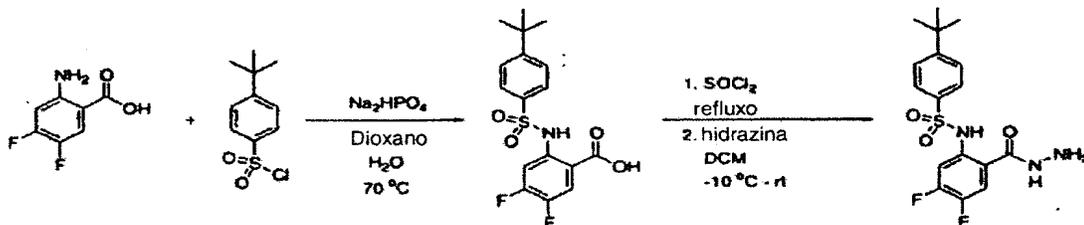
quando de verificação por LCMS do consumo da anilina, a mistura de reação foi dividida em duas porções iguais para facilidade de manipulação. Cada porção foi entornada, em uma corrente lenta, em dois litros de HCl a 2 M/H<sub>2</sub>O em agitação instantânea em um frasco de Erlenmeyer de quatro litros. O precipitado resultante foi coletado através de filtração a vácuo e bem lavado com água. O precipitado de cada porção foi subseqüentemente combinado e seco *in vacuo* a fim de proporcionar 320 g de ácido 2-(4-terc-butil-benzeno-sulfonilamino)-5-cloro-benzóico como um sólido acinzentado (rendimento de 87%): Tempo de retenção por HPLC = 2,76 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5  $\mu$ , 35 °C, usando uma taxa de fluxo de 1 mL/min, um gradiente de 2,5 minutos de 20 -100% de B com uma lavagem de 1,1 minuto a 100% de B (A = ácido fórmico a 0,1% / 5% de acetonitrila / 94,9% de água, B = ácido fórmico a 0,08% / 5% de água/ 94,9% de acetonitrila)); MS (ES) M+H esperado 368,0, encontrado 368,0.

Etapa 2: Cloreto de tionila (300 mL, 4,11 mols) foi introduzido em um frasco de fundo redondo de 1 litro adaptado com uma barra de agitação magnética. Ácido 2-(4-terc-Butil-benzeno-sulfonilamino)-5-cloro-benzóico (80 g, 218 mmols) foi adicionado sob agitação instantânea e a mistura foi aquecida em refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio. O progresso da reação foi monitorado através da adição de umas poucas gotas da mistura de reação em ~1 mL de dimetilamina a 2,0 M em THF, seguido por Análise através de LCMS. Conversão completa à dimetil amida foi observada a 1,25 h. A mistura bruta foi subseqüentemente concentrada *in vacuo* para produzir um óleo viscoso amarelo o qual foi, então, dissolvido em 100 mL de tolueno e concentrada novamente para gerar cloreto de 2-(4-terc-butil-benzeno-sulfonilamino)-5-cloro-benzoíla como um sólido amarelo-claro o qual foi utilizado diretamente na próxima etapa.

Etapa 3: O cloreto de 2-(4-terc-butil-benzeno-sulfonilamino)-5-clorobenzoíla bruto foi dissolvido em diclorometano (300 mL) e transferido para um funil de adição. Hidrato de hidrazina (212 mL, 4,35 mols), dissolvido em 1,2 L de diclorometano em um frasco de Erlenmeyer de 4 L, foi esfriado para -10 °C em um banho de gelo seco-acetona e a solução de cloreto de

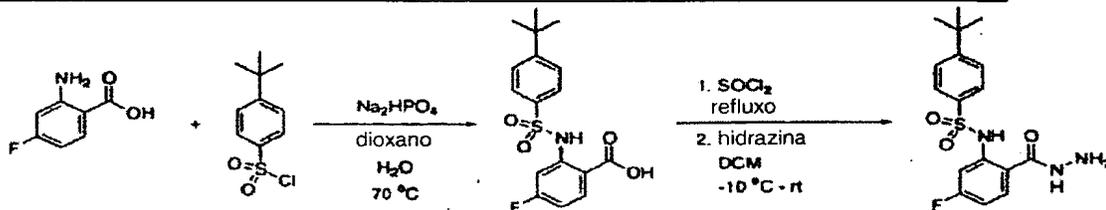
acila foi adicionada, em uma corrente lenta, à solução de hidrazina em agitação durante um período de 15 minutos. O banho frio foi subsequentemente removido após a adição e análise através de LCMS a 15 minutos indicou que a reação estava completa. A mistura de reação resultante foi esfriada subitamente com água (500 mL), resultando em um precipitado branco volumoso que foi coletado através de filtração a vácuo. O precipitado foi transformado em pasta em 800 mL de acetato de etila e ácido acético foi adicionado, enquanto se agitava até que uma solução homogênea fosse formada. A solução foi transferida para um funil separatório e extraída com 3 X 100 mL de água. As fases aquosas foram descartadas e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo* para produzir 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-hidrazinocarbonil-fenil)benzeno-sulfonamida (71 g) em um rendimento de 85%: Tempo de retenção por HPLC = 2,49 minutos; MS (ES) M+H esperado 382,0, encontrado 382,0.

15 4-terc-Butil-N-(4,5-difluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)benzeno-sulfonamida



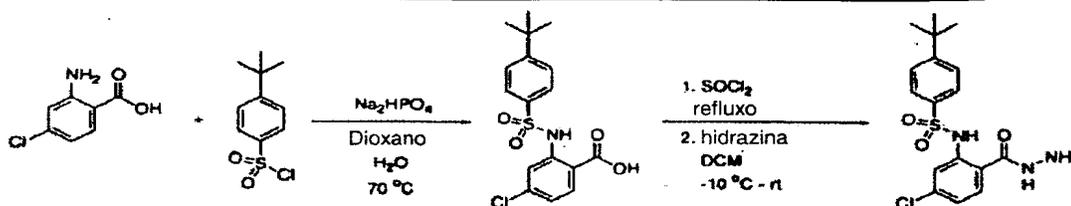
4-terc-Butil-N-(4,5-difluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)benzeno-sulfonamida foi sintetizada a partir de ácido 2-amino-4,5-difluorobenzóico de acordo com o procedimento geral A.

4-terc-Butil-N-(5-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)benzeno-sulfonamida



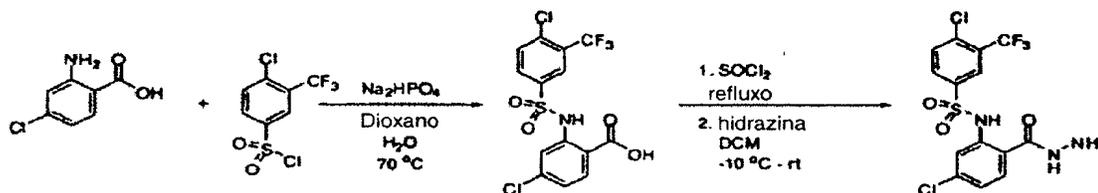
20 4-terc-Butil-N-(5-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)benzeno-sulfonamida foi sintetizada a partir de ácido 2-amino-4-fluorobenzóico de acordo com o procedimento geral A.

4-terc-Butil-N-(5-cloro-2-hidrazinocarbonil-fenil)benzeno-sulfonamida



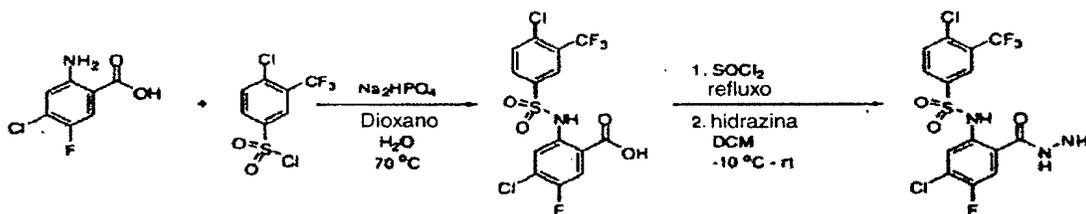
4-terc-Butil-N-(5-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)benzeno-sulfonamida foi sintetizada a partir de ácido 2-amino-4-clorobenzóico de acordo com o procedimento geral A.

5 4-Cloro-N-(5-cloro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-3-trifluorometil-benzeno-sulfonamida



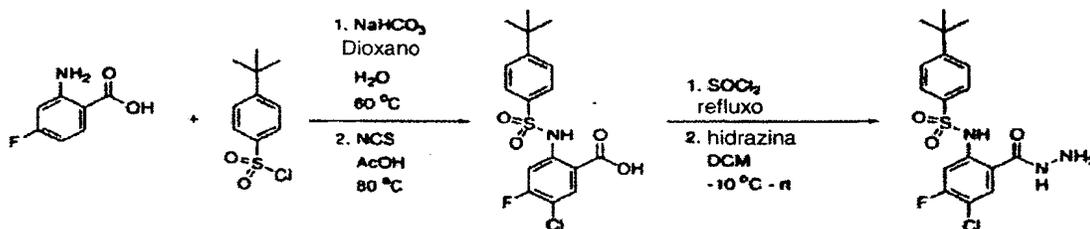
4-Cloro-N-(5-cloro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-3-trifluorometil-benzeno-sulfonamida foi sintetizada a partir de ácido 2-amino-4-clorobenzóico de acordo com o procedimento geral A.

10 4-Cloro-N-(5-cloro-4-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-3-trifluorometil-benzeno-sulfonamida



4-Cloro-N-(5-cloro-4-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-3-trifluorometil-benzeno-sulfonamida foi sintetizada a partir de ácido 2-amino-4-cloro-5-fluorobenzóico de acordo com o procedimento geral A.

Procedimento geral B conforme exemplificado para 4-terc-Butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil) benzeno-sulfonamida



Etapa 1: Ácido 2-Amino-4-fluorobenzóico (25 g, 161 mmols) foi adicionado a uma solução de bicarbonato de sódio (54,1 g, 645 mmols) em água (2,4 L) em temperatura ambiente e foi agitado até homogêneo. A solução resultante foi aquecida para 60 °C em um banho de óleo. cloreto de 4-terc-Butilbenzeno-sulfonila (45.0 g, 193 mmols), dissolvido em 200 mL de p-dioxano, foi subsequentemente adicionado gota a gota à solução de anilina em agitação em uma corrente uniforme durante um período de 30 min. A mistura de reação foi agitada a 60 °C durante a noite. No dia seguinte, quando de verificação por LCMS do consumo da anilina, a solução foi entornada, em uma corrente lenta, em um litro de HCl a 2 M/H<sub>2</sub>O em agitação instantânea. O precipitado resultante foi coletado através de filtração a vácuo, lavado completamente com água e seco *in vacuo* a fim de proporcionar 46 g de ácido 2-(4-terc-butil-benzeno-sulfonilamino)-4-fluoro-benzóico como um sólido acinzentado (rendimento de 82%): Tempo de retenção por HPLC = 2,68; MS (ES) M+H esperado 352,0, encontrado 352,0.

Etapa 2: Ácido 2-(4-terc-Butil-benzeno-sulfonilamino)-4-fluoro-benzóico (23 g, 65,5 mmols) foi adicionado a 230 mL de ácido acético em agitação em um frasco de fundo redondo de 500 mL. N-cloro-succinimida (17,5 g, 131 mmols) foi, então, adicionada e a mistura aquecida para 80 °C sob uma atmosfera de N<sub>2</sub>. A reação foi determinada como estando completa em sete horas de acordo com a análise através de LCMS. O banho de calor foi subsequentemente removido e a reação foi esfriada subitamente via a adição de 250 mL de uma solução de 50% de metabissulfito de sódio. A mistura formou imediatamente uma pasta branca espessa a qual foi deixada agitar durante aproximadamente 15 minutos. Filtração a vácuo da pasta re-

sultou em um sólido branco que foi lavado com uma pequena quantidade de água e seco *in vacuo* para gerar 22 g de ácido 2-(4-terc-butil-benzeno-sulfonilamino)-5-cloro-4-fluoro-benzóico (sólido branco, rendimento de 87%): Tempo de retenção por HPLC = 2,87 minutos; MS (ES) M+H esperado 386,0, encontrado 386,0.

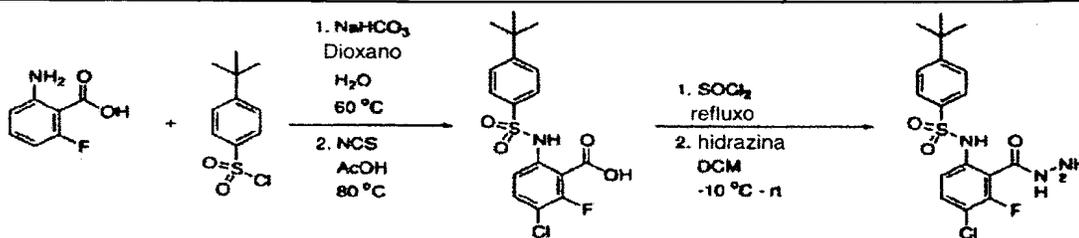
5 Etapa 3: Cloreto de tionila (220 mL, 3,02 mols) foi introduzido em um frasco de fundo redondo de 1 L adaptado com uma barra de agitação magnética. Ácido 2-(4-terc-Butil-benzeno-sulfonilamino)-5-cloro-4-fluoro-benzóico (22 g, 57,0 mmols) foi adicionado sob agitação instantânea e a  
10 mistura foi aquecida em refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio. O progresso da reação foi monitorado através da adição de umas poucas gotas da mistura de reação em ~1 mL de dimetilamina a 2,0 M em THF, seguido por análise através de LCMS. Conversão completa à dimetil amida foi observada a 1,25 h. A mistura bruta foi subsequentemente concentrada *in vacuo* para  
15 produzir um óleo laranja. Hexano (50 mL) foi adicionado ao frasco e a mistura concentrada novamente a fim de proporcionar cloreto de 2-(4-terc-butil-benzeno-sulfonilamino)-5-cloro-benzoíla um sólido cristalino laranja o qual foi utilizado diretamente na próxima etapa.

Etapa 4: O cloreto de 2-(4-terc-butil-benzeno-sulfonilamino)-5-  
20 cloro-4-fluoro-benzoíla bruto (57,0 mmols) foi dissolvido em diclorometano (100 mL) e transferido para um funil de adição. Hidrazina anídrica (44 mL, 1,38 mols), dissolvido em 300 mL de diclorometano em um frasco de Erlenmeyer de um litro, foi esfriado para -10 °C em um banho de gelo seco-acetona e a solução de cloreto de acila foi adicionada, em uma corrente lenta, à solução de hidrazina em agitação durante um período de 15 minutos. O  
25 banho frio foi subsequentemente removido após a adição e Análise através de LCMS a 15 minutos indicou que a reação estava completa. A mistura de reação resultante foi esfriada subitamente com água (200 mL), resultando em um precipitado branco volumoso que foi coletado através de filtração a  
30 vácuo. O precipitado foi transformado em pasta em 500 mL de acetato de etila e ácido acético foi adicionado enquanto se agitava até que uma solução homogênea fosse formada. A solução foi transferida para um funil separató-

rio e extraída com 2 X 50 mL de água. As fases aquosas foram descartadas e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo* para produzir 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-benzeno-sulfonamida (16 g) em um rendimento de 71%: Tempo de retenção por HPLC = 2,63 minutos; MS (ES) M+H esperado 400,0, encontrado 400,0.

5

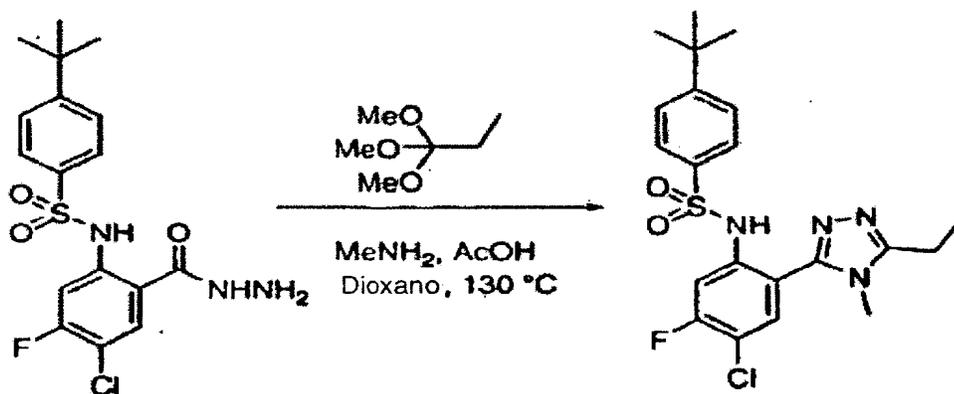
4-terc-Butil-N-(4-cloro-3-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)benzeno-sulfonamida



4-terc-Butil-N-(4-cloro-3-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)benzeno-sulfonamida foi sintetizada a partir de ácido 2-amino-6-fluorobenzoico de acordo com o procedimento geral B.

10

Procedimento geral C conforme exemplificado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-2-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-5-fluoro-fenil]-benzeno-sulfonamida

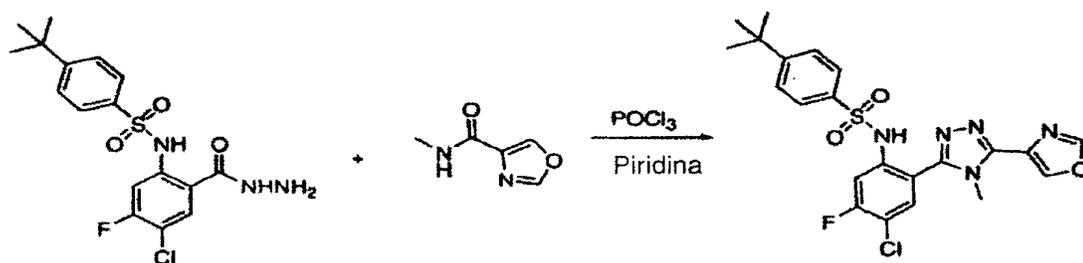


15

Um frasco de cintilação de 25 mL foi carregado com 4-terc-butil-N-(4-cloro-3-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-benzeno-sulfonamida (1,0 g, 2,51 mmols) e ortopropionato de trimetila (0,534 mL, 3,76 mmols) e, então, agitado durante 1 h a 45 °C. À mistura de reação acima, foram adicionados metilamina (3,75 mL, 2,0 M em THF), AcOH (0,125 mL) e dioxano (10 mL). O frasco foi vedado, aquecido para 130 °C e agitado durante a noite. No dia seguinte, a mistura de reação foi esfriada para 0 °C para induzir à precipitação do produto. O sólido branco resultante foi filtrado e dissolvido em EtOAc

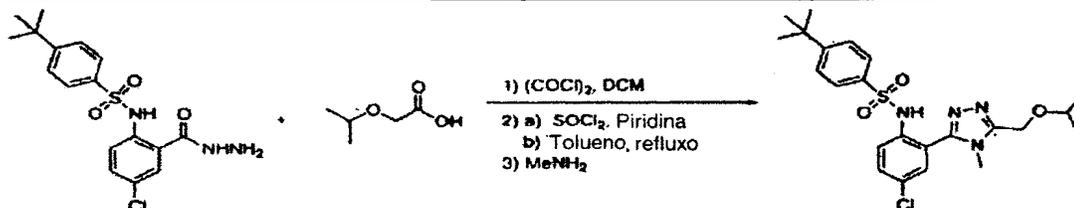
(50 mL). Os orgânicos foram subsequentemente lavados com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 mL), solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (25 mL), água (25 mL) e salmoura (25 mL); secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrados *in vacuo* a fim de proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,3 g) em um rendimento de 27%: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62-7:57 (m, 3H), 7,36 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (s, 9H), MS (ES) M+H esperado 451,0, encontrado 451,0.

Procedimento geral D exemplificado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-oxazol-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida



Um frasco de cintilação de 25 mL foi carregado com metilamida de ácido oxazol-4-carboxílico (132 mg, 1,0 mmols), POCl<sub>3</sub> (0,27 mL, 3 mmols), piridina (0,48 mL, 6 mmols) e CH<sub>3</sub>CN (10 mL). O frasco foi vedado, aquecido para 40 °C e agitado durante quatro horas. Os voláteis foram, então, evacuados *in vacuo* e, ao resíduo, foram adicionados 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-benzeno-sulfonamida (400 mg, 1,0 mmols), diisopropilamina (2,0 mL) e dioxano (2,0 mL). O frasco foi vedado, aquecido para 130 °C e agitado durante duas horas. Os voláteis foram, então, removidos *in vacuo* e o resíduo foi purificado via cromatografia automática em sílica-gel e, então, HPLC a fim de proporcionar 4-terc-butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-oxazol-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida como um pó branco: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,72 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,3 (d, 2H), 3,59 (s, 3H), 1,23 (s, 9H), MS (ES) M+H esperado 490,1, encontrado 490,0.

Procedimento geral E exemplificado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-2-(5-isopropóximetil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida



Etapa 1: Cloreto de oxalila (0,19 mL, 2,20 mmols) foi adicionado a uma solução de ácido isopropóxi acético (200 mg, 1,69 mmols) em diclorometano (17 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi concentrada e 3 mL de THF foi adicionado. a solução de cloreto ácido foi subsequentemente adicionada lentamente a uma solução de 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-benzeno-sulfonamida (645 mg, 1,69 mmols) em 10 mL de THF a 0 °C. Após a reação ser agitada durante 1 h, ela foi esfriada subitamente com água e diluída com acetato de etila. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x) e diclorometano (2x) e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio e concentrada *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia instantânea em coluna (acetato de etila em hexano a 0-100%) para proporcionar 4-terc-butil-N-[4-cloro-2-[N'-(2-isopropóxi-acetil)-hidrazinocarbonil]-fenil]-benzeno-sulfonamida como um sólido amarelo.

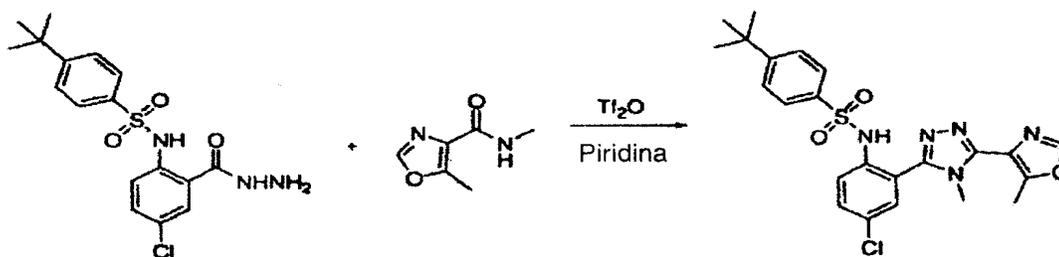
Etapa 2: Cloreto de tionila foi adicionado a uma solução de 4-terc-butil-

N-[4-cloro-2-[N'-(2-isopropóxi-acetil)-hidrazinocarbonil]-fenil]-benzeno-sulfonamida (150 mg, 0,312 mmols) e piridina (66 u.L, 0,811 mmols) em dietil éter (3 mL). A solução resultante foi agitada durante 18 h em temperatura ambiente, seguido por remoção dos voláteis *in vacuo*. 2 mL de tolueno foram subsequentemente adicionados e a reação foi aquecida em refluxo durante 5 h. A solução resultante foi concentrada em pressão reduzida e o resíduo purificado via cromatografia instantânea em coluna (acetato de etila em hexano a 0-50%) a fim de proporcionar 4-terc-butil-N-[4-cloro-2-(5-isopropóximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida como um sólido branco.

Etapa 3: Em um vaso pressão, 4-terc-butil-N-[4-cloro-2-(5-isopro-

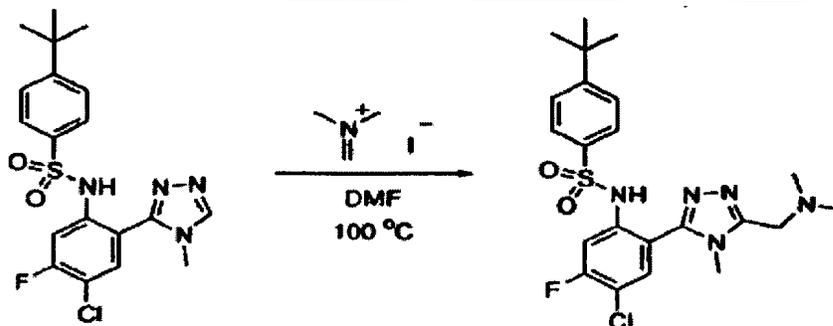
poximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida (71 mg, 0,15 mmols) e metila amina (40% em H<sub>2</sub>O, 1,5 mL, 0,6 mmols) foram aquecida a 135 °C durante 18 h. A reação foi esfriada para temperatura ambiente, concentrada *in vacuo* e o resíduo purificado através de cromatografia instantânea em coluna (acetato de etila em hexano a 0-50%) para proporcionar o composto do título como um sólido branco: MS (ES) M+H esperado 477,2, encontrado 477,1.

Procedimento geral F exemplificado para 4-terc-Butil-N-{4-cloro-2-[4-metil-5-(5-metil-oxazol-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil]-benzeno-sulfonamida



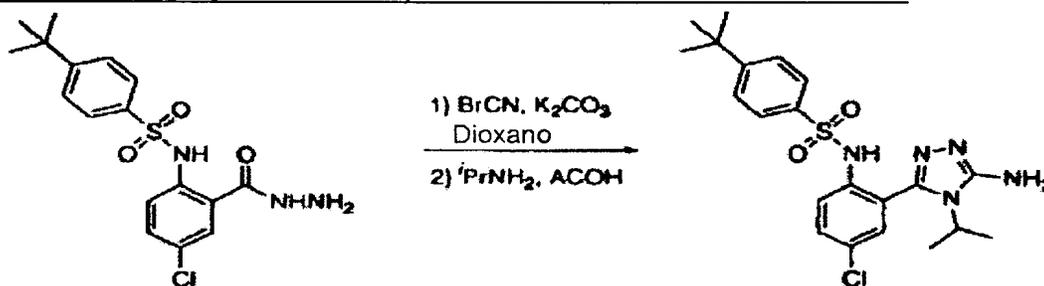
Um frasco foi carregado com metilamida de ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico (71 mg, 0,5 mmols), piridina (0,12 mL, 1,5 mmols) e diclorometano anídrico (2,5 mL). O vaso de reação foi esfriado para -40 °C e anidrido de trifluorometano-sulfonila (0,11 mL, 0,65 mmols) foi adicionado. A reação foi subsequentemente aquecida para ~10 °C durante 2,5 h e, então, 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-benzeno-sulfonamida (191 mg, 0,5 mmols) foi adicionada. A reação foi aquecida para temperatura ambiente e agitada mais 2 h. O solvente foi concentrado *in vacuo* e etanol (5 mL) e diisopropilamina (0,5 mL) foram adicionados e a solução agitada a 90 °C durante a noite. No dia seguinte, a reação foi concentrada *in vacuo* e o material bruto foi purificado através de cromatografia instantânea em coluna (acetato de etila e hexano a 10-100%), seguido por HPLC preparativa (gradiente de MeCN-água a 10-90%) para proporcionar o composto do título: MS (ES) M+H esperado 486,1, encontrado 486,0.

Procedimento geral G exemplificado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-2-(5-dimetilaminometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-5-fluoro-fenil]-benzeno-sulfonamida



Um frasco em formato de pêra de 25 mL foi carregado com 4-terc-butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida (preparada de acordo com o procedimento geral C) (75 mg, 0,18 mmols), iodeto de N,N-dimetilmetilenoimínio (43 mg, 0,23 mmols) e DMF (0,44 mL). o frasco foi aquecido para 100 °C e agitado durante a noite. No dia seguinte, o solvente foi evacuado *in vacuo* e o resíduo foi purificado via HPLC a fim de proporcionar 4-terc-butil-N-[4-cloro-2-(5-dimetilaminometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-5-fluoro-fenil]-benzeno-sulfonamida como um pó branco: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 5 7,60 (d, 1H), 7,48-7,54 (m, 4H), 7,28 (d, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 1,33 (s, 9H), MS (ES) M+H esperado 480,2, encontrado 480,1.

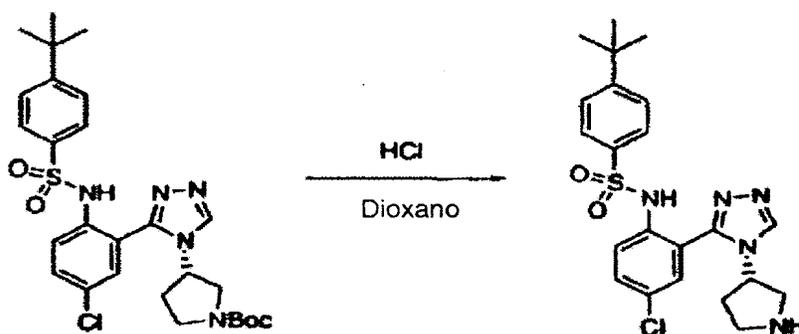
Procedimento geral H exemplificado para N-[2-(5-Amino-4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-cloro-fenil]-4-terc-Butil-benzeno-sulfonamida



Brometo de cianogênio (111 mg, 1,05 mmols) foi adicionado a uma solução de 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-benzeno-sulfonamida (200 mg, 0,524 mmols) e carbonato de potássio (145 mg, 1,05 mmols) em dioxano (2 mL) e a reação foi agitada durante 18 h em temperatura ambiente. Isopropil amina (0,18 mL, 2,09 mmols) e ácido acético (0,15

mL) foram adicionados e a reação foi aquecida a 135 °C durante mais 18 h. A solução resultante foi dividida entre acetato de etila/água e a fase orgânica foi lavada com HCl a 1N, bicarbonato de sódio saturado e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi finalmente purificado através de cromatografia instantânea em coluna (acetato de etila e Hexano a 10-100%), então, HPLC preparativa (gradiente de MeCN-água a 10-90%) a fim de proporcionar o composto do título como um sólido branco: MS (ES) M+H esperado 448,2, encontrado 448,1.

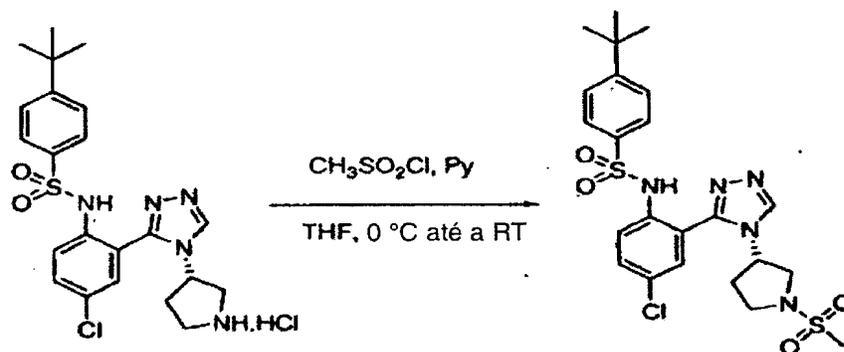
5  
10 Procedimento geral I exemplificado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-2-(4-pirrolidin-3-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida



Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com terc-butil éster de ácido 3-{3-[2-(4-terc-butil-benzeno-sulfonilamino)-5-cloro-fenil]-[1,2,4]triazol-4-il}-pirrolidina-1-carboxílico (preparado de acordo com o procedimento geral C, 750 mg, 1,34 mmols), seguido pela adição de HCl em dioxano (13 mL, 4,0 M). A solução homogênea foi agitada durante a noite, o solvente evacuado *in vacuo* e o resíduo foi purificado via HPLC a fim de proporcionar 4-terc-butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-(4-pirrolidin-3-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida como um pó branco: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 10,02 (s, 1H), 9,67 (bs, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,12 (bs, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,51-7,61 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 4,72 (quint, 1H), 3,35-3,62 (m, 3H), 3,18-3,28 (m, 1H), 2,38-2,49 (m, 1H), 2,16-2,28 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), MS (ES) M+H esperado 460,2, encontrado 460,1.

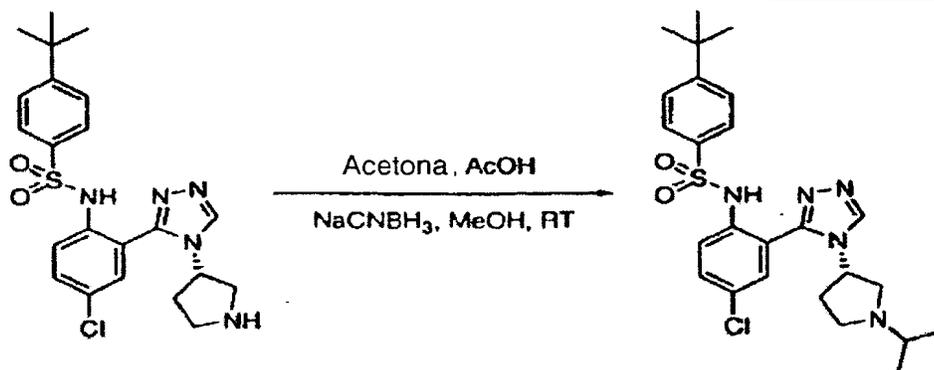
15  
20

Procedimento geral J exemplificado para 4-terc-Butil-N-{4-cloro-2-[(S)-4-(1-metano-sulfonil-pirrolidin-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida



O cloridrato de 4-terc-butil-N-[4-cloro-2-((S)-4-pirrolidin-3-il-4H-  
 5 [1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida (0,25 g, 0,505 mmols) em THF  
 (8 mL) foi adicionada piridina (0,60 mL, 7,4 mmols). A solução resultante foi  
 agitada durante 20 minutos em temperatura ambiente. A mistura de reação  
 foi subsequentemente esfriada para 0 °C, cloreto de metano-sulfonila (0,595  
 mL, 7,6 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite em  
 10 temperatura ambiente. No dia seguinte, os voláteis foram evaporados e o  
 resíduo resultante foi adsorvido sobre sílica-gel e purificados através de  
 cromatografia automática em fase normal (usando EtOAc em Hexanos a 50 -  
 > 100%) para obter o composto do título (0,183 g) em um rendimento de  
 67,5%: MS (ES) M+H esperado 538,0, encontrado 538,1.

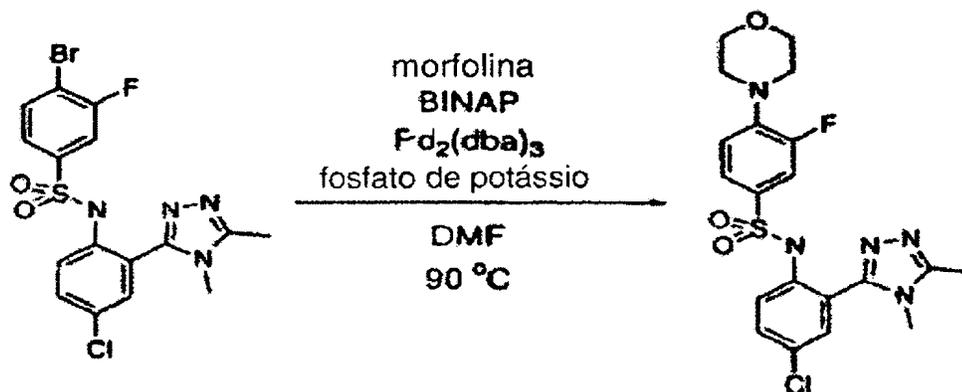
15 Procedimento geral K exemplificado para 4-terc-Butil-N-{4-cloro-2-[(S)-4-(1-isopropil-pirrolidin-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida



A uma solução esfriada de 4-terc-butil-N-[4-cloro-2-((S)-4-pirrolidi-

din-3-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida (200 mg, 0,43 mmols) em MeOH (5 ml) foi adicionada acetona (0,048 mL, 0,65 mmols) e, então, NaCNBH<sub>3</sub> (0,054 g, 0,86 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, evaporada até secagem, adsorvida sobre sílica-gel e purificada através de cromatografia automática em fase normal (MeOH em EtOAc a 50%) e, então, HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN em H<sub>2</sub>O a 20 -> 95% com TFA a 0,1%). As frações puras foram combinadas e liofilizadas

5 Procedimento geral L exemplificado para N-[4-Cloro-2-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida

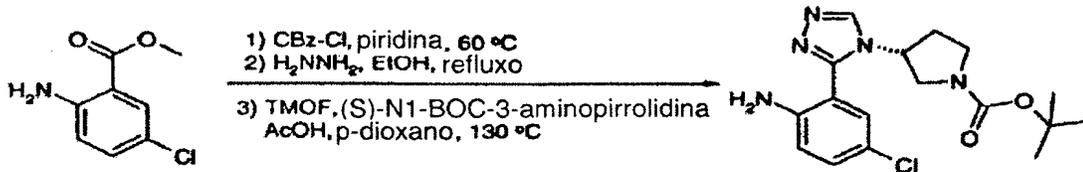


10 Um frasco de cintilação de 25 mL foi carregado com 4-bromo-N-[4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzeno-sulfonamida (sintetizada de acordo com o procedimento geral C, 92 mg, 0,2 mmols), monohidrato de fosfato de potássio (276 mg, 1,2 mmols), BINAP (30 mg, 0,048 mmols), morfolina (87 mg, 1,0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10 mg, 0,011 mmols)

15 e DMF (2 mL). O frasco foi vedado e agitado a 90 °C durante 20 h. O produto bruto foi purificado através de cromatografia instantânea em coluna (acetato de etila e hexano a 10 - 100%), seguido por HPLC preparativa (gradiente de MeCN-água a 10-90%) a fim de proporcionar o composto do título como um sólido branco: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/HCl) δ 2,4 (s, 3 H), 2,7-3,7 (m, 8 H), 3,8 (s, 3 H), 6,7 (d, 1 H), 7,1-7,3 (m, 3 H), 7,4 (d, 1 H), 7,5 (d, 1 H),

20 MS (ES) M+H esperado 466,0, encontrado 466,0.

Procedimento geral M exemplificado para terc-butil éster de ácido 3-[(S)-3-(2-Amino-5-cloro-fenil)[1,2,4]triazol-4-il]-pirrolidina-1-carboxílico



5 Etapa 1: Metil éster de ácido 2-Amino-5-clorobenzóico (5 g, 27 mmols) foi dissolvido em 36 mL de piridina. CBz-Cl (4,2 mL, 29,6 mmols) foi, então, adicionado e a solução resultante foi agitada a 60 °C durante a noite. No dia seguinte, análise através de LCMS indicou que a reação estava completa. A mistura de reação foi subsequentemente entornada, em uma corrente lenta, em 200 mL de HCl a 2 M/H<sub>2</sub>O em agitação instantânea. A mistura foi transferida para um funil separatório e extraída com 2 X 50 mL de EtOAc.

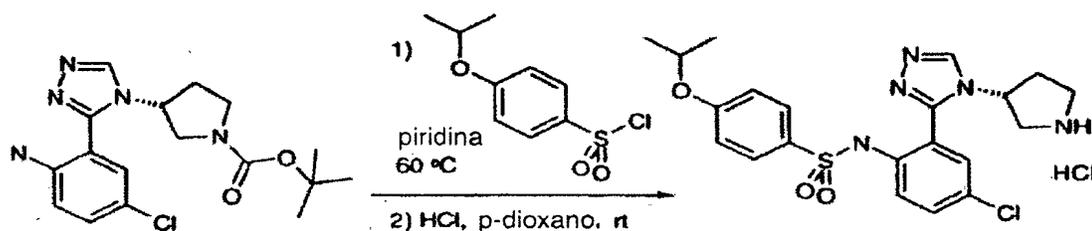
10 A fase aquosa foi descartada e os orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e concentrados *in vacuo* para proporcionar 6 g de metil éster de ácido 2-benziloxicarbonilamino-5-cloro-benzóico (óleo amarelo-claro, rendimento de 70%): Tempo de retenção por HPLC = 3,15 minutos; MS (ES) M+H esperado 320,0, encontrado 320,0.

15 Etapa 2: Metil éster de ácido 2-benziloxicarbonilamino-5-cloro-benzóico (3 g, 9,4 mmols) foi dissolvido em 30 mL de etanol. Hidrato de hidrazina (1,5 mL, 30,0 mmols) foi adicionado e a solução resultante foi aquecida em refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio durante duas horas, quando do que análise através de LCMS mostrou conversão completa do éster, bem como a remoção do grupo de proteção CBz. A mistura de reação foi subsequentemente concentrada *in vacuo* para proporcionar 1,6 g de hidrazida de ácido 2-amino-5-cloro-benzóico (sólido marrom claro, rendimento de 92%): Tempo de retenção por HPLC = 2,21; MS (ES) M+H esperado 186,0, encontrado 186,0.

25 Etapa 3: Hidrazida de ácido 2-Amino-5-cloro-benzóico (0,8 g, 4,3 mmols) foi dissolvida em 8 mL de p-dioxano em um vaso de pressão de 15 mL. Ortoformiato de trimetila (0,71 mL, 6,5 mmols), (S)-N<sub>1</sub>-Boc-S-aminopirrolidina (4,0 g, 21,6 mmols) e ácido acético (5 gotas) foram adicio-

nados e a solução resultante foi aquecida durante a noite em um banho de óleo a 130 °C. A mistura de reação foi subsequentemente concentrada *in vacuo* para produzir um óleo viscoso, o qual foi diluído com uma pequena quantidade de diclorometano e purificado via cromatografia em coluna (MeOH/DCM, gradiente de 0% a 15%) para proporcionar 1,4 g de terc-butil éster de ácido 3-[(S)-3-(2-amino-5-cloro-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-pirrolidina-1-carboxílico (semi-sólido branco, rendimento de 77%): Tempo de retenção por HPLC = 1,98; MS (ES) M+H esperado 364,0, encontrado 364,1.

5 Procedimento geral N exemplificado para N-[4-Cloro-2-((S)-4-pirrolidin-3-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-4-isopropóxi-benzeno-sulfonamida

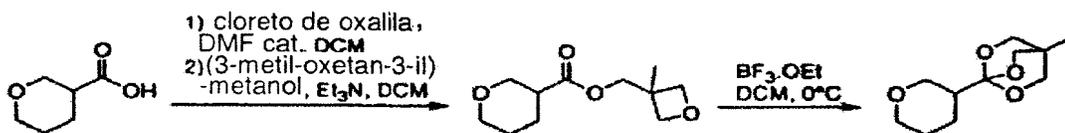


Etapa 1: Terc-butil éster de ácido 3-[(S)-3-(2-Amino-5-cloro-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-pirrolidina-1-carboxílico (50 mg, 0,137 mmols) foi dissolvido em 0,5 mL de piridina em um frasco de 4 mL. Cloreto de 4-isopropoxibenzeno-sulfonila (42 mg, 0,179 mmols) foi adicionado e a mistura aquecida a 60 °C durante a noite. Água (~3 mL) foi adicionada à mistura de reação, o que induziu à precipitação de um óleo viscoso. O líquido de origem foi descartado e o óleo foi dissolvido em ~3 mL de acetonitrila. A solução resultante foi purificada através de HPLC de fase reversa e as frações puras liofilizadas a fim de proporcionar a sulfonamida desejada: Tempo de retenção por HPLC = 2,71 minutos; MS (ES) M+H esperado 562,0, encontrado 562,1.

Etapa 2: A sulfonamida acima foi dissolvida em 1 mL de p-dioxano e HCl a 4 M/p-dioxano (4 mL, 16 mmols) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora, durante o qual LCMS indicou remoção completa do grupo de proteção BOC. A mistura de reação foi subsequentemente concentrada *in vacuo* para gerar um óleo viscoso, o qual foi diluída com 10 mL de acetonitrila/H<sub>2</sub>O e liofiliza-

das a fim de proporcionar cloridrato de N-[4-cloro-2-((S)-4-pirrolidin-3-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-4-isopropóxi-benzeno-sulfonamida: Tempo de retenção por HPLC = 1,67 minutos; MS (ES) M+H esperado 462,0, encontrado 462,4.

5 Procedimento geral O exemplificado para 4-Metil-1-(tetrahydro-piran-3-il)-2,6,7-trioxa-biciclo[2,2,2]octano

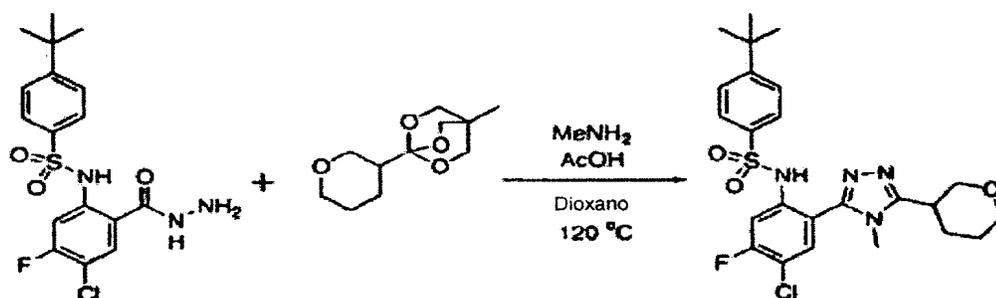


Etapa 1: A uma solução agitada de ácido tetrahydro-2H-pirano-3-carboxílico (231 mg, 1,77 mmols), sob uma atmosfera inerte, em 8 mL de DCM anídrica e 358 µL de DMF foi adicionado cloreto de oxalila (155 µL, 1,77 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. essa solução foi, então, adicionada via uma seringa a 4 mL de uma solução de DCM contendo (3-metil-oxetano-3-il)-metanol (182 µL, 1,77 mmols) e Et<sub>3</sub>N (0,62 mL, 4,44 mmols). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. O solvente foi subsequentemente evaporado *in vacuo* e o resíduo resultante foi redissolvido em acetato de etila e lavado com NaHCO<sub>3</sub> saturado, solução de NH<sub>4</sub>Cl e salmoura. Os orgânicos combinados foram, então, secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anídrico e concentrados para proporcionar um produto bruto, o qual foi usado diretamente na próxima etapa sem outra purificação.

20 Etapa 2: O 3-metil-oxetan-3-ilmetil éster de ácido tetrahydro-pirano-3-carboxílico bruto acima (346 mg, 1,62 mmols) foi dissolvido em 6 mL de DCM anídrica. A essa solução a 0 °C, sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionado BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (41 µL, 0,324 mmols). A mistura foi agitada a 0 °C durante duas horas, então, aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante a noite. No dia seguinte, Et<sub>3</sub>N (0,23 mL, 91,6 mmols) foi adicionado a 0 °C para esfriar subitamente a reação. Após agitação durante 5 min, o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila e lavado com NH<sub>4</sub>Cl a 3%, NaHCO<sub>3</sub> saturado e salmoura. Os orgânicos combinados foram subsequentemente secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anídrico

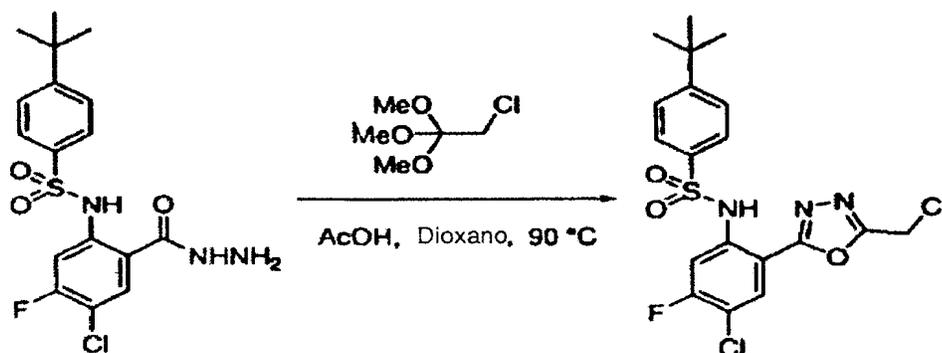
e concentrados para proporcionar o ortoéster desejado.

Procedimento geral P exemplificado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-[4-metil-5-(tetrahidro-piran-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil]-benzeno-sulfonamida



- 5 Um frasco de cintilação de 25 mL foi carregado com 4-terc-butil-N-(4-cloro-3-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-benzeno-sulfonamida (253 mg, 0,633 mmols), 4-metil-1-(tetrahidro-piran-3-il)-2,6,7-trioxa-biciclo[2,2,2] octano (136 mg, 0,633 mmols), metilamina (31  $\mu$ L, 0,886 mmols), AcOH (51  $\mu$ L, 0,886 mmols) e dioxano (1,0 mL). O frasco foi vedado, aquecido para 120 °C e agitado durante a noite. No dia seguinte, os voláteis foram evacuados *in vacuo* e o resíduo foi purificado via cromatografia automática em sílica-gel a fim de proporcionar 4-terc-butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-[4-metil-5-(tetrahidro-piran-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil]-benzeno-sulfonamida como um pó branco: MS (ES) M+H esperado 507,1, encontrado 507,1.

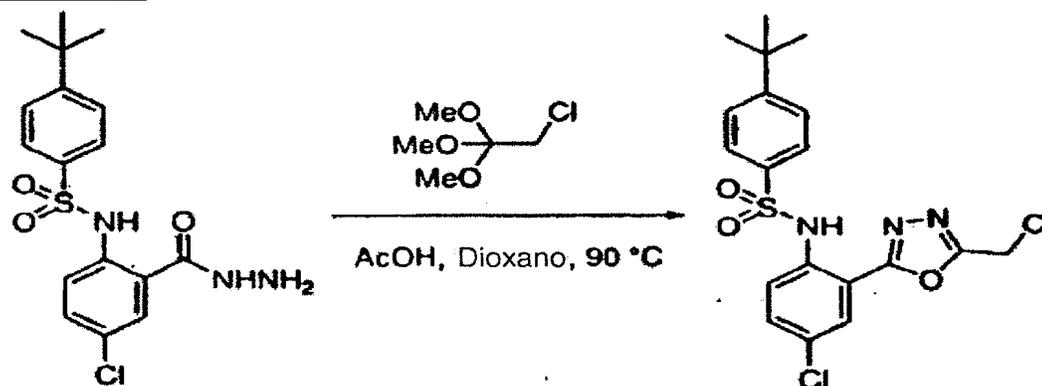
- 15 Procedimento geral Q exemplificado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-2-(5-cloro-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-fluoro-fenil]-benzeno-sulfonamida



- 2-Cloro-1,1,1 -trimetóxi-etano (0,507 mL, 3,76 mmols) e AcOH (1,5 mL) foram adicionados à 4-terc-butil-N-(4-cloro-3-fluoro-2-hidrazinocar-

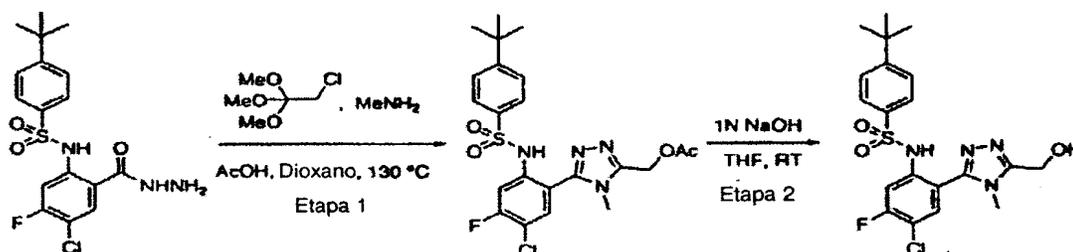
bonil-fenil)-benzeno-sulfonamida (1,0 g, 2,51 mmols) em dioxano (6 mL) e agitados durante a noite a 90 °C. A mistura de reação foi subsequentemente esfriada para a temperatura ambiente e armazenada durante 1 dia para promover a precipitação do produto. O sólido branco resultante foi filtrado, lavado com Et<sub>2</sub>O (2 x 10 mL) e seco sob vácuo para gerar o composto do título (0,74 g) em um rendimento de 65% como um sólido branco: MS (ES) M+H esperado 458,0, encontrado 458,3.

4-terc-Butil-N-[4-cloro-2-(5-clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida



10 4-terc-Butil-N-[4-cloro-2-(5-clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida foi preparada de acordo com o procedimento geral Q: MS (ES) M+H esperado 440,0, encontrado 440,3.

Procedimento geral R exemplificado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-(5-hidróximetil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida

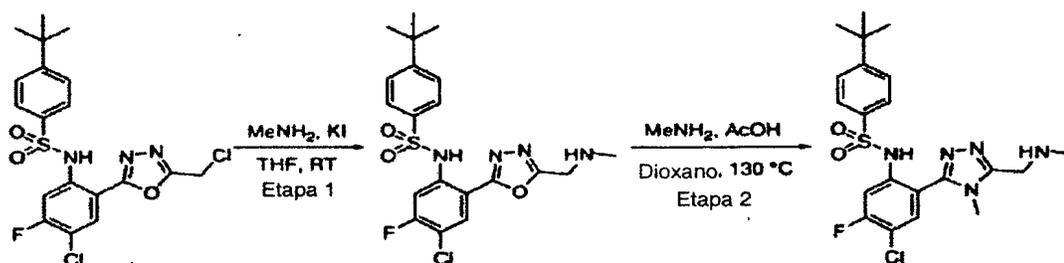


15 Etapa 1: 2-Cloro-1,1,1-trimetóxi-etano (0,220 mL, 3,76 mmols), MeNH<sub>2</sub> (0,625 mL, 2,0 M em THF) e AcOH (0,4 mL) foram adicionado à 4-terc-butil-N-(4-cloro-3-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-benzeno-sulfonamida (0,50 g, 1,25 mmols) em dioxano (5 mL) e agitados 4 h a 130 °C. A mistura de reação resultante foi evaporada até secagem, adsorvida sobre sílica-gel e

purificada através de cromatografia automática em fase normal (EtOAc em hexanos a 30%) a fim de proporcionar o acetato de triazol como um produto menor.

Etapa 2: A uma solução de acetato de triazol (20 mg) em THF (2 mL) foi adicionado NaOH aquoso a 1 N (2 mL) e a solução foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. HCl a 2 N (aquoso) (2 mL) foi subsequentemente adicionado e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 15 mL). Os orgânicos combinados foram secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), concentrados *in vacuo* e purificados através de cromatografia automática em fase normal (EtOAc em Hexanos a 50%) para gerar o composto do título como um pó branco, após liofilização: MS (ES) M+H esperado 453,0, encontrado 453,1.

Procedimento geral S exemplificado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-metilaminometil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida

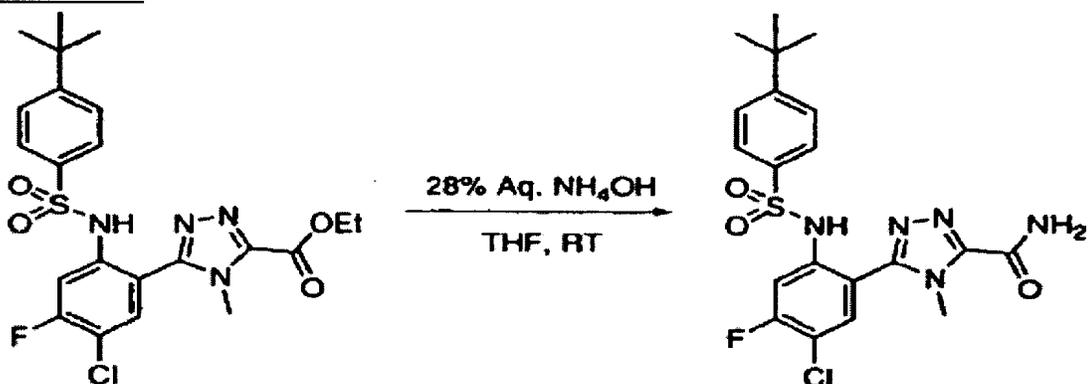


Etapa 1: A uma solução de 4-terc-butil-N-[4-cloro-2-(5-clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-fluoro-fenil]-benzeno-sulfonamida (400 mg, 0,875 mmols) em THF (5 mL) foi adicionado KI (0,145 g, 0,875 mmols) e  $\text{MeNH}_2$  (1-31 mL, 2,62 mmols, 2,0 M em THF). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. No dia seguinte, a mistura de reação foi diluída com EtOAc (30 mL) e a camada orgânica foi lavada com água (30 mL) e salmoura (30 mL), seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada *in vacuo* para proporcionar a metilaminometil-oxadiazola desejada (400 mg) como um sólido branco em um rendimento quantitativo: MS (ES) M+H esperado 453,0, encontrado 453,0.

Etapa 2: Ao intermediário de oxadiazola acima (100 mg, 0,22 mmols) em 1,4-dioxano (3 mL) foi adicionado  $\text{MeNH}_2$  (1,1 mL, 2,0 M em THF), seguido por AcOH (0,125 mL). A solução homogênea foi aquecida

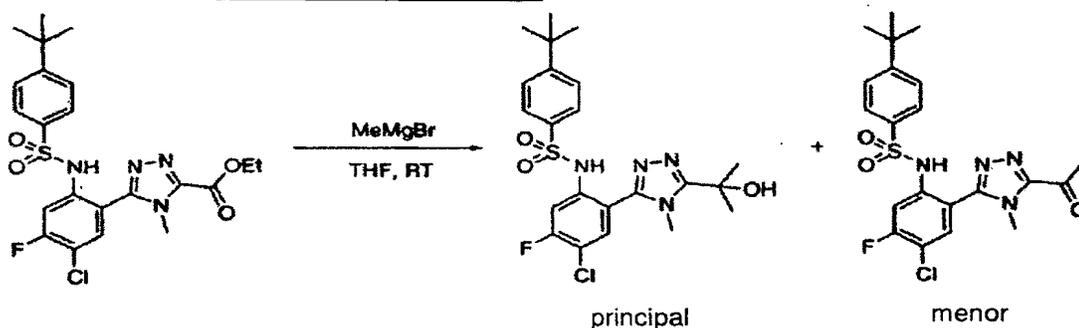
para 130 °C e agitada durante 4 h. Quando esfriou para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc (25 mL) e a camada orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 mL), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentrada *in vacuo* e purificada via cromatografia automática em fase normal (MeOH em EtOAc a 5%). As frações puras foram combinadas e liofilizadas para produzir o composto do título como um pó: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,65 (d, 1H), 7,60-7,52 (m, 4H), 7,0 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,35 (s, 9H), MS (ES) M+H esperado 466,0, encontrado 466,1.

10 Procedimento geral T exemplificado para amida de ácido 5-[2-(4-terc-Butil-benzeno-sulfonilamino)-5-cloro-4-fluoro-fenil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico



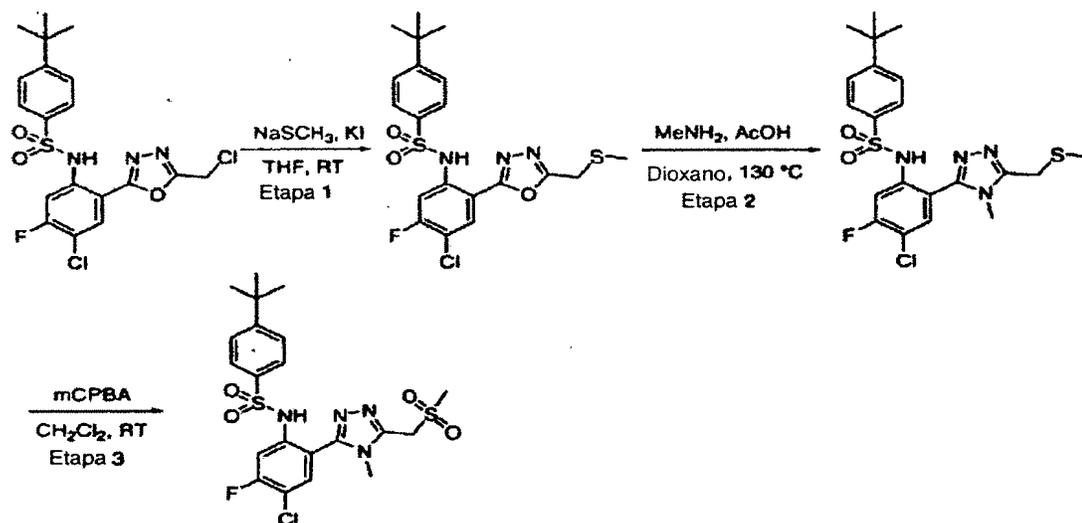
A um frasco contendo etil éster de ácido 5-[2-(4-terc-butil-benzeno-sulfonilamino)-5-cloro-4-fluoro-fenil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (sintetizado de acordo com o procedimento geral C, 100 mg, 0,202 mmols) foram adicionados THF (2 mL) e NH<sub>4</sub>OH a 28% em água (2 mL) e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi subsequentemente diluída com EtOAc (30 mL) e os orgânicos foram lavados com água (2 x 10 mL), secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrados *in vacuo* e purificados através de cromatografia instantânea (gradiente de EtOAc em Hexanos a 50 → 100%). As frações puras foram coletadas e o solvente foi removido. O produto isolado foi dissolvido em MeCN/H<sub>2</sub>O e o solvente removido via liofilização a fim de proporcionar o composto do título como um pó branco: MS (ES) M+H esperado 466,0, encontrado 466,0.

Procedimento geral U exemplificado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-[5-(1-hidr3xi-1-metil-etil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil]-benzeno-sulfonamida e N-[2-(5-Acetil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-cloro-5-fluoro-fenil]-4-terc-butil-benzeno-sulfonamida



- 5 A uma soluç3o de etil 3ster de 3cido 5-[2-(4-terc-butil-benzeno-sulfonilamino)-5-cloro-4-fluoro-fenil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-carboxilico (sintetizado de acordo com o procedimento geral C, 100 mg, 0,254 mmols) em THF (3 mL) em temperatura ambiente foi adicionado MeMgBr (3 mL, 3,0 M em Et<sub>2</sub>O). A soluç3o resultante foi agitada 30 min, seguido pela adiç3o lenta
- 10 de soluç3o saturada aquosa de NH<sub>4</sub>Cl para esfriar subitamente o MeMgBr em excesso. A camada aquosa foi subsequentemente extraida com EtOAc (2 x 25 mL) e os org3nicos combinados foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentrados *in vacuo* e purificados atrav3s de cromatografia autom3tica em fase normal (EtOAc/Hexanos) a fim de proporcionar o 3lcool terci3rio (0,026 g, rendimento
- 15 de 21%) como o produto principal e a metil cetona como o produto menor (0,020 g, rendimento de 17%): MS (ES) M+H (produto principal) esperado 481,0, encontrado 481,0. MS (ES) M+H (produto menor) esperado 465,0, encontrado 465,0.

Procedimento geral V exemplificado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-(5-metano-sulfonilmetil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida



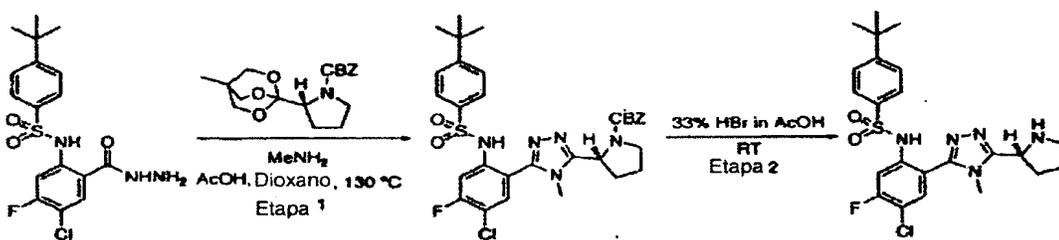
Etapa 1: KI (0,036 g, 0,218 mmols), seguido por tiometóxido de sódio (0,046 g, 0,654 mmols) foram adicionados à 4-terc-butil-N-[4-cloro-2-(5-clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-fluoro-fenil]-benzeno-sulfonamida (100 mg, 0,218 mmols) em THF (3 mL) e agitados em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação resultante foi diluída com EtOAc (30 mL) e a camada orgânica foi lavada com água (30 mL) e salmoura (30 mL), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada *in vacuo* para gerar o oxadiazol metiltioéter desejado (100 mg) como um xarope viscoso amarelo em um rendimento quantitativo: MS (ES) M+H esperado 470,0, encontrado 470,0.

Etapa 2: Ao oxadiazol metiltioéter acima (100 mg, 0,21 mmols) em 1,4-dioxano (3 mL) foram adicionados MeNH<sub>2</sub> (1,1 mL, 2,0 M em THF) e AcOH (0,128 mL) e a mistura resultante foi agitada a 130 °C durante 4 h. Quando esfriou para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc (25 mL) e a camada orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 mL), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentrada *in vacuo* e purificada via cromatografia automática de fase normal (EtOAc) para produzir o triazol metiltioéter correspondente: MS (ES) M+H esperado 483,0, encontrado 483,4.

Etapa 3: A uma solução do triazol metiltioéter acima (0,025 g,

0,05 mmols) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) foi adicionado mCPBA (0,027 g, 0,155 mmols) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Os voláteis foram subsequentemente removidos e o produto foi purificado utilizando HPLC preparativa ( $\text{CH}_3\text{CN}$  em  $\text{H}_2\text{O}$  a 20  $\rightarrow$  95% com TFA a 0,1%). As frações puras foram combinadas e liofilizadas para gerar o composto do título como pó amarelo: MS (ES) M+H esperado 515,0, encontrado 515,4.

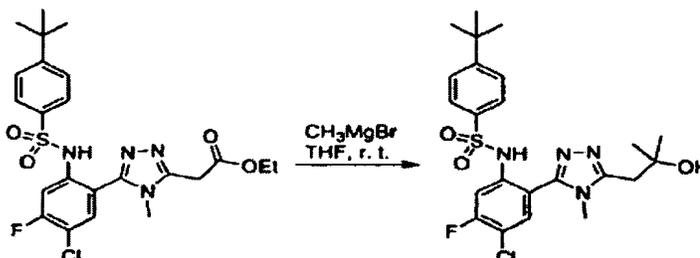
Procedimento geral W exemplificado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-((R)-4-metil-5-pirrolidin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida



Etapa 1: Benzil éster de ácido (R)-2-(4-Metil-2,6,7-trioxa-biciclo [2,2,2]oct-1-il)-pirrolidina-1-carboxílico (sintetizado de acordo com o procedimento geral O, 0,296 g, 0,888 mmols),  $\text{MeNH}_2$  (0,888 mL, 2,0 M em THF) e AcOH (0,125 mL) foram adicionados à 4-terc-butil-N-(4-cloro-3-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-benzeno-sulfonamida (0,236 g, 0,59 mmols) em dioxano (5 mL) e a solução foi agitada durante a noite a 130 °C. No dia seguinte, a mistura de reação foi evaporada até secagem e a triazol bruta resultante foi utilizada diretamente na próxima etapa.

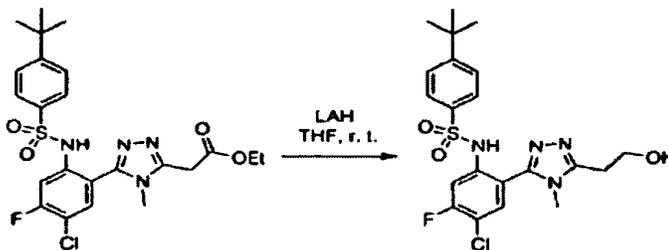
Etapa 2: À triazol bruta acima foi adicionado HBr a 33% em AcOH (3 mL) e a mistura de reação resultante foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. No dia seguinte, os voláteis foram removido *in vacuo* e o resíduo resultante foi dissolvido em uma pequena quantidade de MeOH e purificado via HPLC preparativa ( $\text{CH}_3\text{CN}$  em  $\text{H}_2\text{O}$  a 20  $\rightarrow$  95% com TFA a 0,1%). As frações puras foram coletadas e liofilizadas a fim de proporcionar o composto do título como um pó amarelo: MS (ES) M+H esperado 492,0, encontrado 492,4.

Procedimento geral X exemplificado para 4-terc-Butil-N-{4-cloro-5-fluoro-2-[5-(2-hidróxi-2-metil-propil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil}-benzeno-sulfonamida



Um frasco de cintilação de 25 mL foi carregado com etil éster de  
 5 ácido {5-[2-(4-terc-butil-benzeno-sulfonilamino)-5-cloro-4-fluoro-fenil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-ácido acético (preparado de acordo com o procedimento geral P, 178 mg, 0,349 mmols) em 7 mL de THF anídrico. A essa solução, sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionado brometo de metil magnésio (0,47 mL, 3,0 M em THF) em temperatura ambiente. Quando de consumo  
 10 completo do material de iniciação (via LCMS), a reação foi esfriada subitamente através da adição de uma solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . O solvente foi subsequentemente removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado via cromatografia automática em sílica-gel a fim de proporcionar 4-terc-butil-N-{4-cloro-5-fluoro-2-[5-(2-hidróxi-2-metil-propil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil}-  
 15 benzeno-sulfonamida como um pó branco:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,85 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 4,0 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,31 (s, 6H), MS (ES)  $\text{M}+\text{H}$  esperado 495,2, encontrado 495,4.

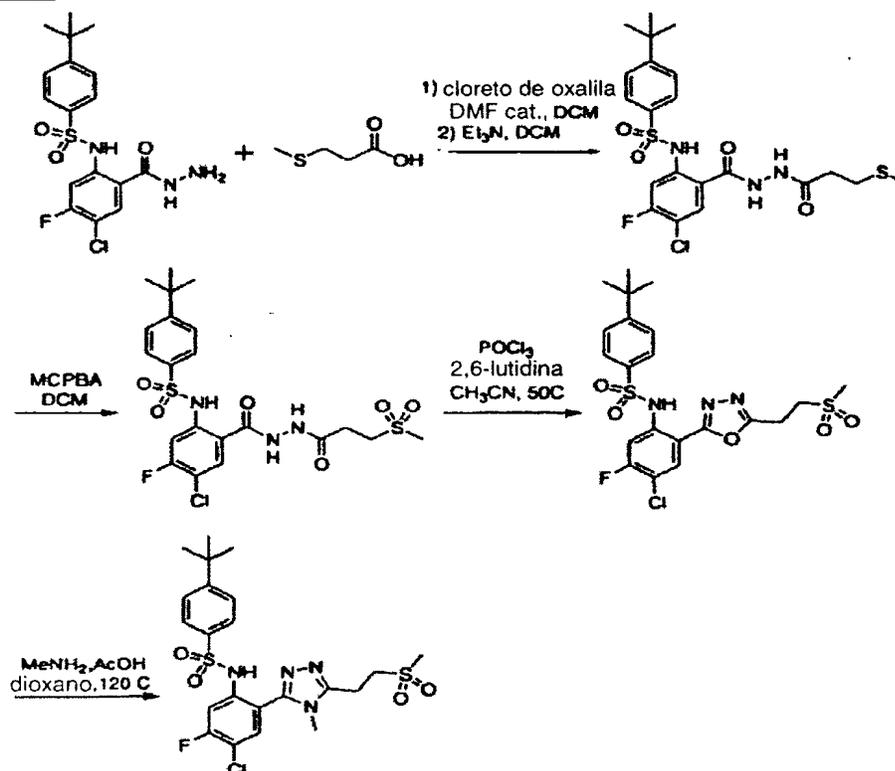
Procedimento geral Y exemplificado para 4-terc-Butil-N-{4-cloro-5-fluoro-2-[5-(2-hidróxi-etil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil}-benzeno-sulfonamida



Um frasco de cintilação de 25 mL foi carregado com etil éster de

ácido {5-[2-(4-terc-butil-benzo-sulfonilamino)-5-cloro-4-fluoro-fenil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-ácido acético (sintetizado de acordo com o procedimento geral P, 95 mg, 0,186 mmols) em 2 mL de MeOH anídrico. A essa solução, sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionado hidreto de lítio alumínio  
 5 (14 mg, 0,372 mmols) em temperatura ambiente. LCMS indicou término da reação após 30 minutos e 1 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a 20% foi adicionado. O solvente foi subsequentemente removido *in vacuo* e o resíduo foi extraído com DCM. A camada orgânica foi, então, lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado e salmoura, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anídrico e concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante foi  
 10 purificado via cromatografia automática em sílica-gel a fim de proporcionar 4-terc-butil-N-{4-cloro-5-fluoro-2-[5-(2-hidróxi-etil)-4-metil-4H-[1,2,4] triazol-3-il]-fenil}-benzeno-sulfonamida como um pó branco: MS (ES) M+H esperado 467,1, encontrado 467,4.

15 Procedimento geral Z exemplificado para 4-terc-Butil-N-{4-cloro-5-fluoro-2-[5-(2-metano-sulfonil-etil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil}-benzeno-sulfonamida



Etapa 1: a uma solução agitada de ácido 3-metil-sulfanil-propio-

ônico (120 mg, 1,0 mmols) sob uma atmosfera inerte em 6 mL de DCM anídrica e DMF (200  $\mu$ L) foi adicionado cloreto de oxalila (89  $\mu$ L, 1,0 mmol). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e, então, adicionada a uma solução de 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-benzeno-sulfonamida (400 mg, 1,0 mmol) e Et<sub>3</sub>N (0,35 mL, 2,5 mmols) a 0 °C. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas e o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado via cromatografia automática em sílica-gel a fim de proporcionar 4-terc-butil-N-{4-cloro-5-fluoro-2-[N'-(3-metil-sulfanil-propionil)-hidrazino-  
5 carbonil]-fenil}-benzeno-sulfonamida como um óleo: MS (ES) M+H esperado 502,1, encontrado 502,0.

Etapa 2: A uma solução da diamida acima (422 mg, 0,841 mmols) em 10 mL de DCM foi adicionado ácido 3-cloroperoxibenzóico (386 mg, 1,72 mmols) a 0 °C. A mistura de reação foi subsequentemente agitada em temperatura ambiente durante a noite. No dia seguinte, o produto tinha se precipitado de solução e foi coletado via filtração a vácuo e usado diretamente na próxima etapa: MS (ES) M+H esperado 534,1, encontrado 534,0.

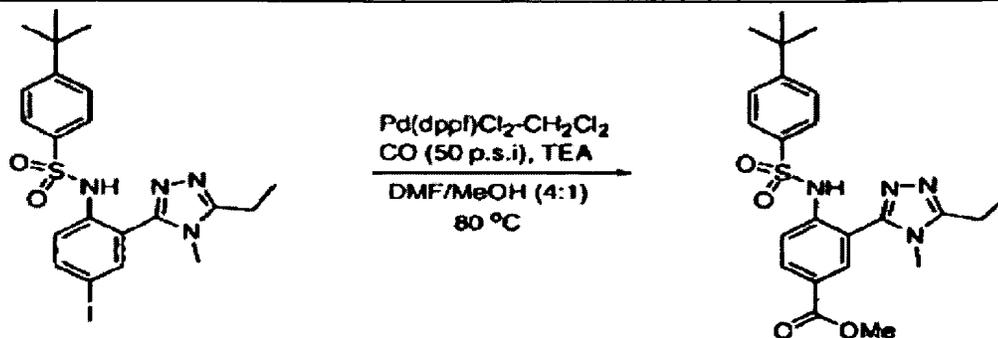
Etapa 3: Um frasco de cintilação de 25 mL foi carregado com a sulfona bruta acima (307 mg, 0,574 mmols), 2,6-lutidina (148 mg, 1,378 mmols), POCl<sub>3</sub> (106 mg, 0,689 mmols) e CH<sub>3</sub>CN (1,0 mL). O frasco foi vedado, aquecido para 50 °C e agitado durante a noite. No dia seguinte, os voláteis foram evacuados *in vacuo* e o resíduo foi purificado via cromatografia automática em sílica-gel a fim de proporcionar 4-terc-butil-N-{4-cloro-5-fluoro-2-[5-(2-metano-sulfonil-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-benzeno-sulfonamida como o produto desejado. MS (ES) M+H esperado 516,1, encontrado 516,0.

Etapa 4: Um frasco de cintilação de 25 mL foi carregado com 4-terc-butil-N-{4-cloro-5-fluoro-2-[5-(2-metano-sulfonil-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-benzeno-sulfonamida (48 mg, 0,093 mmols), metilamina (13  $\mu$ L, 0,372 mmols), AcOH (21  $\mu$ L, 0,372 mmols) e dioxano (1,0 mL). O frasco foi vedado, aquecido para 120 °C e agitado durante a noite. No dia seguinte, os voláteis foram evacuados *in vacuo* e o resíduo foi purificado via cromatografia automática em sílica-gel a fim de proporcionar 4-terc-butil-N-{4-cloro-5-

fluoro-2-[5-(2-metano-sulfonil-etil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil}-benzeno-sulfonamida como um pó branco: MS (ES) M+H esperado 529,1, encontrado 529,0.

Procedimento geral AA exemplificado para metil éster de ácido 4-(4-terc-Butil-benzeno-sulfonilamino)-3-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzóico

5



Um vaso de pressão de 15 mL foi carregado com 4-terc-butil-N-[4-iodo-2-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida (preparada de acordo com o procedimento geral C, 551 mg, 1,05 mmols), complexo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropáldio(II) com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) (86 mg, 0,105 mmols), trietilamina (290 μL, 2,1 mmols) e DMF/MeOH (4:1) (5 mL). O vaso foi colocado sob uma atmosfera de CO 0,35 MPa (50 p.s.i.), aquecido para 80 °C e agitado durante a noite. No dia seguinte, os voláteis foram removidos *in vacuo*, o resíduo dissolvido em EtOAc e os orgânicos lavados duas vezes com HCl a 1 M. A solução aquosa foi, então, extraída três vezes com EtOAc. As extrações de EtOAc foram, então, empilhadas juntas e lavadas com salmoura. O solvente orgânico foi, então, removido e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia em sílica-gel a fim de proporcionar metil éster de ácido 4-(4-terc-butil-benzeno-sulfonilamino)-3-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzóico como uma espuma amarela: MS (ES) M+H esperado 457,2, encontrado 457,1.

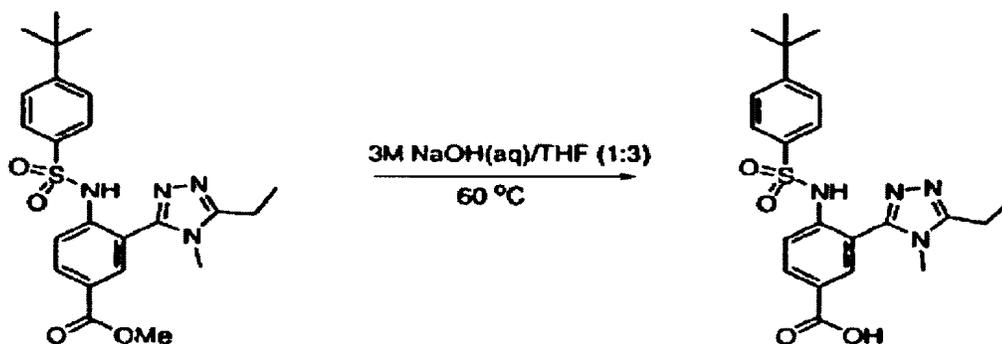
20

Procedimento geral BB exemplificado para 4-terc-Butil-N-[4-ciano-2-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida



Um frasco de cintilação de 4 mL foi carregado com 4-terc-butil-N-[4-iodo-2-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida (preparada de acordo com o procedimento geral C, 18 mg, 0,034 mmols), CuCN (15 mg, 0,17 mmols) e DMF (500 u.L). A reação foi, então, aquecida para 100 °C e agitada durante 48 horas. A solução foi, então, diluída com EtOAc e lavada com uma solução aquosa de EDTA (5% peso/peso). A camada orgânica foi, então, concentrada e o resíduo purificado através de TLC preparativa a fim de proporcionar 4-terc-butil-N-[4-ciano-2-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-benzeno-sulfonamida como um sólido branco: MS (ES) M+H esperado 424,2, encontrado 424,4.

Procedimento geral CC exemplificado para ácido 4-(4-terc-Butil-benzeno-sulfonilamino)-3-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzóico

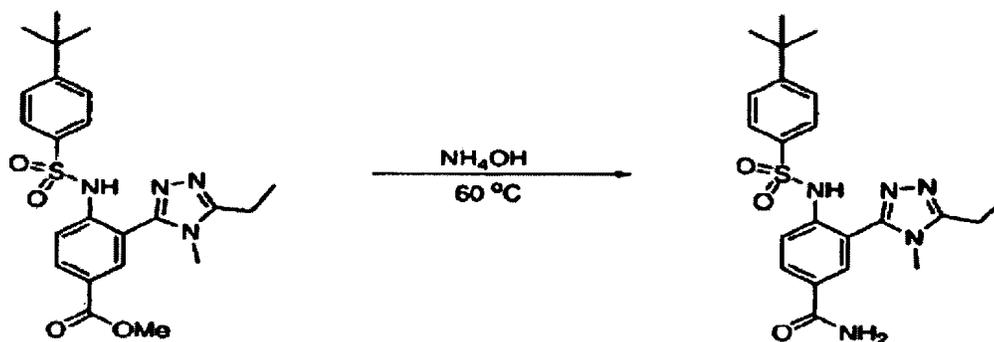


Um frasco de cintilação foi carregado com metil éster de ácido 4-(4-terc-butil-benzeno-sulfonilamino)-3-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzóico (20 mg, 0,044 mmols) e NaOH a 3 M (aq)/THF (1:3) (1,5 mL). A reação foi aquecida para 60 °C e agitado durante a noite. No dia seguinte,

os voláteis foram removidos *in vacuo* para cerca de 200  $\mu$ L, ponto no qual a solução foi purificada através de TLC preparativa a fim de proporcionar ácido 4-(4-terc-butil-benzeno-sulfonilamino)-3-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzóico como um sólido amarelo-claro: MS (ES) M+H esperado 443,2, encontrado 443,4.

5

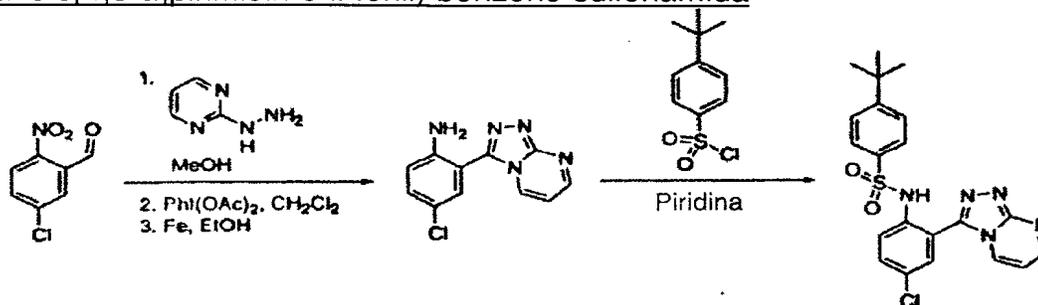
Procedimento geral DD exemplificado para 4-(4-terc-Butil-benzeno-sulfonilamino)-3-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzamida



Um frasco de cintilação de 10 mL foi carregado com metil éster de ácido 4-(4-terc-butil-benzeno-sulfonilamino)-3-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzóico (20 mg, 0,044 mmols) e  $\text{NH}_3$  a 30% em  $\text{H}_2\text{O}$  (1,5 mL). A reação foi aquecida para 60  $^\circ\text{C}$  e agitada durante a noite. No dia seguinte, os voláteis foram removidos *in vacuo* para cerca de 200  $\mu$ L, ponto no qual a solução foi purificada através de TLC preparativa a fim de proporcionar 4-(4-terc-butil-benzeno-sulfonilamino)-3-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzamida como um óleo incolor: MS (ES) M+H esperado 442,2, encontrado 442,4.

15

Procedimento Geral EE exemplificado para 4-terc-Butil-N-(4-cloro-2-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il-fenil)-benzeno-sulfonamida



Etapa 1: Um frasco de cintilação de 5 mL foi carregado com

2-hidrazinopirimidina (61 mg, 0,55 mmols), 2-nitro-5-clorobenzaldeído (112 mg, 0,60 mmols) e MeOH (500  $\mu$ L) e aquecido para 60 °C durante 30 minutos. O MeOH foi, então, removido *in vacuo* e o sólido resultante foi lavado com Et<sub>2</sub>O. O sólido bruta (30 mg) foi, então, suspenso em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) e diacetato de iodobenzeno (39 mg, 0,12 mmols) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, após o que o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo resultante foi, então, dissolvido em uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl a 10% (aq) em EtOH e ferro (19 mg, 0,33 mmols) foi, então, adicionado e a reação foi agitada a 80 °C durante 4 h. O solvente foi, então, removido *in vacuo* e o produto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel a fim de proporcionar 4-cloro-2-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il-fenilamina como um óleo amarelo-claro.

Etapa 2: Um frasco de cintilação de 4 mL foi carregado com a anilina acima (10 mg, 0,04 mmols), cloreto de terc-butilfenil-sulfonila (11 mg, 0,05 mmols) e piridina (300  $\mu$ L). A mistura foi subsequentemente aquecida para 60 °C e agitada durante a noite. No dia seguinte, a mistura de reação foi diluída em EtOAc e lavada com HCl a 1 N (aquoso). A camada orgânica foi, então, concentrada e o resíduo obtido foi purificado através de TLC preparativa a fim de proporcionar a sulfonamida desejada: MS (ES) M+H esperado 442,1, encontrado 442,3.

Os compostos na Tabela 2 foram preparados através de procedimento geral descrito acima. Dados de MS (ES) [M+H]<sup>+</sup> foram coletados e comparados com o valor esperado para confirmar a identidade do composto. Tabela 2 - Compostos preparados através de procedimentos gerais e dados de MS

Composto	Procedimento geral	[M+H] <sup>+</sup> esperado	[M+H] <sup>+</sup> encontrado
1	C	432,14	433,0
2	C	466,12	467,0
3	C	446,15	447,1
4	C	480,14	481,0
5	C	432,14	433,1
6	C	418,12	419,1

Composto	Procedimento geral	[M+H] <sup>+</sup> esperado	[M+H] <sup>+</sup> encontrado
7	C	444,14	445,1
8	C	446,15	447,0
9	D	488,16	489,1
10	D	448,13	449,1
11	C	474,19	475,1
12	C	488,16	489,1
13	C	460,17	461,1
14	C	472,17	473,1
15	C	448,13	449,1
16	C	470,13	471,1
17	C	434,12	435,0
18	C	432,14	433,1
19	C	460,17	461,1
20	I	487,18	488,1
21	D	518,18	519,1
22	C	420,14	421,1
23	C	402,15	403,1
24	C	430,18	431,1
25	C	436,11	437,0
26	C	462,15	463,0
27	C	489,16	490,1
28	C	436,11	437,0
29	C	450,13	451,1
30	C	404,11	405,0
31	C	418,12	419,0
32	I	459,15	460,1
33	D	474,15	475,0
34	D	474,15	475,0
35	C	460,13	461,0
36	C	436,11	437,1

Composto	Procedimento geral	[M+H] <sup>+</sup> esperado	[M+H] <sup>+</sup> encontrado
37	I	461,17	462,0
38	C	446,15	447,1
39	G	479,16	480,1
40	D	471,11	472,0
41	P	462,15	463,1
42	C	462,15	463,1
43	C	460,17	461,1
44	I	491,16	492,1
45	S	465,14	466,1
46	D	516,20	517,1
47	C	506,16	507,0
48	S	479,16	480,0
49	S	493,17	494,1
50	S	491,16	492,0
51	P	494,16	495,1
52	P	522,15	523,1
53	C	478,12	479,0
54	C	478,12	479,0
55	T	465,10	466,0
56	T	479,12	480,0
57	U	480,14	481,0
58	U	464,11	465,0
59	P	466,12	467,0
60	P	466,12	467,4
61	P	466,12	467,0
62	P	480,14	481,0
63	P	506,16	507,1
64	P	508,13	509,0
65	X	494,16	495,4
66	S	521,17	522,4

Composto	Procedimento geral	[M+H] <sup>+</sup> esperado	[M+H] <sup>+</sup> encontrado
67	V	514,09	515,4
68	C	420,10	421,0
69	C	434,12	435,1
70	W	487,18	488,1
71	C	434,16	435,1
72	C	402,15	403,1
73	I	473,17	474,1
74	C	416,17	417,1
75	I	459,15	460,1
76	C	422,10	423,0
77	I	475,19	476,0
78	C	450,13	451,1
79	F	503,12	504,0
80	C	492,14	493,0
81	C	520,17	521,1
82	P	520,17	521,2
83	C	447,15	448,1
84	C	458,15	459,1
85	I	463,12	464,1
86	C	500,13	501,0
87	C	478,16	479,1
88	I	505,17	506,1
89	Z	528,11	529,0
90	C	491,12	492,0
91	C	529,19	530,1
92	H	447,15	448,1
93	J	565,16	566,1
94	J	530,19	531,1
95	C	446,15	447,1
96	D	476,16	477,1

Composto	Procedimento geral	[M+H] <sup>+</sup> esperado	[M+H] <sup>+</sup> encontrado
97	D	481,13	482,1
98	G	489,20	490,1
99	I	473,17	474,1
100	C	420,14	421,1
101	C	474,15	475,1
102	D	474,15	475,1
103	E	476,16	477,1
104	C	474,15	475,1
105	C	432,14	433,1
106	I	491,16	492,1
107	P	466,12	467,1
108	C	492,14	493,1
109	I	477,14	478,1
110	C	450,13	451,1
111	D	489,10	490,0
112	I	491,16	492,1
113	I	473,17	474,1
114	I	487,18	488,2
115	P	492,14	493,1
116	P	506,16	507,1
117	F	485,13	486,0
118	I	501,20	502,1
119	I	487,18	488,1
120	C	478,12	479,1
121	S	505,17	506,1
122	S	491,16	492,1
123	R	452,11	453,0
124	C	515,18	516,1
125	C	475,18	476,1
126	C	461,17	462,1

Composto	Procedimento geral	[M+H] <sup>+</sup> esperado	[M+H] <sup>+</sup> encontrado
127	I	473,17	474,1
128	BB	423,17	424,4
129	DD	441,18	442,4
130	CC	442,17	443,4
131	I	445,13	446,0
132	S	447,15	448,4
133	AA	456,18	457,1
134	N	461,13	462,1
135	L	465,10	466,0
136	C	466,12	467,4
137	Y	466,12	467,4
138	S	475,18	476,4
139	P	480,14	481,4
140	W	491,16	492,4
141	K	501,20	502,1
142	N	501,16	502,1
143	J	502,16	503,1
144	S	503,18	504,5
145	W	505,17	506,5
146	I	519,19	520,1
147	S	520,18	521,5
148	S	521,17	522,5
149	S	523,18	524,5
150	D	530,21	531,1
151	S	534,20	535,6
152	S	535,18	536,5
153	J	537,13	538,0
154	S	549,20	550,5
155	C	501,20	502,4
156	EE	441,1	442,1

Composto	Procedimento geral	[M+H] <sup>+</sup> esperado	[M+H] <sup>+</sup> encontrado
157	C	502,00	502,9
158	C	516,01	516,9
159	C	512,01	512,9
160	C	519,99	520,9
161	T	563,00	563,9

### Medição de eficácia de moduladores de quimiocina

#### Ensaio *in vitro*

Uma variedade de ensaios pode ser usada para avaliar os compostos fornecidos aqui, incluindo ensaios de sinalização, ensaios de migração, ensaios de ligação a ligante e outros ensaios de resposta celular. Ensaio de sinalização de quimiocina podem ser usados para medir a capacidade de um composto, tal como um antagonista potencial de CCR2, de bloquear a sinalização ligante (por exemplo, MCP-1) de CCR2-induzida ou um antagonista de CCR9 potencial, de bloquear a sinalização ligante (por exemplo, TECK) de CCR9-induzida. Um ensaio de migração pode ser usado para medir a capacidade de um composto de interesse, tal como um possível antagonista de quimiocina, de bloquear a migração celular quimiocina-induzida *in vitro*. Acredita-se que o último se assemelha à migração celular quimiocina-induzida *in vivo*. Um ensaio de ligação pode ser usado para medir a capacidade de um composto, tal como um antagonista potencial de CCR2, de bloquear a interação de MCP-1 com seu receptor ou um antagonista potencial de CCR9, de bloquear a interação de TECK com seu receptor.

Em um ensaio adequado, um receptor de quimiocina (quer isolado ou recombinante) é usado, o qual tem pelo menos uma propriedade, atividade ou característica funcional de uma proteína quimiocina de mamífero. A propriedade pode ser uma propriedade de ligação (por exemplo, a um ligante ou inibidor), uma atividade de sinalização (por exemplo, ativação de uma proteína G de mamífero, indução de aumento instantânea e transitório na concentração de íons de cálcio citosólico livres), função de resposta celular (por exemplo, estimulação de quimiotaxia ou liberação de mediador in-

flamatório por leucócitos) e semelhantes.

O ensaio pode ser um ensaio célula-baseado que utiliza células estável ou transitoriamente transfectadas com um vetor ou cassete de expressão tendo uma sequência de ácido nucleico que codifica o receptor de quimiocina. Linhagens de célula expressando naturalmente a quimiocina podem também ser usadas. As células são mantidas sob condições apropriadas para que ligação ocorra. A ligação pode ser detectada usando técnicas padrão. Por exemplo, a extensão de ligação pode ser determinada com relação a um controle adequado (por exemplo, com relação a uma base na ausência de um agente putativo ou com relação a um ligante conhecido). Op-  
5 cionalmente, uma fração celular, tal como uma fração de mamífero, contendo o receptor pode ser usada em lugar de células inteiras.

Detecção de ligação ou formação de complexo pode ser feita direta ou indiretamente. Por exemplo, o agente putativo pode ser rotulado com um rótulo adequado (por exemplo, rótulo fluorescente, rótulo quimioluminescente, rótulo isotópico, rótulo enzimático e semelhantes) e a ligação pode ser determinada através de detecção do rótulo. Ligação específica e/ou competitiva pode ser avaliada através de estudos de competição ou deslocamento, usando agente não rotulado ou um ligante (por exemplo, MCP-1  
15 ou TECK) como um competidor.

Ensaio de ligação podem ser usados para avaliar os presentes compostos. Nesses ensaios, os compostos são avaliados como inibidores de ligação a ligante usando, por exemplo, MCP-1 ou TECK. Em uma modalidade, o receptor de CCR2 é contactado com um ligante, tal como MCP-1, e uma  
25 medida de ligação a ligante é feita. O receptor é, então, contactado com um agente de teste na presença de um ligante (por exemplo, MCP-1) e uma segunda medição de ligação é feita. Em outra modalidade, o receptor de CCR9 é contactado com um ligante, tal como TECK, e uma medida de ligação a ligante é feita. O receptor é, então, contactado com um agente de teste na  
30 presença de um ligante (por exemplo, TECK) e uma segunda medição de ligação é feita. Uma redução na extensão de ligação a ligante é indicativa de inibição de ligação pelo agente de teste. Os ensaios de inibição de ligação

podem ser realizados usando células inteiras as quais expressam a quimioquina ou uma fração da membrana de células as quais expressam a quimioquina.

5 A ligação de um receptor proteína G-acoplado, por exemplo, um agonista, pode resultar em um evento de sinalização pelo receptor. Consequentemente, ensaios de sinalização também podem ser usados para avaliar os compostos da presente invenção e indução de função de sinalização por um agente pode ser monitorada usando qualquer método adequado. Por exemplo, atividade de proteína G, tal como hidrólise de GTP ou GDP ou eventos de sinalização posteriores disparados pela ligação ao receptor podem ser ensaiados através de métodos conhecidos (veja, por exemplo, PCT/US97/15915; Neote e outros, *Cell*, 72: 415-425 (1993); Van Riper e outros, *J. Exp. Med.*, 177: 851-856 (1993) e Dahinden e outros, *J. Exp. Med.*, 179: 751-756 (1994)).

15 Ensaios de quimiotaxia também podem ser usados para avaliar a função do receptor e avaliar os compostos fornecidos aqui. Esses ensaios são baseados na migração funcional de células *in vitro* ou *in vivo* induzida por um agente e podem ser usados para avaliar a ligação e/ou efeito sobre a quimiotaxia de ligantes, inibidores ou agonistas. Uma variedade de ensaios de quimiotaxia são conhecidos na técnica e qualquer ensaio adequado pode ser usado para avaliar os compostos da presente invenção. Exemplos de ensaios adequados incluem aqueles descritos no PCT/US97/15915; Springer e outros, WO 94/20142; Berman e outros, *Immunol. Invest*, 17: 625-677 (1988); e Kavanaugh e outros, *J. Immunol.*, 146: 4149-4156 (1991)).

25 Ensaios de sinalização de cálcio medem a concentração de cálcio com o tempo, de preferência antes e após ligação ao receptor. Esses ensaios podem ser usados para quantificar a geração de um mediador de sinalização a receptor,  $Ca^{++}$ , após ligação ao receptor (ou ausência da mesma). Esses ensaios são úteis na determinação da capacidade de um composto, tal como aqueles da presente invenção, de gerar o mediador de sinalização a receptor de um composto, tal como aqueles da presente invenção, de inibir a geração do mediador de sinalização ao receptor através de inter-

30

ferência com a ligação entre um receptor de interesse e um ligante.

Em ensaios de sinalização de cálcio usados para determinar a capacidade de um composto de interferir com a ligação entre um receptor de quimiocina e um ligante de quimiocina conhecido, células expressando o receptor de quimiocina (células expressando CCR2, tais como células THP-1 ou células expressando CC9, tal como a linhagem de células T MOLT-4) são primeiro incubadas com um composto de interesse, tal como um antagonista potencial de quimiocina, em concentrações crescentes. O número de células pode ser de  $10^5$  a  $5 \times 10^5$  células por cavidade em uma lâmina de microtitulação com 96 cavidades. A concentração do composto que está sendo testado pode oscilar de 0 a 100  $\mu$ M. Após um período de incubação (o qual pode oscilar de 5 a 60 minutos), as células tratadas são colocadas em um Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR<sup>®</sup>) (disponível da Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA) de acordo com as instruções do fabricante. O sistema FLIPR<sup>®</sup> é bem conhecido por aqueles habilitados na técnica como um método padrão de realização de ensaios. As células são, então, estimuladas com uma quantidade apropriada do ligante de quimiocina (MCP-1 para CCR2 ou TECK para CCR9) em uma concentração final de 5-100 nM e o sinal do aumento de cálcio intracelular (também denominado fluxo de cálcio) é registrado. A eficácia de um composto como um inibidor da ligação entre a quimiocina e o ligante pode ser calculada como uma  $IC_{50}$  (a concentração necessária para causar 50% de inibição na sinalização) ou  $IC_{90}$  (uma inibição de 90%).

Ensaio de migração celular *in vitro* podem ser realizados (mas não estão limitados a esse formato) usando a microcâmara com 96 cavidades (denominada ChemoTX<sup>®</sup>). O sistema ChemoTX<sup>®</sup> é bem conhecido por aqueles habilitados na técnica como um tipo de instrumento de migração celular/quimiotático. Nesse ensaio, células expressando CCR2 (tais como THP-1) ou células expressando CCR9 (tais como MOLT-4) são primeiro incubadas com um composto de interesse, tal como um possível antagonista de CCR2 ou CCR9, respectivamente, em concentrações crescentes. Tipicamente, cinquenta mil células por cavidade são usadas, mas a quantidade

pode oscilar de  $10^3$ - $10^6$  células por cavidade. O ligante de quimiocina (por exemplo, ligante de CCR2, MCP-1, tipicamente a 0,1 nM (mas pode oscilar de 5-100 nM); ou ligante de CCR9, TECK, tipicamente a 50 nM (mas pode oscilar de 5-100 nM)), é colocado na câmara inferior e o aparelho de migração é montado. Vinte microlitros de células tratadas com composto de teste são, então, colocados sobre a membrana. A migração é deixada ocorrer a 37 °C durante um período de tempo, tipicamente 1,5 hora para CCR2 ou 2,5 horas para CCR9. No final da incubação, o número de células que migraram através da membrana na camada inferior é, então, quantificado. A eficácia de um composto como inibidor de migração celular quimiocina-mediada é calculada como uma  $IC_{50}$  (a concentração necessária para causar 50% de inibição na sinalização) ou  $IC_{90}$  (uma inibição de 90%).

#### Modelos de eficácia *in vivo* para IBD humana

A infiltração de células T no intestino delgado e cólon foi relacionada à patogênese de doenças inflamatórias do intestino humanas, as quais incluem doença celíaca, doença de Crohn e colite ulcerativa. Acredita-se que bloqueio do tráfego de populações relevantes de células T ao intestino seja uma abordagem eficaz para tratar IBD humana. CCR9 é expresso sobre células T residentes no intestino em sangue periférico, elevado em pacientes com inflamação do intestino delgado, tal como doença de Crohn e doença celíaca. O ligante de CCR9, TECK, é expresso no intestino delgado. Assim, acredita-se que esse par de ligante-receptor exerça um papel no desenvolvimento de IBD através de mediação da migração de células T ao intestino. Existem vários modelos com animais e podem ser usados para avaliação de compostos de interesse, tais como antagonistas potenciais de CCR9, com relação à capacidade de afetar tal migração de célula T e/ou condição ou doença, o que poderia permitir previsões de eficácia de antagonistas em seres humanos.

#### Modelos com animais com patologia similar à colite ulcerativa humana

Um modelo com murino descrito por Panwala e outros (Panwala, e outros, *J. Immunol.*, 161 (10): 5733-44 (1998)) envolve deleção genética do gene resistente a múltiplos fármacos de murino (MDR). Camundongos

nocauteados para MDR (MDR -/-) são suscetíveis ao desenvolvimento de uma inflamação intestinal espontânea grave quando mantidos sob condições específicas em instalações isentas de patógeno. A inflamação intestinal observada em camundongos MDR -/- tem uma patologia similar àquela da doença inflamatória do intestino humana (IBD) e é definida por infiltração de células T do tipo Th1 na lâmina própria do intestino grosso.

Outro modelo com murino foi descrito por Davidson e outros, *J. Exp. Med.*, 184(1): 241-51 (1986). Nesse modelo, o gene de IL-10 de murino foi deletado e os camundongos tornados deficientes na produção de interleucina 10 (IL-10 -/-). Esses camundongos desenvolvem uma doença inflamatória do intestino crônica (IBD) que predomina no cólon e compartilha características histopatológicas com IBD humana.

Outro modelo com murino de IBD foi descrito por Powrie e outros, *Int Immunol.*, 5(11): 1461-71 (1993), no qual um subconjunto de células T CD4+ (denominadas CD45RB(high)) de camundongos imunocompetentes são purificadas e adotivamente transferidas para camundongos imunodeficientes (tais como camundongos C.B-17 scid). O animal restaurado com a população de células T CD4+ CD45RBhigh desenvolveu uma doença incapacitante letal com vários infiltrados de células mononucleares no cólon, patologicamente similar à IBD humana.

Modelos com murino com patologia similar à doença de Crohn humana

O modelo TNF ARE(-/-). O papel do TNF em doença de Crohn em seres humanos foi demonstrado recentemente através do sucesso de tratamento usando anticorpo anti-TNF alfa por Targan e outros, *N. Engl. J. Med.*, 337(15): 1029-35 (1997). Camundongos com produção anormal de TNF-alfa em virtude de alteração genética no gene de TNF (ARE -/-) desenvolvem doenças inflamatórias do intestino semelhantes a Crohn (veja Targan e outros, *N. Engl. J. Med.*, 337(15): 1029-35 (1999)).

O modelo SAMP/yit. Esse modelo é descrito por Kosiewicz e outros, *J. Clin. Invest.*, 107(6): 695-702 (2001). O gênero de camundongo, SAMP/Yit, desenvolve espontaneamente uma inflamação crônica localizada no íleo terminal. A ileíte resultante é caracterizada por infiltração massiva de

linfócitos T ativados na lâmina própria e traz uma semelhança acentuada com a doença de Crohn humana.

#### Exemplos de ensaios *in vitro*

##### Reagentes

5 Células THP-1 e células MOLT-4 foram obtidas da American Type Culture Collection (Manassas, VA) e cultivadas em meio de cultura tecidual RPMI suplementado com soro fetal de bezerro a 10% (FCS) em uma incubadora umidificada com 5% de CO<sub>2</sub> a 37 °C. Proteínas de quimiocina humana recombinantes MCP-1 e TECK foram obtidas da R&D Systems  
10 (Minneapolis, MN). Proteína MCP-1 <sup>125</sup>I-rotulada foi obtida da Amersham (Piscataway, NJ). Microcâmaras de quimiotaxia ChemoTX® foram adquiridas da Neuro Probe (Gaithersburg, MD). Kits de proliferação celular CyQUANT® foram adquiridos da Molecular Probes (Eugene, Oregon). O corante indicador de cálcio Fluo-4 AM foi adquirido da Molecular Devices (Mountain View, CA).  
15

##### Ensaio de migração convencional

O ensaio de migração convencional foi usado para determinar a eficácia de antagonistas potenciais de receptor ao bloquear a migração mediada através de quimiocinas (tal como CCR2 ou CCR9). Esse ensaio foi  
20 rotineiramente realizado usando o sistema de microcâmara ChemoTX® com uma membrana de policarbonato com tamanho de poro de 5 µm. Para começar tal ensaio, células expressando quimiocina (tais como células THP-1 para ensaio de CCR2 ou células MOLT-4 para ensaio de CCR9) foram coletadas através de centrifugação da suspensão de células a 1000 RPM sobre  
25 uma centrífuga GS-6R Beckman. O pélete de células foi ressuspense em tampão de quimiotaxia (HBSS com BSA a 0,1%) a 10 x 10<sup>6</sup> células/mL para ensaio de CCR2 (5 x 10<sup>6</sup> células/mL para ensaio de CCR9). Compostos de teste nas concentrações desejadas foram preparados a partir de soluções de  
30 volume igual de células e compostos foi misturado e incubado em temperatura ambiente durante 15 minutos. Após o que, 20 µL da mistura foram transferidos para a membrana porosa de uma microcâmara de migração,

com 29  $\mu$ L de ligante de quimiocina (proteína de quimiocina MCP-1 a 0,1 nM para ensaio de CCR2 ou proteína de quimiocina TECK a 50 nM para ensaio de CCR9) colocados na câmara inferior. Após uma incubação a 37 °C (90 minutos para CCR2; 150 minutos para CCR9), durante a qual células migraram contra o gradiente de quimiocina, o ensaio foi terminado através de remoção das células que caem de cima do filtro. Para quantificar células que migraram através da membrana, 5  $\mu$ L de 7X solução CyQUANT® foram adicionados a cada cavidade na câmara inferior e o sinal de fluorescência medido sobre um leitor de fluorescência para lâmina Spectrafluor Plus (TECAN, Durham, NC). O grau de inibição foi determinado comparando os sinais de migração entre células tratadas com composto e não tratadas. O cálculo de IC<sub>50</sub> foi ainda realizado através de análise por regressão quadrada não linear usando Graphpad Prism (Graphpad Software, San Diego, CA).

#### Ensaio BiRAM

A seleção primária para identificar antagonistas de quimiocina foi realizada usando o ensaio BiRAM (WO 02101350, US2004023286), o qual detecta hits potenciais através de sua capacidade de ativar a migração celular sob uma concentração inibitória de quimiocina. Para começar tal ensaio, células expressando quimiocina (tais como células THP-1 para o ensaio de CCR2 ou células MOLT-4 para o ensaio de CCR9) foram coletadas através de centrifugação da suspensão de células a 1000 RMP sobre uma centrífuga GS-6R Beckman. O pélete de células foi ressuspensão em tampão de quimiotaxia (HBSS/BSA a 0,1%) a  $10 \times 10^6$  células/mL para o ensaio de CCR2 ( $5 \times 10^6$  células /mL para o ensaio de CCR9). Vinte e cinco microlitros de células foram misturados com um volume igual de um composto de teste diluído para 20  $\mu$ M no mesmo tampão. Vinte microlitros da mistura foram transferidos para o filtro na câmara de quimiotaxia superior, com 29  $\mu$ L da solução de quimiocina contendo ligante de quimiocina (proteína MCP-1 ou MIP-1a de quimiocina a 100 nM para ensaio de CCR2 ou proteína de quimiocina TECK a 500 nM para ensaio de CCR9) foram colocados na câmara inferior. Após incubação a 37 °C (90 minutos para CCR2; 150 minutos para CCR9), o ensaio foi terminado através de remoção das células que caem por

cima do filtro. Para quantificar as células que migraram através da membrana, 5 µL de 7X solução CyQUANT® foram adicionados a cada cavidade na câmara inferior e o sinal de fluorescência medido sobre um leitor de fluorescência para lâmina Spectrafluor Plus (TECAN, Durham, NC).

5                    Para seleção de hits potenciais, o nível de ativação de migração foi calculado como um índice RAM - a proporção entre o sinal de uma cavidade em particular e o sinal mediano da lâmina toda. Compostos com um índice RAM de mais de 1,5 para o ensaio de CCR2 (1,8 para o ensaio de CCR9) foram considerados com RAM positivos e foram selecionados para  
10                    determinações de IC<sub>50</sub> em ensaios funcionais convencionais.

#### Ensaio de fluxo de cálcio

O ensaio de fluxo de cálcio mede um aumento no cálcio intracelular após ativação de receptor ligante-induzida. Na seleção de antagonistas de quimiocina, ele foi usado como um ensaio secundário realizado sobre  
15                    uma máquina FLIPR® (Molecular Devices, Mountain View, CA). Para começar um ensaio, células expressando quimiocina (tais como células THP-1 para o ensaio de CCR2 ou células MOLT-4 para o ensaio de CCR9) foram coletadas através de centrifugação da suspensão de células e ressuspensas a  $1,5 \times 10^6$  células/mL em HBSS (com soro fetal de bezerro a 1%). As células foram, então, rotuladas com um corante indicador de cálcio Fluo-4 AM  
20                    durante 45 minutos a 37 °C com ligeira agitação. Após incubação, as células foram peletizadas, lavadas uma vez com HBSS e ressuspensas no mesmo tampão em uma densidade de  $1,6 \times 10^6$  células/mL. Cem microlitros de células rotuladas foram misturados com 10 µL de composto de teste nas concentrações apropriadas sobre a lâmina de ensaio. Proteína de quimiocina (MCP-  
25                    1 em uma concentração final de 0,1 nM para o ensaio de CCR2 ou TECK em uma concentração final de 25 nM para o ensaio de CCR9) para ativar o receptor. O grau de inibição foi determinado comparando os sinais de cálcio entre células tratadas com composto e não tratadas. Cálculos de IC<sub>50</sub> foram  
30                    ainda realizados através de análise por regressão quadrada não linear usando Graphpad Prism (Graphpad Software, San Diego, CA).

### Ensaio de ligação a ligante

O ensaio de ligação a ligante foi usado para determinar a capacidade de antagonistas potenciais de CCR2 de bloquear a interação entre CCR2 e seu ligante, MCP-1. Células THP-1 expressando CCR2 foram centrifugadas e ressuspensas em tampão de ensaio (HEPES a 20 mM, pH de 7,1, NaCl a 140 mM, CaC<sub>2</sub> a 1 mM, MgCl<sub>2</sub> a 5 mM e com albumina de soro bovino a 0,2%) até uma concentração de 2,2 x 10<sup>5</sup> células/mL. Ensaios de ligação foram realizados como segue. Primeiro, 0,09 mL de células (1 x 10<sup>5</sup> células THP-1/cavidade) foi adicionado a lâminas de ensaio contendo os compostos, proporcionando uma concentração final de ~2-10 µM de cada composto para seleção (ou parte de uma resposta-dose para determinações de IC<sub>50</sub> do composto). Então, 0,09 mL de MCP-1 <sup>125</sup>I-rotulada (obtida da Amersham; Piscataway, NJ) diluída em tampão de ensaio para uma concentração final de ~50 µM, proporcionando ~30.000 cpm por cavidade, foi adicionado, as lâminas vedadas e incubadas durante aproximadamente 3 horas a 4 °C sobre uma plataforma de agitação. As reações foram aspiradas sobre filtros de vidro GF/B pré-embecidos com solução de polietilenoimina a 0,3% (PEI), sobre um coletor de células a vácuo (Packard Instruments; Meriden, CT). Fluido de cintilação (50 µL; Microscint 20, Packard Instruments) foi adicionado a cada cavidade, as lâminas foram vedadas e a radioatividade medida sobre um contador de cintilação Top Count (Packard Instruments). Cavidades de controle contendo diluente apenas (para contagens totais) ou MCP-1 em excesso (1 µg/mL, para ligação não específica) foram usadas para calcular o percentual de inibição total para o composto. O programa de computador Prism da GraphPad, Inc. (San Diego, Ca) foi usado para calcular os valores de IC<sub>50</sub>. Os valores de IC<sub>50</sub> são aquelas concentrações requeridas para reduzir a ligação de MCP-1 rotulada ao receptor em 50%.

### Descoberta de antagonistas de quimiocina

A descoberta de antagonistas de quimiocina foi realizada em duas etapas: primeiro, o ensaio BiRAM foi usado para selecionar uma biblioteca de composto de uma maneira com alto rendimento. O ensaio detectou compostos com relação à sua capacidade de causar um sinal de migração

positivo sob condições do BiRAM. Em segundo, compostos BiRAM positivos foram testados para determinar seus valores de  $IC_{50}$  usando os ensaios convencionais de migração, fluxo de cálcio e ensaios de ligação a ligante.

5 Por exemplo, em uma seleção de aproximadamente 100.000 compostos, 2000 cavidades individuais representando aproximadamente 2% de compostos totais, mostraram um índice RAM desejado (mais de 1,5 para CCR2; mais de 1,8 para CCR9). Esses compostos foram selecionados e testados novamente em cavidades em duplicata através do ensaio RAM. Um total de 156 compostos foram confirmados como BiRAM positivos.

10 Uma vez que um sinal BiRAM positivo indica apenas a presença de um antagonista de receptor e não quão fortemente ele bloqueia as funções do receptor, os compostos BiRAM positivos foram ainda testados com relação à potência em ensaios convencionais de migração, fluxo de cálcio e ligação a ligante. Determinações de  $IC_{50}$  nesse subconjunto descobriu vários  
15 compostos com uma  $IC_{50}$  de menos de 1  $\mu$ M e que não inibem outros receptores de quimiocina em níveis significativos.

#### Eficácia *in vivo*

Um estudo de 17 dias de artrite induzida por colágeno do tipo II é conduzido para avaliar os efeitos de um modulador sobre o inchaço clínico  
20 do tornozelo artrite-induzido. Artrite colágeno-induzida em ratos é um modelo experimental de poliartrite que tem sido amplamente usado para testagem pré-clínica de numerosos agentes anti-artríticos (veja Trentham e outros, *J. Exp. Med.*, 146(3): 857-868 (1977), Bendele e outros, *Toxicologic Pathol*, 27: 134-142 (1999), Bendele e outros, *Arthritis Rheum.*, 42: 498-506 (1999)). As  
25 características desse modelo são início confiável e progressão de inflamação poliarticular robusta, facilmente mensurável, destruição acentuada de cartilagem em associação com formação de pannus e reabsorção óssea branda a moderada e proliferação de osso periósteo.

30 Camundongos Lewis fêmeas (aproximadamente 0,2 quilograma) são anestesiados com isoflurano e injetados com adjuvante incompleto de Freund contendo 2 mg/mL de colágeno bovino do tipo II na base da cauda e dois locais sobre as costas nos dias 0 e 6 desse estudo de 17 dias. O modu-

lador de teste é dosado diariamente através de injeção subcutânea do dia 9 ao dia 17 em uma dose de 100 mg/kg e um volume de 1 mL/kg no veículo seguinte (Cremaphore EL a 24,5%, óleo comum a 24,5%, álcool benzílico a 1% e 50% de água destilada). Medições do calibre do diâmetro da articulação do tornozelo são tomadas diariamente e redução do inchado do tornozelo é tomada como uma medida de eficácia.

Os camundongos *nocauteados* para MDR1a, os quais carecem do gene de glicoproteína P, desenvolvem espontaneamente colite sob condição específica isenta de patógeno. A patologia nesses animais foi caracterizada como infiltração células T do tipo Th1-mediada similar à colite ulcerativa em seres humanos. A doença normalmente começa a se desenvolver em torno de 8-10 semanas após o nascimento. Contudo, as idades nas quais a doença emerge e o nível final de penetração frequentemente variam consideravelmente dentre diferentes unidades de animais.

Em um estudo usando os camundongos *nocauteados* para MDR1a, um antagonista de CCR9 é avaliado através de administração profilática com relação à sua capacidade de retardar o início da doença. Camundongos fêmeas (n = 34) são dosados com 50 mg/kg duas vezes ao dia através de injeções subcutâneas durante 14 semanas consecutivas, começando na idade de 10 semanas. O estudo é avaliado com relação ao retardo de crescimento IBD-associado.

#### Avaliação de um modulador de teste em um modelo com ratos de inflamação peritoneal tioglicolato-induzida

Um estudo de 2 dias de inflamação tioglicolato-induzida é conduzido para avaliar os efeitos do modulador de teste. As características desse modelo são início confiável e progressão de infiltrado celular inflamatório robusto, facilmente mensurável. Para a indução de peritonite inflamatória em ratos Lewis, Brewer-tioglicolato (1,0 mL, solução a 4% em água destilada) é injetado intraperitonealmente (i.p.). Antes dessa injeção, o grupo de tratamento recebeu modulador de teste ou veículo e o grupo de controle recebeu o mesmo volume de PBS como uma injeção i.p. Após 2 dias, uma lavagem peritoneal é realizada com PBS gelado contendo EDTA a 1 mM. As células

recuperadas são contadas com um contador de células (Coulter Counter; Coulter Pharmaceutical, Palo Alto, CA) e monócitos/macrófagos foram identificados através de citometria de fluxo usando propriedades de dispersão de luz.

Avaliação de um modulador de teste em um modelo com camundongos de

5 infecção bacteriana

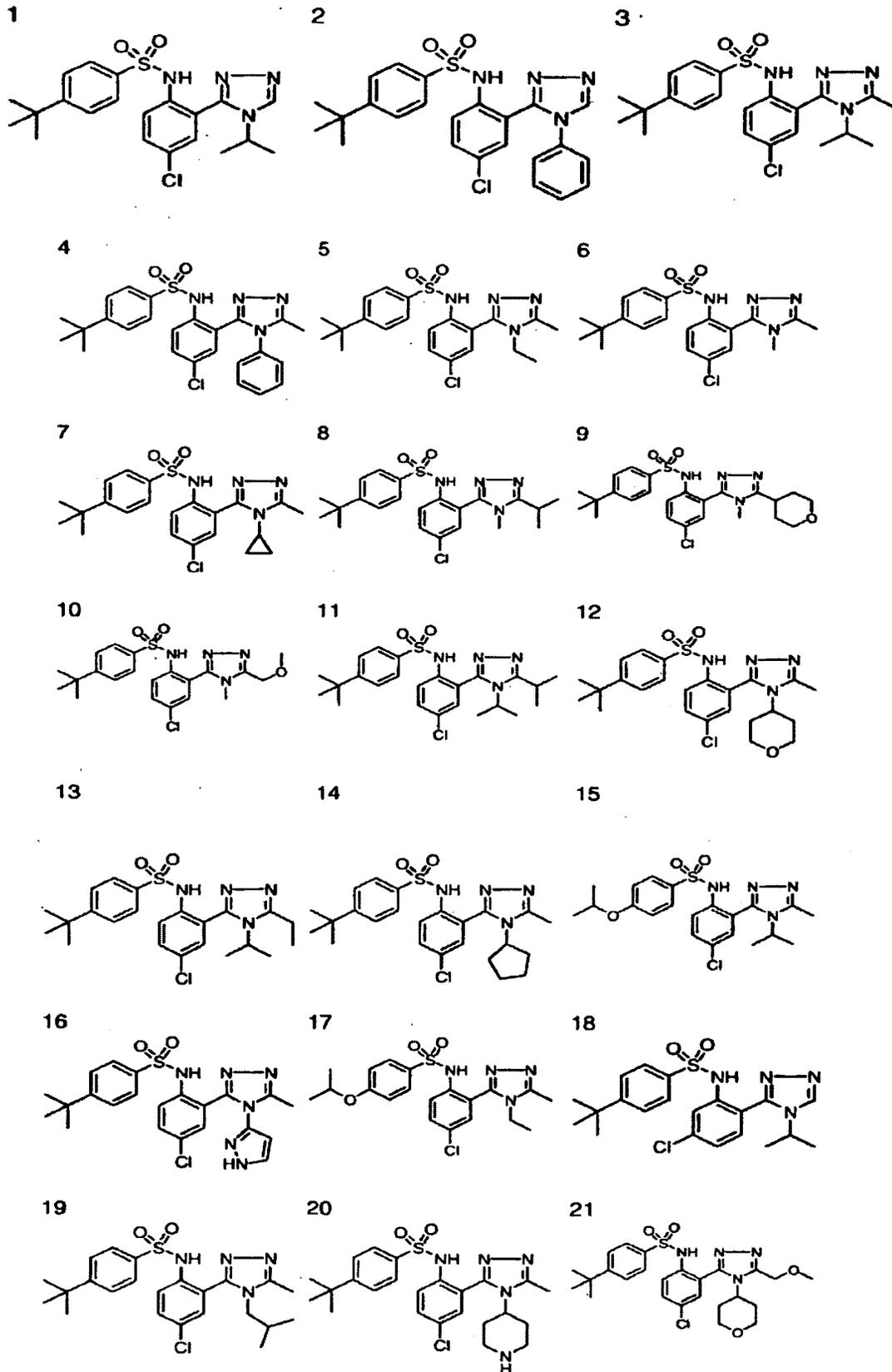
Um estudo de 1 dia de infecção por *streptococcus pneumoniae* é conduzido para avaliar os efeitos do modulador de teste. O modelo mede a infecção bacteriana e disseminação em um animal após infecção pulmonar com culturas de bactérias vivas, medida através dos infiltrados de células  
10 inflamatórias e avaliação da carga bacteriana. Camundongos C57/B6 são inoculados intranasalmente com LD50 CFU no dia 0. Os grupos são tratados com modulador de teste ou controle de veículo 1 dia antes de inoculação bacteriana e duas vezes ao dia por todo o estudo. A carga bacteriana é medida em 24 horas através de colocação, em lâminas, de diluições seriais de tecido  
15 pulmonar homogeneizado sobre lâminas de Ágar e contagem das colônias.

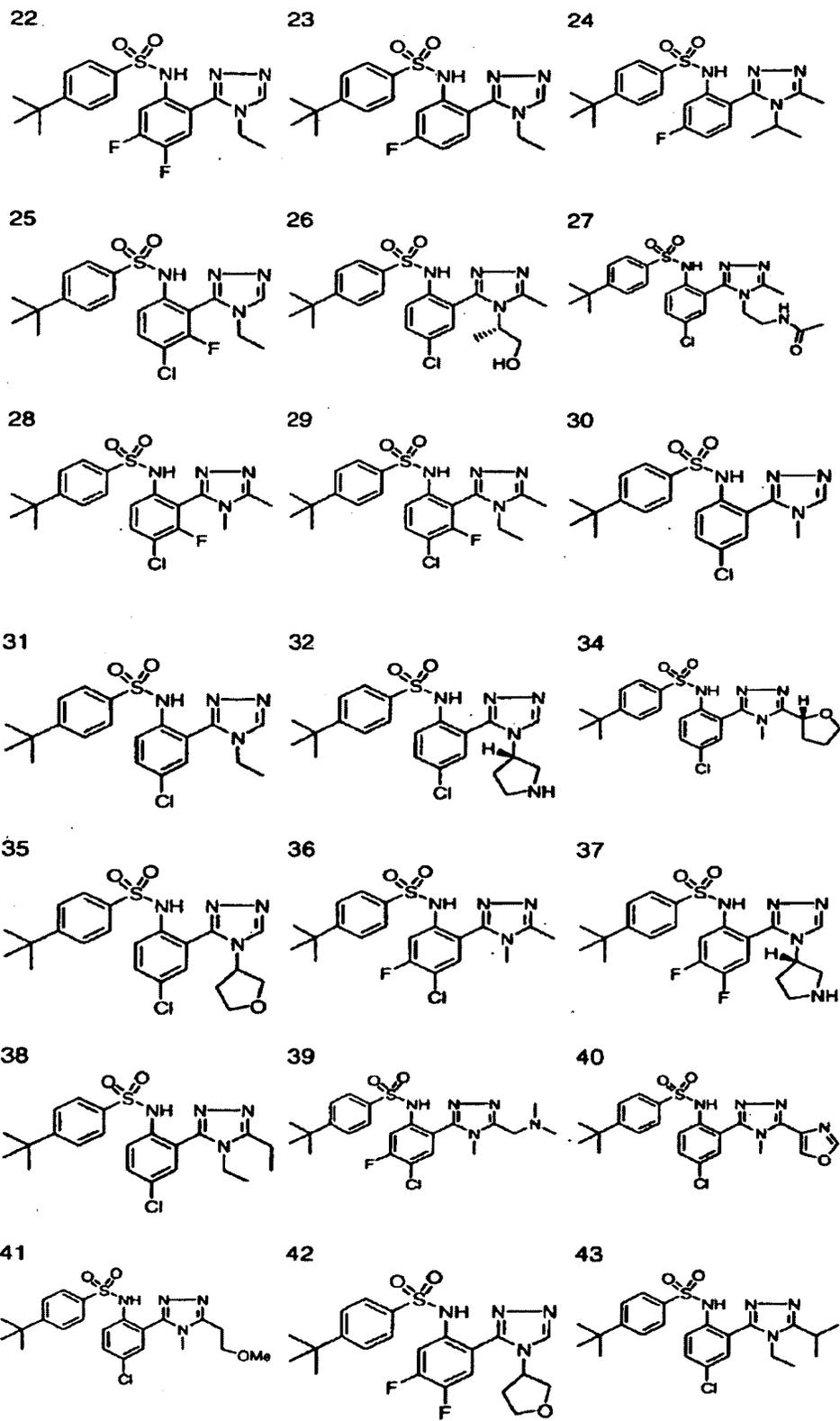
Farmacologias a serem usadas em conjunto com compostos de CCR2

Agentes farmacológicos que podem ser usados em conjunto com os antagonistas de CCR2 da presente invenção incluem aqueles usados para os tratamentos de aterosclerose, restenose, esclerose múltipla,  
20 fibrose pulmonar, doença inflamatória do intestino, artrite reumatóide, doença enxerto-versus-hospedeiro, fibrose renal, psoríase, rejeição a transplante, obesidade, diabetes, hipercolesterolemia e câncer.

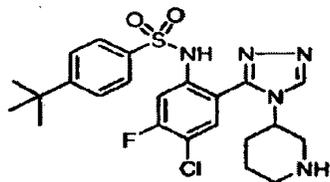
Nas tabelas abaixo, estruturas e atividade são proporcionadas para compostos representativos descritos aqui. A atividade é fornecida conforme mostrado para um ou ambos do ensaio de quimiotaxia e/ou ensaio de  
25 mobilização de cálcio, descritos acima.

Tabela 3: Compostos com atividade sobre CCR9 em um dos ensaios de quimiotaxia, ligação ou mobilização de cálcio, com  $IC_{50} < 1000$  nM

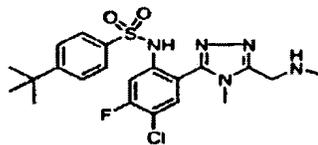




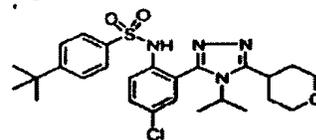
44



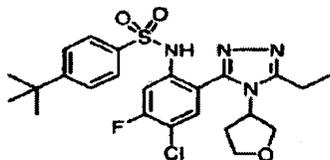
45



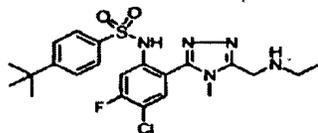
46



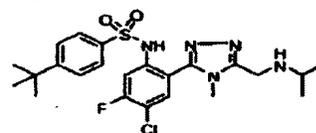
47



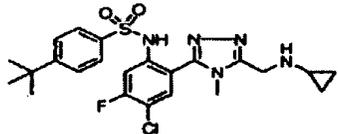
48



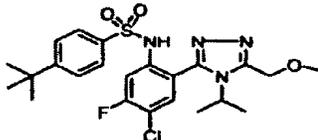
49



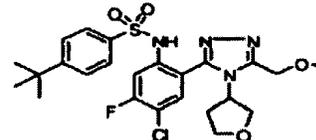
50



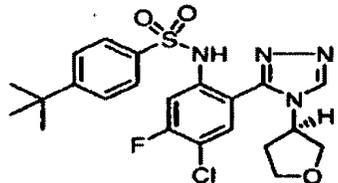
51



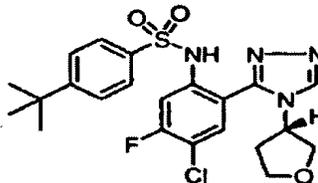
52



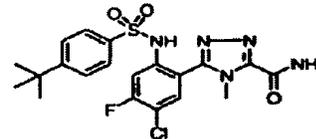
53



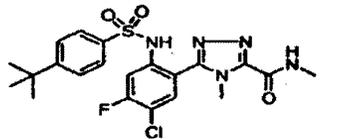
54



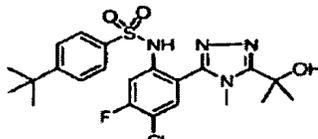
55



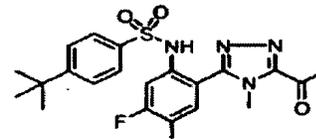
56



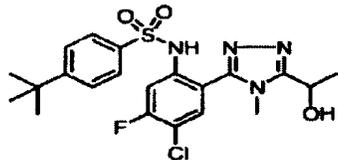
57



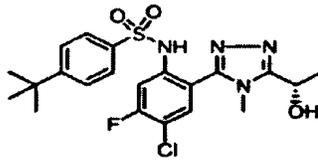
58



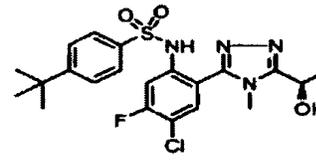
59



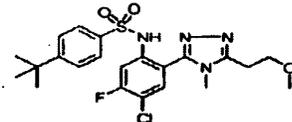
60



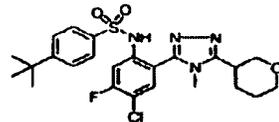
61



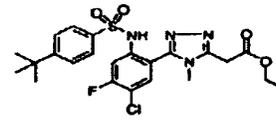
62



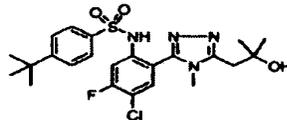
63



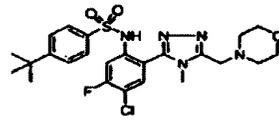
64



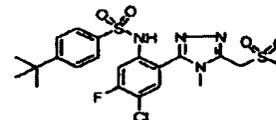
65



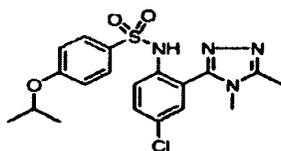
66



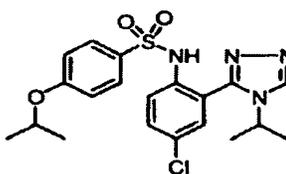
67



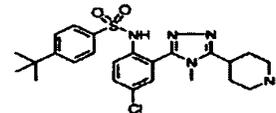
68



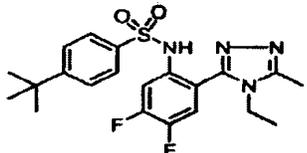
69



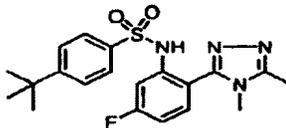
70



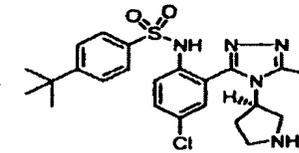
71



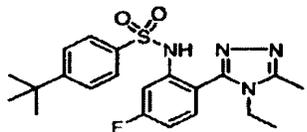
72



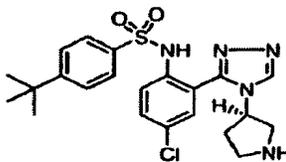
73



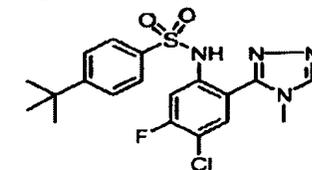
74



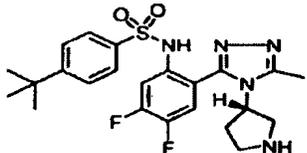
75



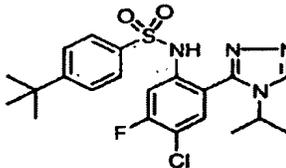
76



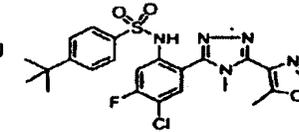
77



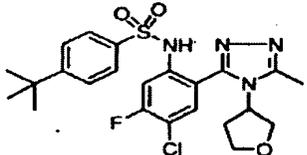
78



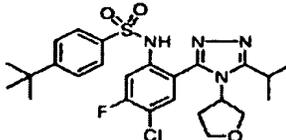
79



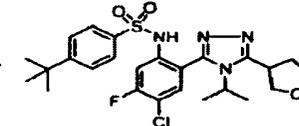
80



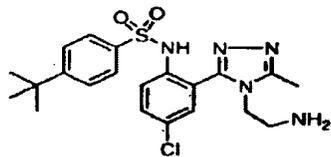
81



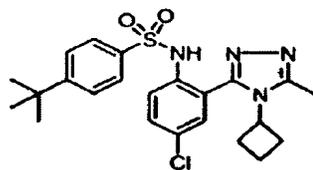
82



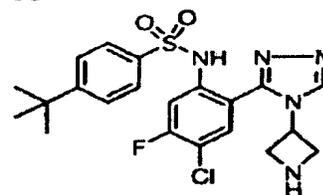
83



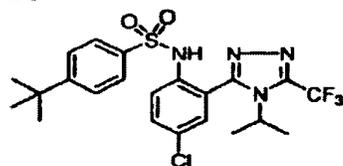
84



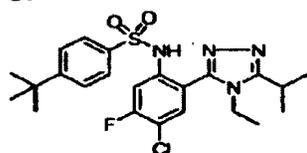
85



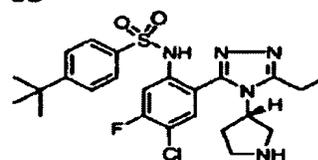
86



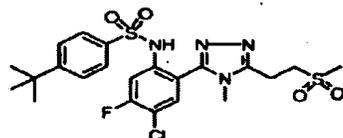
87



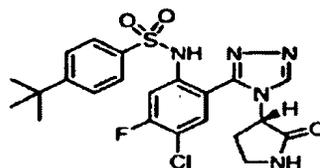
88



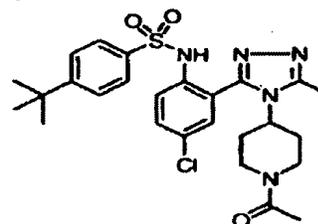
89



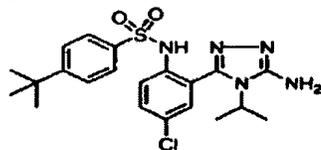
90



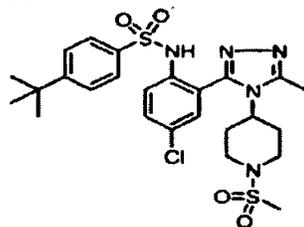
91



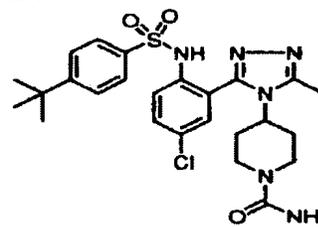
92



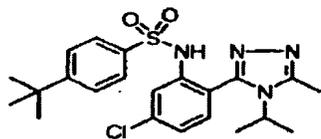
93



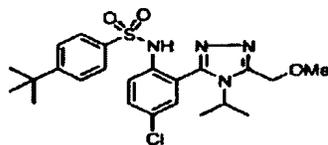
94



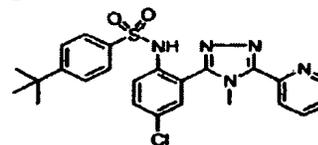
95



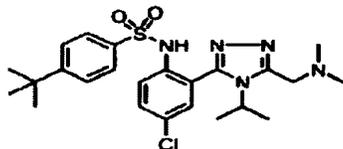
96



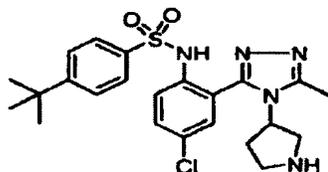
97



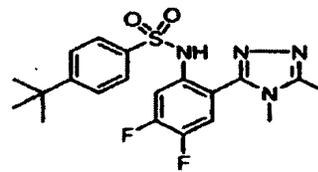
98



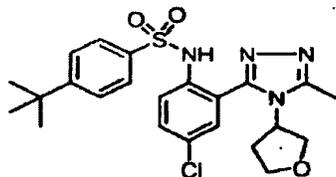
99



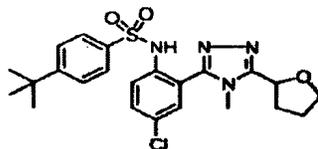
100



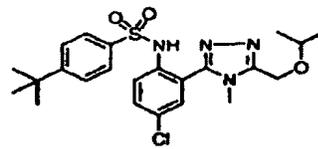
101



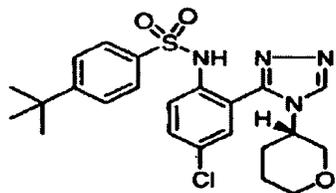
102



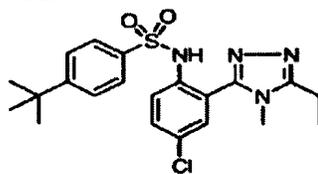
103



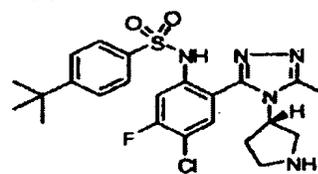
104



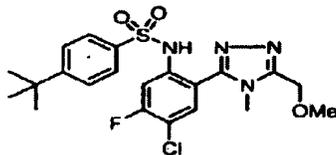
105



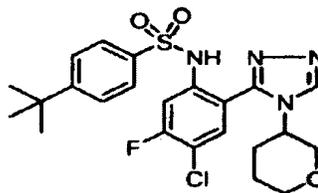
106



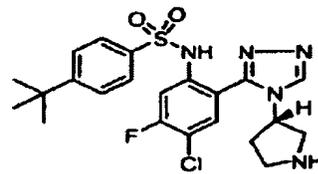
107



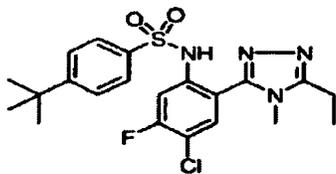
108



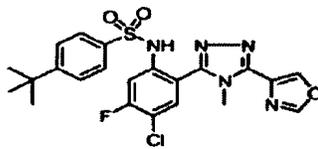
109



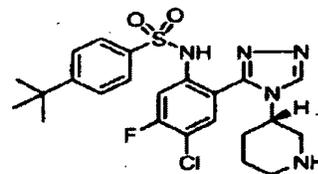
110



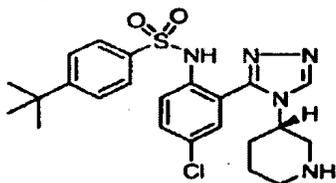
111



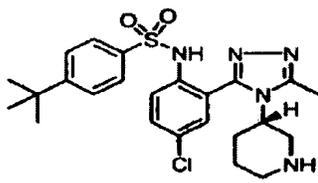
112



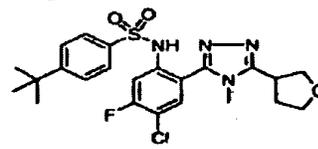
113



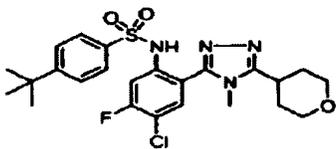
114



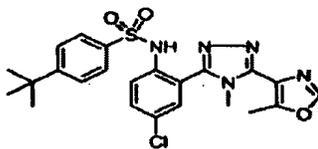
115



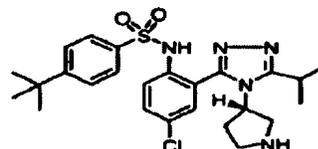
116



117



118



119

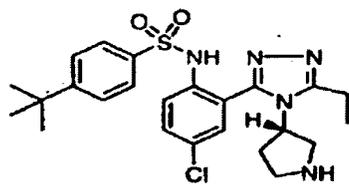


120

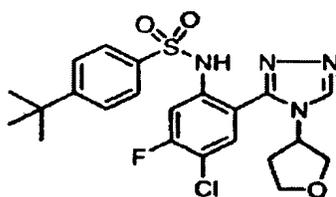


121

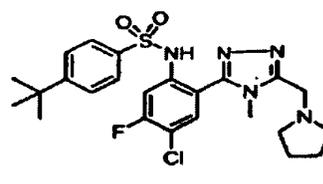




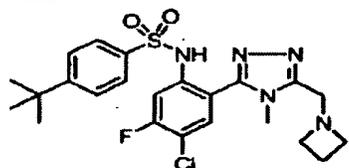
122



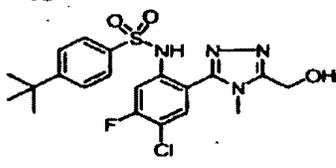
123



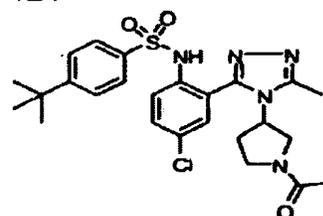
124



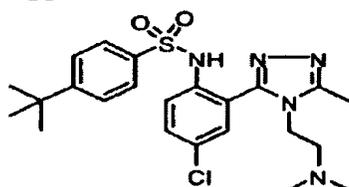
125



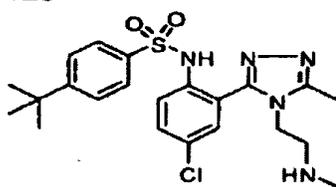
126



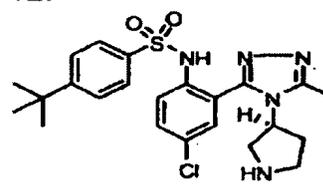
127



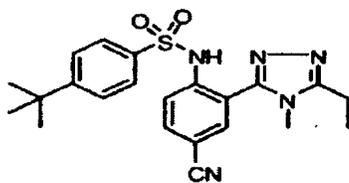
128



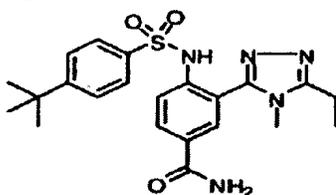
129



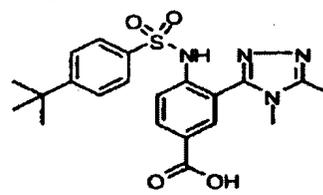
130



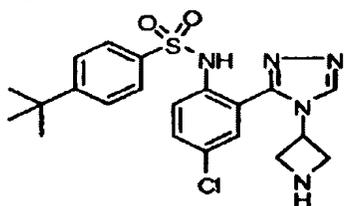
131



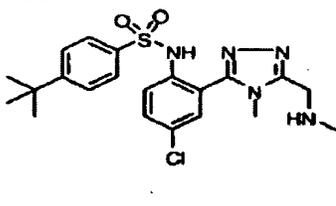
132



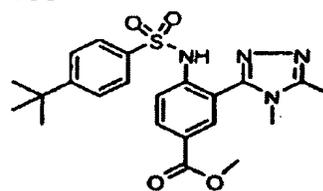
133



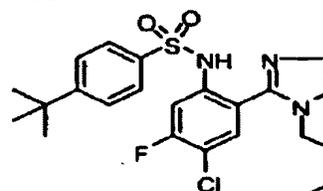
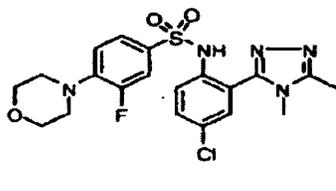
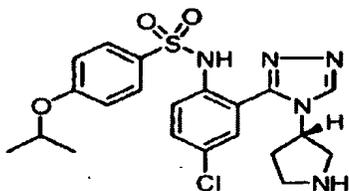
134



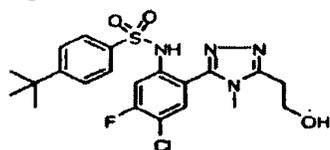
135



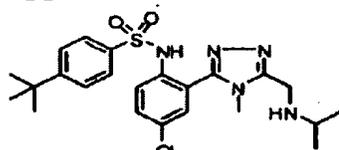
136



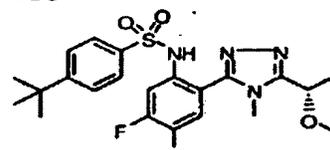
137



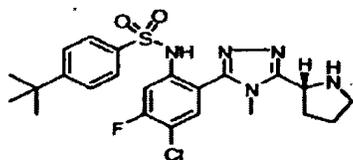
138



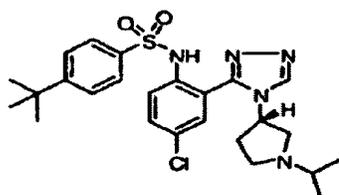
139



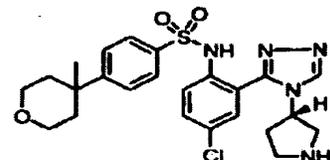
140



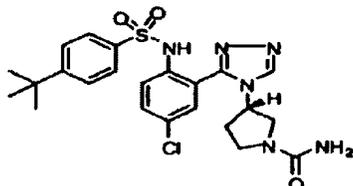
141



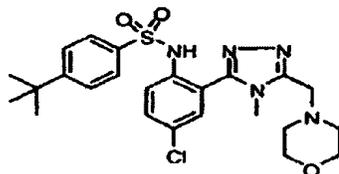
142



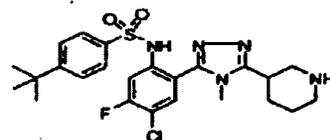
143



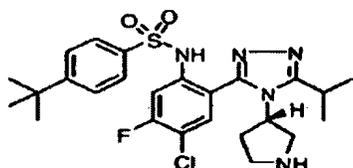
144



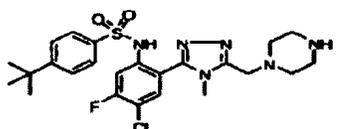
145



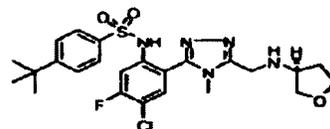
146



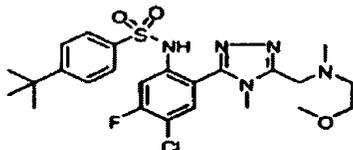
147



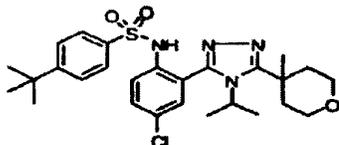
148



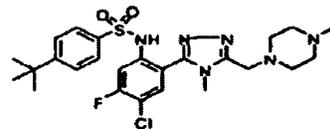
149



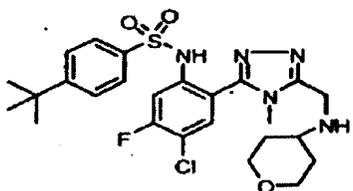
150



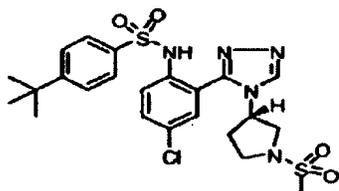
151



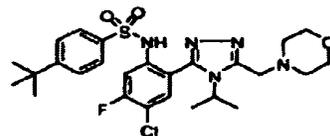
152



153

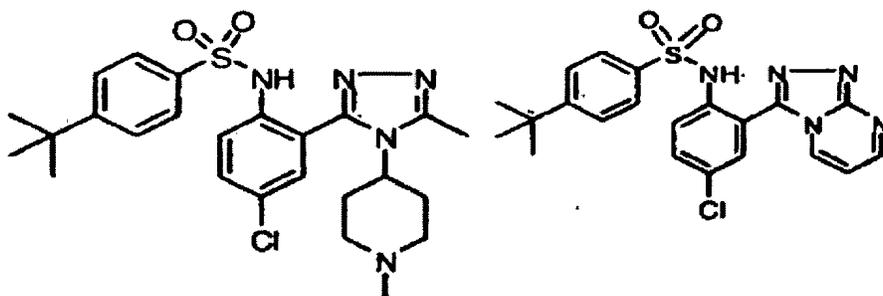


154



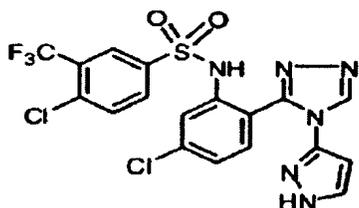
155

156

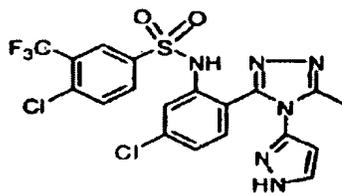


**Tabela 4:** Compostos com atividade sobre CCR2 em um dos ensaios de quimiotaxia, ligação ou mobilização de cálcio, com  $IC_{50} < 1000$  nM

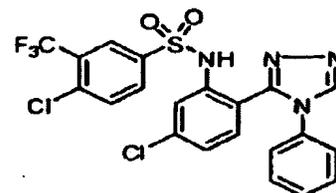
157



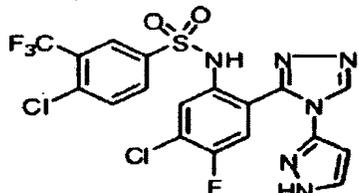
158



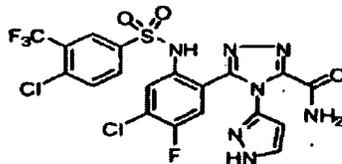
159



160



161



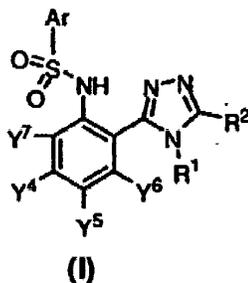
Portanto, pretende-se que a descrição detalhada precedente seja considerada como ilustrativa ao invés de limitativa e deve ser entendido que são as reivindicações a seguir, incluindo todos os equivalentes, que se destinam a definir o espírito e escopo da presente invenção.

5

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula

(I):



ou um sal do mesmo, em que:

5 Ar é selecionado do grupo consistindo em C<sub>6-10</sub> arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 membros substituída ou não-substituída;

Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> e Y<sup>7</sup> são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -CN, -C(O)R<sup>15</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C  
10 (O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -OR<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -SR<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -  
S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>C(O)OR<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>  
R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, C<sub>1-8</sub> alquila substituída ou não-substituída, C<sub>2-8</sub> al-  
quenila substituída ou não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquinila substituída ou não-  
substituída, heterociclila de 3 a 10 membros substituída ou não-substituída,  
15 C<sub>6-10</sub> arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 membros  
substituída ou não-substituída;

R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> e R<sup>17</sup> são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C<sub>1-8</sub> alquila substituída ou não-  
substituída, C<sub>2-8</sub> alquenila substituída ou não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquinila subs-  
20 tituída ou não-substituída, C<sub>6-10</sub> arila substituída ou não-substituída, heteroa-  
rila de 5 a 10 membros substituída ou não-substituída e heterociclila de 3 a  
10 membros substituída ou não-substituída;

R<sup>15</sup> e R<sup>16</sup>, R<sup>16</sup> e R<sup>17</sup> ou R<sup>15</sup> e R<sup>17</sup> podem, junto com os átomos  
aos quais eles estão presos, formar um anel com 5, 6 ou 7 membros substi-  
25 tuído ou não-substituído;

R<sup>1</sup> é selecionado do grupo consistindo em -C(O)R<sup>7</sup>,

-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(Q)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-8</sub> alquila substituída ou não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquenila substituída ou não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquinila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 membros substituída ou não-substituída, C<sub>6-10</sub> arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 membros substituída ou não-substituída;

R<sup>2</sup> é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(O)R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>1-8</sub> alquila substituída ou não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquenila substituída ou não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquinila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 membros substituída ou não-substituída, C<sub>6-10</sub> arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 membros substituída ou não-substituída;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C<sub>1-8</sub> alquila substituída ou não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquenila substituída ou não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquinila substituída ou não-substituída, C<sub>6-10</sub> arila substituída ou não-substituída, heteroarila de 5 a 10 membros substituída ou não-substituída e heterociclila de 3 a 10 membros substituída ou não-substituída;

R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> ou R<sup>7</sup> e R<sup>9</sup> podem, junto com os átomos aos quais eles estão presos, formar um anel com 5, 6 ou 7 membros substituído ou não-substituído; e

onde R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> podem, junto com os átomos aos quais eles estão presos, formar um anel com 5, 6 ou 7 membros substituído ou não-substituído;

substituintes adequados para alquila substituída, alquenila substituída e alquinila substituída incluem halogênio, -CN, -CO<sub>2</sub>R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O ou -O), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'' -NO<sub>2</sub>, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO<sub>2</sub>R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)<sub>2</sub>R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR'C(NHR'')=NR'', -SiR'R''R''', -N<sub>3</sub>, C<sub>6-10</sub> arila não-substituída, heteroarila com 5 a 10 membros substituída ou não-substituída e heterociclila com 3 a 10

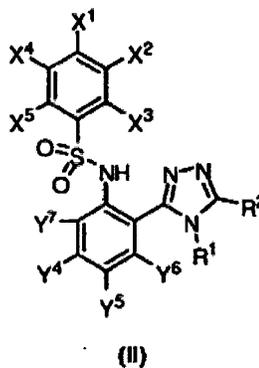
membros não-substituída ou substituída;

substituintes adequados para arila substituída, heteroarila substituída e heterociclila substituída incluem halogênio, -CN, -CO<sub>2</sub>R', -C(O)R', -C(O)NR'R", oxo (=O ou -O<sup>-</sup>), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R", -NO<sub>2</sub>, -NRC(O)R", -NR"C(O)NR'R", -NR'R", -NR'CO<sub>2</sub>R", -NR'S(O)R", -NR'S(O)<sub>2</sub>R", -NR"<sup>'''</sup>S(O)NR'R", -NR"<sup>'''</sup>S(O)<sub>2</sub>NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R", -NR'-C(NHR")=NR"<sup>'''</sup>, -SiR'R"<sup>'''</sup>, -N<sub>3</sub>, C<sub>1-8</sub> alquila não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquenila não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquinila não-substituída, heteroarila de 5 a 10 membros não-substituída, e heterociclila de 3 a 10 membros não-substituída;

R', R" e R"<sup>'''</sup> se referem, cada um independentemente, a hidrogênio, C<sub>1-8</sub> alquila não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquenila não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquinila não-substituída, arila não-substituída, heteroarila não-substituída ou, heterociclila não-substituída, arilalquila não-substituída, arilóialquila não-substituída;

em que C<sub>1-8</sub> alquila não substituída ou substituída pode ser linear, cíclica, ou ramificada ou uma combinação dos mesmos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (II):



ou um sal do mesmo, em que:

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> e X<sup>5</sup> são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, C<sub>1-8</sub> alquila substituída ou não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquenila substituída ou não-substituída, C<sub>2-8</sub> alquinila substituída ou não-substituída, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>18</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -C(O)NR<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, -OR<sup>18</sup>, -OC(O)R<sup>19</sup>, -OC(O)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>18</sup>C(O)R<sup>19</sup>, -NR<sup>18</sup>C(O)

$\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{CO}_2\text{R}^{19}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19}$ ,  $-\text{SR}^{18}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $\text{C}_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída, heteroarila de 5 a 10 membros não-substituída ou substituída e heterociclila de 3 a 10 membros não-substituída ou substituída;

5  $\text{R}^{18}$ ,  $\text{R}^{19}$  e  $\text{R}^{20}$  são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio,  $\text{C}_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{2-8}$  alquenila substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{2-8}$  alquinila substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída, heteroarila de 5 a 10 membros não-substituída ou substituída e heterociclila de 3 a  
10 10 membros não-substituída ou substituída; e

$\text{R}^{18}$  e  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{19}$  e  $\text{R}^{20}$  ou  $\text{R}^{18}$  e  $\text{R}^{20}$  podem, junto com os átomos aos quais eles estão presos, formar um anel de 5, 6 ou 7 membros não-substituído ou substituído.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, ou um sal do  
15 mesmo, caracterizado pelo fato de que:

$\text{X}^1$  é selecionado do grupo consistindo em halogênio,  $\text{C}_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $-\text{OR}^{18}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$  e heterociclila de 3 a 10 membros substituída ou não-substituída;

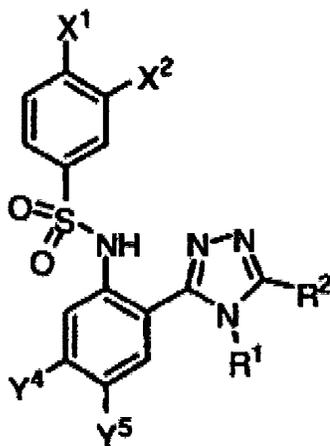
$\text{Y}^7$  é hidrogênio;

20  $\text{Y}^4$ ,  $\text{Y}^5$  e  $\text{Y}^6$  são, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;

$\text{R}^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $\text{C}_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 membros substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10  
25 membros substituída ou não-substituída; e

$\text{R}^2$  é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio,  $\text{C}_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 membros substituída ou não-substituída,  $\text{C}_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída e heteroarila de  
30 5 a 10 membros substituída ou não-substituída.

4. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (III):



(III)

ou um sal do mesmo, em que pelo menos um de  $X^1$  e  $X^2$  é outro que não hidrogênio e pelo menos um de  $Y^4$  e  $Y^5$  é outro que não hidrogênio.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (III):

onde  $X^2$  é hidrogênio ou halogênio;  $Y^4$  é hidrogênio, halogênio ou -CN; e  $X^1$  e  $Y^5$  são outro que não hidrogênio.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

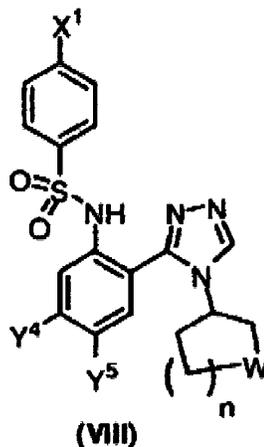
10  $X^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $-OR^{18}$ ,  $-NR^{18}R^{19}$  e heterociclila de 3 a 10 membros substituída ou não-substituída;

$Y^5$  é selecionado do grupo consistindo em halogênio, -CN,  $-CO_2R^{15}$  e  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ;

15  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 membros substituída ou não-substituída,  $C_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 membros substituída ou não-substituída; e

$R^2$  é hidrogênio.

20 7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (VIII):



ou um sal do mesmo, em que W é NH ou O; e n é 0, 1 ou 2.

8. Composto de acordo com a reivindicação 4, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

$X^1$  é halogênio;

5  $X^2$  é halogênio ou  $-CF_3$ ;

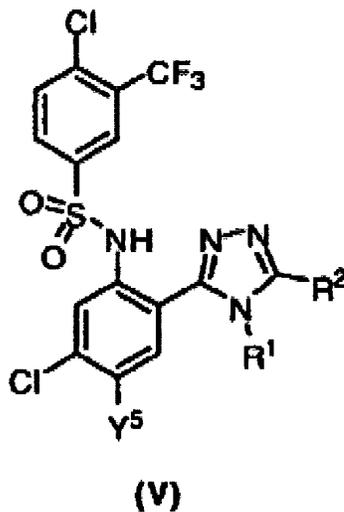
$Y^4$  é halogênio;

$Y^5$  é hidrogênio ou halogênio;

$R^1$  é arila ou heteroarila; e

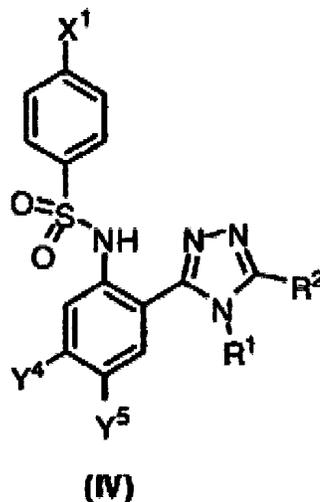
$R^2$  é hidrogênio ou  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída.

10 9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (V):



ou um sal do mesmo.

10. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (IV):



ou um sal do mesmo, em que  $Y^4$  é hidrogênio ou fluoro; e  $X^1$  e  $Y^5$  são outro que não hidrogênio.

5            11. Composto de acordo com a reivindicação 10, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

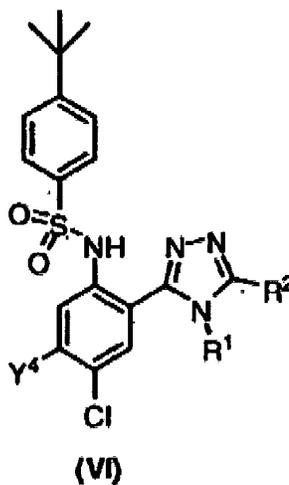
$X^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída,  $-OR^{18}$ ,  $-NR^{18}R^{19}$  e heterociclila de 3 a 10 membros substituída ou não-substituída;

10             $Y^5$  é selecionado do grupo consistindo em halogênio,  $-CN$ ,  $-CO_2R^{15}$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ;

15             $R^1$  é selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 membros substituída ou não-substituída,  $C_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída e heteroarila de 5 a 10 membros substituída ou não-substituída; e

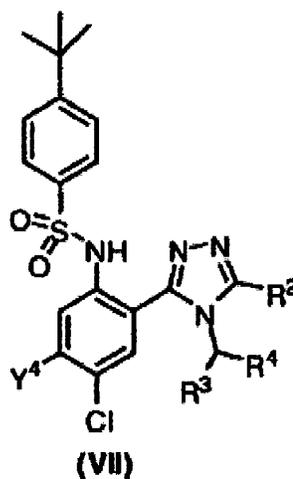
$R^2$  é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio,  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída, heterociclila de 3 a 10 membros substituída ou não-substituída,  $C_{6-10}$  arila substituída ou não-substituída heteroarila de 5 a 10 membros substituída ou não-substituída.

20            12. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (VI):



ou um sal do mesmo, em que  $Y^4$  é hidrogênio ou halogênio.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (VII):



ou um sal do mesmo, em que:

5  $Y^4$  é hidrogênio ou halogênio; e

10  $R^3$  e  $R^4$  são, cada um independentemente, hidrogênio,  $C_{1-8}$  alquila substituída ou não-substituída ou  $R^3$  e  $R^4$  junto com o carbono o qual eles substituem, formam um anel carbocíclico de 3-10 membros, um anel heterocíclico de 4-10 membros, um anel de heteroarila de 5-10 membros ou um anel de arila de 6-10 membros.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  é hidrogênio.

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

- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-diisopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 5 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-ciclopentil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-ciclopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 10 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 15 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 20 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-(metoximetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 25 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-isopropil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 30 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;

- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 5 N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibenzeno-sulfonamida;
- N-(2-(3-(2-(4-terc-butilfenil-sulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)acetamida;
- (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(tetrahydrofuran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-  
10 il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4,5-difluoro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-idrossipropan-2-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 15 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(tetrahydrofuran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(2-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-difluorofenil)benzeno-  
20 sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(2-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4,5-difluoro-2-(4-(tetrahydrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 25 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fluorofenil) benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil) benzeno-sulfonamida;
- 30 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(tetrahydrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;

- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 5 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fluorofenil) benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isobutil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 10 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(oxazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 15 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((dimetilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-(2-metoxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-(metoximetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 20 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 25 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-isopropil-5-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-fluoro-2-(4-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 30 N-(4-cloro-2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibenzeno-sulfonamida;

- 2-(5-(2-(4-terc-butilfenil-sulfonamido)-5-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)acetato de etila;
- 5-(2-(4-terc-butilfenil-sulfonamido)-5-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5 5-(2-(4-terc-butilfenil-sulfonamido)-5-cloro-4-fluorofenil)-N,4-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(1-hidróxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) ben-
- 10 zeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 15 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-
- 20 3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(1-hidróxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-metil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 25 (S)-N-(4-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibenzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(5-metiloxazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)
- 30 fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((ciclopropilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzeno-sulfonamida;

- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((etilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-(tetrahydrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 5 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil) benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 10 3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(tetrahydrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-isopropil-5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 15 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-((metilamino)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(metil-sulfonilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(morfolinometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 20 3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(oxazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 25 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(tetrahydrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 30 triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-((isopropilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;

- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(1-hidróxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(2-hidróxi-2-metilpropil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 5 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(2-hidroxipropan-2-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(2-metoxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(hidróximetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 10 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(metoximetil)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(metoximetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 15 N-(2-(5-(azetidín-1-ilmetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-cloro-5-fluorofenil)-4-terc-butilbenzeno-sulfonamida;
- N-(2-(5-acetil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-cloro-5-fluorofenil)-4-terc-butilbenzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4,5-difluoro-2-(5-metil-4-(pirrolidín-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 20 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-(pirrolidín-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-isopropil-4-(pirrolidín-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 25 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(pirrolidín-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-difluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 30 4-terc-butil-N-(2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzeno-sulfonamida;

- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 5 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-isopropil-5-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(5-metiloxazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 10 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-isopropil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-metil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 15 N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibenzeno-sulfonamida;
- N-(4-cloro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibenzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 20 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(2-oxopirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-isopropil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 25 (S)-N-(4-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-ciclobutil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 30 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;

- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(2-(metil-sulfonil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 5 N-(2-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbenzeno-sulfonamida;
- N-(2-(4-(2-aminoetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbenzeno-sulfonamida;
- N-(2-(4-(azetidina-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-cloro-5-fluorofenil)-4-terc-butil-
- 10 benzeno-sulfonamida;
- (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(pirrolidina-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-difluorofenil)benzeno-sulfonamida;
- 15 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(piridina-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(tetrahidrofuran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-
- 20 il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((dimetilamino)metil)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-(isopropoximetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 25 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(pirrolidina-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-(3-(2-(4-terc-butilfenil-sulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-
- 30 il)piperidina-1-carboxamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;

- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(1-(metil-sulfonil)piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(2-(metilamino)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 5 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- N-(2-(4-(1-acetilpirrolidin-3-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbenzeno-sulfonamida;
- N-(2-(5-amino-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbenzeno-sulfonamida;
- 10 (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) benzeno-sulfonamida;
- 15 4-terc-butil-N-(4-ciano-2-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-(4-terc-butilfenil-sulfonamido)-3-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzamidida;
- ácido 4-(4-terc-butilfenil-sulfonamido)-3-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)
- 20 benzóico;
- N-(2-(4-(azetidín-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbenzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-((metilamino)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 25 4-(4-terc-butilfenil-sulfonamido)-3-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoato de metila;
- N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-fluoro-4-morfolinobenzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)
- 30 benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(2-hidróxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;

- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((isopropilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(1-metoxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 5 (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(pirrolidin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-3-(3-(2-(4-terc-butilfenil-sulfonamido)-5-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)pirrolidina-1-carboxamida;
- 10 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(morfolinometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 15 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(piperazin-1-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-((tetrahidrofuran-3-ilamino)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 20 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-(4-metiltetraidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 25 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-((tetraidro-2H-piran-4-ilamino)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-(metil-sulfonil)pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-isopropil-5-(morfolinometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida;
- 30 N-(2-(4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-clorofenil)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzeno-sulfonamida;

4-cloro-N-(5-cloro-2-(5-metil-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzeno-sulfonamida;

4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-(trifluorometil) benzeno-sulfonamida;

5 N-(2-(4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloro-4-fluorofenil)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzeno-sulfonamida;

5-(4-cloro-2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-sulfonamido)-5-fluorofenil)-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida; e

10 N-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbenzeno-sulfonamida.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo de (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida, ou um sal do mesmo.

15 17. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo de (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzeno-sulfonamida.

18. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende veículo farmacologicamente aceitável e o composto como definido na reivindicação 1.

19. Uso de uma quantidade eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou do sal do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na produção de uma composição para tratamento de uma condição ou doença CCR2-mediada ou uma condição ou doença C-  
25 CR9-mediada.

20. Uso de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é selecionada do grupo consistindo em aterosclerose, restenose, esclerose múltipla, doença inflamatória do intestino, fibrose renal, artrite reumatóide, obesidade, diabetes, doença pulmonar  
30 obstrutiva crônica, fibrose pulmonar idiopática, síndrome de pneumonia idiopática, fibrose pulmonar, rejeição a transplante, doença enxerto-versus-hospedeiro, câncer, dor neuropática, doença de Crohn, e colite ulcerativa.

21. Uso de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a administração é oral, parenteral, retal, transdérmica, sublingual, nasal ou tópica.

5 22. Uso de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que ainda compreende administração de um agente antiinflamatório ou analgésico.

10 23. Método de modulação de função de CCR2 em uma célula, caracterizado pelo fato de que compreende contato da célula com uma quantidade para modulação de CCR2 do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17.

24. Método de modulação de função de CCR9 em uma célula, caracterizado pelo fato de que compreende contato da célula com uma quantidade para modulação de CCR9 do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17.

15 25. Uso de uma quantidade eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de ser no preparo de uma composição para tratamento de uma condição ou doença CCR9-mediada.

20 26. Uso de uma quantidade eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de ser no preparo de uma composição para tratamento de uma condição ou doença CCR2-mediada.

## RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTO TRIAZOLIL FENIL BENZENO-SULFONAMIDA, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO O MESMO, USOS DO MESMO, E MÉTODOS DE MODULAÇÃO DE FUNÇÃO DE CCR2 E CCR9"**.

A presente invenção refere-se a compostos que atuam como antagonistas potentes do receptor CCR2 ou CCR9. Experimentação animal demonstra que esses compostos são úteis para o tratamento de inflamação, uma doença característica de CCR2 e CCR9. Os compostos são, em geral, derivados de aril sulfonamida e são úteis em composições farmacêuticas, métodos para o tratamento de doenças CCR2-mediadas, doenças CCR9-mediadas, como controles em ensaios para a identificação de antagonistas de CCR2 e como controles em ensaios para a identificação de antagonistas de CCR9.