



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

**(11) BR 112014004219-5 B1**



**(22) Data do Depósito: 22/08/2012**

**(45) Data de Concessão: 30/11/2021**

---

**(54) Título:** PIRANO[3,2-D][1,3]TIAZOL, SEU PROCESSO DE FABRICAÇÃO, MEDICAMENTO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

**(51) Int.Cl.:** C07D 513/04; A61K 31/429.

**(30) Prioridade Unionista:** 25/08/2011 US 61/527,323.

**(73) Titular(es):** MERCK PATENT GMBH.

**(72) Inventor(es):** MARIANNE DONNELLY; HUI QIU; HENRY YU; LESLEY LIU-BUJALSKI; ANDREAS GOUTOPOULOS.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2012051785 de 22/08/2012

**(87) Publicação PCT:** WO 2013/028715 de 28/02/2013

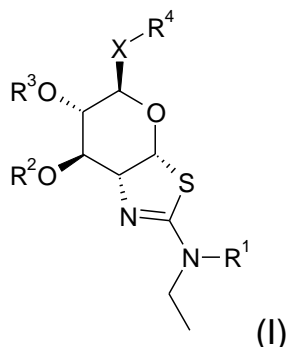
**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 24/02/2014

**(57) Resumo:** PIRANO[3,2-D][1,3]TIAZOL COMO INIBIDORES DE GLICOSIDASE, PROCESSO PARA FABRICAÇÃO DO MESMO, MEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO, MÉTODO PARA INIBIR UMA GLICOSIDASE E KIT. A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I), em que R1 a R4 e X têm o significado de acordo com as reivindicações, que são inibidores de glicosidase, e podem ser empregados, entre outros, para o tratamento de doença de Alzheimer.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PIRANO[3,2-D][1,3]TIAZOL, SEU PROCESSO DE FABRICAÇÃO, MEDICAMENTO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção se refere a compostos de Fórmula (I)



na qual R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> e X têm o significado de acordo com as reivindicações, e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis. Os compostos de Fórmula (I) podem ser usados como inibidores de glicosidase. Os objetivos da invenção são também composições farmacêuticas compreendendo os compostos de Fórmula (I), e o uso dos compostos de Fórmula (I) para o tratamento de doença de Alzheimer.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Uma ampla gama de proteínas celulares, tanto nucleares quanto citoplásmicas, é modificada pós-traducionalmente pela adição do monossacarídeos 2-acetamido-2-deóxi-β-D-glicopiranosídeo (β-N-acetil glicosamina) que é acoplado via uma ligação O-glicosídica. Essa modificação é geralmente chamada de N-acetilglicosamina O-ligada ou O-GlcNAc. A enzima responsável por ligar pós-traducionalmente β-N-acetil glicosamina (GlcNAc) a resíduos de serina e treonina específicos de numerosas proteínas nucleocitoplásmicas é a O-GlcNAc transferase (OGTase). Uma segunda enzima, conhecidas como O-GlcNAcase, remove essa modificação pós-traducional para liberar proteínas fazendo da modificação O-GlcNAc um ciclo dinâmico ocorrendo várias vezes durante da vida útil de uma proteína.

[003] As proteínas O-GlcNAc-modificadas regulam uma ampla gama de funções celulares vitais incluindo, por exemplo, a transcrição, a degradação proteossômica, e a sinalização celular. O-GlcNAc é também encontrado em muitas proteínas estruturais. Por exemplo, ele foi encontrado em um número de proteínas citoesqueléticas, incluindo proteínas do neurofilamento, sinapsinas, proteína associada à clatrina específica de sinapsina AP-3 e Ankyrin-G. A modificação O-GlcNAc revelou-se abundante no cérebro. Ela foi encontrada em proteínas claramente implicadas na etiologia de várias doenças incluindo doença de Alzheimer (DA) e câncer.

[004] Por exemplo, é bem estabelecido que DA e um número de tauopatias relacionadas incluindo síndrome de Down, doença de Pick, doença de Pick-Niemann tipo C e esclerose amiotrófica lateral (EAL) é caracterizado, em parte, pelo desenvolvimento de emaranhados de neurofibrilas (NFTs). Esses NFTs são agregados de filamentos helicoidais pareados (PHFs) e são compostos de uma forma anormal da proteína citoesquelética "tau". Normalmente, tau estabiliza uma rede celular chave de microtúbulos que é essencial para distribuir proteínas e nutrientes dentro dos neurônios. Em pacientes com DA, entretanto, tau se torna hiperfosforilada, rompendo sua função normal, formando PHFs e por fim, se agregando para formar NFTs. Seis isoformas de tau são encontradas no cérebro humano. Em pacientes com DA, todas as seis isoformas de tau são encontradas em NFTs, e todas são consideravelmente hiperfosforiladas. Tau no tecido de cérebro saudável é dotada somente de 2 ou 3 grupos fosfato, sendo que essas encontrados nos cérebros de paciente com DA são dotadas, em média, de 8 grupos fosfato. Um claro paralelo entre os níveis de NFT nos cérebros de pacientes com DA e a gravidade de demência suporta fortemente uma função chave para disfunção de tau em DA. As causas precisas dessa hiperfosforilação de tau permanecem elusivas. Consequente-

mente, esforço considerável foi dedicado em direção a: (a) elucidar a base fisiológica molecular de hiperfosforilação de tau; e (b) identificar estratégias que poderiam limitar a hiperfosforilação de tau na esperança de que essas possam parar, ou ainda reverter, a progressão da doença de Alzheimer. Várias linhas de evidência sugerem que a indução de um número de quinases pode estar envolvido na hiperfosforilação de tau, embora muito recentemente, uma base alternativa para essa hiperfosforilação foi avançada.

[005] Em particular, surgiu recentemente que os níveis de fosfato em tau são regulados pelos níveis de O-GlcNAc em tau. A presença de O-GlcNAc em tau estimulou estudos que correlacionam os níveis de O-GlcNAc com os níveis de fosforilação de tau. O interesse recente nesse campo surge a partir da observação de que a modificação O-GlcNAc revelou-se ocorrer em muitas proteínas em resíduos de aminoácido que são também conhecidos por serem fosforilados. Consistente com essa observação, concluiu-se que aumentos nos níveis de fosforilação resultam em níveis de O-GlcNAc diminuídos e ao contrário, níveis de O-GlcNAc aumentos estão correlacionados com níveis de fosforilação diminuídos. Essa relação recíproca entre O-GlcNAc e a fosforilação foi chamada de "hipótese Yin-Yang" e ganhou forte suporte bioquímico pela recente constatação de que a enzima OGTase forma um complexo funcional com fosfatases que agem para remover os grupos fosfato das proteínas. Como a fosforilação, O-GlcNAc é uma modificação dinâmica que pode ser removida e reinstalada várias vezes durante a vida útil de uma proteína. Sugestivamente, o gene codificando O-GlcNAcase foi mapeado para um locus cromossômico que está ligado a DA. A tau hiperfosforilada em cérebros humanos com DA tem níveis consideravelmente menores de O-GlcNAc do que são encontrados em cérebros humanos saudáveis. Muito recentemente, concluiu-se que os níveis de O-GlcNAc de proteína tau solúvel de cére-

bro humanos afetados com DA são consideravelmente menores do que os do cérebro saudável. Ademais, PHF do cérebro doente foi sugerido como carente completamente de qualquer modificação O-GlcNAc. A base molecular dessa hipoglicosilação de tau não é conhecida, embora possa surgir da atividade aumentada de quinases e/ou disfunção de uma das enzimas envolvidas no processamento de O-GlcNAc. Suportando essa última perspectiva, tanto em células neuronais PC-12 quanto em seções de tecido cerebral de camundongos, um inibidor de N-acetilglicosaminidase não seletivo foi usado para aumentar os níveis de O-GlcNAc em tau, mediante o que observou-se que os níveis de fosforilação diminuíram. A implicação desses resultados coletivos é que mantendo níveis de O-GlcNAc saudáveis em paciente com DA, tal como inibindo a ação de O-GlcNAcase (OGA), dever-se-ia ser capaz de bloquear a hiperfosforilação de tau e todos os efeitos associados de hiperfosforilação de tau, incluindo a formação de NFTs e efeitos à jusante. Entretanto, como o funcionamento apropriado das  $\beta$ -hexosaminidases lisossômicas é crítico, qualquer intervenção terapêutica potencial para o tratamento de DA que bloqueia a ação de O-GlcNAcase teria que evitar a inibição concomitante tanto de hexosaminidases lisossômicas A e B.

[006] Consistente com as propriedades da rota biossintética de hexosamina, as propriedades enzimáticas de O-GlcNAc transferase (OGTase), e a relação recíproca entre O-GlcNAc e a fosforilação, revelou-se que a disponibilidade de glicose diminuída no cérebro leva à hiperfosforilação de tau. A incapacidade gradual de transporte e metabolismo de glicose leva a O-GlcNAc diminuído e hiperfosforilação de tau (e outras proteínas). Consequentemente, a inibição de O-GlcNAcase deveria compensar a incapacidade relacionada à idade do metabolismo de glicose dentro dos cérebros de indivíduos saudáveis, bem como pacientes que sofrem de DA ou doenças neurodegenerati-

vas relacionadas.

[007] Esses resultados sugerem que um mau funcionamento nos mecanismos que regulam os níveis de O-GlcNAc em tau pode ser vitalmente importante na formação de NFTs e neurodegeneração associada. O bom suporte para bloquear a hiperfosforilação de tau como uma intervenção terapêuticamente útil vem de estudos recentes que mostram que quando camundongos transgênicos contendo tau humana são tratados com inibidores de quinase, eles não desenvolvem defeitos motores típicos e, em outro caso, mostram níveis diminuídos de tau insolúvel. Esses estudos fornecem uma clara ligação entre a redução dos níveis de fosforilação de tau e o alívio dos sintomas comportamentais tipo DA em um modelo murinho dessa doença.

[008] Há também uma grande evidência indicando que os níveis aumentados de modificação de proteína O-GlcNAc fornece proteção contra efeitos patogênicos de estresse no tecido cardíaco, incluindo estresse causado por isquemia, hemorragia, choque hipovolêmico, e paradoxo de cálcio. Por exemplo, a ativação da rota biossintética de hexosamina (HBP) pela administração de glicosamina demonstrou exercer um efeito protetor em modelos animais de isquemia/reperfusão, hemorragia traumática, choque hipovolêmico e paradoxo de cálcio. Ademais, forte evidência indica que esses efeitos cardioprotetores são mediados por níveis elevados de modificação de proteína O-GlcNAc. Há também evidência de que a modificação O-GlcNAc desempenha uma função em uma variedade de doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Parkinson e doença de Huntington.

[009] Os humanos têm três genes codificando enzimas que clivam resíduos de  $\beta$ -N-acetil glicosamina terminal a partir de glicoconjugados. O primeiro desses codifica a enzima O-glicoprotein-2-acetamido-2-deoxi- $\beta$ -D-glicopiranosidase (O-GlcNAcase). O-

GlcNAcase é um membro da família 84 de glicosídeo hidrolases. O-GlcNAcase age para hidrolisar O-GlcNAc fora dos resíduos de serina e treonina de proteínas modificadas pós-traducionalmente. Consistente com a presença de O-GlcNAc em muitas proteínas intracelulares, a enzima O-GlcNAcase parece ter uma função na etiologia de várias doenças incluindo diabetes tipo II, DA e câncer. Embora a O-GlcNAcase fosse provavelmente isolada anteriormente em, aproximadamente 20 anos decorridos antes, sua função bioquímica em agir para clivar O-GlcNAc a partir de resíduos de serina e treonina de proteínas foi entendida. Mais recentemente, O-GlcNAcase foi clonado, parcialmente caracterizado, e sugerido como apresentando atividade adicional como uma histona acetiltransferase.

[0010] Entretanto, um desafio principal em desenvolver inibidores para bloquear a função de glicosidases de mamíferos, incluindo O-GlcNAcase, é o grande número de enzimas funcionalmente relacionadas presentes em tecidos de eucariotos superiores. Consequentemente, o uso de inibidores não seletivos no estudo da função fisiológica celular e organismal de uma enzima particular é complicado porque fenótipos complexos surgem da inibição concomitante de tais enzimas funcionalmente relacionadas. No caso de  $\beta$ -N-acetilglicosaminidases, os compostos existentes que agem para bloquear a função de O-GlcNAcase não são específicos e agem potencialmente para inibir as  $\beta$ -hexosaminidases lisossômicas.

[0011] Os inibidores de OGA de baixo peso molecular são descritos nos pedidos internacionais WO 2008/025170, WO 2011/140640, WO 2012/061927, WO 2012/062157, WO 2012/083435, que são aqui incorporados por referência. Há ainda uma necessidade de moléculas de baixo peso molecular que inibam seletivamente OGA.

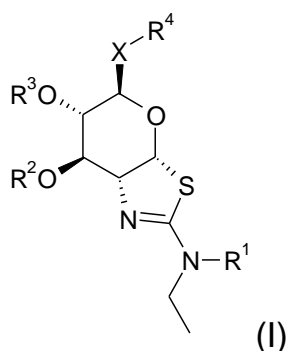
#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0012] A invenção tem o objetivo de encontrar novos compostos

apresentando propriedades valiosas, em particular, aquelas que possam ser usadas para a preparação de medicamentos.

### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0013] Concluiu-se surpreendentemente que os compostos de acordo com a invenção e seus sais têm propriedades farmacológicas muito valiosas. Em particular, eles agem como inibidores de glicosidase. A invenção se refere a compostos de Fórmula (I)

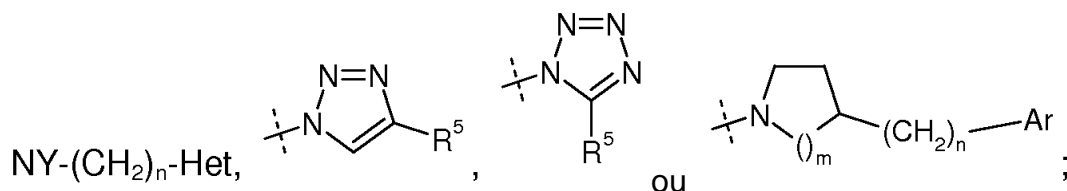


em que

$R^1$  denota Y, COA, COOA, COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Cyc;

$R^2$ ,  $R^3$  denotam independentemente um do outro Y ou SO<sub>2</sub>Y;

$R^4$  denota Hal, Y, OY, OCOOY, COOY, CONYY, NHCOY, SO<sub>2</sub>Y, CN, NYY, NYOY, N=N<sup>+</sup>=N<sup>-</sup>, CAr<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, NY-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, NY-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Cyc,



$R^5$  denota (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Cyc, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CY(OH)-Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-Ar ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NY-Ar;

X denota CH<sub>2</sub>, CO ou CH(OH);

Y denota H ou A;

A denota alquila ramificada ou não ramificada apresentando

1 a 10 átomos de C, na qual 1 a 7 átomos de H podem ser substituídos independentemente uns dos outros por Hal e/ou que um grupo CH<sub>2</sub> pode ser substituído por um grupo –CH=CH–;

Cyc denota cicloalquila apresentando 3 a 7 átomos, na qual 1 a 4 átomos de H podem ser substituídos independentemente uns dos outros por Hal e/ou que pode ser substituídos por Ar;

Ar denota um carbociclo mono- ou bicíclico insaturado ou aromático apresentando 3 a 12 átomos de C, que pode ser substituído por ao menos um substituinte selecionado a partir do grupo de Hal, A, (CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OY, (CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NYY, COOY, CONYY, NHCOY, SO<sub>2</sub>Y, CN e fenóxi;

Het denota um heterociclo mono-, bi- ou tricíclico insaturado ou aromático apresentando 1 a 12 átomos de C e 1 a 4 átomos de H, que pode ser substituído por ao menos um substituinte selecionado a partir do grupo de Hal, A, (CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OY, (CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NYY, COOY, CONYY, NHCOY, SO<sub>2</sub>Y, SO<sub>2</sub>Ar, CN e tiofenila;

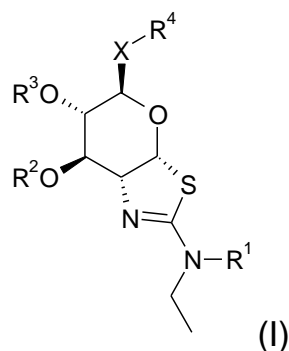
Hal denota F, Cl, Br ou I;

m denota 1, 2 ou 3; e

n denota 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

e/ou sais fisiologicamente aceitáveis desse.

[0014] Em particular, a invenção se refere a um composto de fórmula (I)



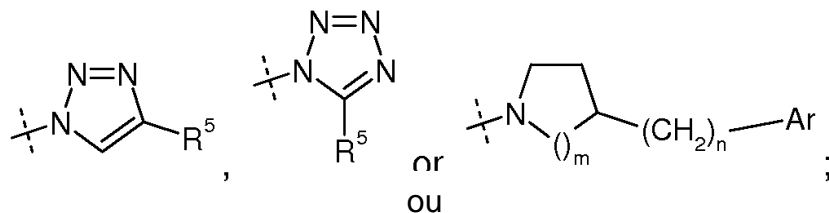
onde

R<sup>1</sup> denota Y, COA, COOA, COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-

Cyc;

$R^2$ ,  $R^3$  denota independentemente um do outro Y ou  $SO_2Y$ ;

$R^4$  denota Cl, Br, I,  $COOY$ ,  $SO_2Y$ , CN,  $CAr_3$ ,  $(CH_2)_m-Ar$ ,



$R^5$  denota  $(CH_2)_n-Ar$ ,  $(CH_2)_n-Cyc$ ,  $(CH_2)_n-Het$ ,  $(CH_2)_n-O-Ar$ ,  $(CH_2)_n-CY(OH)-Ar$ ,  $(CH_2)_n-CO-Ar$  ou  $(CH_2)_n-NY-Ar$ ;

denota  $CH_2$ , CO ou  $CH(OH)$ ;

Y denota H ou A;

A denota alquila ramificada ou não ramificada apresentando 1 a 10 átomos de C, na qual 1 a 7 átomos de H podem ser substituídos independentemente uns dos outros por Hal e/ou que um grupo  $CH_2$  pode ser substituído por um grupo  $-CH=CH-$ ;

Cyc denota cicloalquila apresentando 3 a 7 átomos, na qual 1 a 4 átomos de H podem ser substituídos independentemente uns dos outros por Hal e/ou que pode ser substituídos por Ar;

Ar denota um carbociclo mono- ou bicíclico insaturado ou aromático apresentando 3 a 12 átomos de C, que pode ser substituído por ao menos um substituinte selecionado a partir do grupo de Hal, A,  $(CY_2)_n-OY$ ,  $(CY_2)_n-NYY$ ,  $COOY$ ,  $CONYY$ ,  $NHCOY$ ,  $SO_2Y$ , CN e fenóxi;

Het denota um heterociclo mono-, bi- ou tricíclico insaturado ou aromático apresentando 1 a 12 átomos de C e 1 a 4 átomos de H, que pode ser substituído por ao menos um substituinte selecionado a partir do grupo de Hal, A,  $(CY_2)_n-OY$ ,  $(CY_2)_n-NYY$ ,  $COOY$ ,  $CONYY$ ,  $NHCOY$ ,  $SO_2Y$ ,  $SO_2Ar$ , CN e tiofenila;

Hal denota F, Cl, Br ou I;

m denota 1, 2 ou 3; e

n denota 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

e/ou sais fisiologicamente aceitáveis desse.

[0015] No significado da presente invenção, o composto é definido como incluindo derivados farmacologicamente utilizáveis, solvatos, profármacos, tautômeros, enantiômeros, racematos e estereoisômeros desse, incluindo misturas desses em todas as relações.

[0016] O termo "derivados farmacologicamente utilizáveis" significa, por exemplo, os sais dos compostos de acordo com a invenção e também os assim chamados compostos profármacos. O termo "solvatos" dos compostos significa adições de moléculas de solvente inertes nos compostos, que são formados devido à sua força atrativa mútua. Os solvatos são, por exemplo, mono- ou di-hidratos ou alcóxidos. A invenção também compreende solvatos de sais dos compostos de acordo com a invenção. O termo "profármaco" significa compostos de acordo com a invenção que foram modificados por meio, por exemplo, de grupos alquila ou acila, açúcares ou oligopeptídeos e que são rapidamente clivados no organismo para formar os compostos eficazes de acordo com a invenção. Esses também incluem derivados de polímero biodegradável dos compostos de acordo com a invenção, como descrito, por exemplo, em *Int. J. Pharm.* 115, 61 a 67 (1995). É igualmente possível que os compostos da invenção estejam na forma de quaisquer profármacos desejados tais como, por exemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos, ureias, amidas ou fosfatos, casos nos quais a forma realmente biologicamente ativa é liberada somente através do metabolismo. Qualquer composto que pode ser convertido in vivo para fornecer o agente bioativo (isto é, compostos da invenção) é um profármaco dentro do escopo e espírito da invenção. Várias formas de profármacos são bem conhecidas na técnica e são descritas (por exemplo, Wermuth CG e outros, Capítulo 31: 671 a 696, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press 1996; Bundgaard H, *Design of Prodrugs*, Elsevier 1985; Bundgaard H, Capítulo 5: 131 a 191, *A Textbook of Drug Design and Development*, Harwood Academic Publi-

shers 1991). As ditas referências são incorporadas aqui por referência. Sabe-se ainda que as substâncias químicas são convertidas no corpo em metabólitos que podem, onde apropriado, igualmente produzir o efeito biologicamente desejado – em algumas circunstâncias ainda, de forma mais pronunciada. Qualquer composto biologicamente ativo que foi convertido in vivo por metabolismo a partir de qualquer dos compostos da invenção é um metabólito dentro do escopo e espírito da invenção.

[0017] Os compostos da invenção podem estar presentes na forma de seus isômeros de ligação dupla como isômeros E ou Z puros, ou na forma de misturas desses isômeros de ligação dupla. Quando possível, os compostos da invenção podem estar na forma dos tautômeros, tal como ceto-enol tautômeros. Todos os estereoisômeros dos compostos da invenção são observados, ou em uma mistura ou na forma pura ou substancialmente pura. Os compostos da invenção podem ter centros assimétricos em qualquer dos átomos de carbono. Conseqüentemente, eles podem existir na forma de seus racematos, na forma dos enantiômeros e/ou diastereômeros puros ou na forma de misturas desses enantiômeros e/ou diastereômeros. As misturas podem ter qualquer relação de mistura desejada dos estereoisômeros. Assim, por exemplo, os compostos da invenção que têm um ou mais centros de quiralidade e que ocorrem como racematos ou como misturas de diastereômeros podem ser fracionados por métodos conhecidos em seus isômeros ópticos puros, isto é, enantiômeros ou diastereômeros. A separação dos compostos da invenção pode acontecer por separação de coluna em fases quirais ou não quirais ou por recristalização a partir de um solvente opcionalmente opticamente ativo ou com o uso de um ácido ou base opticamente ativo ou por derivatização com um reagente opticamente ativo tal como, por exemplo, um álcool opticamente ativo, e a subsequente eliminação do radical.

[0018] A invenção também se refere ao uso de misturas dos compostos de acordo com a invenção, por exemplo, misturas de dois diastereômeros, por exemplo, na relação 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100, ou 1:1000. Essas são misturas particularmente preferencialmente de compostos estereoisoméricos.

[0019] A nomenclatura usada aqui para definir os compostos, especialmente os compostos de acordo com a invenção, é geralmente baseada nas regras da organização IUPAC para compostos químicos e especialmente compostos orgânicos. Os termos indicados para explicação dos compostos acima da invenção sempre, a menos que de outra forma indicado na descrição ou nas reivindicações, têm os seguintes significados:

[0020] O termo "não substituído" significa que o radical, grupo ou porção correspondente não tem substituintes. O termo "substituído" significa que o radical, grupo ou porção correspondente tem um ou mais substituintes. Quando um radical tem uma pluralidade de substituintes, e uma seleção de vários substituintes é especificada, os substituintes são selecionados independentemente uns dos outros e não precisam ser idênticos. Mesmo que um radical tenha uma pluralidade de um substituintes específico designado (por exemplo, Ar<sub>3</sub> ou YY), a expressão de tal substituinte pode diferir entre si (por exemplo, metila e etila). Dever-se-ia entender conseqüentemente que uma substituição múltipla por qualquer radical da invenção pode envolver radicais idênticos ou diferentes. Portanto, se radicais individuais ocorrem várias vezes dentro de um composto, os radicais adotam os significados indicados, independentemente uns dos outros. No caso de uma substituição múltipla, o radical poderia ser alternativamente designado com R', R'', R''', etc.

[0021] Os termos "alquila" ou "A" referem-se a radicais hidrocarboneto saturado ou insaturado acíclico, que podem ser ramificados ou

de cadeia simples e têm preferencialmente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono, isto é, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alcanilas. Exemplos de radicais alquila adequados são metila, etila, n-propila, isopropila, 1,1-, 1,2- ou 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, 1-etil-1-metilpropila, 1-etil-2-metilpropila, 1,1,2- ou 1,2,2-trimetilpropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, 1-, 2- ou 3-metilbutila, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ou 3,3-dimetilbutila, 1- ou 2-etilbutila, n-pentila, iso-pentila, neo-pentila, terc-pentila, 1-, 2-, 3- ou -metil-pentila, n-hexila, 2-hexila, isso-hexila, n-pentila, n-octila, n-nonila, n-decila, n-undecila, n-dodecila, n-tetradecila, n-hexadecila, n-octadecila, n-icosanila, n-docosanila.

[0022] Em uma modalidade preferencial da invenção, A denota alquila não ramificada ou ramificada apresentando 1 a 10 átomos de C, na qual 1 a 7 átomos de H podem ser substituídos independentemente entre si por Hal e/ou na qual um grupo CH<sub>2</sub> pode ser substituído por um grupo -CH=CH-. Uma modalidade mais preferencial da invenção, A denota alquila não ramificada ou ramificada apresentando 1 a 4 átomos de C, na qual 1 a 3 átomos de H podem ser substituídos independentemente entre si por Hal. É altamente preferencial que A denote alquila não ramificada ou ramificada apresentando 1 a 4 átomos de C, na qual 1 a 3 átomos de H podem ser substituídos independentemente entre si por F e/ou Cl. Particularmente preferenciais são C<sub>1-4</sub> alquila. Um radical C<sub>1-4</sub> alquila é, por exemplo, uma metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, terc-butila, sec-butila, terc-butila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, pentafluorometila, 1,1,1-trifluoroetila ou bromometila, especialmente metila, etila, propila, ou trifluorometila. Dever-se-ia entender que a respectiva denotação de A está independentemente entre si em qualquer radical da invenção.

[0023] Os termos "cicloalquila" ou "Cyc" para os propósitos desta invenção referem-se a grupos/radicais hidrocarbonetos cíclicos não aromáticos parcialmente insaturados e saturados, apresentando 1 a 3

anéis, que contêm 3 a 20, preferencialmente 3 a 12, mais preferencialmente 3 a 9 átomos de carbono. O radical cicloalquila pode também ser parte de um sistema bi- ou policíclico, onde, por exemplo, o radical cicloalquila é fundido a um radical arila, heteroarila, ou heterociclila como definido aqui por qualquer membro(s) de anel possível e desejado. A ligação aos compostos da Fórmula geral (I) pode ser efetuada via qualquer possível membro de anel do radical cicloalquila. Exemplos de radicais cicloalquila adequados são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclo-octila, ciclodecila, cicloexenila, ciclpenpenila e ciclo-octadienila.

[0024] Em uma modalidade preferencial da invenção, Cyc denota cicloalquila apresentando 3 a 7 átomos de C, no qual 1 a 4 átomos de H podem ser substituídos independentemente entre si por Hal e/ou que pode ser substituído por Ar. Mais preferencial é C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, que pode ser monossustituído por Ar. Mais preferencial é C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, isto é, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila. Ademais, a definição de A deve também compreender cicloalquila e é aplicada com as mudanças necessárias a Cyc. Deve-se entender que a respectiva denotação de Cyc está independentemente entre si em qualquer radical da invenção.

[0025] O termo "arila" ou "carboarila" para os propósitos desta invenção se refere a sistemas de hidrocarboneto aromático mono- ou policíclico apresentando 3 a 14, preferencialmente 5 a 10, mais preferencialmente 6 a 8 átomos de carbono, que podem ser opcionalmente substituídos. O termo "arila" também inclui sistemas nos quais o ciclo aromático é parte de um sistema bi- ou policíclico saturado, parcialmente insaturado e/ou aromático, tal como onde o ciclo aromático é fundido a um grupo arila, cicloalquila, heteroarila, ou heterociclila, como definido aqui, via qualquer membro de anel possível e desejado do radical arila. A ligação aos compostos da Fórmula geral (I) pode ser

efetuada via qualquer membro de anel possível do radical arila. Exemplos de radicais arila adequados são fenila, bifenila, naftila, 1-naftila, 2-naftila, e antracênica, mas igualmente indanila, indenila, ou 1,2,3,4-tetra-hidronaftila. As carboarilas preferenciais da invenção são opcionalmente substituídas fenila, naftila e bifenila, mais preferencialmente carboarila monocíclica opcionalmente substituída apresentando 6 a 8 átomos de C, mais preferencialmente fenila opcionalmente substituída.

[0026] Em outra modalidade da invenção, um carbociclo, incluindo, mas não limitado a carboarila, é definido como "Ar". Exemplos de radicais Ar adequados são fenila, o-, m- ou p-tolila, o-, m-, ou p-etilfenila, o-, m- ou p-propilfenila, o-, m-, ou p-isopropilmetila, o-, m-, ou p-terc-butilfenila, o-, m-, ou p-hidroxifenila, o-, m-, ou p-etoxifenilmetoxifenila, o-, m-, ou p-etoxifenila, o-, m-, ou p-fluorofenila, o-, m-, ou p-bromofenila, o-, m-, ou p-clorofenila, o-, m-, ou p-sulfoamidofenila, o-, m-, ou p-(N-metil-sulfoamido)fenila, o-, m-, ou p-(N,N-dimetil-sulfoamido)fenila, o-, m-, ou p-(N-etil-N-metil-sulfonamido)fenila, o-, m-, ou p-(N,N-dietil-sulfonamido)-fenila, particularmente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-difluorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-diclorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dibromofenila, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- ou 3,4,5-triclorofenila, 2,4,6-trietoxifenilmetoxifenila, 2-hidróxi-3,5-diclorofenila, p-iodofenila, 4-fluoro-3-clorofenila, 2-fluoro-4-bromofenila, 2,5-difluoro-4-bromofenila, 3-bromo-6-etoxifenilmetoxifenila, 3-cloro-6-etoxifenilmetoxifenila ou 2,5-dimetil-4-clorofenila.

[0027] Ar denota preferencialmente um carbociclo mono- ou bicíclico aromático ou insaturado apresentando 3 a 12 átomos de C, que pode ser substituído por ao menos um substituinte selecionado a partir do grupo de Hal, A,  $(CY_2)_n-OY$ ,  $(CY_2)_n-NYY$ ,  $COOY$ ,  $CONYY$ ,  $NHCOY$ ,  $SO_2Y$ , CN e fenóxi. Em uma modalidade mais preferencial da invenção, Ar denota um carbociclo mono- ou bicíclico aromático apresen-

tando 3 a 12 átomos de C, que pode ser substituído por ao menos um substituinte selecionado a partir do grupo Hal, A,  $(CY_2)_n-OY$ ,  $(CY_2)_n-NYY$ ,  $SO_2Y$ , CN e fenóxi. Em uma modalidade mais preferencial da invenção, Ar denota um carbociclo monocíclico aromático apresentando 4 a 10 átomos de C, que pode ser substituído por ao menos um substituinte selecionado a partir do grupo de Hal, A,  $(CY_2)_n-OY$ ,  $(CY_2)_n-NYY$ ,  $SO_2Y$ , CN e fenóxi. É altamente preferencial que Ar denote um carbociclo monocíclico aromático apresentando 6 a 8 átomos de C, que pode ser monossustituído por Hal, A, AO,  $(CY_2)_n-OH$ ,  $SO_2A$  ou CN. Em uma modalidade particularmente altamente preferencial da invenção, Ar denota fenila. Dever-se-ia entender que a respectiva designação de Ar está independentemente entre si em qualquer radical da invenção.

[0028] O termo "heterociclo" ou "heterociclila" para os propósitos desta invenção se refere a um sistema mono- ou policíclico de 1 a 15 átomos de anel, preferencialmente 1 a 12 átomos de anel, mais preferencialmente 3 a 9 átomos de anel, compreendendo átomos de carbono e 1, 2, 3, 4 ou 5 heteroátomos, que são idênticos ou diferentes, em particular nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre. O sistema cíclico pode ser saturado ou mono- ou poli-insaturado, preferencialmente insaturado. No caso de um sistema cíclico consistindo em ao menos dois anéis, os anéis podem ser fundidos ou espiro ou de outra forma conectados. Tais radicais heterociclila podem ser ligados via qualquer membro de anel. O termo "heterociclila" também inclui sistemas nos quais o heterociclo é parte de um sistema bi- ou policíclico saturado, aromático ou parcialmente insaturado, tal como onde o heterociclo é fundido a um grupo arila, cicloalquila, heteroarila, ou heterociclila como definido aqui via qualquer membro de anel desejado e possível do radical heterociclila. A ligação aos compostos da Fórmula geral (I) pode ser efetuada via qualquer possível membro de anel do radical heterociclila. Exem-

plos de radicais heterociclila adequados são pirrolidinila, tiapirrolidinila, piperidinila, piperazinila, oxapiperazinila, oxapiperidinila, oxadiazolila, tetra-hidrofurila, imidazolidinila, tiazolidinila, tetra-hidropiranila, morfolinila, tetra-hidrotiofenila, di-hidropiranila.

[0029] O termo "heteroarila", para os propósitos desta invenção, se refere a um radical hidrocarboneto aromático mono- ou policíclico de 1 a 15 membros, preferencialmente de 1 a 12 membros, mais preferencialmente de 3 a 9 membros, mais preferencialmente de 5, 6 ou 7 membros, que compreende ao menos 1, onde apropriado, também 2, 3, 4 ou 5 heteroátomos, preferencialmente nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre, onde os heteroátomos são idênticos ou diferentes. Preferencialmente, o número de átomos de nitrogênio é 0, 1, 2, 3 ou 4, e o número de átomos de oxigênio e enxofre é independentemente entre si 0 ou 1. O termo "heteroarila" também inclui sistemas nos quais o ciclo aromático é parte de um sistema bi- ou policíclico saturado, parcialmente insaturado e/ou aromático, tal como onde o ciclo aromático é fundido a um grupo arila, cicloalquila, heteroarila, ou heterociclila, como definido aqui via qualquer membro de anel desejado e possível do radical heteroarila. A ligação aos compostos da Fórmula geral (I) pode ser efetuada via qualquer membro de anel possível do radical heteroarila. Exemplos de heteroarila adequada são pirrolila, tienila, furila, imidazolila, tiazila, isotiazila, oxazila, oxadiazila, isoxazila, pirazila, pirdila, pirimidila, piridazinila, pirazila, indolila, quinolila, isoquinolinila, imidazolila, triazolila, triazinila, tetrazila, ftalazinila, indazolila, indolizini-la, quinoxalinila, quinazolinila, pteridinila, carbazolila, fenazinila, fenoxazinila, fenotiazinila e acridinila.

[0030] É preferencial que o heterociclo ou heteroarila no domínio de "Het" represente um heterociclo mono-, bi- ou tricíclico insaturado ou aromático apresentando 1 a 12 átomos de C, e 1 a 4 átomos de N, que pode ser substituído por ao menos um substituinte selecionado a

partir do grupo de Hal, A,  $(CY_2)_n-OY$ ,

[0031]  $(CY_2)_n-NYY$ ,  $COOY$ ,  $CONYY$ ,  $NHCOY$ ,  $SO_2Y$ ,  $SO_2Ar$ , CN e tiofenila. Exemplos adequados são pirrolila, imidazolila, benzoimidazolila, pirazila, triazolila, benzotriazolila, piridila, e carbazolila, que podem ser opcionalmente substituídos. Em uma modalidade mais preferencial da invenção, Het denota um heterociclo mono-, bi- ou tricíclico insaturado ou aromático apresentando 2 a 12 átomos de C e 1 a 3 átomos de N, que podem ser mono-, di ou trissubstituídos por ao menos um substituinte selecionado a partir do grupo de Hal, A,  $(CY_2)_n-OY$ ,

$(CY_2)_n-NYY$ ,  $SO_2Y$ ,  $SO_2Ar$ , CN e tiofenila. É mais preferencial que Het denote um heterociclo mono- ou bicíclico insaturado ou aromático apresentando 3 a 9 átomos de C e 1 a 3 átomos de N, que podem ser mono-, di- ou trissubstituídos por ao menos um substituinte selecionado a partir do grupo de A,  $SO_2Ar$  e tiofenila. Het altamente preferencial é um heterociclo mono- ou bicíclico insaturado ou aromático apresentando 5 a 7 átomos de C e 1 a 3 átomos de N. Benzotriazolila é particularmente preferencial. Dever-se-ia entender que a respectiva denotação de Het está independentemente entre si em qualquer radical da invenção.

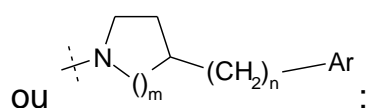
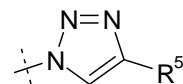
[0032] O termo "halogênio", "átomo de halogênio", "substituinte halogênio", ou "Hal", para os propósitos desta invenção, se refere a um ou, onde apropriado, uma pluralidade de átomos de flúor (F, flúor), bromo (Fr, bromo), cloro (C, cloro), ou iodo (I, iodo). As designações "di-halogênio", "tri-halogênio" e "per-halogênio" referem-se a dois, três ou quatro substituintes, onde cada substituinte pode ser selecionado independentemente do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo e iodo. O halogênio preferencialmente significa um átomo de flúor, cloro ou bromo. Flúor e cloro são mais preferenciais, particularmente quando os halogênios são substituídos em um grupo alquila (haloalqui-

la) ou alcóxi (por exemplo,  $\text{CF}_3$  e  $\text{CF}_3\text{O}$ ). É outro aspecto preferencial que o halogênio denote Cl, Br ou I. Dever-se-ia entender que a respectiva denotação de Hal está independentemente entre si em qualquer radical da invenção.

[0033] É uma modalidade preferencial da presente invenção que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  denote independentemente entre si H ou A, mais preferencialmente H.

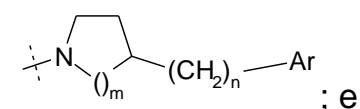
[0034] É outra modalidade preferencial da presente invenção que  $\text{R}^4$  denote Hal, H, OY, OCOOA, COOA, NYY, NAOA,  $\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$ ,  $\text{CAr}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$ ,  $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$ ,  $\text{NY}-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$ ,

[0035]  $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n\text{-Cyc}$ ,  $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n\text{-Het}$ ,

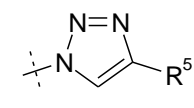


[0036] mais preferencialmente Hal, H, COOA, NYY, NAOA,  $(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$ ,

Ar,  $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n\text{-Cyc}$ ,  $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n\text{-Het}$ , ou



[0037] mais preferencialmente Hal, NYY,  $(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$  ou



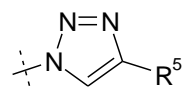
[0038] É outro aspecto mais preferencial da invenção que  $\text{R}^4$  de-

note Hal, H, COOY,  $\text{SO}_2\text{Y}$ , CN,  $\text{CAr}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{-Ar}$ , , ,

ou ; mais preferencialmente Hal, H, COOY,  $\text{CAr}_3$

ou ; altamente preferencialmente Hal ou ; e

particularmente altamente preferencialmente



[0039] É outra modalidade preferencial da presente invenção que  $R^5$  denote  $(CH_2)_n$ -Ar,  $(CH_2)_n$ -Cyc,  $(CH_2)_n$ -Het,  $(CH_2)_n$ -O-Ar,  $(CH_2)_n$ -CY(OH)-Ar ou  $(CH_2)_n$ -NA-Ar; mais preferencialmente  $(CH_2)_n$ -Ar,  $(CH_2)_n$ -Cyc,  $(CH_2)_n$ -Het,  $(CH_2)_n$ -O-Ar ou CY(OH)-Ar; e mais preferencialmente  $(CH_2)_n$ -Het,  $(CH_2)_n$ -O-Ar ou CY(OH)-Ar.

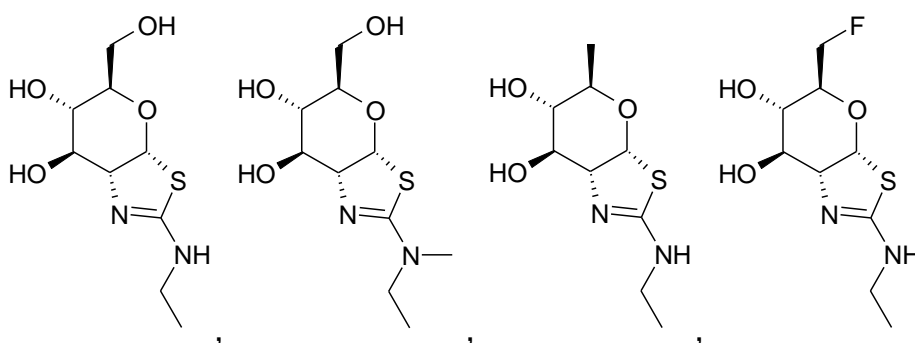
[0040] É outra modalidade preferencial da presente invenção que X denote  $CH_2$ , CO ou  $CH(OH)$  com a condição de que  $CH_2$  e/ou  $CH(OH)$  sejam excluídos se  $R^4$  denotar H.

[0041] Em um aspecto da invenção, Y denota H ou A. Dever-se-ia entender que a respectiva denotação de Y está independentemente entre si em qualquer radical da invenção.

[0042] É uma modalidade preferencial que o índice m de acordo com a presente invenção seja 1 ou 2, mais preferencialmente 2.

[0043] É uma modalidade preferencial que o índice n de acordo com a presente invenção seja 0, 1, 2, 3, 4 ou 5, mais preferencialmente 0, 1, 2, 3 ou 4, mais preferencialmente 0, 1, 2 ou 3. Dever-se-ia entender que a respectiva denotação de n está independentemente entre si em qualquer radical da invenção.

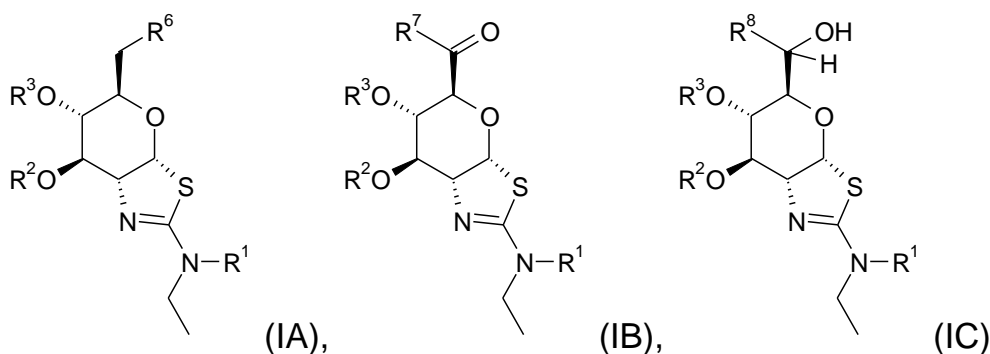
[0044] Em outro aspecto preferencial da invenção, um ou mais dos seguintes compostos são excluídos do escopo de Fórmula (I) ou qualquer Subfórmula desses:



[0045] Consequentemente, o assunto da invenção se refere a

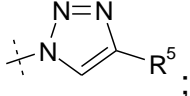
compostos de Fórmula (I), nos quais ao menos um dos radicais mencionados acima tem qualquer significado, particularmente realizam qualquer modalidade preferencial, como descrito acima. Os radicais, que não são explicitamente especificados no contexto de qualquer modalidade de Fórmula (I), Subfórmulas dessa ou outros radicais, deveriam ser interpretados como representando quaisquer respectivas denotações de acordo com a Fórmula (I), como descrito aqui para resolver o problema da invenção. Isso significa que os radicais mencionados anteriormente podem adotar todos os significados designados, como cada descrito no decorrer da presente especificação, independente do contexto a ser encontrado, incluindo, mas não limitado a quaisquer modalidades preferenciais. Dever-se-ia entender particularmente que qualquer modalidade de um certo radical pode ser combinada com qualquer modalidade de um ou mais outros radicais.

[0046] Em outra modalidade preferencial da presente invenção, derivados das Subfórmulas (IA), (IB), (IC) são fornecidos.

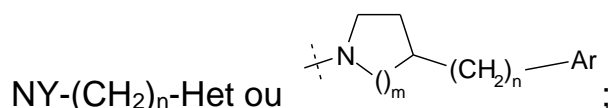


onde

$R^6$  denota Hal, Y, OY, OCOOY, COOY, NYY,  $N=N^+=N^-$ ,  $CAr_3$ ,  $O-(CH_2)_n-Ar$ ,

$NY-(CH_2)_n-Ar$  ou ;

$R^7$  denota Y, OY, NYY, NYOY,  $(CH_2)_n-Ar$ ,  $NY-(CH_2)_n-Ar$ ,  $NY-(CH_2)_n-Cyc$ ,



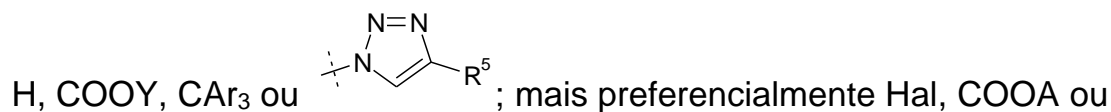
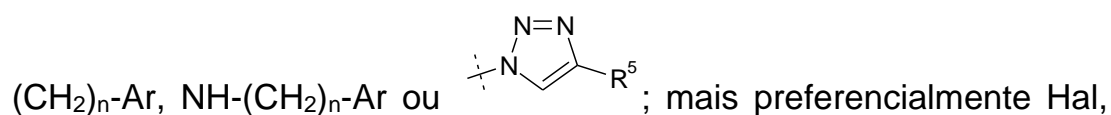
R<sup>8</sup> denota (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; e

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, Y, A, Cyc, Ar, Het, Hal, m e n têm o significado definido acima;

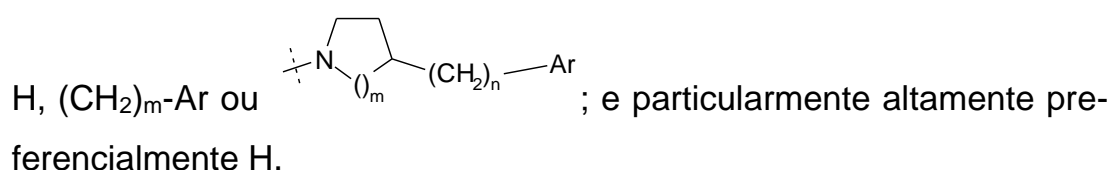
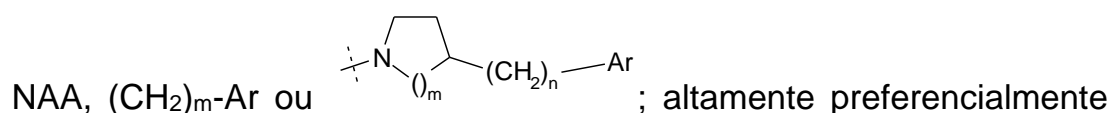
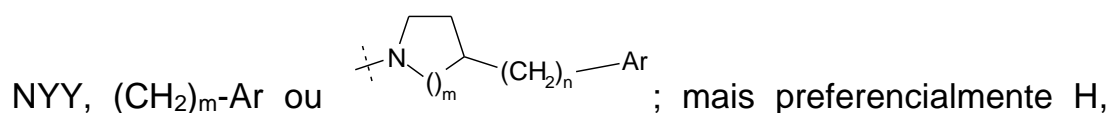
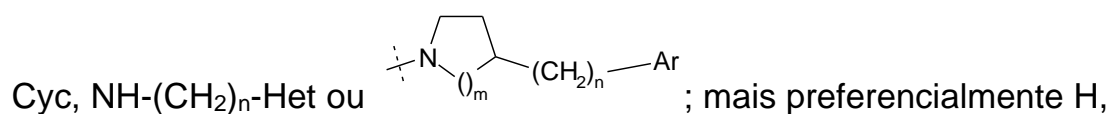
e/ou sais fisiologicamente aceitáveis desses.

[0047] Dever-se-ia entender que R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são subconjuntos diferentes de R<sup>4</sup> e podem também ser designados em relação a R<sup>4</sup>, por exemplo, R<sup>4-IA</sup>, R<sup>4-IB</sup> e R<sup>4-IC</sup>.

[0048] É outra modalidade preferencial da presente invenção que R<sup>6</sup> denota Hal, H, OY, OCOOA, COOY, NYY, N=N<sup>+</sup>=N<sup>-</sup>, CAR<sub>3</sub>, O-

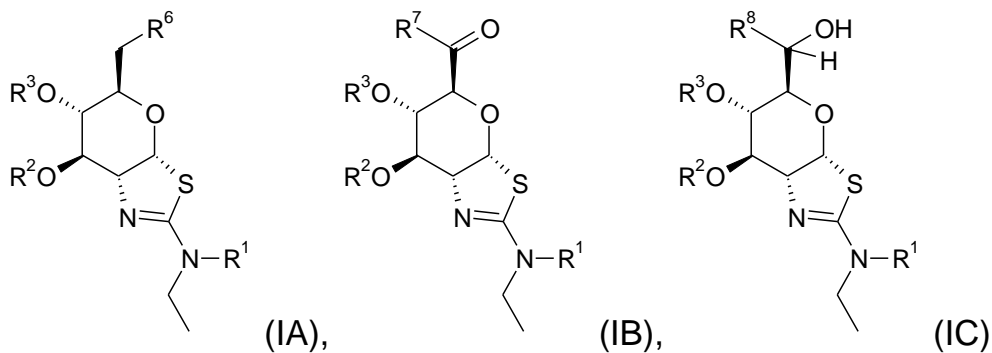


[0049] É outra modalidade preferencial da presente invenção que R<sup>7</sup> denote H, OY, NYY, NAOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, NY-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-

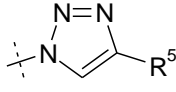


[0050] Em ainda outra modalidade preferencial da presente inven-

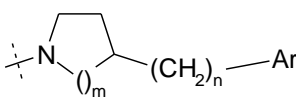
ção, um composto de Subfórmula (IA), (IB) ou (IC) é fornecido.

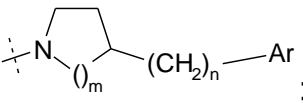


onde

$R^6$  denota Hal, H, COOY,  $CAr_3$  ou , mais prefe-

rencialmente Cl, Br, I, COOY,  $CAr_3$  ou ;

$R^7$  denota H,  $(CH_2)_m-Ar$  ou , mais prefe-

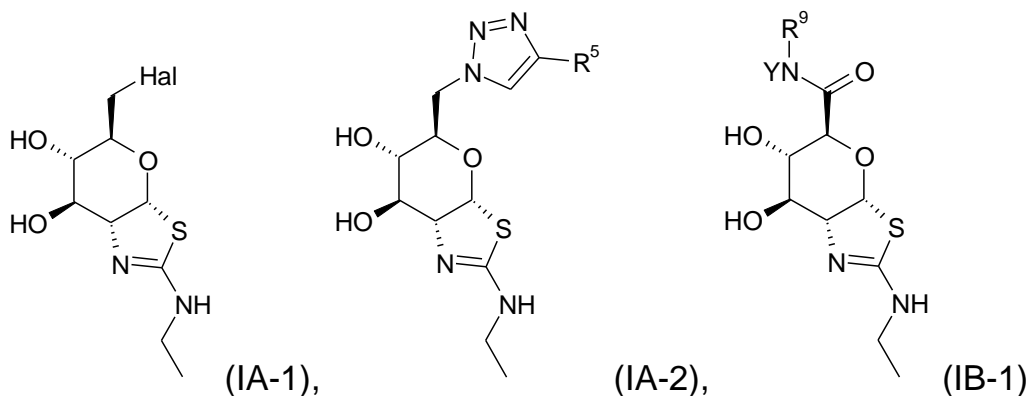
rencialmente  $(CH_2)_m-Ar$  ou ;

$R^8$  denota  $(CH_2)_m-Ar$ ; e

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ , Y, Ar, Het, Hal, m e n têm o significado definido acima;

e/ou um sal fisiologicamente aceitável desse.

[0051] Em outra modalidade mais preferencial da presente invenção, derivados de Subfórmulas (IA-1), (IA-2), (IB-1) são fornecidos.



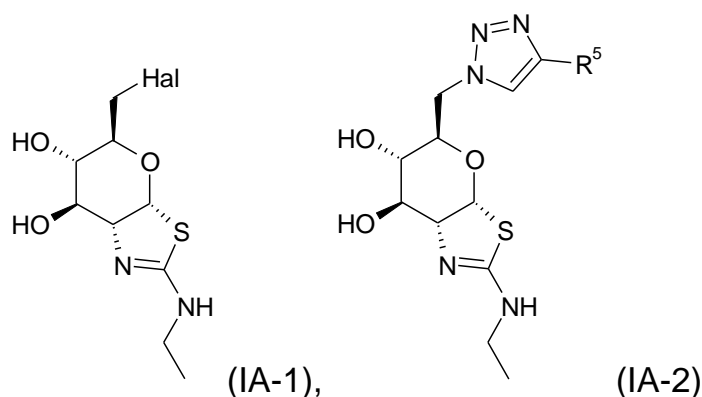
onde

$R^9$  denota Y, OY,  $(CH_2)_n$ -Ar,  $(CH_2)_n$ -Cyc ou  $(CH_2)_n$ -Het;  
 $R^5$ , Y, A, Cyc, Ar, Het, Hal e n têm o significado definido  
 acima;

e/ou sais fisiologicamente aceitáveis desses.

[0052] É uma modalidade preferencial da presente invenção que  $R^9$  denote H, OA,  $(CH_2)_n$ -Ar,  $(CH_2)_n$ -Cyc ou  $(CH_2)_n$ -Het; preferencialmente NYY; e mais preferencialmente NAA.

[0053] Em outra modalidade ainda mais preferencial da presente invenção, um composto de Subfórmula (IA-1) ou (IA-2) é fornecido.



onde

$R^5$ , Y e Hal têm o significado descrito acima;

e/ou um sal fisiologicamente aceitável desse.

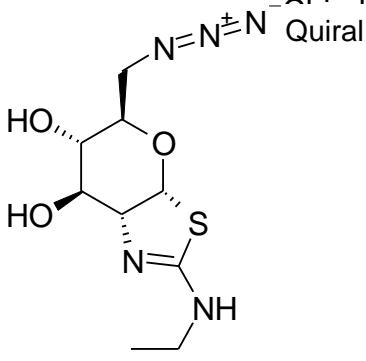
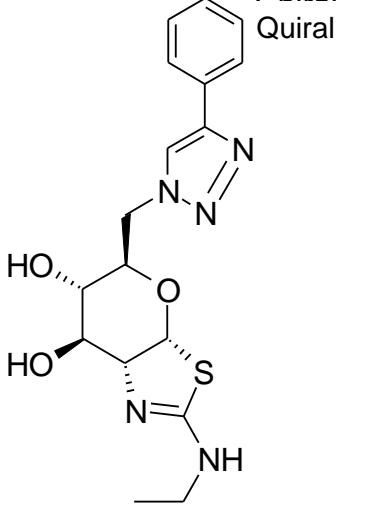
[0054] É uma modalidade mais preferencial que Hal seja Cl, Br ou I na Subfórmula (IA-1).

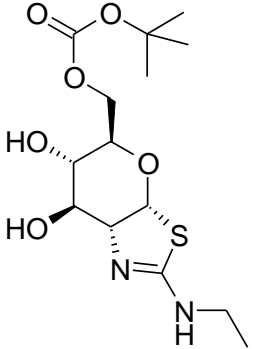
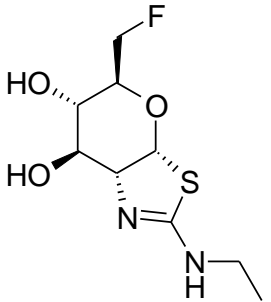
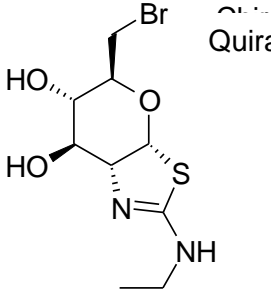
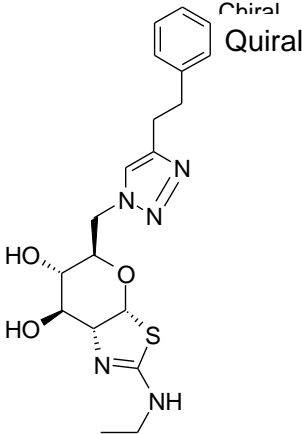
[0055] O ensinamento anterior da presente especificação com relação aos compostos de Fórmula (I), incluindo qualquer definição de radical e modalidade preferencial desses, é válido e aplicável sem restrições aos compostos de acordo com as Subfórmulas (IA), (IA-1), (IA-2), (IB), (IB-1), (IC) e seus sais, se conveniente.

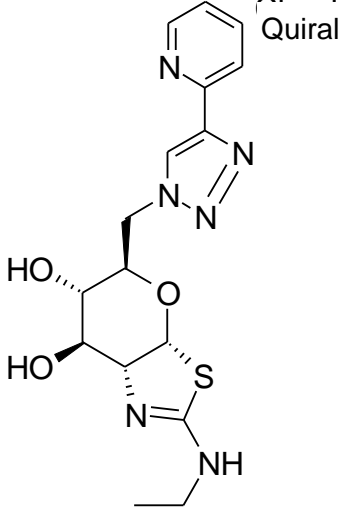
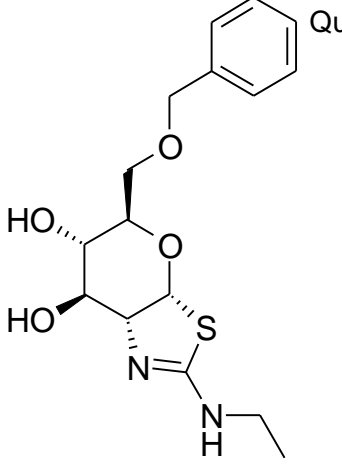
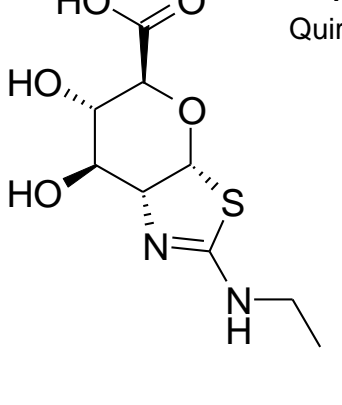
[0056] As modalidades mais preferenciais são aqueles compostos de Fórmulas ((IA), (IA-1), (IA-2), (IB), (IB-1), (IC), como listado na Tabela 1.

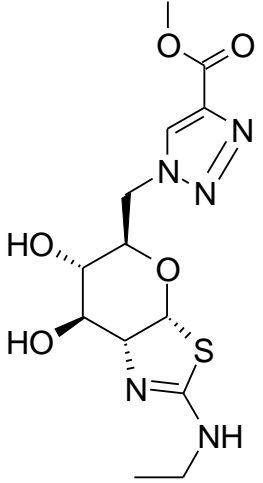
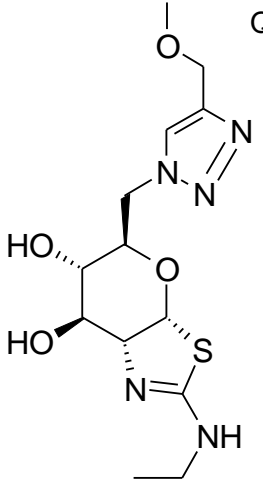
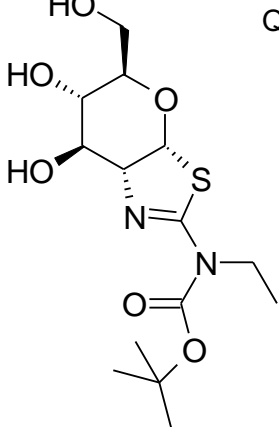
[0057] Tabela 1: Compostos de Fórmulas (IA), (IA-1), (IA-2), (IB), (IB-1), (IC).

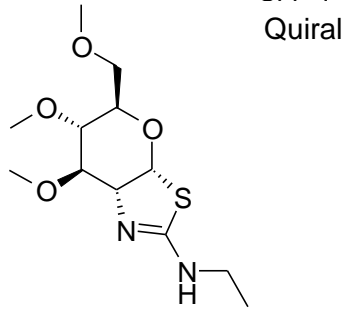
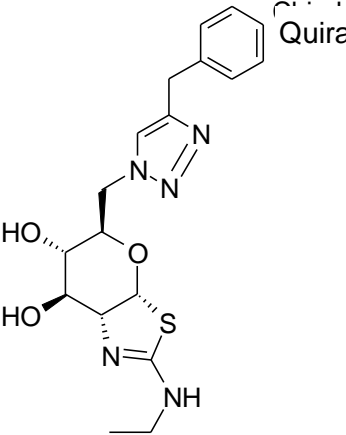
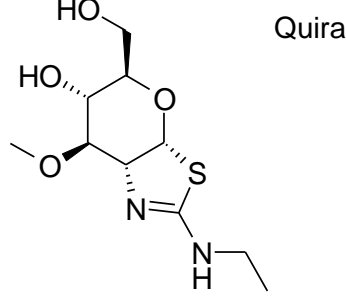
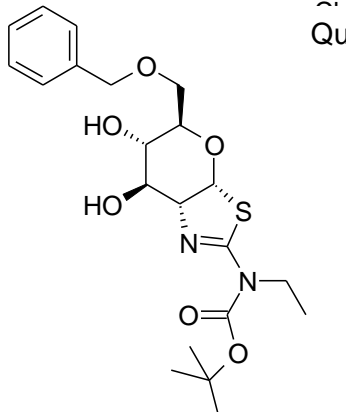
[0058] Ensaio de inibição de enzimas OGA: Exemplo 49. Ensaio de inibição celular OGA: Exemplo 50.

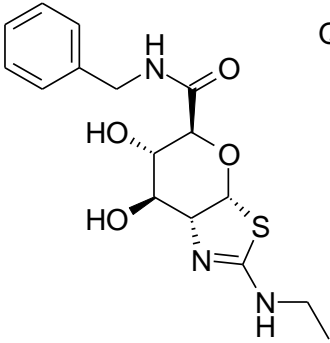
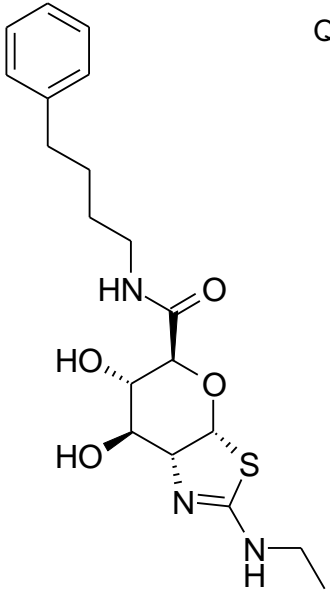
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
		0 > 1 μM + > 0,5-1 μM ++ 0,1-0,5 μM +++ < 0,1 μM	0 > 1 μM + > 0,5-1 μM ++ 0,1-0,5 μM +++ < 0,1 μM
1		+++	++
2		++	0

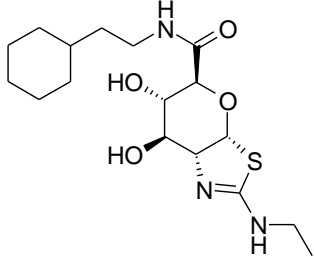
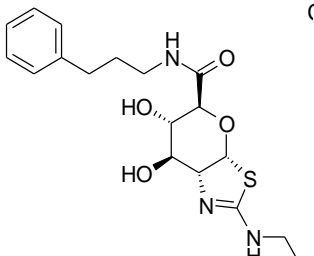
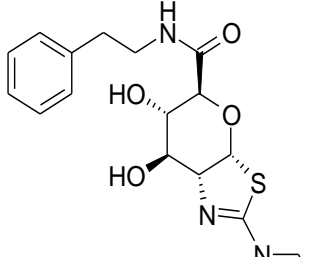
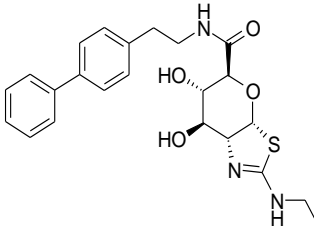
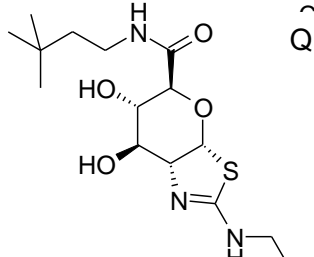
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
3	 <p>Quiral</p>	++	+++
4	 <p>Quiral</p> <p>Exemplo Comparativo</p>	+++	++
5	 <p>Quiral</p>	+++	++
6	 <p>Chiral Quiral</p>	+++	+

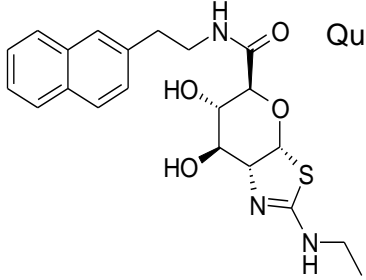
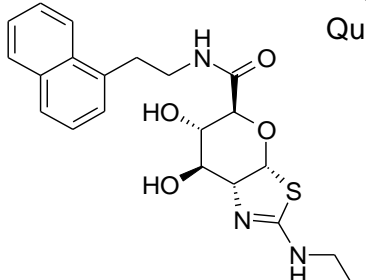
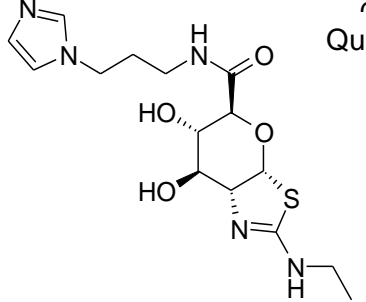
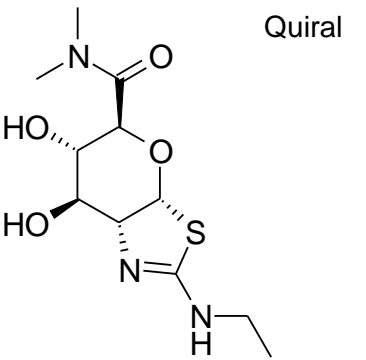
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
7		++	0
8		0	
9		0	

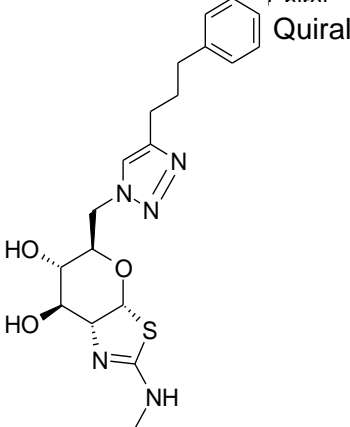
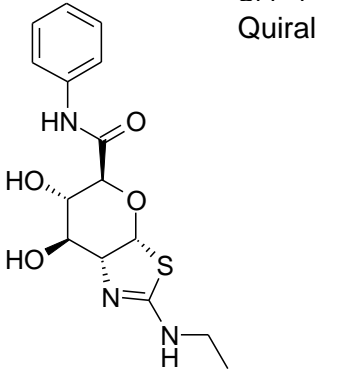
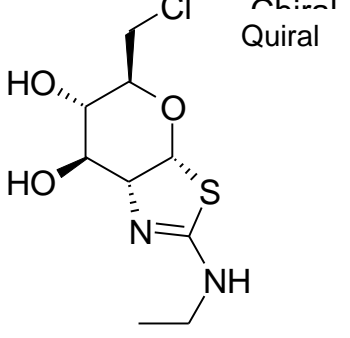
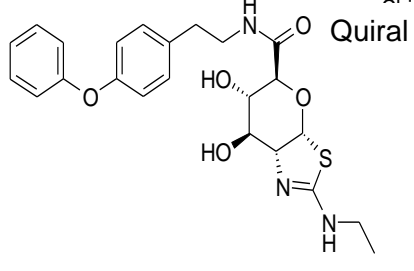
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
10	<p>Quiral</p> 	++	+
11	<p>Quiral</p> 	++	
12	<p>Quiral</p> 	+++	+++

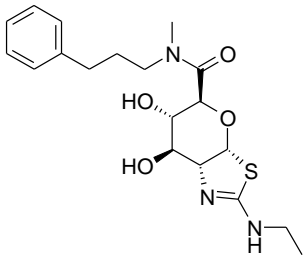
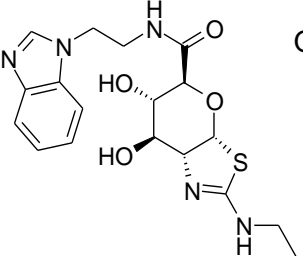
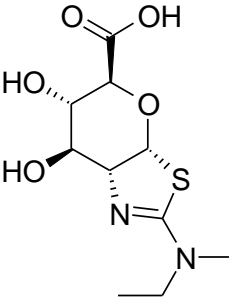
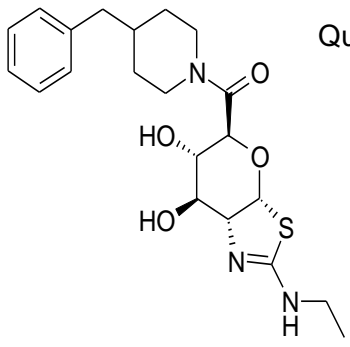
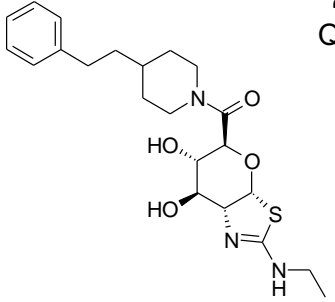
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
13	 <p>Quiral</p>	0	
14	 <p>Quiral</p>	+++	++
15	 <p>Quiral</p>	0	
16	 <p>Quiral</p>	0	

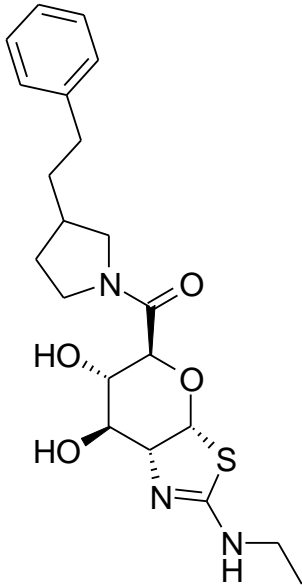
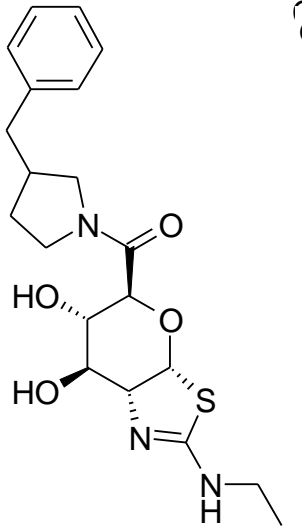
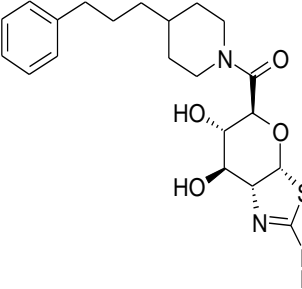
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
17	<p>Chiral Quiral</p> 		
18	<p>Chiral Quiral</p> 		
19	<p>Chiral Quiral</p> 	+	0

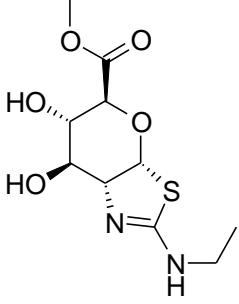
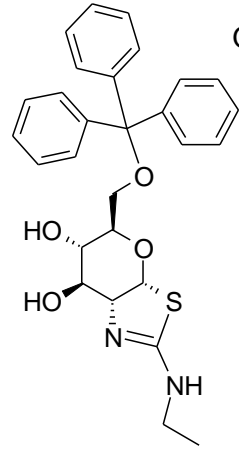
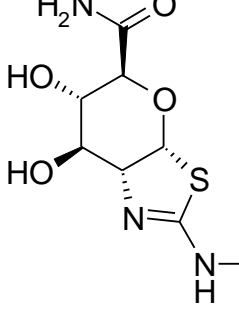
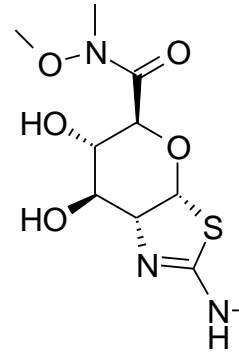
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
20	 <p>Quiral</p>		
21	 <p>Quiral</p>		
22	 <p>Quiral</p>		
23	 <p>Quiral</p>	0	
24	 <p>Quiral</p>		

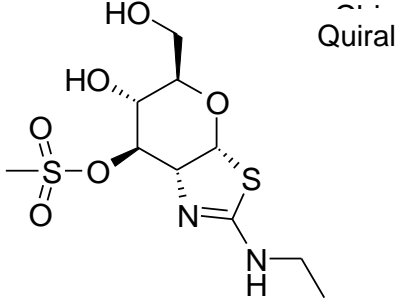
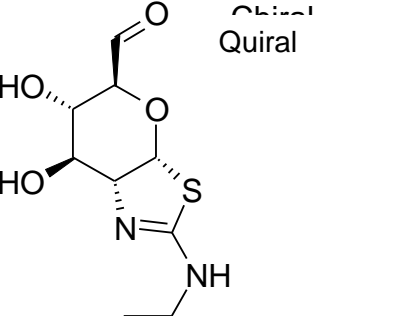
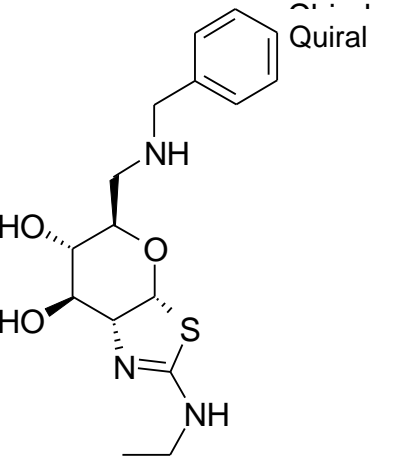
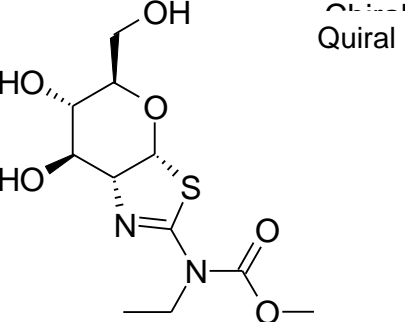
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
25	 <p>Quiral</p>		
26	 <p>Quiral</p>		
27	 <p>Quiral</p>		
28	 <p>Quiral</p>	0	

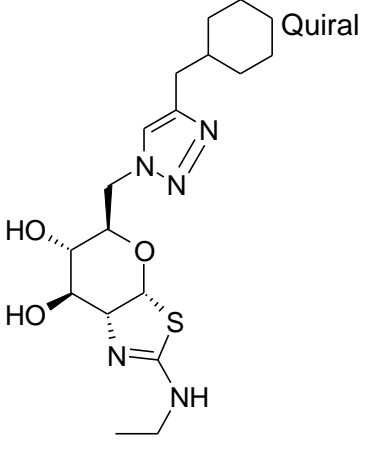
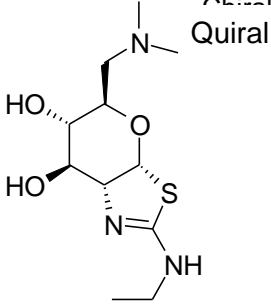
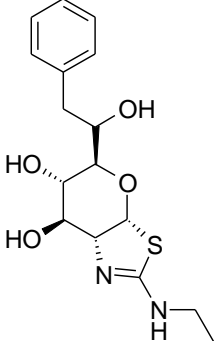
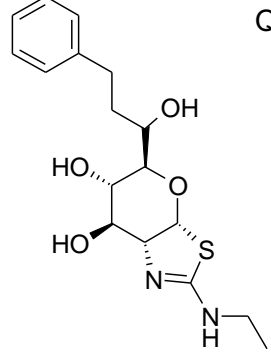
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
30	 <p>Chiral Quiral</p>	++	0
31	 <p>Quiral</p>	0	
32	 <p>Chiral Quiral</p>	+++	+++
33	 <p>Quiral</p>	0	

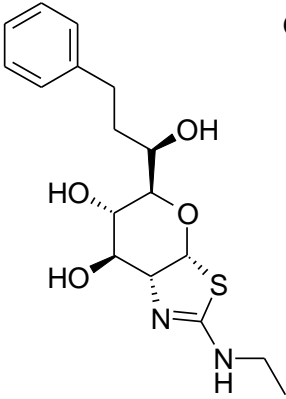
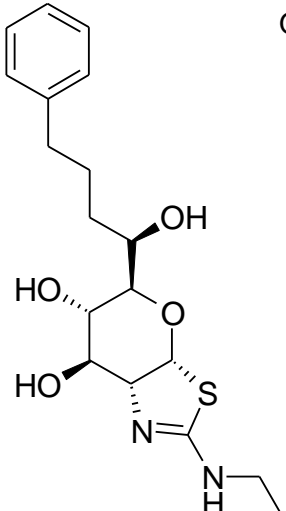
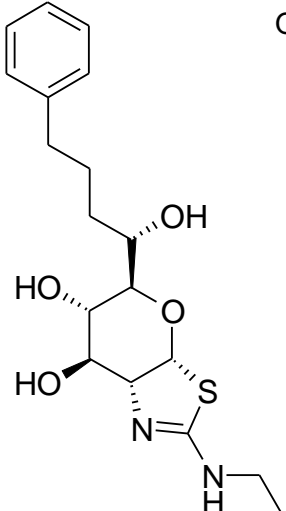
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
34	 <p>Chiral Quiral</p>		
35	 <p>Chiral Quiral</p>		
36	 <p>Quiral</p>	0	
37	 <p>Chiral Quiral</p>		
38	 <p>Chiral Quiral</p>		

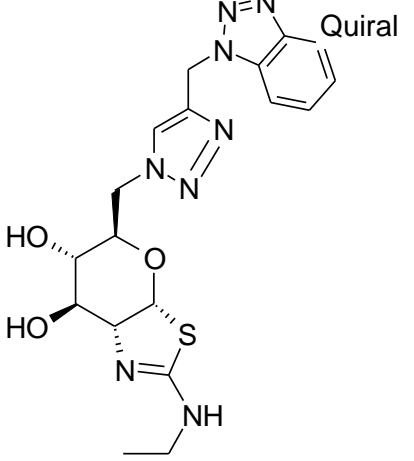
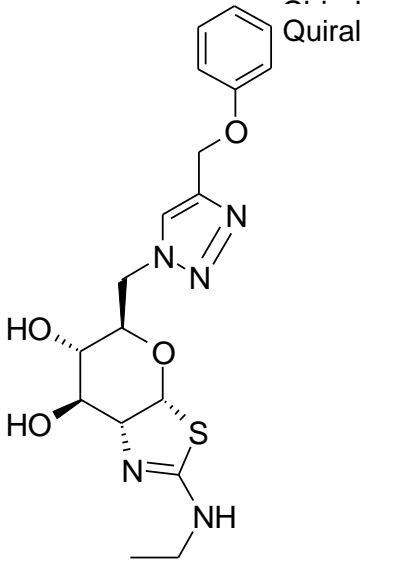
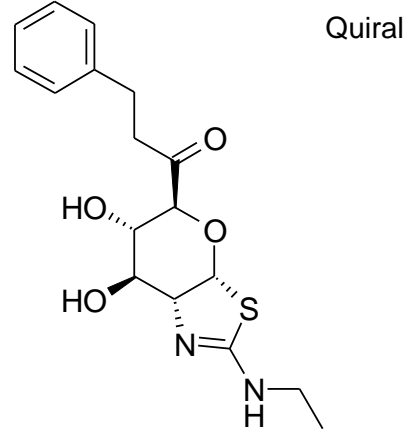
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
39	<p>Quiral</p> 		
40	<p>Quiral</p> 		
41	<p>Quiral</p> 		

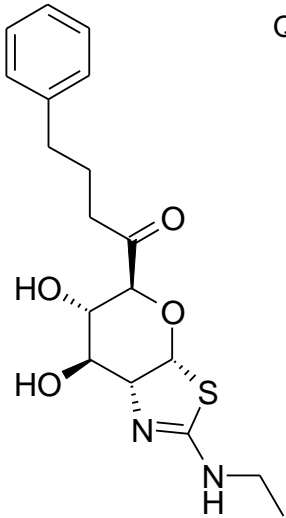
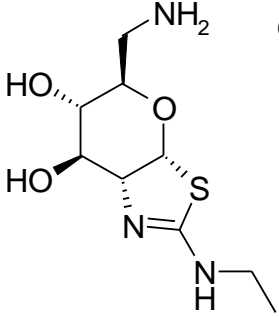
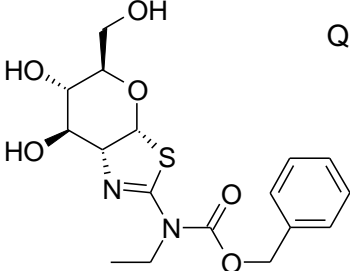
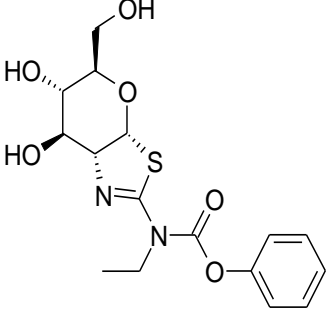
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
42	<p>Quiral</p> 	0	
43	<p>Chiral Quiral</p> 	+	0
44	<p>Quiral</p> 		
45	<p>Quiral</p> 	0	

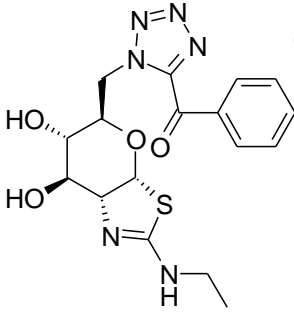
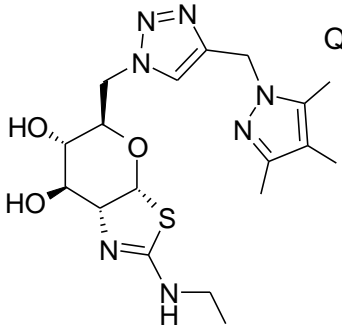
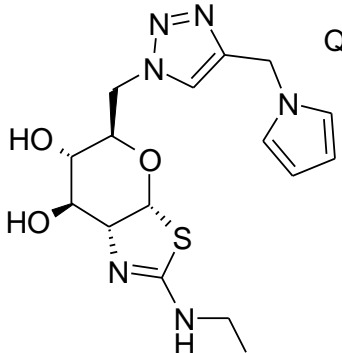
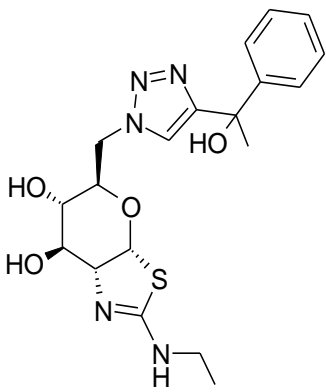
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
46	 <p>Chiral Quiral</p>	++	++
47	 <p>Chiral Quiral</p>	+++	
48	 <p>Chiral Quiral</p>	+	
49	 <p>Chiral Quiral</p>	+++	

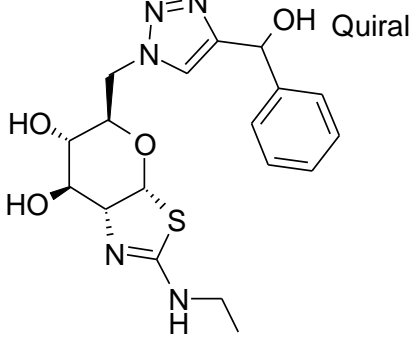
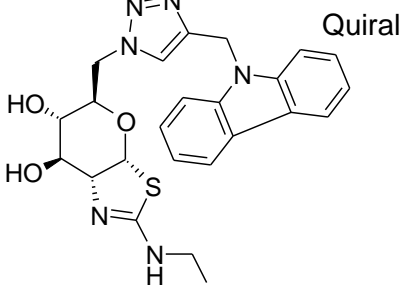
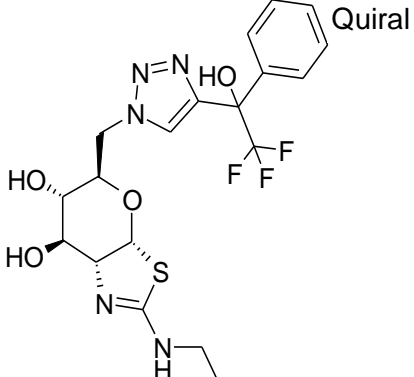
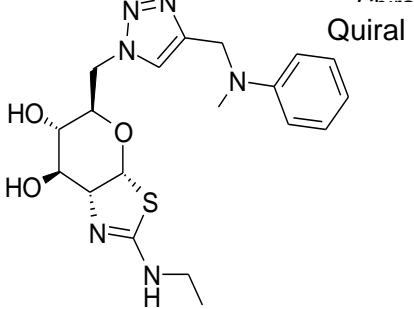
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
50	 <p>Quiral</p>	+++	+
51	 <p>Quiral</p>	++	++
52	 <p>Quiral</p>	++	
53	 <p>Quiral</p>	++	++

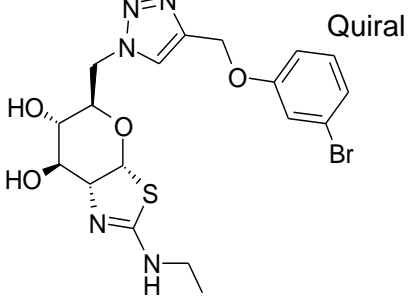
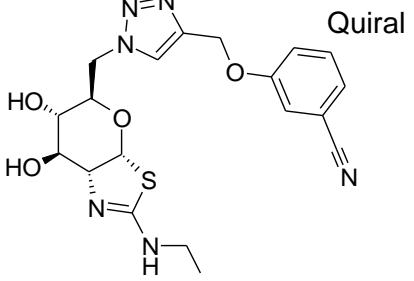
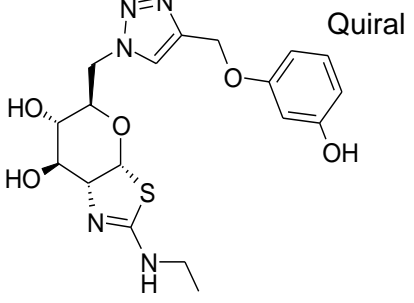
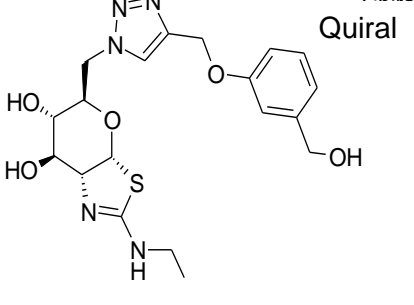
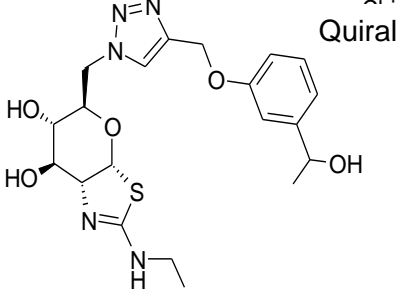
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
54	<p>Quiral</p> 	0	
55	<p>Quiral</p> 	0	
56	<p>Quiral</p> 	++	

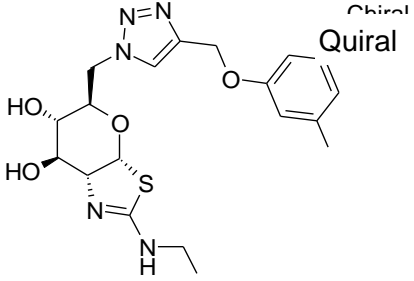
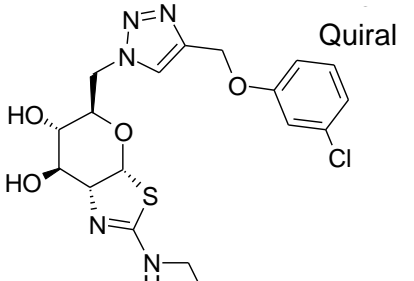
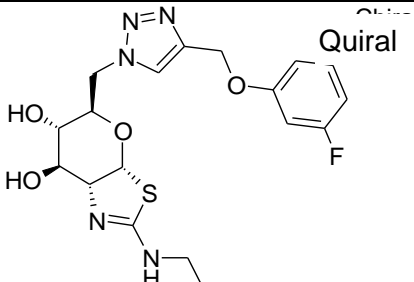
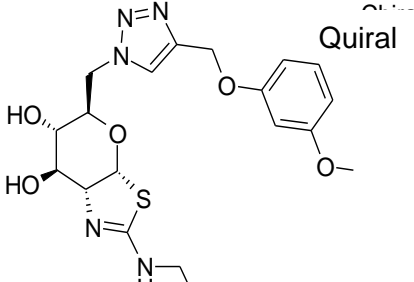
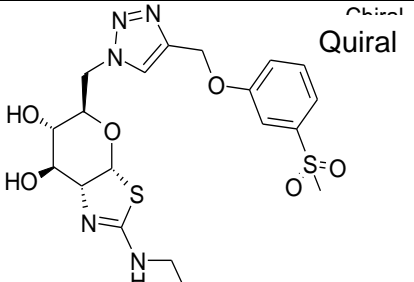
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
57		+++	0
58		+++	+
59		0	

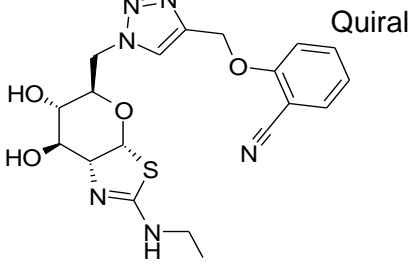
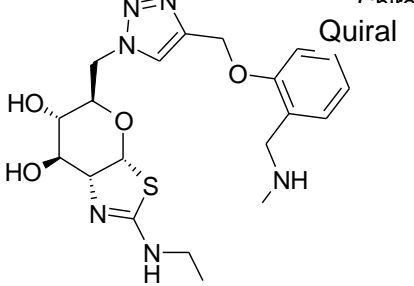
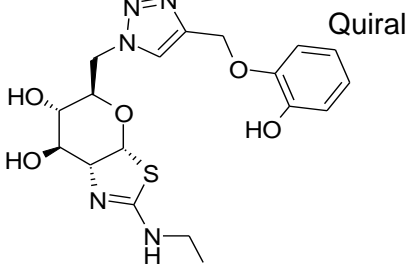
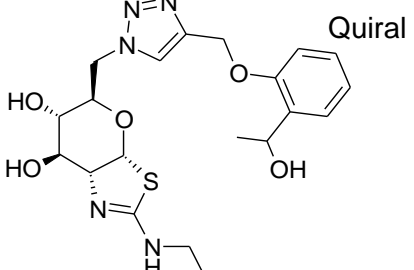
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
60	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	0	
61	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	++	
62	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	++	
63	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	++	

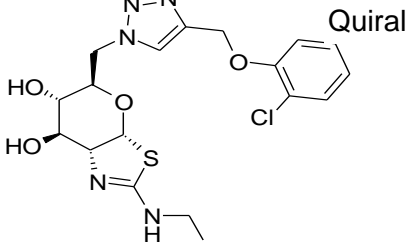
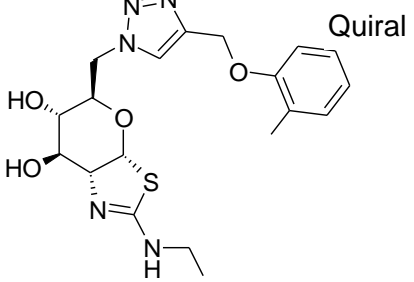
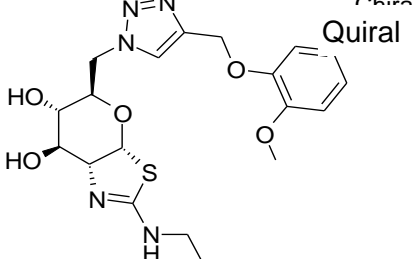
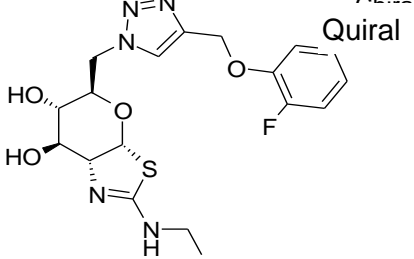
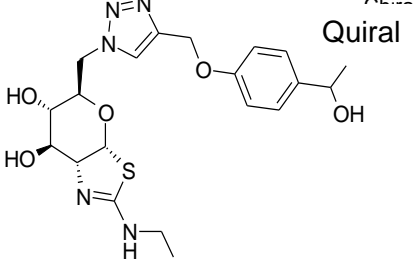
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
64	 <p>Quiral</p>		
65	 <p>Quiral</p>	+++	0
66	 <p>Quiral</p>	+++	0
67	 <p>Quiral</p>	+++	+++

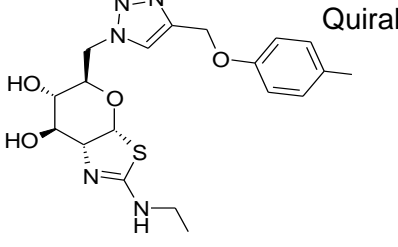
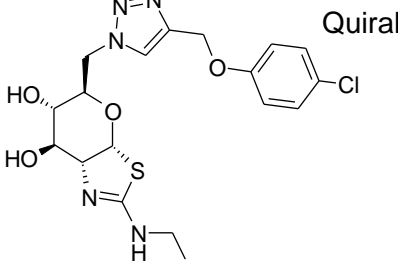
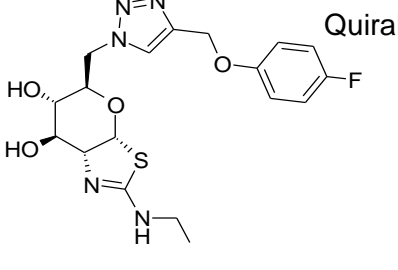
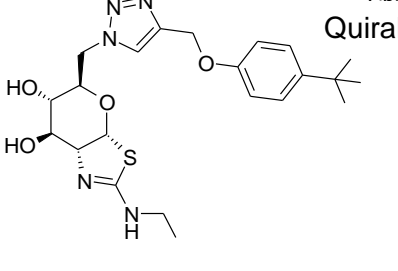
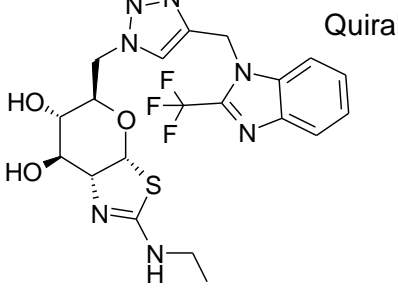
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
68		+++	0
69		++	++
70		+++	0
71		++	0

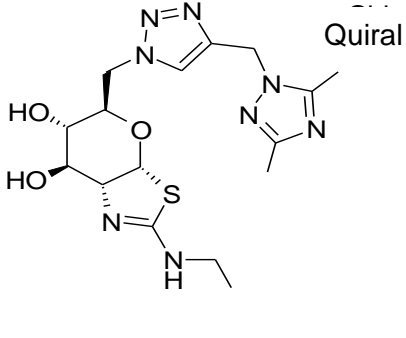
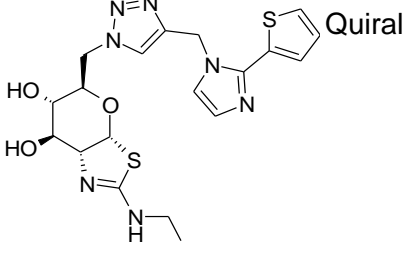
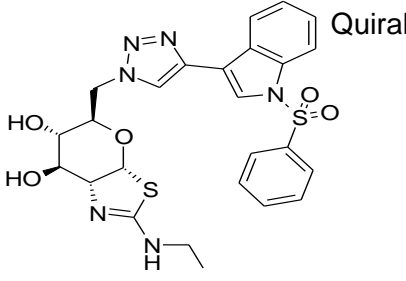
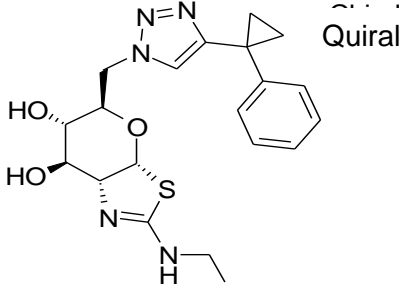
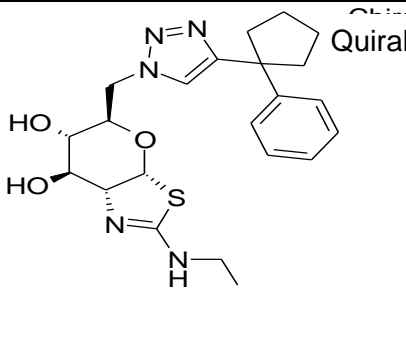
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
72	 <p>Quiral</p>	+++	++
73	 <p>Quiral</p>	+++	+
74	 <p>Quiral</p>	+++	0
75	 <p>Quiral</p>	+++	0
76	 <p>Quiral</p>	+++	0

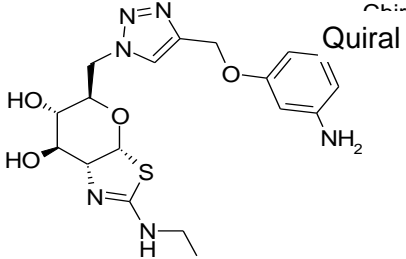
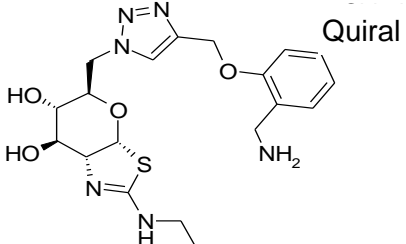
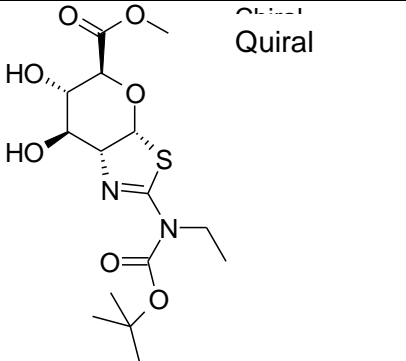
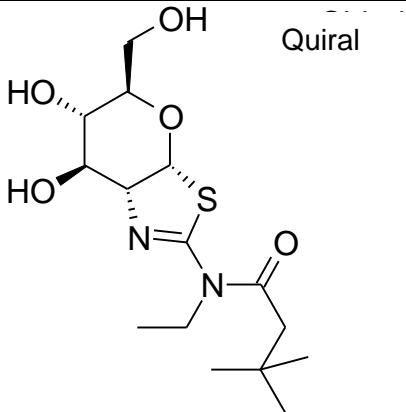
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
77		+++	++
78		+++	+++
79		+++	++
80		+++	++
81		+++	0

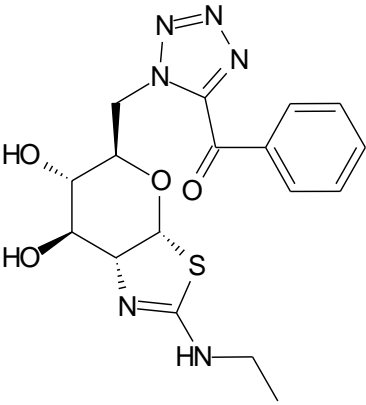
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
82	 <p>Quiral</p>	+++	0
83	 <p>Quiral</p>	+	
84	 <p>Quiral</p>	++	0
85	 <p>Quiral</p>	++	

No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
86		+++	+++
87		+++	+
88		+++	0
89		+++	++
90		+++	0

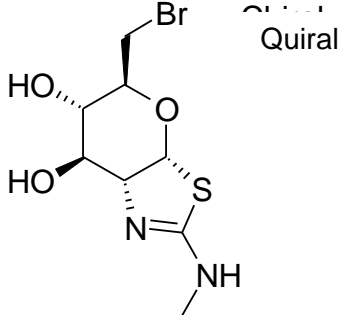
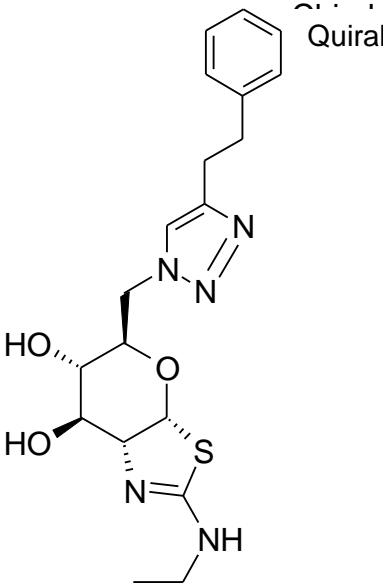
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
91	 <p>Quiral</p>	++	0
92	 <p>Quiral</p>	+++	++
93	 <p>Quiral</p>	+++	0
94	 <p>Quiral</p>	++	++
95	 <p>Quiral</p>	+++	

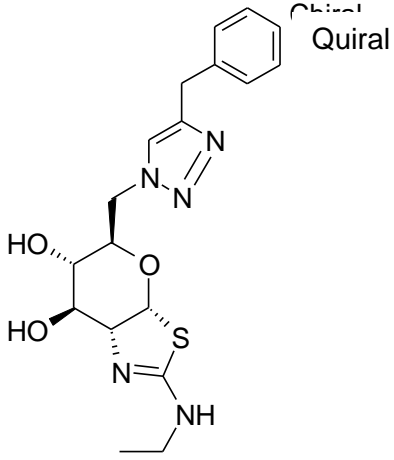
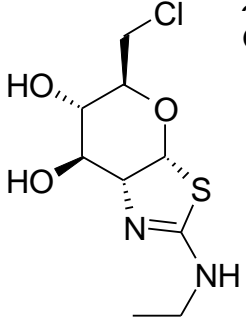
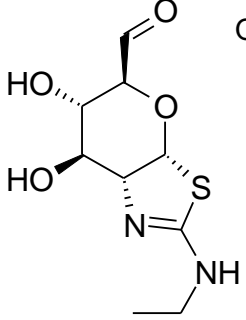
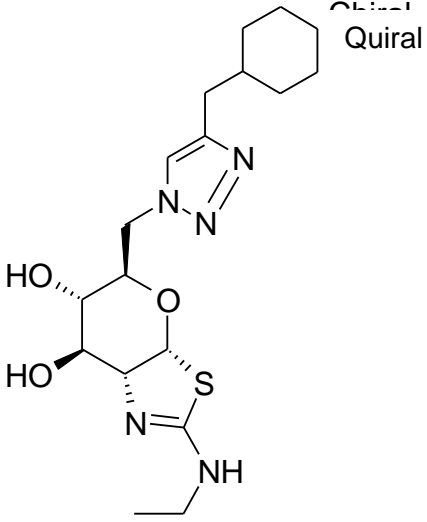
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
96	 <p>Quiral</p>	+++	
97	 <p>Quiral</p>	+++	
98	 <p>Quiral</p>	+++	
99	 <p>Quiral</p>	+++	
100	 <p>Quiral</p>	++	

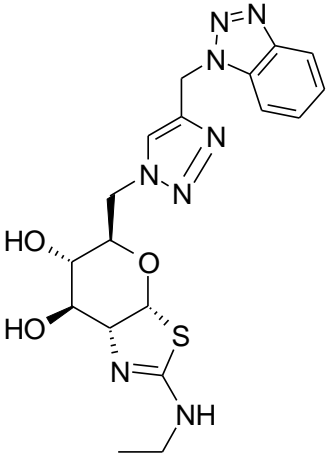
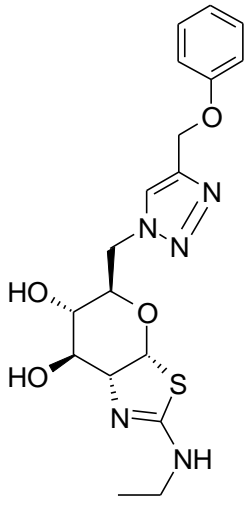
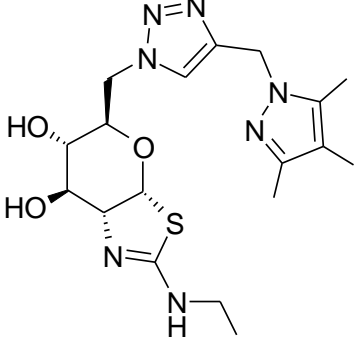
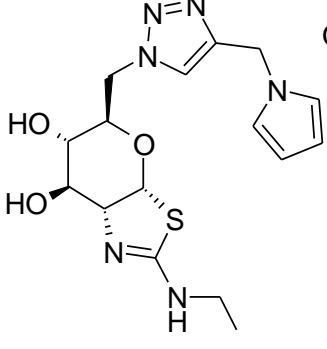
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
101	 <p>Quiral</p>	++	
102	 <p>Quiral</p>	++	
103	 <p>Quiral</p>		
104	 <p>Quiral</p>		

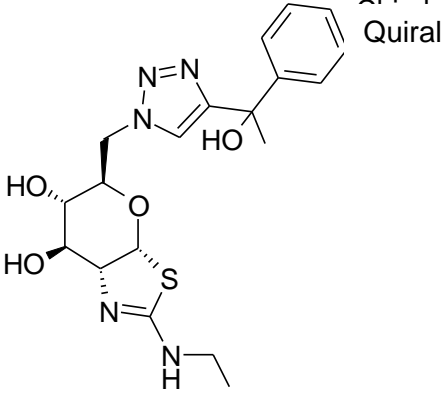
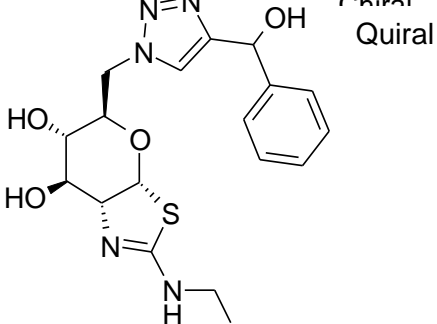
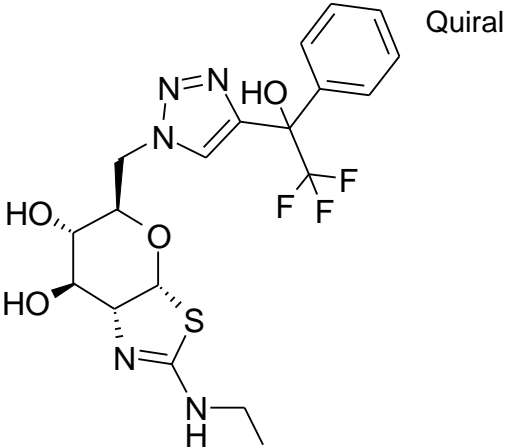
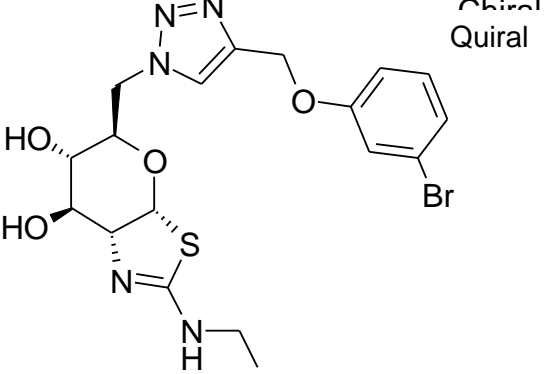
No.	Estrutura	Inibição de enzimas OGA (IC50)	Inibição celular OGA (EC50)
105		0	

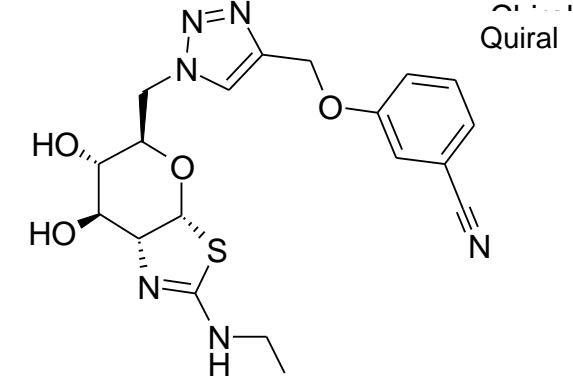
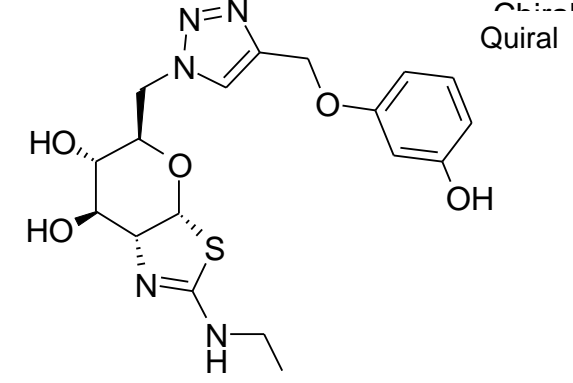
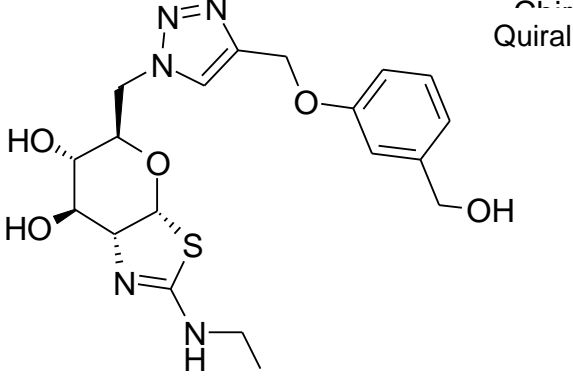
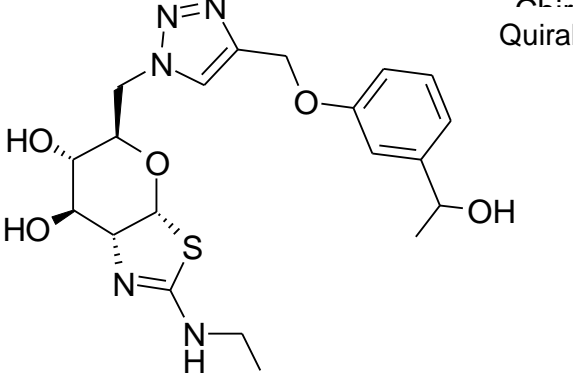
[0059] As modalidades altamente preferenciais são os compostos selecionados a partir do grupo de:

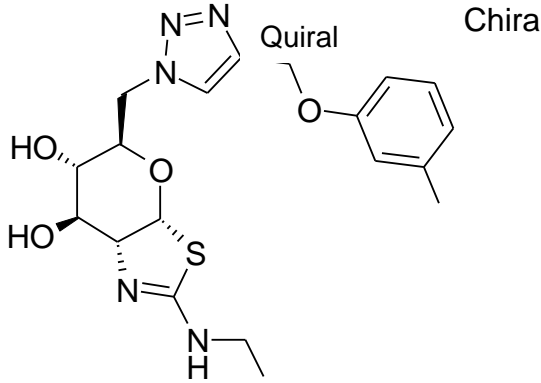
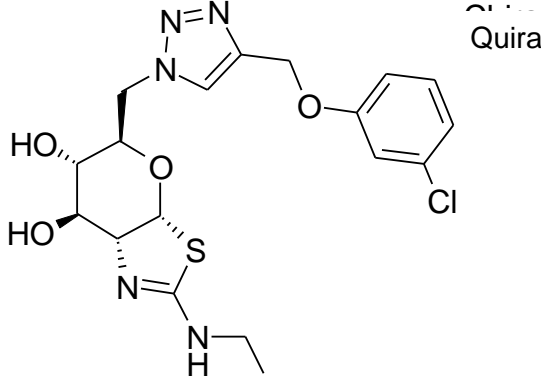
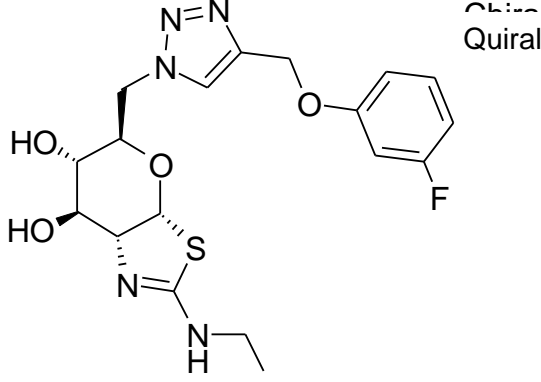
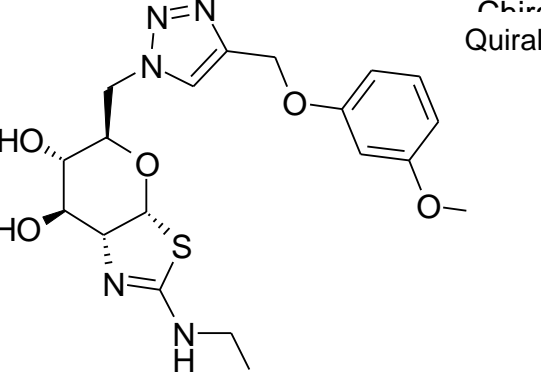
5	
6	

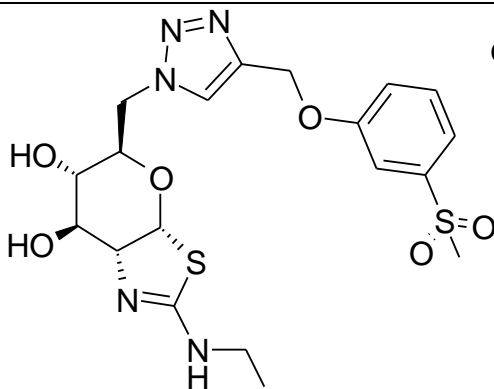
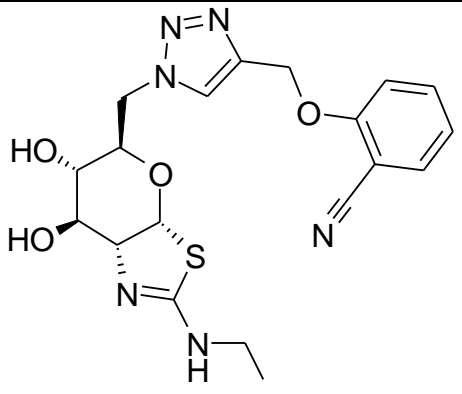
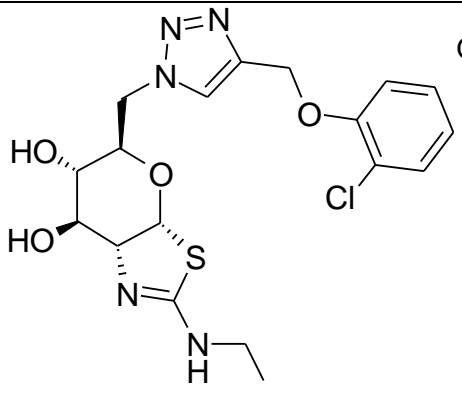
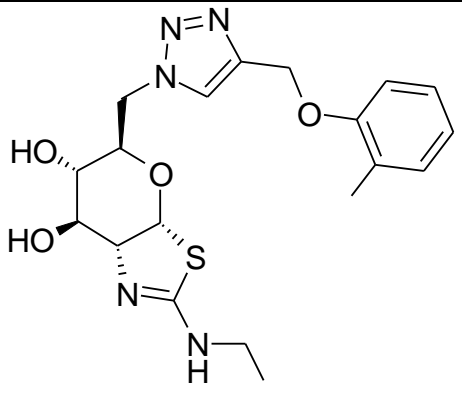
14	 <p>Quiral</p>
32	 <p>Quiral</p>
47	 <p>Quiral</p>
50	 <p>Quiral</p>

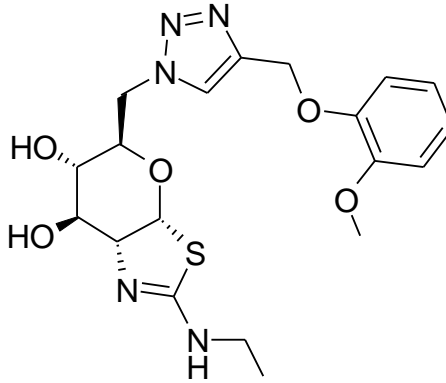
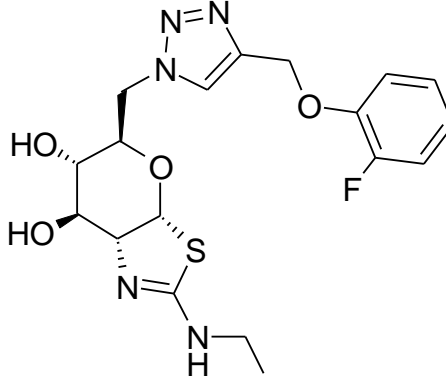
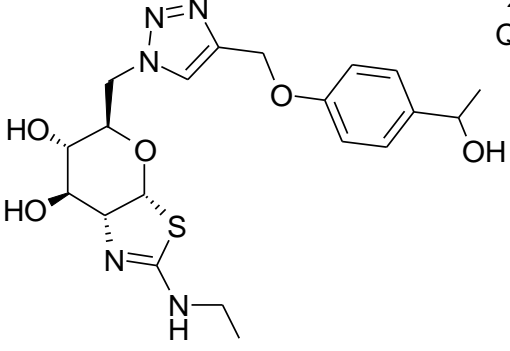
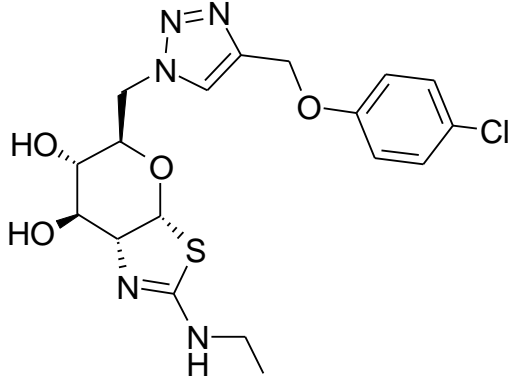
57	 <p>Chiral Quiral</p>
58	 <p>Quiral</p>
65	 <p>Chiral Quiral</p>
66	 <p>Chiral Quiral</p>

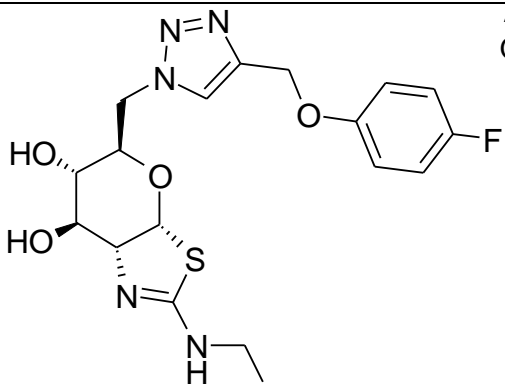
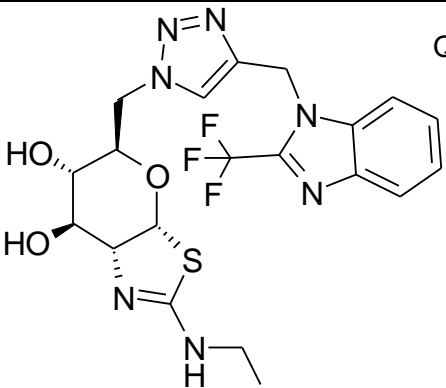
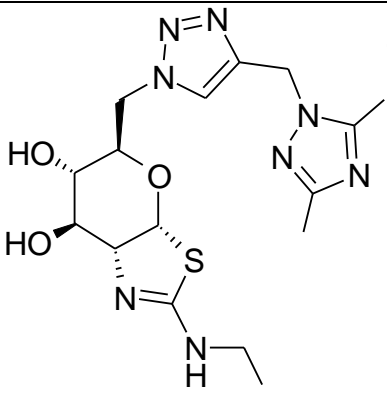
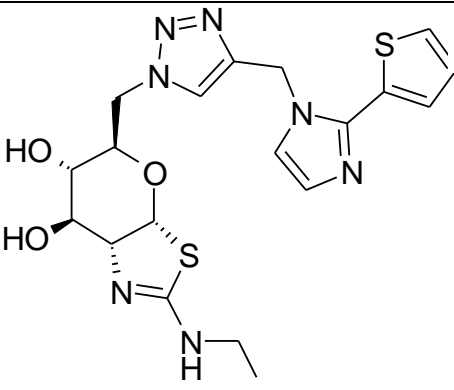
67	 <p>Quiral</p>
68	 <p>Chiral Quiral</p>
70	 <p>Quiral</p>
72	 <p>Chiral Quiral</p>

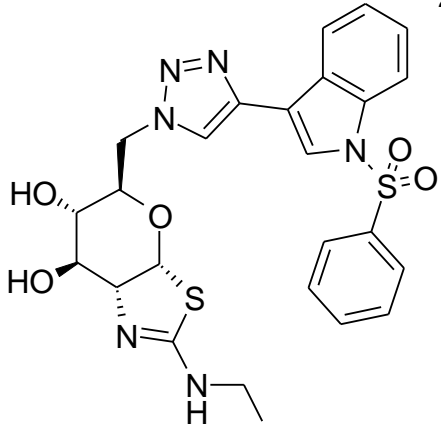
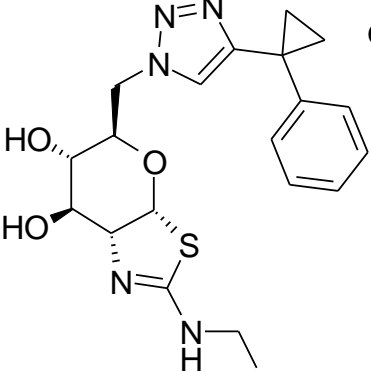
73	 <p>Quiral</p>
74	 <p>Quiral</p>
75	 <p>Quiral</p>
76	 <p>Quiral</p>

77	 <p>Quiral Chiral</p>
78	 <p>Quiral Chiral</p>
79	 <p>Quiral Chiral</p>
80	 <p>Quiral Chiral</p>

81	 <p>Chiral Quiral</p>
82	 <p>Chiral Quiral</p>
86	 <p>Chiral Quiral</p>
87	 <p>Chiral Quiral</p>

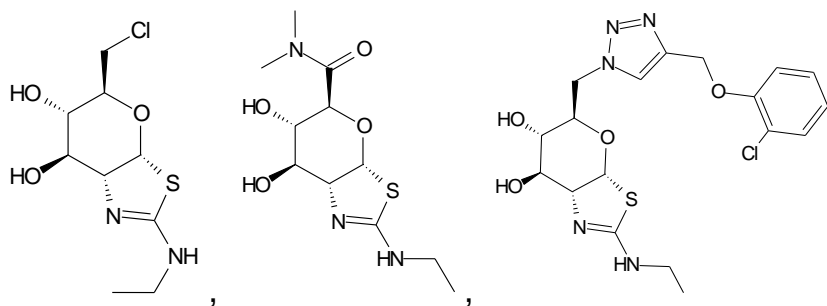
88	 <p>Chiral Quiral</p>
89	 <p>Chiral Quiral</p>
90	 <p>Chiral Quiral</p>
92	 <p>Chiral Quiral</p>

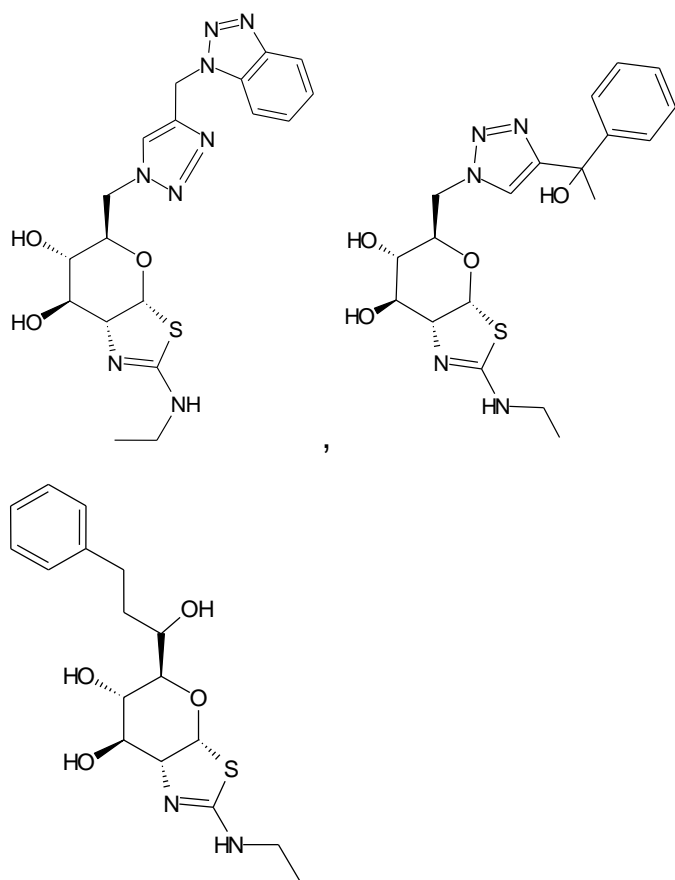
93	 <p>Chiral Quiral</p>
95	 <p>Chiral Quiral</p>
96	 <p>Chiral Quiral</p>
97	 <p>Chiral Quiral</p>

98	 <p>Chiral Quiral</p>
99	 <p>Chiral Quiral</p>

e/ou sais fisiologicamente aceitáveis desses.

[0060] As modalidades particularmente altamente preferenciais são os compostos selecionados a partir do grupo de:





e/ou sais fisiologicamente aceitáveis desses.

[0061] Os compostos de acordo com a Fórmula (I) e os materiais de partida para sua preparação, respectivamente, são produzidos por métodos conhecidos, como descrito na literatura (por exemplo, em trabalhos padrão, tal como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), isto é, sob condições reacionais que são conhecidas e adequadas para as ditas reações.

[0062] O uso pode também ser feito de variantes que são conhecidas, mas não são mencionadas em mais detalhes aqui. Se desejado, os materiais de partida podem também ser formados no local, deixando-os no estado não isolado na mistura reacional bruta, mas imediatamente convertendo-os no composto de acordo com a invenção. Por outro lado, é possível executar a reação por etapas.

[0063] As reações são preferencialmente executadas sob condi-

ções básicas. As bases adequadas são óxidos de metal, por exemplo, óxido de alumínio, hidróxido de metal alcalino (hidróxido de potássio, hidróxido de sódio e hidróxido de lítio, entre outros), hidróxido de metal alcalinoterroso (hidróxido de bário e hidróxido de cálcio, entre outros), alcoolatos de metal alcalino (etanolato de potássio e propanolato de sódio, entre outros), carbonatos de metal alcalino (por exemplo, bicarbonato de sódio) e várias bases orgânicas (por exemplo, N,N-diisopropiletilamina, piperidina ou dietanolamina, entre outros).

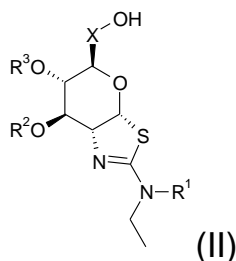
[0064] A reação é geralmente executada em um solvente inerte. Os solventes inertes adequados são, por exemplo, hidrocarbonetos, tal como hexano, éter de petróleo, benzeno, tolueno, ou xileno; hidrocarbonetos clorados, tal como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloreto de carbono, clorofórmio ou diclorometano; álcoois, tal como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol ou terc-butanol; éteres, tal como dietil éter, di-isopropil éter, tetraidrofurano (THF) ou dioxano; glicol éteres, tal como etileno glicol monometil ou monoetil éter, etileno glicol dimetil éter (diglima); cetonas, tal como acetona ou butanona; amidas, tal como acetamida, dimetilacetamida ou dimetilformamida (DMF); nitrilos, tal como acetonitrilo; sulfóxidos, tal como dimetil sulfóxido (DMSO); dissulfeto de carbono; ácidos carboxílicos, tal como ácido fórmico, ácido acético ou ácido trifluoroacético (TFA); compostos nitro, tal como nitrometano ou nitrobenzeno; ésteres, tal como acetato de etila, ou misturas dos ditos solventes. Preferência particular é dada a DMF, diclorometano, THF, H<sub>2</sub>O, metanol, TFA, terc-butanol, terc-amilálcool, trietilamina, ou dioxano.

[0065] Dependendo das condições usadas, o tempo de reação está entre alguns minutos a 14 dias, a temperatura reacional está entre aproximadamente -30°C a 140°C, normalmente entre 10°C e 130°C, preferencialmente entre 30°C e 125°C.

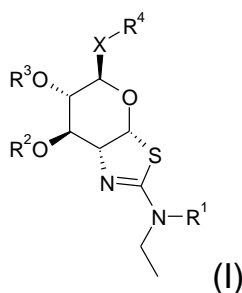
[0066] A presente invenção também se refere a um processo para

fabricar compostos de Fórmula (I) compreendendo as etapas de:

[0067] executar uma síntese de uma etapa ou múltiplas etapas através da reação de um composto de Fórmula (II), na presença de um solvente,



onde R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> e X têm o significado definido acima, para produzir um composto de Fórmula (I)



onde R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> e X têm o significado definido acima, e opcionalmente

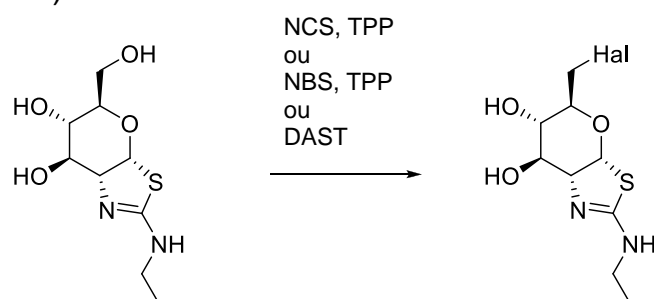
[0068] converter uma base ou um ácido do composto de Fórmula (I) em um sal desse.

[0069] Os compostos № 1, 9 e 45 podem ser preferencialmente usados como intermediários, mais preferencialmente como intermediários para a preparação de outros compostos na interpretação da invenção. Outro intermediário preferencial da invenção é (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol.

[0070] As seguintes reações, incluindo sem limitações esquemas, condições e compostos, são particularmente preferenciais e incluídos no escopo da presente invenção. Dever-se-ia entender que os radicais R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> não estão limitados a serem H, mas qualquer membro dos respectivos grupos Markush definindo R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> pode ser aplicado, ao

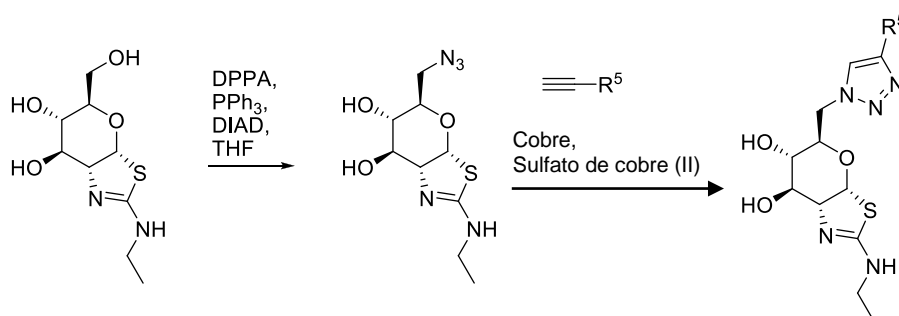
invés de H. Os outros radicais têm o significado definido acima.

[0071] Esquema 1: Sequência de reação para os compostos de Subfórmula (IA-1)



[0072] Os compostos de Subfórmula (IA-1) poderiam ser sintetizados como representado no Esquema 1. O álcool primário de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (catálogo Carbosynth # MD08856) reagiu seletivamente com uma mistura de trifetilfosfina e N-halossuccinimida (ou NCS ou NBS) em DMF para obter o análogo halogenado correspondente. O análogo fluorado foi sintetizado através do tratamento de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol com DAST em diclorometano.

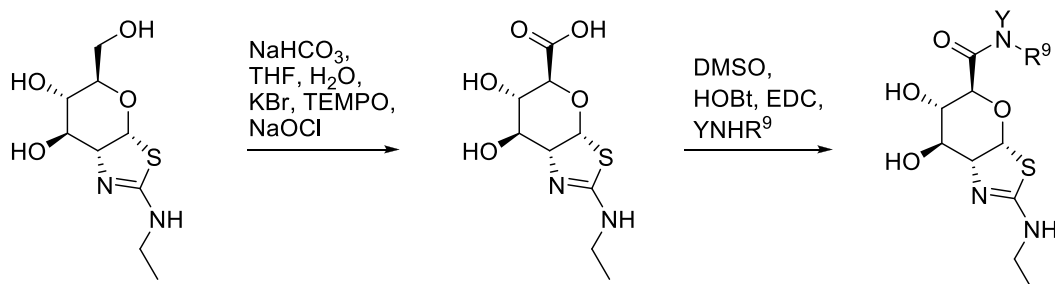
[0073] Esquema 2: Sequência de reação para os compostos de Subfórmula (IA-2)



[0074] Os compostos de Subfórmula (IA-1) poderiam ser sintetizados como representado no Esquema 1. O álcool primário de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol usando difenilfosforil azida sob condições de Bose-Mitsunobu forneceu a azida primária, seletivamente

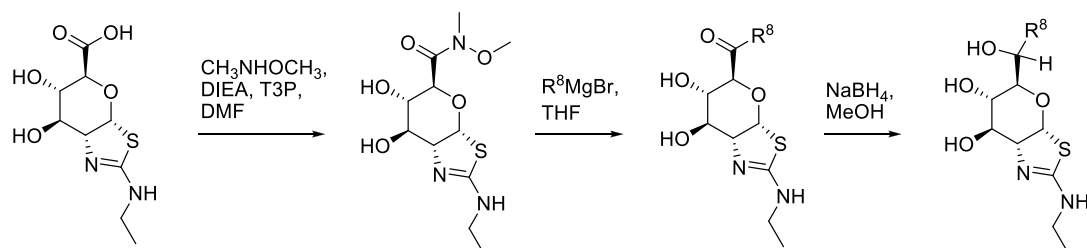
(composto no. 1). O subsequente tratamento do análogo de azida com vários alquinos na presença de catalisadores de cobre forneceu os produtos de cicloadição de triazol.

[0075] Esquema 3: Sequência de reação para os compostos de Subfórmula (IB-1).



[0076] Os compostos de Subfórmula (IB-1) foram sintetizados de acordo com a rota traçada no Esquema 3. As amidas foram preparadas em duas etapas: primeiro, oxidação seletiva do álcool primário de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol no ácido carboxílico (composto no. 9; por exemplo, Exemplo 48), então acoplando a várias aminas usando 1-hidroxibenzotriazol e uma carbodiimida.

[0077] Esquema 4: Sequência de reação para os compostos de Subfórmula (IC)



[0078] Os compostos de Subfórmula (IC) foram preparados usando a rota representada no Esquema 4. O análogo de ácido C-6 carboxílico (composto no. 9; preparado como mostrado no Esquema 3) foi convertido na correspondente amida de Weinreb (composto no. 45) usando N,O-dimetil-hidroxilamina e anidrido de ácido propano fosfônico (T3P). A adição de reagentes de Grignard à amida de Weinreb produziu cetonas que foram subsequentemente reduzidas por boridreto

de sódio para gerar compostos com álcoois secundários em C-6.

[0079] Os compostos de Fórmula (I) são acessíveis via as rotas acima. Os materiais de partida, incluindo os compostos de Fórmula (II), são geralmente conhecidos pelos versados na técnica, ou eles podem ser facilmente preparados por métodos conhecidos. Consequentemente, qualquer composto de Fórmula (II) pode ser purificado, fornecido como produto intermediário e usado como material de partida para a preparação de compostos de Fórmula (I).

[0080] Os compostos de Fórmula (I) podem ser modificados, tipo hidrogenados ou metal-reduzidos, para remover o cloro, ou colocados em uma reação de substituição, e/ou transformados com um ácido ou uma base em um sal, preferencialmente com um ácido forte. Numerosas publicações e métodos são disponíveis e úteis para um versado na técnica em relação à química orgânica, estratégias químicas e táticas, rotas sintéticas, proteção de intermediários, clivagem e procedimento de purificação, isolamento e caracterização. As modificações químicas gerais são conhecidas por um versado na técnica. A halogenação de arilas ou substituição de hidróxi por halogênios de ácidos, álcoois, fenóis, e suas estruturas tautoméricas podem ser preferencialmente executadas pelo uso de  $\text{POCl}_3$ , ou  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ . Em alguns casos, o cloreto de oxalila é também útil. As temperaturas podem variar de  $0^\circ\text{C}$  a refluxo dependendo da tarefa para halogenar uma estrutura piridona ou um ácido carboxílico ou um ácido sulfônico. O tempo também pode ser ajustado de minutos a várias horas ou até de um dia para o outro. Similarmente, a alquilação, formação de éter, formação de éster, formação de amida são conhecidas por um versado na técnica. A arilação com ácidos aril borônicos pode ser executada na presença de um catalisador Pd, ligando e base apropriado, preferencialmente um carbonato, fosfato, sal borato de sódio, potássio ou céσιο. As bases orgânicas, tipo  $\text{Et}_3\text{N}$ , DIPEA ou o DBU mais básico

podem também ser usadas. Os solventes podem variar muito, de tolueno, dioxano, THF, diglima, monoglima, álcoois, DMF, DMA, NMP, acetonitrilo, em alguns casos ainda água, e outros. Os catalisadores geralmente usados como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, ou precursores tipo Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub> de catalisadores PdO têm os avançados a mais complexos com ligantes mais eficientes. Em arilações C-C, ao invés de ácidos borônicos e ésteres, os sais aril-trifluoroborato de potássio (acoplamento de Suzuki-Miyaura), organo silanos (acoplamento de Hiyama), reagentes de Grignard (Kumada), compostos de organozinco (acoplamento de Negishi) e estannanos (acoplamento de Stille) podem ser úteis. Essa experiência pode ser transferida para N- e O-arilações. Numerosas publicações e métodos estão disponíveis e úteis para um versado na técnica em relação a N-arilação e até de anilinas deficientes de elétrons (Biscoe e outros, JACS 130: 6686 (2008)), e com aril cloretos e anilinas (Fors e outros, JACS 130: 13552 (2008)), bem como para O-arilação usando catalisadores Cu e catalisadores Pd.

[0081] Na etapa final dos processos acima, um sal dos compostos de acordo com as Fórmulas (I) a (II), preferencialmente a Fórmula (I), é opcionalmente fornecido. Os ditos compostos de acordo com a invenção podem ser usados em sua forma não sal final. Por outro lado, a presente invenção também abrange o uso desses compostos na forma de seus sais farmacologicamente aceitáveis, que podem ser derivados de vários ácidos e bases orgânicos e inorgânicos por procedimentos conhecidos na técnica. As formas de sal farmacologicamente aceitável dos compostos de acordo com a invenção são, pela maior parte, preparadas por métodos convencionais. Se o composto de acordo com a invenção contém um grupo carboxila, um de seus sais adequados pode ser formado pela reação do composto com uma base adequada para obter o sal com adição de base correspondente. Tais bases são, por exemplo, hidróxidos de metal alcalino, incluindo hidró-

xido de potássio, hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; hidróxidos de metal alcalinoterroso, tal como hidróxido de bário e hidróxido de cálcio; alcóxidos de metal alcalino, por exemplo, etóxido de potássio e propóxido de sódio; e várias bases orgânicas, tal como piperidina, dietanolamina e N-metilglutamina. Os sais alumínio dos compostos de acordo com a invenção são igualmente incluídos. No caso de certos compostos de acordo com a invenção, os sais com adição de ácido podem ser formados pelo tratamento desses compostos com ácidos orgânicos e inorgânicos farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, haletos de hidrogênio, tal como cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio ou iodeto de hidrogênio, outros ácidos minerais e seus sais correspondentes, tal como sulfato, nitrato ou fosfato e similares, e alquil- e monoarilsulfonatos, tal como etanossulfonato, toluenossulfonato e benzenossulfonato, e outros ácidos orgânicos e seus sais correspondentes, tal como acetato, trifluoroacetato, tartarato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato e similares. Conseqüentemente, os sais com adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de acordo com a invenção incluem os seguintes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bissulfato, bissulfito, brometo, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloreto, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogênio fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemissuccinato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hippurato, cloridrato, bromidrato, iodrato, 2-hidroxietano sulfonato, iodeto, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanossulfonato, metilbenzoato, mono-hidrogênio fosfato, 2-naftaleno sulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, mas esse não representa

uma restrição.

[0082] Com relação ao determinado acima, pode-se ver que as expressões "sal farmacologicamente aceitável" e "sal fisiologicamente aceitável", que são usadas aqui de forma intercambiável, na presente conexão significam um ingrediente ativo que compreende um composto de acordo com a invenção na forma de um de seus sais, em particular, se essa forma de sal confere propriedades farmacocinéticas aprimoradas no ingrediente ativo comparado com a forma livre do ingrediente ativo ou qualquer outra forma de sal do ingrediente ativo usado anteriormente. A forma de sal farmacologicamente aceitável do ingrediente ativo pode também fornecer esse ingrediente ativo pela primeira vez com uma propriedade farmacocinética desejada que ele não tinha anteriormente e pode ainda ter uma influência positiva na farmacodinâmica desse ingrediente ativo com relação a sua eficácia terapêutica no corpo.

[0083] O objetivo da presente invenção é também o uso de compostos de acordo com a Fórmula (I) e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis desses para inibir a glicosidase. O termo "inibição" denota qualquer redução na atividade de glicosidase, que é baseada na ação dos compostos da invenção específicos capazes de interagir com a glicosidase alvo de tal maneira que torna o reconhecimento, ligação e bloqueio possíveis. Os compostos são caracterizados por tal afinidade apreciável a ao menos um glicosídeo hidrolase que assegura uma ligação confiável e preferencialmente um bloqueio completo de atividade de glicosidase. Mais preferencialmente, as substâncias são mono-específicas de modo a garantir um reconhecimento exclusivo e direcionado com o único alvo de glicosidase escolhido. No contexto da presente invenção, o termo "reconhecimento" – sem estar limitado a esse – se refere a qualquer tipo de interação entre os compostos específicos e o alvo, particularmente ligação ou associação covalente ou não

covalente, tal como uma ligação covalente, interações hidrofóbicas/hidrofílicas, forças de van der Waals, pares de íons, ligações hidrogênio, interações ligante-receptor, e similares. Tal associação pode também abranger a presença de outras moléculas tal como peptídeos, proteínas ou sequências de nucleotídeo. A presente interação receptor/ligante é preferencialmente caracterizada por alta afinidade, alta seletividade e reatividade cruzada mínima ou até ausente a outras moléculas alvo para excluir impactos perigosos e não saudáveis ao sujeito tratado.

[0084] Em uma modalidade preferencial da presente invenção, a glicosidase compreende glicosídeo hidrolases, mais preferencialmente a família 84 de glicosídeo hidrolases, mais preferencialmente O-glicoproteína-2-acetamido-2-deoxi- $\beta$ -D-glicopiranosidase (OGA), altamente preferencialmente uma O-GlcNAcase de mamífero. É particularmente preferencial que os compostos de Fórmula (I) de acordo com a invenção se liguem seletivamente a uma O-GlcNAcase, por exemplo, inibindo assim seletivamente a clivagem de 2-acetamido-2-deóxi- $\beta$ -D-glicopiranosídeo (O-GlcNAc) enquanto eles não inibem substancialmente uma  $\beta$ -hexosaminidase lisossômica.

[0085] Os compostos de acordo com a invenção exibem preferencialmente uma atividade biológica vantajosa, que é facilmente demonstrada em ensaios de atividade enzimática, como descrito aqui, ou conhecido na técnica. Em tais ensaios in vitro, os compostos exigem preferencialmente e causam um efeito inibidor.  $IC_{50}$  é a concentração de um composto que produz 50% da inibição máxima para esse composto. O alvo de glicosidase é especialmente metade inibido pelos compostos descrito aqui se a concentração dos compostos é 1  $\mu$ M ou menos, preferencialmente 0,5  $\mu$ M ou menos, mais preferencialmente 0,2  $\mu$ M ou menos, mais preferencialmente menos de 0,1  $\mu$ M.

[0086] A atividade biológica vantajosa dos compostos de acordo

com a invenção pode também ser demonstrada em ensaios baseados em cultura celular, por exemplo, ensaios como descritos em WO 2008/025170, que é incorporado aqui por referência. Quando testando os compostos descritos aqui em um ensaio celular, um aumento em O-GlcNAcilação (devido à inibição de OGA) é medido. EC<sub>50</sub> é a concentração eficaz de um composto que produz 50% da máxima resposta possível para esse composto. Os compostos da invenção exigem valores EC<sub>50</sub> na faixa de 10 nM a 25 µM. É preferencial que os compostos da invenção tenham uma atividade, como expresso por um EC<sub>50</sub> padrão, de 1 µM ou menos, preferencialmente 0,5 µM ou menos, mais preferencialmente 0,2 µM ou menos, mais preferencialmente menos de 0,1 µM.

[0087] Um objetivo preferencial da presente invenção se refere a um método para inibir uma glicosidase, onde uma célula capaz de expressar, ou expressando, a glicosidase é contatada com ao menos um composto de Fórmula (I) de acordo com a invenção e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis sob condições tal que a glicosidase é inibida. O ensinamento anterior da presente especificação considerando os compostos de Fórmula (I), incluindo qualquer modalidade preferencial desses, é válido e aplicável sem restrições aos compostos de acordo com a Fórmula (I) e seus sais quando usados no método para inibir uma glicosidase.

[0088] Como discutido aqui, as rotas de sinalização de glicosidase são relevantes para várias doenças, preferencialmente doenças neurodegenerativas, diabetes, câncer e estresse. Conseqüentemente, os compostos de acordo com a invenção são úteis na profilaxia e/ou tratamento de doenças que são dependentes das ditas rotas de sinalização por interação com uma ou mais delas. A presente invenção então se refere a compostos de acordo com a invenção como inibidores das rotas de sinalização descritas aqui, preferencialmente da sinalização

mediada por OGA.

[0089] O método da invenção pode ser executado ou in vitro ou in vivo. A susceptibilidade de uma célula particular para tratamento com os compostos de acordo com a invenção pode ser particularmente determinada por testes in vitro, se no decorrer da pesquisa ou aplicação clínica. Tipicamente, uma cultura da célula é combinada com um composto de acordo com a invenção em várias concentrações por um período de tempo que é suficiente para permitir que os agentes ativos modulem a atividade de glicosidase, geralmente entre aproximadamente uma hora e uma semana. O tratamento in vitro pode ser executado usando células cultivadas a partir de qualquer amostra ou linhagem celular.

[0090] O hospedeiro ou paciente pode pertencer a qualquer espécie de mamífero, por exemplo, uma espécie de primata, particularmente humanos; roedores, incluindo camundongos, ratos e hamsters; coelhos; cavalos, vacas, cachorros, gatos, etc. Os modelos animais são de interesse para investigações experimentais, fornecendo um modelo para o tratamento de doença humana.

[0091] Para identificação de uma rota de transdução de sinal e para a detecção de interações entre várias rotas de transdução de sinal, vários cientistas desenvolveram modelos adequados ou sistemas de modelos, por exemplo, modelos de cultura celular e modelos de animais transgênicos. Para a determinação de certos estágios na cascata de transdução de sinal, os compostos interagindo podem ser utilizados de modo a modular o sinal. Os compostos de acordo com a invenção podem também ser usados como reagentes para testar as rotas de transdução de sinal dependentes de OGA em animais e/ou em modelos de cultura celular ou nas doenças clínicas mencionadas neste pedido.

[0092] O uso de acordo com os parágrafos anteriores da especifici-

cação pode ser ou executado em modelos in vitro ou in vivo. A inibição pode ser monitorada pelas técnicas descritas no decorrer da presente especificação. O uso in vitro é preferencialmente aplicado a amostras de humanos que sofrem de doenças neurodegenerativas, diabetes, câncer e estresse. O teste de vários compostos específicos e/ou derivados desses torna a seleção desse ingrediente ativo possível que é melhor adequado para o tratamento do sujeito humano. A taxa de dose in vivo do derivado escolhido é vantajosamente pré-ajustada à susceptibilidade da glicosidase e/ou gravidade da doença do respectivo sujeito com relação aos dados in vitro. Então, a eficácia terapêutica é consideravelmente melhorada. Ademais, o subsequente ensinamento da presente especificação com relação ao uso dos compostos de acordo com a Fórmula (I) e seus derivados para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou monitoramento profilático ou terapêutico é considerado como válido e aplicável sem restrições ao uso do composto para a inibição da atividade de glicosidase, preferencialmente atividade de OGA, se conveniente.

[0093] A invenção se refere ainda a um medicamento compreendendo ao menos um composto de acordo com a invenção e/ou derivados farmacêuticamente utilizados, sais, solvatos, e estereoisômeros desses, incluindo misturas desses em todas as relações. Preferencialmente, a invenção se refere a um medicamento compreendendo ao menos um composto de acordo com a invenção e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis.

[0094] Um "medicamento" na interpretação da invenção é qualquer agente no campo da medicina, que compreende um ou mais compostos de Fórmula (I) ou preparações desses (por exemplo, uma composição farmacêutica ou formulação farmacêutica) e pode ser usado em profilaxia, terapia, acompanhamento ou reabilitação de pacientes que sofrem de doenças, que são associados com a atividade

de OGA, de tal forma que uma modificação patogênica de sua condição total ou da condição de regiões particulares do organismo poderia se estabelecer ao menos temporariamente.

[0095] Consequentemente, a invenção também se refere a uma composição farmacêutica compreendendo como ingrediente ativo uma quantidade eficaz de ao menos um composto de Fórmula (I) de acordo com a invenção e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis junto com adjuvantes e/ou excipientes farmacêuticamente toleráveis.

[0096] Na interpretação da invenção, um "adjuvante" denota cada substância que possibilita, intensifica ou modifica uma resposta específica contra o ingrediente ativo da invenção, se administrado simultânea, contemporânea ou sequencialmente. Os adjuvantes conhecidos para soluções de injeção são, por exemplo, composições de alumínio, tal como hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio, saponinas, tal como QS21, muramildipeptídeo ou muramiltripeptídeo, proteínas, tal como gama-interferon ou TNF, M59, esqualeno ou polióis.

[0097] Ademais, o ingrediente ativo pode ser administrado sozinho ou em combinação com outros tratamentos. Um efeito sinérgico pode ser alcançado usando mais de um composto na composição farmacêutica, isto é, o composto de Fórmula (I) é combinado com ao menos outro agente como ingrediente ativo, que é ou outro composto de Fórmula (I) ou um composto de diferente arcabouço estrutural. Os ingredientes ativos podem ser usados ou simultânea ou sequencialmente. Os presentes compostos são adequados para combinação com os agentes conhecidos pelos versados na técnica (por exemplo, WO 2008/025170, que é incorporado aqui por referência) e são úteis com os compostos da presente invenção.

[0098] A invenção também se refere a um conjunto (kit) consistindo em pacotes separados de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção e/ou sais farmacêuticamente aceitáveis,

derivados, solvatos, e estereoisômeros desses, incluindo misturas desses em todas as relações, e uma quantidade eficaz de um ingrediente ativo de medicamento adicional. O conjunto compreende recipientes adequados, tal como caixas, garrafas individuais, sacolas ou ampolas. O conjunto pode, por exemplo, compreender ampolas separadas, cada uma contendo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção e/ou sais farmacologicamente aceitáveis, derivados, solvatos, e estereoisômeros desses, incluindo misturas desses em todas as relações, e uma quantidade eficaz de um ingrediente ativo de medicamento adicional na forma dissolvida ou liofilizada.

[0099] As formulações farmacêuticas podem ser adaptadas para a administração via qualquer método adequado desejado, por exemplo, por métodos orais (incluindo bucal ou sublingual), retal, nasal, tópico (incluindo bucal, sublingual, ou transdérmico), vaginal ou parenteral (incluindo subcutâneo, intramuscular, intravenoso, ou intradérmico). Tais formulações podem ser preparadas usando todos os processos conhecidos na técnica farmacêutica, por exemplo, combinando-se o ingrediente ativo com o excipiente(s) ou adjuvante(s).

[00100] A composição farmacêutica da invenção é produzida de uma forma conhecida usando veículos sólidos ou líquidos comuns, diluentes e/ou aditivos e adjuvantes usuais para engenharia farmacêutica e com uma dosagem apropriada. A quantidade de material excipiente que é combinada com o ingrediente ativo para produzir uma única forma de dosagem varia dependendo do hospedeiro tratado e do modo particular de administração. Os excipientes adequados incluem substâncias orgânicas ou inorgânicas que são adequadas para as diferentes rotas de administração, tal como aplicação enteral (por exemplo, oral), parenteral, ou tópica, e que não reagem com os compostos de Fórmula (I) ou seus sais. Exemplos de excipientes adequados são água, óleos vegetais, benzil álcoois, alquileno glicóis, polietileno gli-

cóis, glicerol triacetato, gelatina, carboidratos, por exemplo, lactose ou amido, estearato de magnésio, talco e vaselina.

[00101] As formulações farmacêuticas adaptadas para administração oral podem ser administradas como unidades separadas, tal como, por exemplo, cápsulas ou comprimidos; pós ou grânulos; soluções ou suspensões em líquidos aquosos ou não aquosos; espumas comestíveis ou alimentos espumígenos; ou emulsões líquidas de óleo em água ou emulsões líquidas de água em óleo.

[00102] As formulações farmacêuticas adaptadas para administração parenteral incluem soluções de injeção estéril aquosas e não aquosas compreendendo antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos, por meio dos quais a formulação se torna isotônica com o sangue do indivíduo a ser tratado; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas, que podem compreender meios de suspensão e espessantes. As formulações podem ser administradas em recipientes de única dose ou múltiplas doses, por exemplo, ampolas vedadas e frascos, e armazenadas no estado seco por congelamento (liofilizado), de modo que somente a adição do líquido carreador estéril, por exemplo, água para propósitos de injeção, imediatamente antes do uso é necessária. As soluções de injeção e suspensões preparadas de acordo com a receita podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e comprimidos.

[00103] Diz-se que, em adição aos constituinte particularmente mencionados acima, as formulações podem também compreender outros agentes usuais na técnica com relação ao tipo particular de formulação; assim, por exemplo, as formulações que são adequadas para a administração oral podem compreender sabores.

[00104] Em uma modalidade preferencial da presente invenção, a composição farmacêutica é adaptada para administração oral. As preparações podem ser esterilizadas e/ou podem compreender auxiliares,

tal como proteínas carreadoras (por exemplo, albumina de soro), lubrificantes, conservantes, estabilizantes, cargas, agentes quelantes, antioxidantes, solventes, agentes de ligação, agentes de suspensão, agentes umectantes, emulsificantes, sais (para influenciar a pressão osmótica), substâncias tampão, corantes, flavorizantes e uma ou mais substância ativas adicionais, por exemplo, uma ou mais vitaminas. Aditivos são bem conhecidos na técnica, e eles são usados em uma variedade de formulações.

[00105] Consequentemente, a invenção também se refere a uma composição farmacêutica compreendendo como ingrediente ativo uma quantidade eficaz de ao menos um composto de Fórmula (I) de acordo com a invenção e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis junto com adjuvantes farmacêuticamente toleráveis para administração oral, opcionalmente em combinação com ao menos outro ingrediente farmacêutico ativo. O ensinamento anterior da presente especificação considerando a rota de administração e produto de combinação, respectivamente, é válido e aplicável sem restrições à combinação de ambas as características, se conveniente.

[00106] Os termos "quantidade eficaz" ou "dose eficaz" ou "dose" são usados de forma intercambiável aqui e denotam uma quantidade do composto farmacêutico apresentando um efeito profilático ou terapeuticamente relevante em uma doença ou condição patológica, isto é, que causa em um tecido, sistema, animal ou humano uma resposta biológica ou médica que é buscada ou desejada, por exemplo, por um pesquisador ou médico. Um "efeito profilático" reduz a probabilidade de desenvolver uma doença ou até impede o início de uma doença. Um "efeito terapeuticamente relevante" alivia em algum grau um ou mais sintomas de uma doença ou retorna à normalidade ou parcial ou completamente um ou mais parâmetros bioquímicos ou fisiológicos associados com ou causativos da doença ou condição patológica. Em

adição, a expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" denota uma quantidade que, comparada a um sujeito correspondente que não recebeu essa quantidade, tem a seguinte consequência: tratamento melhorado, cicatrização, prevenção ou eliminação de uma doença, síndrome, condição, reclamação, distúrbio ou efeitos colaterais ou também a redução no avanço de uma doença, reclamação ou distúrbio. A expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" também abrange as quantidades que são eficazes para aumentar a função fisiológica normal.

[00107] A respectiva dose ou faixa de dosagem para administrar a composição farmacêutica de acordo com a invenção é suficientemente alta de modo a alcançar o efeito profilático ou terapêutico desejado de reduzir os sintomas das doenças mencionadas anteriormente. Entende-se que o nível de dose específica, frequência e período de administração a qualquer humano particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, peso corporal, estado geral de saúde, sexo, dieta, tempo e via de administração, taxa de excreção, combinação de fármaco e a gravidade da doença particular a qual a terapia específica é aplicada. Usando meios e métodos bem conhecidos, a dose exata pode ser determinada por um versado na técnica como uma questão de experimentação de rotina. O ensinamento anterior da presente especificação é válido e aplicável sem restrições à composição farmacêutica compreendendo os compostos de Fórmula (I), se conveniente.

[00108] As formulações farmacêuticas podem ser administradas na forma de unidades de dosagem que compreendem uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por unidade de dosagem. A concentração do ingrediente profilático ou terapeuticamente ativo na formulação pode variar de aproximadamente 0,1 a 100% em peso. Preferencialmente, o composto de Fórmula (I) ou seus sais farmacêutica-

mente aceitáveis são administrados em doses de aproximadamente 0,5 a 1000 mg, mais preferencialmente entre 1 e 700 mg, mais preferencialmente 5 e 100 mg por unidade de dosagem. Geralmente, tal faixa de dosagem é apropriada para incorporação diária total. Em outros termos, a dose diária está preferencialmente entre aproximadamente 0,02 e 100 mg/kg de peso corporal. A dose específica para cada paciente depende, entretanto, de uma ampla variedade de fatores como já descrito na presente especificação (por exemplo, dependendo da condição tratada, do método de administração e da idade, peso e condição do paciente). As formulações unitárias de dosagem preferenciais são aquelas que compreendem uma dose diária ou doses particionadas, como indicado acima, ou uma fração correspondente de um ingrediente ativo. Ademais, as formulações farmacêuticas desse tipo podem ser preparadas usando um processo que é geralmente conhecido na técnica farmacêutica.

[00109] Embora uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção tenha que ser determinada pelo médico ou veterinário considerando um número de fatores (por exemplo, a idade e peso do animal, a condição precisa que exige tratamento, gravidade da condição, a natureza da formulação e o método de administração), uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção para o tratamento de doenças neurodegenerativas, por exemplo, doença de Alzheimer, está geralmente na faixa de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal do indivíduo (mamífero) por dia e particularmente tipicamente na faixa de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por dia. Assim, a quantidade real por dia para um mamífero adulto pesando 70 kg está geralmente entre 70 e 700 mg, onde essa quantidade pode ser administrada como uma única dose por dia ou geralmente em uma série de doses particionadas (tal como, por exemplo, duas, três, quatro, cinco ou seis) por dia, de modo que a dose diária total é a

mesma. Uma quantidade eficaz de um sal ou solvato ou de um derivado fisiologicamente funcional desse pode ser determinada como a fração da quantidade eficaz do composto de acordo com a invenção. Pode-se assumir que doses similares são adequadas para o tratamento de outras condições mencionadas acima.

[00110] A composição farmacêutica da invenção pode ser empregada como medicamento na medicina humana e veterinária. De acordo com a invenção, os compostos de Fórmula (I) e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis são adequados para o tratamento e/ou monitoramento profilático ou terapêutico de doenças que são causadas, mediadas e/ou propagadas por atividade de OGA. É particularmente preferencial que as doenças sejam doenças neurodegenerativas, diabetes, câncer e estresse, mais preferencialmente doenças neurodegenerativas, mais preferencialmente tauopatias, altamente preferencialmente doença de Alzheimer. Dever-se-ia entender que o hospedeiro do composto está incluído no presente escopo de proteção de acordo com a presente invenção.

[00111] A doença ou condição neurodegenerativa é mais preferencialmente selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica (ALS), esclerose lateral amiotrófica com disfunção cognitiva (ALSci), doença por grãos argirofílicos, doença de Bluit, degeneração corticobasal (CBP), demência pugilística, emaranhados de neurofibrilas difusas com calcificação, síndrome de Down, demência da família britânica, demência da família dinamarquesa, demência frontotemporal com parkinsonismo ligado ao cromossomo 17 (FTDP-17), doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker, parkinsonismo com demência de Guadeloupe, doença de Hallevorden-Spatz (neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro tipo 1), atrofia de múltiplos sistemas, distrofia miotônica, doença de Niemann-Pick (tipo C), degeneração Pallido-ponto-nigral, complexo Parkinsonismo-

demência de Guam, doença de Pick (PiD), parkinsonismo pós-encefálico (PEP), doenças de Prion (incluindo doença de Creutzfeldt-Jakob (GJD), doença de Creutzfeldt-Jakob variante (vCJD), Insônia familiar fatal, kuru, gliose supercortical progressiva, paralisia supranuclear progressiva (PSP), síndrome de Richardson, panencefalite esclerosante subaguda, demência com emaranhados, doença de Huntington e doença de Parkinson. Mais preferencial é a doença de Alzheimer.

[00112] A invenção também se refere ao uso de compostos de acordo com a Fórmula (I) e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis para o tratamento profilático ou terapêutico e/ou monitoramento de doenças que são causadas, mediadas e/ou propagadas por atividade de OGA. Ademais, a invenção se refere ao uso de compostos de acordo com a Fórmula (I) e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou monitoramento profilático ou terapêutico de doenças que são causadas, mediadas e/ou propagadas por atividade de OGA. Os compostos de Fórmula (I) e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis podem ser ainda empregados como intermediário para a preparação de ingredientes ativos de medicamento adicionais. O medicamento é preferencialmente preparado de uma maneira não química, por exemplo, combinando-se o ingrediente ativo com ao menos um veículo ou excipiente sólido, fluido e/ou semifluido, e opcionalmente em conjunto com uma única substância ativa ou mais outras substâncias ativas em uma forma de dosagem apropriada.

[00113] Outro objetivo da presente invenção são compostos de Fórmula (I) de acordo com a invenção e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis para uso no tratamento e/ou monitoramento profilático ou terapêutico de doenças que são causadas, mediadas e/ou propagadas por atividade de OGA. Outro objetivo preferencial da invenção consi-

dera compostos de Fórmula (I) de acordo com a invenção e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis para uso no tratamento e/ou monitoramento profilático ou terapêutico de doenças neurodegenerativas, diabetes, câncer e estresse. O ensinamento anterior da presente especificação com relação aos compostos de Fórmula (I), incluindo qualquer modalidade preferencial desses, é válido e aplicável sem restrições aos compostos de Fórmula (I) e seus sais para uso no tratamento e/ou monitoramento profilático ou terapêutico de doenças neurodegenerativas, diabetes, câncer, e estresse.

[00114] Os compostos de Fórmula (I) de acordo com a invenção podem ser administrados antes ou após o início da doença uma vez ou várias vezes agindo como terapia. Os compostos mencionados anteriormente e produtos médicos do uso inventivo são particularmente usados para o tratamento terapêutico. Um efeito terapeuticamente relevante alivia em algum grau um ou mais sintomas de um distúrbio, ou retorna à normalidade, ou parcial ou completamente, um ou mais parâmetros fisiológicos ou bioquímicos associados com uma doença ou condição patológica ou causativos da mesma. O monitoramento é considerado como um tipo de tratamento já que os compostos são administrados em intervalos distintos, por exemplo, de modo a amplificar a resposta e erradicar os patógenos e/ou sintomas da doença completamente. Compostos idênticos ou diferentes podem ser aplicados. O medicamento pode também ser usado para reduzir a probabilidade de desenvolver um distúrbio ou até impedir a iniciação de distúrbios associados com a atividade de OGA antecipadamente ou para tratar o surgimento e continuação de sintomas. Os distúrbios considerados pela invenção são preferencialmente doenças neurodegenerativas, diabetes, câncer e estresse.

[00115] Na interpretação da invenção, o tratamento profilático é oportuno se o sujeito possuir quaisquer pré-condições para as condi-

ções fisiológicas ou patológicas mencionadas acima, tal como disposição familiar, um defeito genético, ou uma doença previamente passada.

[00116] É outro objetivo da invenção fornecer um método para tratar doenças que são causadas, mediadas e/ou propagadas por atividade de OGA, onde uma quantidade eficaz de ao menos um composto de Fórmula (I) de acordo com a invenção e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis são administrados a um mamífero em necessidade de tal tratamento. É outro objetivo preferencial da invenção fornecer um método para tratar doenças neurodegenerativas, diabetes, câncer e estresse, preferencialmente uma tauopatia, onde uma quantidade eficaz de ao menos um composto de Fórmula (I) de acordo com a invenção e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis são administrados a um mamífero em necessidade de tal tratamento. O tratamento preferencial é uma administração oral. O ensinamento anterior da invenção e suas modalidades são válidos e aplicáveis sem restrições aos métodos de tratamento, se conveniente.

[00117] No escopo da presente invenção, os compostos de Fórmula (I) são fornecidos pela primeira vez. Os compostos de baixo peso molecular da invenção são inibidores de glicosidase fortes e seletivos com permeabilidade passiva melhorada favorecida pelas porções mais lipofílicas na posição C-6. A O-GlcNAcilação de proteínas nucleares e citoplásmicas é uma das modificações pós-traducionais mais comuns em animais e plantas. A ciclagem O-GlcNAc modula um número de processos celulares, e amontoam-se as evidências de que a desregulação de O-GlcNAcilação desempenha uma função na etiologia de várias doenças, incluindo doença de Alzheimer. A O-GlcNAc transferase (OGT) e O-GlcNAcase (OGA) são as duas enzimas que regulam a ciclagem de O-GlcNAc. Os dados emergentes sugerem que os inibidores que bloqueiam OGA podem ajudar a manter os níveis de O-

GlcNAc saudáveis em pacientes com doença de Alzheimer e assim inibir a formação de emaranhados de neurofibrilas. Portanto, a presente invenção compreende o uso de compostos de Fórmula (I) na regulação, modulação e/ou inibição da cascata de sinal de glicosidase, que pode ser vantajosamente aplicada como ferramenta de pesquisa, para diagnóstico e/ou no tratamento de quaisquer distúrbios que sejam responsivos à sinalização e inibição de OGA.

[00118] Os inibidores de baixo peso molecular podem ser aplicados ou sozinhos e/ou em combinação com medições físicas para diagnóstico de eficácia de tratamento. Os medicamentos e as composições farmacêuticas contendo os ditos compostos e o uso dos ditos compostos para tratar condições mediadas por glicosidase é uma nova abordagem promissora para um amplo espectro de terapias causando uma melhora direta e imediata no estado de saúde, se em homens ou em animais. O impacto é de especial benefício para combater eficazmente a doença de Alzheimer, ou sozinha ou em combinação com outros tratamentos neurodegenerativos.

[00119] Devido à atividade inibidora surpreendentemente apreciável em OGA, junto com a permeabilidade passiva, os compostos da invenção podem ser vantajosamente administrados em doses menores comparado com outros inibidores menos potentes ou seletivos da técnica anterior, enquanto ainda alcançando efeitos biológicos desejados equivalentes ou até superiores. Em adição, tal redução de dose leva vantajosamente a menos efeitos colaterais ou até nenhum.

[00120] Os compostos de Fórmula (I), seus sais, tautômeros, formas enantioméricas, diastereômeros, racematos, derivados, profármacos e/ou metabólitos são caracterizados por uma alta especificidade e estabilidade, baixos custos de fabricação e manuseio conveniente. Essas características formam a base para uma ação reproduzível, onde a ausência de reatividade cruzada é incluída, e para uma interação con-

fiável e segura com a estrutura alvo.

[00121] Todas as referências citadas aqui são incorporadas por referência na descrição da invenção.

[00122] Entende-se que esta invenção não está limitada aos compostos particulares, composições farmacêuticas, usos e métodos descritos aqui, à medida que tal assunto pode, certamente, variar. Entende-se também que a terminologia usada aqui é para o propósito de descrever modalidades particulares somente e não é destinada a limitar o escopo da presente invenção, que é somente definida pelas reivindicações em anexo. Como usadas aqui, incluindo as reivindicações em anexo, as formas singulares das palavras "um", "uma" e "o", "a" incluem seus correspondentes referentes plurais, a menos que o contexto dite claramente de outra forma. Assim, por exemplo, referência a "um composto" inclui um único composto ou vários compostos diferentes, e referência a "um método" inclui referência a etapas e métodos equivalentes conhecidos por uma pessoa versada na técnica, e assim por diante. A menos que de outra forma definido, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm o mesmo significado geralmente entendido por uma pessoa versada na técnica à qual esta invenção pertence.

[00123] As técnicas que são essenciais de acordo com a invenção são descritas em detalhes na especificação. Outras técnicas que não são descritas em detalhes correspondem a métodos padrão conhecidos que são bem conhecidos pelos versados na técnica, ou as técnicas são descritas em mais detalhes nas referências citadas, pedidos de patentes ou literatura padrão. Embora os métodos e materiais similares ou equivalentes aos descritos aqui possam ser usados na prática ou teste da presente invenção, exemplos adequados são descritos abaixo. Os seguintes exemplos são fornecidos a título de ilustração e não por meio de limitação. Dentro dos exemplos, reagentes padrão e

tampões que são isentos de atividades contaminantes (se prático) são usados. Os exemplos são particularmente para serem interpretados de modo que não estejam limitados às combinações explicitamente demonstradas de características, mas as características exemplificadas podem ser combinadas de forma irrestrita novamente se o problema técnico da invenção for resolvido. Similarmente, as características de qualquer reivindicação podem ser combinadas com as características de uma ou mais outras reivindicações.

[00124] Nos seguintes exemplos, "purificação convencional" significa: água foi adicionada se necessário, o pH foi ajustado, se necessário, para um valor entre 2 e 10, dependendo da constituição do produto final, a mistura foi extraída com acetato de etila ou diclorometano, as fases foram separadas, a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada, e o produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica e/ou por cristalização. Os valores  $R_t$  foram determinados em gel de sílica. O eluente foi acetato de etila / metanol 9:1.

[00125] As análises LCMS e HPLC bem como  $^1\text{H}$  RMN foram executadas como segue:

Análise LCMS:

Método A: A – 0,1 % TFA em  $\text{H}_2\text{O}$ , B – 0,1 % TFA em ACN:

Fluxo – 0,8 mL/min.

Gradiente: 5 – 95 % B em 3,5 min; Comprimento de onda: 254 nm; Varredura de massas: 100 – 900 Da.

Coluna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ).

Método B: A - 10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  em  $\text{H}_2\text{O}$ , B - ACN ; Fluxo – 1,0 mL/min.

Coluna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5  $\mu\text{m}$ ).

Análise HPLC:

Método A: A – 0,1 % TFA em  $\text{H}_2\text{O}$ , B – 0,1 % TFA em ACN:

Fluxo – 2,0 mL/min.

Coluna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 µm).

Método B: A - 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> em H<sub>2</sub>O, B - ACN ; Fluxo – 1,0 mL/min.

Coluna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 µm).

TR: tempo de retenção.

[00126] <sup>1</sup>H RMN foi registrado em um espectrômetro Jeol 400 MHz ou Varian 500 MHz, usando sinal residual de solvente deuterado como referência interna. Deslocamentos químicos (δ) são relatados em ppm em relação ao sinal de solvente residual (δ = 2,49 ppm para <sup>1</sup>H RMN em DMSO-d<sub>6</sub>). Os dados <sup>1</sup>H RMN são relatados como segue: deslocamento químico (multiplicidade, constantes de acoplamento, e número de hidrogênios). A multiplicidade é abreviada como segue: s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), q (quarteto), m (multiplete), br (largo).

EXEMPLO 1: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-[(4-piridin-2-il-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto no. 7)

[00127] Em um frasco vedado de 5 mL equipado com uma barra de agitação, um septo foi adicionado (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(azidometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (40,00 mg; 0,15 mmol; 1,00 eq.), cobre não suportado por ACD (65,10 mg; 1,02 mmol; 7,00 eq.) e sulfato de cobre (2+) penta-hidratado (7,31 mg; 0,03 mmol; 0,20 eq.). O frasco foi evacuado e preenchido com N<sub>2</sub>. Esse procedimento foi repetido duas vezes antes de etanol (0,40 ml)/água (0,60 ml)/2-metilpropan-2-ol (1,00 ml) e 2-etinilpiridina (0,03 ml; 0,29 mmol; 2,0 eq.) ser adicionado à mistura. A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro antes de 3 mL de H<sub>2</sub>O serem adicionados à mistura e seca via liofilização. A mistura foi purificada com condição ácida C1 de Yamazen obtendo 14,4 mg (20,1%) do composto do título como um sólido branco (HPLC 99%, tempo de retenção = 1,73 min) uma vez liofilizado.

[00128]  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,60 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03(d,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 1H), 7,90 (ddd,  $J = 7,6, 7,6, 1,6\text{ Hz}$ , 1H), 7,35 (m, 1H), 6,21 (d,  $J = 1,6\text{ Hz}$ , 1H), 5,35 (bs, 1H), 5,27(bs, 1H), 4,76 (dd,  $J = 14,4, 2,4\text{ Hz}$ , 1H), 4,54 (dd,  $J = 14,4, 8,4\text{ Hz}$ , 1H), 4,01 (dd,  $J = 1,6, 1,6\text{ Hz}$ , 1H), 3,86 (dt,  $J = 4,8, 4,8\text{ Hz}$ , 1H), 3,75 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,14 (q,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 2H), 1,05 (t,  $J = 7,2\text{ Hz}$ , 3H);

[00129] MS (m/z): 377 [M+H] $^+$ .

EXEMPLO 2: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-[(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto no. 2)

[00130] O composto do título foi preparado com o método acima usando etinilbenzeno (0,01 ml; 0,11 mmol; 1,50 eq.). A mistura foi purificada com o Canal de Yamazen 2 (condição neutra) para obter 8,4 mg (31%) do composto do título como um sólido branco uma vez liofilizado.

[00131]  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,30 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,2\text{ Hz}$ , 2H), 7,48 (dd,  $J = 7,2, 7,2\text{ Hz}$ , 2H), 7,41 (dd,  $J = 7,6, 7,6\text{ Hz}$ , 1H), 6,21 (d,  $J = 6,0\text{ Hz}$ , 1H), 4,63 (dd,  $J = 14,8, 8,0\text{ Hz}$ , 1H), 4,17 (dd,  $J = 6,0, 6,0\text{ Hz}$ , 1H), 4,05 (dd,  $J = 4,8, 4,8\text{ Hz}$ , 1H), 3,92 (dd,  $J = 6,8, 6,8\text{ Hz}$ , 1H), 3,54 (dd,  $J = 9,6, 4,8\text{ Hz}$ , 1H), 3,20 (m, 2H), 1,09 (t,  $J = 8,8\text{Hz}$ , 3H);

[00132] MS (m/z): 376 [M+H] $^+$ .

EXEMPLO 3: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(4-benzil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto no. 14)

[00133] O composto do título foi preparado com o método acima usando prop-2-in-1-ilbenzeno (0,03 ml; 0,27 mmol; 2,00 eq.). A mistura foi purificada via Waters pré-HPLC (taxa de fluxo 40 mL/min, efluxo de produto desejado em H<sub>2</sub>O/ACN = 64/36) para obter 26,3 mg (39%) do composto do título como um sólido branco uma vez liofilizado.

[00134]  $^1\text{H}$  RMN (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  7,82 (s, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 5H), 6,47 (d, J

= 6,8 Hz, 1H), 4,63 (dd,  $J = 12,4, 4,4$  Hz, 1H), 4,20 (dd,  $J = 6,8, 6,8$  Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,47 (dd,  $J = 9,6, 6,8$  Hz, 1H), 3,37 (qd,  $J = 7,2, 2,4$  Hz, 2H), 1,21 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H);

[00135] MS (m/z): 390 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 4: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-[[4-(2-feniletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto no. 6)

[00136] O composto do título foi preparado com o método acima usando but-3-in-1-ilbenzeno (0,03 ml; 0,22 mmol; 1,50 eq.). A mistura foi purificada com o Canal de Yamazen 1 (condição neutra, 35 g de coluna C18 Interchim, taxa de fluxo 30 mL/min, o produto desejado apareceu em H<sub>2</sub>O/ACN = 60/40) para obter 35,3 (47%) do composto do título como um sólido branco uma vez liofilizado.

[00137] <sup>1</sup>H RMN (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  7,42 (s, 1H), 7,01 - 7,22 (m, 4H), 6,05 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,36 (dd,  $J = 12,4, 12,0$  Hz, 1H), 4,01 (dd,  $J = 4,8, 4,8$  Hz, 1H), 3,91 (dd,  $J = 4,0, 4,0$  Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,32 (dd,  $J = 6,8, 3,6$  Hz, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,00 (t,  $J = 5,6$  Hz, 3H);

[00138] MS (m/z): 404 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 5: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-[[4-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto no. 30)

[00139] O composto do título foi preparado com o método acima usando pent-4-in-1-ilbenzeno (120,2  $\mu$ l; 0,787 mmol; 4,00 eq.). A mistura foi purificada com Waters pré-HPLC (taxa de fluxo 60 mL/min, efluxo de produto desejado em H<sub>2</sub>O/ACN = 53/47) para obter 11,1 mg (11 %) do composto do título como um sólido branco uma vez liofilizado.

[00140] <sup>1</sup>H RMN (MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,73 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,10 - 7,20 (m, 3H), 6,50 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 4,80 (dd,  $J = 14,8, 7,2$  Hz, 1H), 4,61 (dd,  $J = 4,8, 4,8$  Hz, 1H), 4,19 (dd,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 3,99 (m, 1H),

3,94 (dd,  $J = 4,0, 4,0$  Hz, 1H), 3,41 (m, 3H), 2,70 (dd,  $J = 7,6, 7,6$  Hz, 2H), 2,64 (dd,  $J = 7,6, 7,6$  Hz, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,26 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H);

[00141] MS (m/z): 417 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 6: 1-[[[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (composto no. 10)

[00142] O composto do título foi preparado com o método acima usando propiolato de metila (0,03 ml; 0,35 mmol; 2,00 eq.). A mistura foi purificada com Waters pré-HPLC para obter 12,1 mg (15 %) do composto do título como um sólido branco uma vez liofilizado.

[00143] <sup>1</sup>H RMN (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  8,56 (s, 1H), 6,53 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,22 (dd,  $J = 6,8, 6,8$  Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,02 (dd,  $J = 6,8, 6,8$  Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,46 (dd,  $J = 9,2, 6,4$  Hz, 1H), 3,38 (m, 2H), 1,21 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H);

[00144] MS (m/z): 358 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 7: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-[[4-(metóximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto 11)

[00145] O composto do título foi preparado com o método acima usando 3-metóxi-prop-1-ino (0,03 ml; 0,35 mmol; 2,00 eq.). A mistura foi purificada com Waters pré-HPLC para obter 8,2 mg (10 %) do composto do título como um sólido branco uma vez liofilizado.

[00146] <sup>1</sup>H RMN (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  8,16 (bs, 1H), 6,49 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 4,55 (bs, 2H), 4,19 (dd,  $J = 6,8, 6,8$  Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,99 (dd,  $J = 6,8, 6,8$  Hz, 1H), 3,26 - 3,45 (m, 6H), 2,68 (s, 1H), 1,19 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H);

[00147] MS (m/z): 344 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 8: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-

pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto no. 57)

[00148] O composto do título foi preparado com o método acima usando 1-prop-2-in-1-il-1H-1,2,3-benzotriazol (100,66 µl; 0,66 mmol; 3,00 eq.). A mistura foi purificada com Waters pré-HPLC para obter 32,6 mg (27 %) do composto do título como uma espuma azul clara uma vez liofilizado.

[00149] <sup>1</sup>H RMN (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,81 - 8,08 (m, 3H), 7,47 (dd, *J* = 5,6, 5,6 Hz, 1H), 7,35 (bs, 1H), 6,41 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,55 (dd, *J* = 11,6, 5,6 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 5,2, 5,2 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 4,8, 4,8 Hz, 1H), 3,33 (m, 3H), 1,16 (dd, *J* = 6,0, 6,0 Hz, 1H);

[00150] MS (m/z): 431 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 9: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-[[4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto no. 58)

[00151] O composto do título foi preparado com o método acima usando (prop-2-in-1-iloxi)benzeno (112,81 µl; 0,88 mmol; 3,00 eq.). A mistura foi purificada com Waters pré-HPLC para obter 33,1mg (28 %) do composto do título como uma espuma branca uma vez liofilizado.

[00152] <sup>1</sup>H RMN (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,95 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 6,0, 6,0 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,86 (dd, *J* = 6,4, 6,4 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,59 (dd, *J* = 11,6, 6,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 5,2, 5,2 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 5,2, 5,2 Hz, 1H), 3,31 (m, 3H), 1,17 (t, *J* = 6,0Hz, 3H);

[00153] MS (m/z): 406 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 10: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(azidometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto no. 50)

[00154] O composto do título foi preparado com o método acima usando prop-2-in-1-ilcicloexano (127,16 µl; 0,88 mmol; 3,00 eq.). A

mistura foi purificada com Waters pré-HPLC (efluxo de produto em H<sub>2</sub>O/ACN = 53/47) para obter 45,2 mg (39,0 %) do composto do título como uma espuma branca uma vez liofilizado.

[00155] <sup>1</sup>H RMN (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,60 (s, 1H), 6,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 12,0, 2,0 Hz, 1H), 4,50 (dd, *J* = 11,6, 6,0 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 5,2, 5,2 Hz, 1H), 3,89 (ddd, *J* = 2,0, 5,6, 5,6 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 5,2, 5,2 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,44 - 1,63 (m, 7H), 1,05 - 1,22 (m, 5H), 0,88 (m, 2H);

[00156] MS (m/z): 396 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 11: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(clorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto no. 32)

[00157] Em um frasco vedado de 5 mL equipado com uma barra de agitação foi adicionado (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (30,00 mg; 0,12 mmol; 1,00 eq.) e 1-cloropirrolidino-2,5-diona (24,20 mg; 0,18 mmol; 1,50 eq.) em N,N-dimetilformamida (1,00 ml) seguida por trifenilfosfina (63,38 mg; 0,24 mmol; 2,00 eq.). Após a solução clara ser agitada a 50°C por 2 h, a cor se tornou vermelho vinho. A reação foi agitada de um dia para o outro antes de ser concentrada e dissolvida em 2 mL de MeOH. O canal 1 HPLC de Yamazen (condição ácida, 220 nm, 55 g de coluna Interchim, efluxo de produto em H<sub>2</sub>O/ACN=75/25) foi usado para isolar 5,4 mg (12 %) do composto do título como um sólido branco uma vez liofilizado.

[00158] <sup>1</sup>H RMN (D<sub>2</sub>O) δ 6,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,27 (dd, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,75 (dd, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,41 (m, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H);

[00159] MS (m/z): 267 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 12: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(bromometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto no. 5)

[00160] O composto do título foi preparado com o método acima usando 1-bromopirrolidino-2,5-diona (69,89 mg; 0,39 mmol; 1,50 eq.). A mistura foi purificada por C1 de Yamazen (condição ácida, 55 g de coluna C18 a partir de Interchim 30  $\mu$ m, taxa de fluxo 20 mL/min, efluxo de produto desejado em (H<sub>2</sub>O/ACN = 65/35) para isolar 23,3 mg (27 %) do composto do título como um sólido branco uma vez liofilizado.

[00161] <sup>1</sup>H RMN (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  6,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,38(m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H);

[00162] MS (m/z): 312 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 13: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carbaldeído (composto no. 47)

[00163] Em um frasco vedado a seco foi adicionado (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-N-metóxi-N-metil-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida (70,00 mg; 0,23 mmol; 1,00 eq.) em tolueno (1,00 ml) e tetraidrofurano (1,00 ml). A solução clara foi resfriada a -78°C antes de hidrido(diisobutil)alumínio (962,81  $\mu$ l; 1,00 M; 0,96 mmol; 4,20 eq.) ser adicionado lentamente. A solução obtida foi agitada a -78° C por 3 h antes da reação ser arrefecida pela adição de 1 mL de H<sub>2</sub>O a -78° C. A mistura obtida foi agitada nessa temperatura por 5 min antes de ser aquecida até temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o filtrado obtido foi seco por liofilização para obter o composto do título como sólido branco.

[00164] <sup>1</sup>H RMN (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  6,19 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,02 (dd, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 9,5, 5,0 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H);

[00165] MS (m/z): 247 [M+H]<sup>+</sup>; 265 [M+H+18]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 14: Ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-[etil(metil)amino]-6,7-dihidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxílico (composto no. 36)

[00166] Em um frasco vedado com "sure seal" de 5 mL foi adicionado ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxílico (53,00 mg; 0,20 mmol; 1,00 eq.) em N,N-dimetilformamida (2,00 ml) seguido por carbonato dipotássio (55,85 mg; 0,40 mmol; 2,00 eq.) e iodometano (29,69 µl; 0,40 mmol; 2,00 eq.). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro antes de ela ser concentrada, purificada por C1 de Yamazen (coluna de 40 g, 220 nm) e seca por liofilização para obter 7,3 mg (9,3%) de composto monometilado como um sólido branco e dois conjuntos de picos foram encontrados em RMN, relação = 3:1.

[00167] <sup>1</sup>H RMN (D<sub>2</sub>O) de maior pico δ 6,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 6,0 Hz, 1H), 4,223 (dd, J = 6,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 6,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 1,24 (t, J = 9,0 Hz, 3H);

[00168] MS (m/z): 277 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 16: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-[(terc-butóxicarbonil)(etil)amino]-6,7-dihidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxilato de metila (composto no. 103)

[00169] Em um frasco vedado com "sure seal" seco foi adicionado ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxílico (600,00 mg; 2,17 mmols; 1,00 eq.), di-terc-butil dicarbonato (568,69 mg; 2,61 mmols; 1,20 eq.) e tBuOH (4,00 ml). A solução clara foi agitada em temperatura ambiente de uma dia para o outro. A solução foi concentrada, diluída com DCM, purificada com 40 g de coluna HP Interchim (30 µm).

Somente um pico foi detectado, efluxo de EtOAc/Hex = 55:45, termina em EtOAc/Hex = 65:35. A solução coletada foi concentrada e liofilizada para obter 535,0 mg (66%) do composto do título como uma mistura de uma espuma branca parcialmente pegajosa e sólido branco.

[00170]  $^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$  6,01(d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,20(dd,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 4,79(dd,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,00(dd,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 3,91-3,97(m, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,54(s, 9H), 1,18(t,  $J = 7,0$  Hz, 3H);

[00171] MS (m/z): 377 [M+H] $^+$ .

EXEMPLO 17: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(azidometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto no. 1)

[00172] Em um frasco vedado de 2,5 mL equipado com uma barra de agitação foi adicionado (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (150,00 mg; 0,60 mmol; 1,00 eq.) em tetraidrofurano (2,00 ml) seguido por trifetilfosfina (316,90 mg; 1,21 mmol; 2,00 eq.), (Z)-(isopropóxiacetil)diazenocarboxilato de isopropila (0,25 ml; 1,21 mmol; 2,00 eq.). Azidofosfato de difenila (0,26 ml; 1,21 mmol; 2,00 eq.) foi então adicionado por gotejamento em 15 min. Durante a adição, a primeira solução calara verde amarelada se tornou lentamente turba e finalmente se tornou clara novamente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 48 h. A mistura foi purificada via o canal 2 de Yamazen e liofilizada para fornecer 134,6 mg (81 %) do composto do título como um sólido branco.

[00173]  $^1\text{H}$  RMN (D $_2$ O)  $\delta$  6,27 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 4,18 (dd,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 4,02 (dd,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,56 - 3,64 (m, 2H), 3,49 (dd,  $J = 13,6, 6,8$  Hz, 1H), 3,21 (m, 2H), 1,11 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H);

[00174] MS (m/z): 289 [M+H] $^+$ .

EXEMPLO 18: (2E)-N-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-di-hidróxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]but-2-enamida (composto no. 19)

[00175] A um frasco de reação de 10 mL foi adicionado (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(acetilóxi)metil]-2-[(2E)-but-2-enoilamino]-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diil diacetato (40,00 mg; 0,10 mmol; 1,00 eq.) em metanol (2,00 ml) seguido por metanolato de sódio (0,00 ml; 0,01mmol; 0,10 eq.). A solução clara obtida foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. LCMS mostrou um forte pico de SM mais o produto desejado e subproduto ( $m/z = 331$ ). Após 5 h, LMCS somente mostrou o pico do produto. A solução foi diluída com 10 mL de MeOH antes de ela ser transferida para um frasco de fundo redondo de 50 mL. Meia colher de resina (Dowex 50WX8) foi adicionada. A mistura foi delicadamente agitada por 10 segundos antes de ser filtrada. 30 mL de MeOH foram usados para enxaguar a torta. A solução obtida foi concentrada e liofilizada para obter 90,6% do composto do título como um sólido branco.

[00176]  $^1\text{H}$  RMN (MeOH)  $\delta$  6,22 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,69 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 4,15 (dd,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,06 (dd,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 3,80 - 3,82 (m, 1H), 3,70 (dd,  $J = 12,4, 6,0$  Hz, 1H), 3,58 (m, 2H), 1,93 (s, 3H);

[00177] MS ( $m/z$ ): 274  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

EXEMPLO 19: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(aminometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto no. 61)

[00178] A (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(azidometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (40,00 mg; 0,15 mmol; 1,00 eq.) em metanol (1,00 ml) foi adicionado ácido acético (10,00  $\mu\text{l}$ ). A mistura foi passada através do cartucho de instrumento H-cube (20 %  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ), cheio de  $\text{H}_2$ , a  $40^\circ\text{C}$ , continuamente por 1 h. A mistura foi concentrada. O material desejado foi isolado por cromatografia de coluna à média pressão (coluna KPNH, 0 a 80 % MeOH/DCM) para obter (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(aminometil)-2-

(etilamino)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol, (10,9 mg, 30%) como um sólido branco (uma vez liofilizado).

[00179]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,29 (d,  $J = 6,4$ , 1H), 4,06 (t,  $J = 6,1$ , 1H), 3,93 (t,  $J = 5,4$ , 1H), 3,55 (ddd,  $J = 9,2$ , 7,9, 3,0, 1H), 3,39 (dd,  $J = 9,2$ , 5,1, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 2,97 (dd,  $J = 13,4$ , 3,0, 1H), 2,73 (dd,  $J = 13,5$ , 7,6, 1H), 1,17 (t,  $J = 7,2$ , 3H);

[00180] MS (m/z): 247; 248  $[\text{M}+\text{H}]^+$

EXEMPLO 20: [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]metil carbonato de terc-butila (composto no. 3)

[00181] A (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (50,00 mg; 0,20 mmol; 1,00 eq.) em THF (2,00 ml) e DMF (0,05 ml) sob nitrogênio foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (52,74 mg; 0,24 mmol; 1,20 eq.), 4-(dimetilamino)piridina (4,92 mg; 0,04 mmol; 0,20 eq.) e trietilamina (0,03 ml; 0,24 mmol; 1,20 eq.). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 24 h. Outro 1 eq. de  $\text{Boc}_2\text{O}$  e 0,2 eq. de DMAP foram adicionados e a reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro (tempo de agitação total de 40 h). O material desejado foi isolado por cromatografia de coluna à média pressão (coluna KPNH, 0 a 20% MeOH/EtOAc) para obter [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]metil carbonato de terc-butila (5,30 mg, 8%) como um sólido branco (uma vez liofilizado).

[00182]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,23 (d,  $J = 6,3$ , 1H), 4,28 (dd,  $J = 11,7$ , 2,3, 1H), 4,16 (dd,  $J = 11,8$ , 6,5, 1H), 4,06 (t,  $J = 6,1$ , 1H), 3,93 (t,  $J = 5,5$ , 1H), 3,75 (t,  $J = 7,0$ , 1H), 3,48 (dd,  $J = 9,5$ , 5,2, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,16 (t,  $J = 7,2$ , 3H);

[00183] MS (m/z): 348; 349  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

EXEMPLO 21: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(fluorometil)-

5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto no. 4) [00184] A (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (100,00 mg; 0,40 mmol; 1,00 eq.) em DCM (3,00 ml) foi adicionado trifluoreto de (dietilamino)enxofre (0,08 ml; 0,60 mmol; 1,50 eq.). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. O material desejado foi isolado por cromatografia de coluna à média pressão (coluna KPNH, 0 a 15 % MeOH/EtOAc 15CV). O produto obtido, que ainda não estava perfeitamente puro, foi repurificado por cromatografia de coluna à média pressão (coluna KPNH, 0 a 15% MeOH/EtOAc 15CV) novamente para obter (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (6,03 mg, 6%) como um sólido brando (uma vez liofilizado).

[00185]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,26 (d,  $J = 6,4$ , 1H), 4,59 (d,  $J = 3,5$ , 1H), 4,49 (d,  $J = 3,5$ , 1H), 4,06 (dd,  $J = 11,2$ , 5,2, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 3,78 – 3,67 (m, 1H), 3,51 (ddd,  $J = 15,0$ , 9,3, 5,8, 1H), 3,29 – 3,16 (m, 2H), 1,20 – 1,12 (m, 3H);

[00186] MS (m/z): 250; 251 [M+H] $^+$ .

EXEMPLO 22: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(benzilóxi)metil]-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto no. 8)

[00187] A (3aR,4aR,8aS,9R,9aR)-2-(etilamino)-7-fenil-3a,4a,5,8a,9,9a-hexa-hidro[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,2-d][1,3]tiazol-9-ol (50,00 mg; 0,15 mmol; 1,00 eq.) em THF (1 mL) e peneiras moleculares (4 Å) foi adicionado cianoboroidreto de sódio (37,36 mg; 0,59 mmol; 4,00 eq.) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. A reação foi então resfriada a 0° C e cloreto de hidrogênio (0,37 ml; 2,00 M; 0,74 mmol; 5,00 eq.) foi lentamente adicionado. A reação foi agitada a 0o C por 15 min e então agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reacional foi filtrada através de celite, lavada com DCM, concentrada, diluída novamente com DCM e la-

vada com  $\text{NaHCO}_3$ . A camada orgânica foi seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrada, concentrada. O material desejado foi isolado por cromatografia de coluna à média pressão (coluna KPNH) para obter (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(benzilóxi)metil]-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (12 mg, 24%) como um sólido branco (uma vez liofilizado).

[00188]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  7,38 – 7,20 (m, 5H), 6,26 (d,  $J = 6,4$ , 1H), 4,56 (s, 2H), 4,07 (t,  $J = 6,0$ , 1H), 3,93 (t,  $J = 5,4$ , 1H), 3,73 (d,  $J = 9,9$ , 2H), 3,68 – 3,58 (m, 1H), 3,52 (dd,  $J = 9,0$ , 5,3, 1H), 3,28 – 3,12 (m, 2H), 1,16 (t,  $J = 7,2$ , 3H);

[00189] MS (m/z): 338; 339 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 23: [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-di-hidróxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]etilcarbamato de terc-butila (composto no. 12)

[00190] A (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (100,00 mg; 0,40 mmol; 1,00 eq.), em tBuOH (2,00 ml) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (105,47 mg; 0,48 mmol; 1,20 eq.). A reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O produto desejado foi isolado por HPLC prep. (0-15% B, 25min, 220 nm, condições neutras) para obter [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-di-hidróxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]etilcarbamato de terc-butila (83,5 mg, 60%) como um sólido branco (uma vez liofilizado).

[00191]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,09 (d,  $J = 7,3$ , 1H), 4,13 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,99 – 3,82 (m, 2H), 3,75 (d,  $J = 11,6$ , 1H), 3,63 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,18 (t,  $J = 6,9$ , 3H);

[00192] MS (m/z): 348; 349 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 24: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-7-metóxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6-ol (composto no. 15)

[00193] A etil[(3aR,4aR,8aS,9R,9aR)-9-metóxi-7-fenil-3a,4a,5,8a,9,9a-hexa-hidro[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]carbamato de terc-butila (30,00 mg; 0,07 mmol; 1,00 eq.) em DCM (0,5 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (50,00 µl; 0,67 mmol; 10,11 eq.). A reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O material desejado foi isolado por cromatografia de coluna à média pressão (coluna KPNH, 10-20 % EtOAc/MeOH) para obter (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-7-metóxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6-ol (13,7 mg, 78%) como um sólido branco (uma vez liofilizado).

[00194]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,21 (d,  $J = 6,4$ , 1H), 4,18 (t,  $J = 5,8$ , 1H), 3,77 (d,  $J = 11,0$ , 1H), 3,66 – 3,54 (m, 4H), 3,54 – 3,49 (m, 3H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 1,16 (t,  $J = 7,2$ , 3H);

[00195] MS (m/z): 262; 263  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

EXEMPLO 25: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-N-etil-6,7-dimetóxi-5-(metóximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-amina (composto no. 13)

[00196] A [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dimetóxi-5-(metóximetila)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]etilcarbamato de terc-butila (22,30 mg; 0,06 mmol; 1,00 eq.) em DCM (0,5 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (10,00 µl; 0,13 mmol; 2,36 eq.) A reação foi agitada em temperatura ambiente por 24 h. O material desejado foi isolado por cromatografia de coluna à média pressão (coluna KPNH, 10-50% EtOAc/Hex) para obter (3aR,5R,6S,7R,7aR)-N-etil-6,7-dimetóxi-5-(metóximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-amina (13,1 mg, 79%) como um óleo incolor (uma vez liofilizado).

[00197]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,13 (d,  $J = 6,5$ , 1H), 4,38 (dd,  $J = 5,3$ , 3,8, 1H), 3,86 (dd,  $J = 3,3$ , 2,0, 1H), 3,58 – 3,51 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,47 (dd,  $J = 11,0$ , 6,0, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,30 – 3,16 (m, 2H), 1,16 (t,  $J = 7,2$ , 3H);

[00198] MS (m/z): 290; 291 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 26: {(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(benzilóxi)metil]-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il}etilcarbamato de terc-butila (composto no. 16)

[00199] A (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(benzilóxi)metil]-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (100,00 mg; 0,30 mmol; 1,00 eq.) em tBuOH (2,00 ml) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (70,94 mg; 0,33 mmol; 1,10 eq.). A reação foi agitada a 37°C de um dia para o outro. O produto desejado foi isolado por HPLC prep. (condições neutras, 20-60 % B, 20 min, 220 nm) para obter {(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(benzilóxi)metil]-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il}etilcarbamato de terc-butila (48,4 mg, 37%) como um sólido branco (uma vez liofilizado).

[00200] <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,42 – 7,19 (m, 5H), 6,08 (d, J = 6,6, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,13 (d, J = 7,0, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,99 – 3,83 (m, 2H), 3,70 (d, J = 10,9, 1H), 3,67 – 3,52 (m, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,18 (t, J = 7,0, 3H);

[00201] MS (m/z): 439; 440 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 27: metanossulfonato de (3aR,4aR,8aR,9R,9aR)-2-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]-7-fenil-3a,4a,5,8a,9,9a-hexa-hidro[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,2-d][1,3]tiazol-9-ila (composto no. 29)

[00202] A etil[(3aR,4aR,8aS,9R,9aR)-9-hidróxi-7-fenil-3a,4a,5,8a,9,9a-hexa-hidro[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]carbamato de terc-butila (199,00 mg; 0,46 mmol; 1,00 eq.) em DCM (2,00 ml) foi adicionado cloreto de metanossulfonila (0,05 ml; 0,68 mmol; 1,50 eq.) e N,N-dietiletanamina (0,09 ml; 0,68 mmol; 1,50 eq.). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. O produto desejado foi isolado por cromatografia à média pressão (KPNH, 20 a 75% EtOAc/Hex) para obter metanossulfonato de

(3aR,4aR,8aR,9R,9aR)-2-[(terc-butóxicarbonil) (etil)amino]-7-fenil-3a,4a,5,8a,9,9a-hexa-hidro[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,2-d][1,3]tiazol-9-ila (90 mg, 38 %) como um sólido branco (uma vez liofilizado).

[00203]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,48 (s, 2H), 7,42 – 7,21 (m, 3H), 6,33 (d,  $J = 7,4$ , 1H), 5,70 (s, 1H), 4,76 – 4,63 (m, 1H), 4,38 – 4,25 (m, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,98 – 3,73 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,19 (t,  $J = 7,0$ , 3H);

[00204] MS (m/z): 515; 537  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

EXEMPLO 28: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-N-(2-bifenil-4-iletil)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida (composto no. 23)

[00205] A ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxílico (70,00 mg; 0,27 mmol; 1,00 eq.) em DMSO (1,00 ml) foi adicionado 1-hidroxilbenzotriazol (72,13 mg; 0,53 mmol; 2,00 eq.) , cloridrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (102,33 mg; 0,53 mmol; 2,00 eq.) e 2-(4-bifenil)etilamina (105,30 mg; 0,53 mmol; 2,00 eq.). A reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O material desejado foi isolado por cromatografia à média pressão (coluna KPNH, 0-20% MeOH/EtOAc) para obter (3aR,5S,6S,7R,7aR)-N-(2-bifenil-4-iletil)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida (20,9 mg, 18%) como um sólido branco (uma vez liofilizado).

[00206]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,56 (dd,  $J = 20,6$ , 7,9, 4H), 7,41 (t,  $J = 7,7$ , 2H), 7,30 (d,  $J = 8,0$ , 3H), 6,21 (d,  $J = 6,2$ , 1H), 4,15 (t,  $J = 5,6$ , 1H), 4,04 (t,  $J = 4,7$ , 1H), 3,91 (d,  $J = 8,7$ , 1H), 3,77 (dd,  $J = 8,3$ , 3,9, 1H), 3,48 (t,  $J = 6,2$ , 2H), 3,29 – 3,16 (m, 2H), 2,85 (t,  $J = 7,1$ , 2H), 1,16 (t,  $J = 7,2$ , 3H);

[00207] MS (m/z): 442; 443  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

EXEMPLO 29: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-N,N-

dimetil-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida  
(composto no. 28)

[00208] A ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxílico (70,00 mg; 0,27 mmol; 1,00 eq.) em DMSO (1,00 ml) foi adicionado 1-hidroxilbenzotriazol (72,13 mg; 0,53 mmol; 2,00 eq.), cloridrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (102,33 mg; 0,53 mmol; 2,00 eq.), cloridrato de dimetilamina (43,53 mg; 0,53 mmol; 2,00 eq.) e n,n-di-isopropiletilamina (0,09 ml; 0,53 mmol; 2,00 eq.). A reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O material desejado foi isolado por HPLC prep. (0% B por 10 min, então a 30% B por 10 min, 220 nm, 0,1% TFA) para obter (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida (6,4 mg, 6 %) como um sólido branco (uma vez liofilizado).

[00209]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,61 (d,  $J = 4,6$ , 1H), 4,54 (d,  $J = 6,8$ , 1H), 4,25 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,79 – 3,66 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,27 – 3,18 (m, 3H), 1,29 (t,  $J = 7,2$ , 3H);

[00210] MS (m/z): 289; 290  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

EXEMPLO 30: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-N-fenil-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida (composto no. 31)

[00211] De maneira similar ao EXEMPLO 28, (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-N-fenil-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida foi obtido a partir de ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxílico (100,00 mg; 0,38 mmol; 1,00 eq.) e anilina (0,05 ml; 0,57mmol; 1,50 eq.). Foram isolados 9,3 mg (5 %) do composto do título como um sólido branco.

[00212]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,60 (d,  $J = 8,6$ , 2H), 7,33 (t,

$J = 7,6, 2H$ ), 7,15 (d,  $J = 7,3, 1H$ ), 6,69 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,25 (d,  $J = 8,2, 1H$ ), 3,97 (d,  $J = 28,3, 2H$ ), 3,45 (m, 2H), 1,31 (t,  $J = 7,3, 3H$ );

[00213] MS (m/z): 337; 338 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 31: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-N-[2-(4-fenóxifenil) etil]-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida (composto no. 33)

[00214] De maneira similar ao EXEMPLO 28, (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-N-[2-(4-fenóxifenil)etil]-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida foi obtido a partir de ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxílico (100,00 mg; 0,38 mmol; 1,00 eq.) e 2-(4-fenóxifenil)etanamina (0,11 ml; 0,57 mmol; 1,50 eq.). Foram isolados 7,3 mg (4%) do composto do título como um sólido branco.

[00215] <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,23 (t,  $J = 7,7, 2H$ ), 7,12 (d,  $J = 8,3, 2H$ ), 6,98 (t,  $J = 7,0, 1H$ ), 6,83 (dd,  $J = 16,6, 8,5, 3H$ ), 6,46 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,93 (d,  $J = 8,3, 1H$ ), 3,89 (s, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,43 – 3,26 (m, 4H), 2,72 (t,  $J = 7,2, 2H$ ), 1,19 (t,  $J = 7,3, 3H$ );

[00216] MS (m/z): 458; 458 [M]<sup>+</sup>.

[00217] EXEMPLO 32: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxilato de metila (composto no. 42)

[00218] A ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxílico (100,00 mg; 0,38 mmol; 1,00 eq.) em metanol (1,00 ml) foi adicionado cloreto de tionila (0,05 ml; 0,76 mmol; 2,00 eq.). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. O material desejado foi isolado por cromatografia de coluna à média pressão (coluna de gel de sílica, 0 a 50% MeOH/DCM, 15CV) para obter (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxilato de metila (81,4 mg, 77%) como um sólido branco (uma vez liofilizado).

[00219]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,30 (d,  $J = 4,8$ , 1H), 4,24 (d,  $J = 5,6$ , 1H), 4,15 (t,  $J = 4,6$ , 1H), 4,08 (t,  $J = 4,5$ , 1H), 3,98 (t,  $J = 5,2$ , 1H), 3,75 (s, 3H), 3,43 – 3,32 (m, 2H), 1,23 (t,  $J = 7,3$ , 3H);

[00220] MS (m/z): 276; 277  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

EXAMPLE 33: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-N-metóxi-N-metil-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida (composto no. 45)

[00221] A ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxílico (2,00 g; 7,63 mmol; 1,00 eq.) em DMF (10,00 ml) foi adicionado cloridrato de n,o-dimetilhidroxilamina (1 115,70 mg; 11,44 mmol; 1,50 eq.), n,n-di-iso-propiletilamina (3,33 ml; 19,06 mmols; 2,50 eq.) e então 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano 2,4,6-trióxido (3,37 ml; 11,44 mmols; 1,50 eq.) (T3P). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura reacional foi aquecida a 65°C para dissolver completamente o material de partida. A reação foi então agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, concentrada para reduzir o volume de DMF para 2-3 mL, e o produto desejado foi isolado por cromatografia à média pressão (coluna de gel de sílica, 0 a 50% MeOH/DCM) para obter (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-N-metóxi-N-metil-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida (1,23 g, 52%) como um sólido amarelo (uma vez liofilizado).

[00222]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,26 (d,  $J = 6,0$ , 1H), 4,60 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,36 – 3,33 (m, 3H), 3,28 – 3,18 (m, 2H), 1,17 (t,  $J = 7,2$ , 3H);

[00223] MS (m/z): 305; 306  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

EXEMPLO 34: metanossulfonato de (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(etilamino)-6-hidróxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-7-ila (composto no. 46)

[00224] A metanossulfonato de (3aR,4aR,8aR,9R,9aR)-2-[(terc-butóxicarbonil)(etil)amino]-7-fenil-3a,4a,5,8a,9,9a-hexahidro[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,2-d][1,3]tiazol-9-ila (30,00 mg; 0,06mmol; 1,00 eq.) em DCM (100,00 µl) foi adicionado ácido trifluoroacético (10,00 µl; 0,13 mmol; 2,31 eq.). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 h. O produto desejado foi isolado por cromatografia à média pressão (KPNH, 0 a 50% MeOH/DCM). Para obter metanossulfonato de (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(etilamino)-6-hidróxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-7-ila (19,2 mg, 64%) como um sólido branco (uma vez liofilizada).

[00225] <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,33 (d, *J* = 6,4, 1H), 4,89 (t, *J* = 5,6, 1H), 4,27 (t, *J* = 6,1, 1H), 3,81 – 3,70 (m, 2H), 3,70 – 3,61 (m, 1H), 3,36 – 3,33 (m, 2H), 3,25 (dd, *J* = 13,9, 6,7, 1H), 3,22 – 3,18 (m, 3H), 1,16 (dd, *J* = 8,8, 5,7, 3H);

[00226] MS (m/z): 326; 327 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 35: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(benzilamino)metil]-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto no. 48)

[00227] A (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carbaldeído (76,00 mg; 0,31 mmol; 1,00 eq.) em metanol (1,00 ml) foi adicionado benzilamina (0,05 ml; 0,46 mmol; 1,50 eq.), e cianoboroidreto de sódio (9,70 mg; 0,15 mmol; 0,50 eq.) em 0,5 mL MeOH. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O produto desejado foi isolado por HPLC prep. (0% B por 10 min, então 0 a 30% B ao longo de 10min, 0,1 % TFA, 220 nm) para obter (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(benzilamino)metil]-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (12,2 mg, 12%) como um sólido branco (uma vez liofilizado).

[00228] <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,57 – 7,38 (m, 5H), 6,63 (d, *J* = 6,4, 1H), 4,29 (d, *J* = 2,6, 2H), 4,24 (dd, *J* = 11,9, 5,1, 1H), 4,02 (t, *J*

= 9,1, 1H), 3,90 (t,  $J = 6,6$ , 1H), 3,55 (d,  $J = 13,3$ , 1H), 3,44 (dt,  $J = 13,0$ , 6,7, 3H), 3,26 (dd,  $J = 13,2$ , 9,7, 1H), 1,30 (t,  $J = 7,3$ , 3H);

[00229] MS (m/z): 337; 338 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 36: [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-di-hidróxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]etilcarbamato de metila (composto no. 49)

[00230] A (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (100,00 mg; 0,40 mmol; 1,00 eq.) em THF seco (12 mL) foi adicionado N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,09 ml; 0,52 mmol; 1,30 eq.). A mistura foi resfriada a 0° C então cloroformato de metila (0,05 ml, 0,60 mmol, 1,50 eq.) foi adicionado por gotejamento. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. O produto desejado foi isolado por cromatografia à média pressão (coluna KPNH, 10 a 100% MeOH/DCM) para obter [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-di-hidróxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]etilcarbamato de metila (19,6 mg, 16%) como um sólido branco (uma vez liofilizado).

[00231] <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,13 (d,  $J = 6,8$ , 1H), 4,20 – 4,14 (m, 1H), 4,06 (t,  $J = 4,7$ , 1H), 3,98 (ddd,  $J = 28,5$ , 13,7, 6,9, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,78 – 3,73 (m, 1H), 3,64 (dd,  $J = 12,1$ , 6,2, 1H), 3,56 (dd,  $J = 9,2$ , 4,5, 1H), 3,47 – 3,40 (m, 1H), 1,19 (t,  $J = 7,0$ , 3H);

[00232] MS (m/z): 306; 307 [M+H]<sup>+</sup>.

EXEMPLO 37: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(dimetilamino)metil]-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto no. 51)

[00233] A (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carbaldeído (40,00 mg; 0,16 mmol; 1,00 eq.) em MeOH (1,00 ml) foi adicionado cloridrato de dimetilamina (15,89 mg; 0,19 mmol; 1,20 eq.), e cianoboroidreto de sódio (5,10 mg; 0,08 mmol; 0,50 eq.) em 0,5 mL MeOH. A reação foi agitada

em temperatura ambiente por 15 min. O produto desejado foi isolado por cromatografia à média pressão (coluna KPNH, 0 a 100% MeOH/DCM, 15CV) para obter (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(dimetilamino)metil]-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (9,6 mg, 21%) como um sólido branco (uma vez liofilizado).

[00234]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,24 (d,  $J = 6,5$ , 1H), 4,11 (t,  $J = 5,8$ , 1H), 3,98 (t,  $J = 4,8$ , 1H), 3,71 (td,  $J = 9,0$ , 2,0, 1H), 3,25 (ddd,  $J = 18,0$ , 10,1, 6,2, 3H), 2,71 (dd,  $J = 13,3$ , 2,1, 1H), 2,51 (dd,  $J = 13,2$ , 9,0, 1H), 2,28 (s, 6H), 1,16 (t,  $J = 7,2$ , 3H);

[00235] MS (m/z): 275; 276  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

EXEMPLO 38: 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]-3-fenilpropan-1-ona (composto no. 59)

[00236] A (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-N-metóxi-N-metil-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida (100,00 mg; 0,33 mmol; 1,00 eq.) em THF (1,00 ml) foi adicionado por gotejamento brometo de fenetil magnésio (1,96 ml; 1,00 M; 1,96 mmol; 6,00 eq.). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 h, então brometo de fenetil magnésio (1,96 ml; 1,00 M; 1,96 mmol; 6,00 eq.) foi lentamente adicionado novamente e foi continuada a agitação em temperatura ambiente de um dia para o outro. Mais brometo de fenetil magnésio (1,96 ml; 1,00 M; 1,96 mmol; 6,00 eq.) foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Foi adicionada água, concentrada, adicionada mais água, e liofilizada. Foi usado metade do produto bruto na próxima etapa. A outra metade foi purificada por HPLC prep. (10% B por 5 min então até 40% B ao longo de 20 min, 0,1% TFA, 220 nm) para obter 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]-3-fenilpropan-1-ona (12,7 mg, 8%)

como um sólido branco (uma vez liofilizado).

[00237]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,31 – 7,08 (m, 5H), 6,52 (d,  $J = 6,3$ , 1H), 4,29 (s, 1H), 4,15 – 4,03 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,41 (d,  $J = 6,6$ , 2H), 2,92 (dd,  $J = 18,5$ , 5,9, 4H), 1,28 (t,  $J = 7,3$ , 3H);

[00238] MS (m/z): 350; 351  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

EXEMPLO 39: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-Etilamino-5-((S)-1-hidróxi-3-fenil-propil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (composto no. 53)

[00239] A 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]-3-fenilpropan-1-ona bruta (200,00 mg; 0,57 mmol; 1,00 eq.) em MeOH (3,00, ml) foi adicionado boroidreto de sódio (21,59 mg; 0,57 mmol; 1,00 eq.). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 min. O produto desejado foi isolado por HPLC prep. (0% B por 10 min, então até 30 % B por 10 min, 0,1 % TFA, 220 nm) para obter (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-Etilamino-5-((S)-1-hidróxi-3-fenil-propil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (1,9 mg, 1%) como um sólido branco (uma vez liofilizado).

[00240]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,29 – 7,18 (m, 4H), 7,15 (t,  $J = 7,2$ , 1H), 6,62 (d,  $J = 6,5$ , 1H), 4,21 (t,  $J = 6,4$ , 1H), 3,91 (t,  $J = 6,1$ , 1H), 3,87 (m, 2H), 3,83 – 3,76 (m, 1H), 3,50 – 3,37 (m, 2H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,71 – 2,56 (m, 1H), 1,92 (d,  $J = 9,1$ , 1H), 1,78 (s, 1H), 1,28 (t,  $J = 7,3$ , 3H);

[00241] MS (m/z): 352; 353  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00242] Atribuída estereoquímica arbitrária de 6-álcool.

EXEMPLO 40: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-Etilamino-5-((R)-1-hidróxi-3-fenil-propil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (composto no. 54)

[00243] (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-Etilamino-5-((R)-1-hidróxi-3-fenil-propil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol foi o outro

isômero isolado a partir de 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]-3-fenilpropan-1-ona (1,5 mg, 1%).

[00244]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,19 – 7,08 (m, 4H), 7,05 (t,  $J = 7,2$ , 1H), 6,49 (d,  $J = 6,7$ , 1H), 4,15 (t,  $J = 6,3$ , 1H), 3,83 (t,  $J = 5,5$ , 1H), 3,75 (d,  $J = 9,5$ , 1H), 3,64 – 3,56 (m, 1H), 3,56 – 3,48 (m, 1H), 3,37 – 3,26 (m, 2H), 2,82 – 2,66 (m, 1H), 2,55 (ddd,  $J = 13,5$ , 9,7, 6,9, 1H), 1,86 – 1,56 (m, 2H), 1,18 (t,  $J = 7,3$ , 3H);

[00245] MS (m/z): 352; 353  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00246] Atribuída estereoquímica arbitrária de 6-álcool.

EXEMPLO 41: 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]-4-fenilbutan-1-ona (composto no. 60)

[00247] De maneira similar ao EXEMPLO 38, 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]-4-fenilbutan-1-ona foi obtido a partir de 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-N-metóxi-N-metil-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida (100,00 mg; 0,33 mmol; 1,00 eq.) e brometo de 3-(fenil)propil magnésio (1,96 ml; 1,00 M; 1,96 mmol; 6,00 eq.) como um sólido branco pegajoso (uma vez liofilizado) (16,5 mg, 11%).

[00248]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,26 (t,  $J = 7,6$ , 2H), 7,17 (d,  $J = 6,7$ , 3H), 6,53 (d,  $J = 6,2$ , 1H), 4,29 (s, 1H), 4,09 (d,  $J = 7,4$ , 1H), 4,05 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,41 (d,  $J = 7,1$ , 2H), 2,62 (t,  $J = 7,5$ , 4H), 1,91 (dd,  $J = 15,1$ , 7,4, 2H), 1,29 (t,  $J = 7,3$ , 3H);

[00249] MS (m/z): 364; 365  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

EXEMPLO 42: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((R)-1-hidroxi-4-fenilbutil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto no. 55)

[00250] De maneira similar ao EXEMPLO 39, (3aR,5R,6S,7R,7aR)-

2-(etilamino)-5-((R)1-hidróxi-4-fenilbutil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol foi obtido como um óleo incolor a partir de 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]-3-fenilpropan-1-ona (200,00 mg; 0,57 mmol; 1,00 eq.) (4 mg, 2%).

[00251]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,39 – 7,03 (m, 5H), 6,59 (d,  $J = 6,6$ , 1H), 4,23 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,62 (d,  $J = 3,2$ , 2H), 3,51 – 3,37 (m, 2H), 2,81 – 2,53 (m, 2H), 1,87 (s, 1H), 1,80 – 1,44 (m, 3H), 1,28 (t,  $J = 7,3$ , 3H);

[00252] MS (m/z): 366; 367  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00253] Atribuída estereoquímica arbitrária de 6-álcool.

EXEMPLO 43: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)1-hidróxi-4-fenilbutil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (composto no. 56)

[00254] De maneira similar ao EXEMPLO 38, (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)1-hidróxi-4-fenilbutil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol foi obtido como um óleo incolor a partir de 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]-3-fenilpropan-1-ona (200,00 mg; 0,57 mmol; 1,00 eq.) (2,4 mg, 1%).

[00255]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,24 (d,  $J = 7,6$ , 3H), 7,19 (s, 2H), 6,61 (d,  $J = 6,5$ , 1H), 4,18 (t,  $J = 6,5$ , 1H), 3,90 (s, 2H), 3,84 – 3,70 (m, 1H), 3,51 – 3,38 (m, 3H), 2,64 (s, 2H), 1,78 (dd,  $J = 16,7$ , 9,3, 1H), 1,58 (d,  $J = 6,3$ , 1, 3H), 1,28 (t,  $J = 7,2$ , 3H);

[00256] MS (m/z): 366; 367  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00257] Atribuída estereoquímica arbitrária de 6-álcool.

EXEMPLO 44: [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-di-hidróxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]etilcarbamato de fenila (composto no. 63)

[00258] De maneira similar ao EXEMPLO 36, [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-

6,7-di-hidróxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]etilcarbamato de fenila foi obtido a partir de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (100,00 mg; 0,40 mmol; 1,00 eq.) e cloridocarboneto de fenila (0,05 ml; 0,40 mmol; 1,00 eq.). 96 mg (65 %) do composto do título foram isolados como um sólido branco.

[00259]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,43 (t,  $J = 7,8$ , 2H), 7,28 (t,  $J = 7,4$ , 1H), 7,18 (d,  $J = 8,4$ , 2H), 6,17 (d,  $J = 6,9$ , 1H), 4,27 – 4,19 (m, 1H), 4,19 – 4,10 (m, 2H), 4,09 (t,  $J = 4,7$ , 1H), 3,76 (dd,  $J = 12,0$ , 2,2, 1H), 3,64 (dd,  $J = 12,0$ , 6,2, 1H), 3,58 (dd,  $J = 9,0$ , 4,3, 1H), 3,51 – 3,44 (m, 1H), 1,34 (t,  $J = 6,9$ , 3H);

[00260] MS (m/z): 368; 369  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

EXEMPLO 45: [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-di-hidróxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]etilcarbamato de benzila (composto no. 62)

[00261] De maneira similar ao EXEMPLO 36, [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-di-hidróxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]etilcarbamato de benzila foi obtido a partir de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (100,00 mg; 0,40 mmol; 1,00 eq.) de cloridocarbonato de benzila (0,06 ml, 0,40 mmol; 1,00 eq.). 69 mg (45 %) do composto do título foram isolados como um sólido branco.

[00262]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,43 (t,  $J = 7,8$ , 2H), 7,28 (t,  $J = 7,4$ , 1H), 7,18 (d,  $J = 8,4$ , 2H), 6,17 (d,  $J = 6,9$ , 1H), 4,27 – 4,19 (m, 1H), 4,19 – 4,10 (m, 2H), 4,09 (t,  $J = 4,7$ , 1H), 3,76 (dd,  $J = 12,0$ , 2,2, 1H), 3,64 (dd,  $J = 12,0$ , 6,2, 1H), 3,58 (dd,  $J = 9,0$ , 4,3, 1H), 3,51 – 3,44 (m, 1H), 1,34 (t,  $J = 6,9$ , 3H);

[00263] MS (m/z): 382; 383  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

EXEMPLO 46: N-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-Di-hidróxi-5-hidroximetil-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)-N-etil-3,3-dimetil-

butiramida (composto no. 104)

[00264] N-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-di-hidróxi-5-hidroximetil-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)-N-etil-3,3-dimetil-butiramida foi obtido a partir de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-Etilamino-5-hidroximetil-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (200,00mg; 0,81 mmol; 1,00 eq.) e ácido 3,3-dimetilbutírico (0,12 ml; 0,97 mmol; 1,20 eq.). 40,0 mg (10,8%) do composto do título foram isolados como um sólido branco.

[00265]  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,26 (d,  $J = 7,1$ , 1H), 4,27 – 4,18 (m, 1H), 4,07 (t,  $J = 5,1$ , 1H), 3,99 (dt,  $J = 14,8$ , 7,7, 2H), 3,78 (dd,  $J = 12,0$ , 2,2, 1H), 3,67 (dd,  $J = 12,1$ , 6,2, 1H), 3,57 (dd,  $J = 9,0$ , 4,7, 1H), 3,53 – 3,46 (m, 1H), 2,62 (q,  $J = 16,1$ , 2H), 1,29 (t,  $J = 7,1$ , 3H), 1,09 (s, 9H);

[00266] MS (m/z): 346; 347  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

EXEMPLO 47: 2-Etilamino-5-[4-(1-hidróxi-1-fenil-etil)-[1,2,3]triazol-1-ilmetil]-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (composto no. 67)

[00267] Em um frasco rb de 10 mL foi adicionado (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(azidometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (40 mg, 0,15 mmol, 1,00 eq.), aparas de cobre (66 mg; 1,05 mmol; 7,00 eq.) e sulfato de cobre(II) pentahidratado (7,5 mg; 0,03 mmol; 0,20 eq.). O frasco foi evacuado e preenchido com nitrogênio. Esse procedimento foi repetido duas vezes antes de etanol (0,5 ml)/água (0,7 ml)/2-metilpropan-2-ol (1,3 ml) e 2-fenilbut-3-in-2-ol (22 mg; 0,45 mmol; 3,00 eq.) ser adicionado na mistura e agitado por 24 h para obter a reação completa. A formação de produto foi confirmada por LCMS. A solução foi diluída com 2 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , seca e separada com HPLC prep. baseado em massas para obter o produto desejado.

[00268] Rendimento: 21% (16 mg, sólido esbranquiçado).

[00269] Os seguintes compostos foram preparados de uma maneira similar.

[00270] Composto no. 95

[00271] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  10,41 (s, 1H), 7,37 - 8,09 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 5,70 - 5,79 (m, 4H), 4,32 - 4,71 (m, 3H), 4,04 - 4,06 (m, 1H), 3,74 - 3,78 (m, 2H), 3,25 - 3,44 (m, 3H), 1,05 (t, J = 7,13 Hz, 3H).

[00272] LCMS: (Método A) 498,0 (M+H), TR 2,65 min, 99,1% (Max), 99,3% (254 nm).

[00273] HPLC: (Método A) TR 2,64 min, 99,41% (Max), 99,21% (254 nm).

[00274] Composto no. 65

[00275] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  7,88 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,50-4,71 (m, 2H), 4,11-4,14 (m, 1H), 3,36-3,44 (m, 7H), 2,17 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,12 Hz, 3H).

[00276] LCMS: (Método A) 422,2 (M+H-TFA), TR 1,86 min, 91,11 % (Max), 93,37 % (220 nm).

[00277] Composto no. 96

[00278] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  10,49 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,49 - 6,50 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,30 - 5,36 (m, 2H), 4,51 - 4,75 (m, 2H), 4,11 - 4,14 (m, 1H), 3,80 - 3,90 (m, 2H), 3,41 - 3,48 (m, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,13 (s, 1H).

[00279] LCMS: (Método B) 409,3 (M+H), TR 2,82 min, 95,76 % (Max), 93,66 % (254 nm).

[00280] HPLC: (Método A) TR 2,82 min, 96,99 % (Max), 96,51 % (220 nm).

[00281] Composto no. 97

[00282] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  10,42 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,26-7,85 (m, 5H), 6,50 (d, J = 6,52 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,72-4,77 (m, 1H), 4,54-4,60 (m, 1H), 4,10-4,13 (m, 1H), 3,50-3,88 (m, 2H), 3,34-3,37 (m, 2H), 1,16 (t, J = Hz, 3H).

[00283] LCMS: (Método A) 462,0 (M+H), TR 1,46 min, 96,39 % (Max), 95,56 % (254 nm).

[00284] HPLC: (Método B) TR 3,61 min, 98,15 % (Max), 97,65 % (220 nm).

[00285] Composto no. 66

[00286] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,76 - 6,77 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,96 - 5,97 (m, 2H), 5,23 - 5,27 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,62 - 4,66 (m, 1H), 4,38 - 4,44 (m, 1H), 3,97 (t, J = 5,92 Hz, 1H), 3,79 - 3,82 (m, 1H), 3,65 - 3,69 (m, 1H), 3,10 - 3,15 (m, 2H), 1,04 (t, J = 7,18Hz, 3H).

[00287] LCMS: (Método A) 479,0 (M+H), TR 2,11 min, 96,40 % (Max), 97,40 % (220 nm).

[00288] HPLC: (Método A) TR 2,08 min, 96,98 % (Max), 96,57 % (220 nm).

[00289] Composto no. 67

[00290] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  10,42 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,18 - 7,44 (m, 5H), 6,52 - 6,53 (m, 1H), 5,85 - 5,87 (m, 3H), 4,68 - 4,72 (m, 1H), 4,52 - 4,54 (m, 1H), 4,11 - 4,14 (m, 1H), 3,87 - 3,89 (m, 1H), 3,78 - 3,81 (m, 1H), 3,34 - 3,40 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,04 Hz, 3H).

[00291] LCMS: (Método A) 420,3 (M+H-TFA), TR 2,21 min, 91,36 % (Max), 91,49 % (220 nm).

[00292] HPLC: (Método A) TR 2,28 min, 95,50 % (Max), 95,05 % (220 nm).

[00293] Composto no. 68

[00294] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  7,73 (s, 1H), 7,23 - 7,39 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,94 - 5,97 (m, 1H), 5,75 - 5,79 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,60 - 4,64 (m, 1H), 4,40 - 4,42 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,81 - 3,82 (m, 1H), 3,12 - 3,73 (m, 1H), 3,46 - 3,48 (m, 1H), 3,40 - 3,42 (m, 1H), 3,12 - 3,24 (m, 2H), 1,04 (t, J = Hz, J = 7,18 Hz, 3H).

[00295] LCMS: (Método A) 406.2 (M+H), TR 1,97 min, 96,77 % (Max), 96,00 % (220 nm).

[00296] HPLC: (Método A) TR 1,98 min, 96,70 % (Max), 96,73 % (220 nm).

[00297] Composto no. 69

[00298] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  8,12 - 8,21 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 7,45 - 7,47 (m, 2H), 7,43 - 7,43 (m, 2H), 7,18 - 7,21 (m, 2H), 6,05 (d, J = 6,20 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,09 - 5,15 (m, 2H), 4,53 - 4,57 (m, 1H), 4,29 - 4,33 (m, 1H), 3,90 - 3,93 (m, 1H), 3,76 - 3,77 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,04 - 3,09 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

[00299] LCMS: (Método A) 479,3 (M+H), TR 3,54 min, 99,26% (Max), 99,20% (220 nm).

[00300] HPLC: (Método A) TR 3,63 min, 98,78 % (Max), 99,17 % (220 nm).

[00301] Composto no. 98

[00302] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  8,58 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,00 - 8,21 (m, 1H), 7,58 - 7,71 (m, 3H), 7,35 - 7,45 (m, 5H), 6,51 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,23 - 5,42 (m, 2H), 4,73 - 4,77 (m, 1H), 4,53 - 4,55 (m, 1H), 4,00 - 4,02 (m, 1H), 3,39 - 3,41 (m, 1H), 3,13 - 3,14 (m, 2H), 1,04 (t, J = 7,12 Hz, 3H).

[00303] LCMS: (Método A) 555,0 (M+H), TR 3,802 min, 97,82 % (Max), 98,36 % (254 nm).

[00304] HPLC: (Método A) TR 3,78 min, 99,12 % (Max), 98,58 % (254 nm).

[00305] Composto no. 99

[00306] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  10,33 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 2H), 6,49 (d, J = 6,52 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,63 - 4,67 (m, 1H), 3,79 - 4,49 (m, 4H), 1,23 - 1,35 (m, 2H), 1,12 - 1,16 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,00 Hz, 3H).

- [00307] LCMS: (Método A) 416,0 (M+H), TR 2,98 min, 94,30 % (Max), 94,52 % (220 nm).
- [00308] HPLC: (Método A) TR 2,97 min, 95,23 % (Max), 95,12 % (220 nm).
- [00309] Composto no. 100
- [00310] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  10,23 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,13 - 7,30 (m, 5H), 6,53 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,10 - 4,69 (m, 3H), 3,24 - 3,81 (m, 5H), 2,50 - 2,50 (m, 2H), 2,03 - 2,06 (m, 2H), 1,69 - 1,71 (m, 2H), 1,53 - 1,55 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,20 Hz, 3H).
- [00311] LCMS: (Método A) 444,3 (M+H), TR 3,35 min, 98,21 % (Max), 97,86 % (254 nm).
- [00312] HPLC: (Método A) TR 3,35 min, 98,84 % (Max), 98,87 % (220 nm).
- [00313] Composto no. 70
- [00314] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  8,12 (s, 1H), 8,01 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,56 - 7,59 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 7,36 - 7,41 (m, 3H), 6,13 - 6,13 (m, 1H), 5,28 - 5,32 (m, 2H), 4,69 - 4,73 (m, 1H), 4,47 - 4,53 (m, 1H), 3,96 - 3,99 (m, 1H), 3,79 - 3,81 (m, 1H), 3,64 - 3,64 (m, 1H), 3,14 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 1,04 (t, J = 6,64 Hz, 3H).
- [00315] LCMS: (Método A) 474,0 (M+H), TR 2,88 min, 96,13 % (Max), 95,61 % (220 nm).
- [00316] HPLC: (Método A) TR 3,05 min, 96,05 % (Max), 95,31 % (220 nm).
- [00317] Composto no. 71
- [00318] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  7,75 (s, 1H), 7,12 - 7,16 (m, 2H), 6,78 - 6,80 (m, 2H), 6,60 - 6,63 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,53 - 4,63 (m, 3H), 4,37 - 4,39 (m, 1H), 3,11 - 3,96 (m, 6H), 2,92 (s, 3H), 2,49 (s, 1H), 1,04 (t, J = 7,12 Hz, 3H),
- [00319] LCMS: (Método A) 419,3 (M+H), TR 1,72 min, 98,06 % (Max), 98,21% (220 nm).

[00320] HPLC: (Método A) TR 1,72 min, 98,02 % (Max), 97,98 % (220 nm).

[00321] Composto no. 72

[00322] 400 MHz, DMSO-d6:  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,13 - 7,15 (m, 2H), 7,03 - 7,06 (m, 1H), 6,21 - 6,35 (m, 1H), 5,29 - 5,40 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,68 - 4,72 (m, 1H), 4,50 - 4,52 (m, 1H), 4,01 - 4,02 (m, 1H), 3,76 - 3,82 (m, 2H), 3,17 - 3,19 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,16 Hz, 3H),

[00323] LCMS: (Método A) 484,0 (M+H), TR, 3,19 min, 97,31 % (Max), 97,72 % (220 nm).

[00324] HPLC: (Método A) TR 3,22 min, 98,55 % (Max), 98,65 % (220 nm).

[00325] Composto no. 73

[00326] 400 MHz, DMSO-d6:  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,36 - 7,56 (m, 4H), 6,28 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,68 - 4,72 (m, 1H), 4,46 - 4,52 (m, 1H), 4,01 - 4,11 (m, 1H), 3,75 - 3,83 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,17 - 3,17 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

[00327] LCMS: (Método A) 431,3 (M+H), TR 2,55 min, 97,26 % (Max), 97,44 % (220 nm).

[00328] HPLC: (Método A) TR 2,58 min, 96,52 % (Max), 96,44 % (220 nm).

[00329] Composto no. 74

[00330] 400 MHz, DMSO-d6:  $\delta$  8,10 - 8,13 (m, 1H), 7,31 - 7,34 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,96 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,67 - 4,70 (m, 1H), 4,44 - 4,49 (m, 1H), 4,00 (t, J = 5,20 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 3,70 - 3,72 (m, 1H), 3,12 - 3,14 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,20 Hz, 3H).

[00331] LCMS: (Método A) 422,0 (M+H), TR 2,09 min, 98,95 % (Max), 98,60 % (220 nm).

[00332] HPLC: (Método A) TR 2,13 min, 98,35 % (Max), 98,44 %

(220 nm).

[00333] Composto no. 75

[00334] 400 MHz, DMSO-d6:  $\delta$  8,10 (s, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 6,87 - 6,96 (m, 3H), 6,24 (s, 1H), 5,40 - 5,43 (m, 2H), 5,16 - 5,19 (m, 1H), 4,71 (d, J = 2,28 Hz, 2H), 4,45 - 4,68 (m, 3H), 3,99 - 4,02 (m, 1H), 3,73 - 3,83 (m, 3H), 3,16 - 3,37 (m, 3H), 1,04 (t, J = Hz, J = 7,18Hz, 3H).

[00335] LCMS: (Método A) 436,3 (M+H), TR 2,02 min, 98,91 % (Max), 98,75 % (220 nm).

[00336] HPLC: (Método A) TR 2,13 min, 98,60 % (Max), 98,98 % (220 nm).

[00337] Composto no. 76

[00338] 400 MHz, DMSO-d6:  $\delta$  8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 6,86 - 6,98 (m, 3H), 6,17 (d, J = 5,68 Hz, 2H), 5,10 - 5,28 (m, 5H), 4,66 - 4,70 (m, 2H), 4,43 - 4,49 (m, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 1H), 3,41 - 3,74 (m, 2H), 3,11 - 3,41 (m, 3H), 1,30 (d, J = 6,44 Hz, 3H), 1,06 (t, J = Hz, 3H),

[00339] LCMS: (Método A) 450,0 (M+H), TR 2,26 min, 95,99 % (Max), 97,05 % (220 nm).

[00340] HPLC: (Método A) TR 2,27 min, 97,61 % (Max), 97,24 % (220 nm).

[00341] Composto no. 101

[00342] 400 MHz, DMSO-d6:  $\delta$  8,14 (s, 1H), 6,95 - 7,08 (m, 1H), 6,51 - 6,52 (m, 1H), 6,32 - 6,34 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,74 - 4,77 (m, 1H), 4,56 - 4,62 (m, 1H), 3,37 - 4,16 (m, 7H), 1,14 (t, J = 7,10 Hz, 3H).

[00343] LCMS: (Método B) 421,0 (M+H-TFA), TR 3,49 min, 90,91 % (Max), 91,70 % (220 nm).

[00344] HPLC: (Método B) TR 3,60 min, 93,91 % (Max), 93,29 % (254 nm).

[00345] Composto no. 77

[00346] 400 MHz, DMSO-d6:  $\delta$  8,09 (s, 1H), 7,14 - 7,18 (m, 1H), 6,75 - 6,84 (m, 3H), 6,26 (s, 1H), 5,21 - 5,40 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,68 - 4,72 (m, 1H), 4,46 - 4,52 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,74 - 3,81 (m, 2H), 3,17 - 3,31 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,12 Hz, 3H).

[00347] LCMS: (Método A) 420,0 (M+H), TR 2,98 min, 98,18 % (Max), 98,30 % (220 nm).

[00348] HPLC: (Método A) TR 2,98 min, 97,94 % (Max), 97,94 % (220 nm).

[00349] Composto no. 78

[00350] 400 MHz, DMSO-d6:  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 6,99 - 7,15 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 5,33 - 5,42 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,67 - 4,71 (m, 1H), 4,44 - 4,50 (m, 1H), 3,98 - 4,01 (m, 1H), 3,71 - 3,82 (m, 2H), 3,14 - 3,15 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

[00351] LCMS: (Método A) 440,0 (M+H), TR 3,10 min, 99,03 % (Max), 99,09 % (220 nm).

[00352] HPLC: (Método A) TR 3,23 min, 97,75 % (Max), 97,80 % (220 nm).

[00353] Composto no. 79

[00354] 400 MHz, DMSO-d6:  $\delta$  8,13 (s, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 1H), 6,85 - 6,96 (m, 1H), 6,75 - 6,80 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,23 - 5,39 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,67 - 4,72 (m, 1H), 4,49 - 4,51 (m, 1H), 3,99 - 4,01 (m, 1H), 3,74 - 3,81 (m, 2H), 3,15 - 3,35 (m, 3H), 1,06 (s, 3H).

[00355] LCMS: (Método A) 424,3 (M+H), TR, 2,80 min, 97,86 % (Max), 97,89 % (220 nm).

[00356] HPLC: (Método A) TR 2,94 min, 97,98 % (Max), 97,64 % (220 nm).

[00357] Composto no. 80

[00358] 400 MHz, DMSO-d6:  $\delta$  8,09 (s, 1H), 7,16 - 7,20 (m, 1H), 6,51 - 6,62 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 5,25 - 5,30 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,66

- 4,70 (m, 1H), 4,44 - 4,49 (m, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 1H), 3,75 - 3,81 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,12 - 3,31 (m, 3H), 1,06 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

[00359] LCMS: (Método A) 436,0 (M+H), TR 2,69min, 97,54 % (Max), 97,45 % (220 nm).

[00360] HPLC: (Método A) TR 2,72 min, 97,47 % (Max), 97,85 % (220 nm).

[00361] Composto no. 81

[00362] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  8,21 (s, 1H), 7,38 - 7,60 (m, 4H), 6,13 (d, J = 6,24 Hz, 1H), 5,24 (s, 3H), 4,66 - 4,70 (m, 1H), 4,43 - 4,48 (m, 1H), 3,69 - 3,82 (m, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,08 - 3,32 (m, 6H), 1,03 (t, J = 7,20 Hz, 3H),

[00363] LCMS: (Método A) 484,0 (M+H), TR 2,16 min, 97,59% (Max), 97,27 % (220 nm).

[00364] HPLC: (Método A) TR 2,14 min, 97,49 % (Max), 97,73 % (220 nm).

[00365] Composto no. 82

[00366] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  10,39 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,46 - 7,74 (m, 4H), 7,09 - 7,13 (m, 1H), 6,50 - 6,52 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,77 - 4,80 (m, 1H), 4,58 - 4,64 (m, 1H), 3,35 - 4,16 (m, 5H), 1,14 (t, J = 7,11 Hz, 3H).

[00367] LCMS: (Método A) 431,3 (M+H), TR 2,55 min, 97,92 % (Max), 97,59 % (220 nm).

[00368] HPLC: (Método A) TR 2,56 min, 97,37 % (Max), 97,39 % (220 nm).

[00369] Composto no. 102

[00370] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  10,54 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,13 - 8,22 (m, 4H), 6,99 - 7,41 (m, 4H), 6,52 (d, J = 6,28 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,74 - 4,79 (m, 1H), 4,56 - 4,61 (m, 1H), 3,81 - 4,14 (m, 5H), 1,16 (t, J = 7,12 Hz, 3H).

[00371] LCMS: (Método A) 435,3 (M+H), TR 1,69 min, 95,12 %

(Max), 95,13 % (220 nm).

[00372] HPLC: (Método A) TR 1,70 min, 96,42 % (Max), 96,51 % (220 nm).

[00373] Composto no. 83

[00374] 400 MHz, DMSO-d6:  $\delta$  8,57 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,29 - 7,42 (m, 3H), 7,02 - 7,05 (m, 1H), 6,51 - 6,57 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,26 (d, J = 3,36 Hz, 2H), 4,60 - 4,80 (m, 2H), 4,06 - 4,27 (m, 3H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,13 Hz, 3H).

[00375] LCMS: (Método A) 449,3 (M+H), TR 1,81 min, 94,91 % (Max), 95,54 % (220 nm).

[00376] HPLC: (Método A) TR 1,79 min, 94,46 % (Max), 94,54 % (220 nm).

[00377] Composto no. 84

[00378] 400 MHz, DMSO-d6:  $\delta$  9,02 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,71 - 7,06 (m, 4H), 6,19 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 5,11 - 5,31 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,66 - 4,70 (m, 1H), 4,44 - 4,50 (m, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 1H), 3,41 - 3,82 (m, 3H), 3,14 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 1,05 (t, J = 6,80 Hz, 3H).

[00379] LCMS: (Método A) 422,0 (M+H), TR 2,23 min, 95,82 % (Max), 96,66 % (220 nm).

[00380] HPLC: (Método A) TR 2,20 min, 96,51 % (Max), 96,26 % (220 nm).

[00381] Composto no. 85

[00382] 400 MHz, DMSO-d6:  $\delta$  8,08 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,42 - 7,44 (m, 1H), 6,92 - 7,20 (m, 3H), 6,92 - 6,96 (m, 1H), 6,16 (d, J = 5,04 Hz, 1H), 5,13 - 5,41 (m, 4H), 4,93 - 4,96 (m, 2H), 4,67 - 4,71 (m, 1H), 4,46 - 4,48 (m, 1H), 3,11 - 4,21 (m, 6H), 1,22 (d, J = 6,04 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 7,08 Hz, 3H).

[00383] LCMS: (Método A) 450,3 (M+H), TR 2,35 min, 95,58 % (Max), 95,57 % (220 nm).

[00384] HPLC: (Método A) TR 2,47 min, 97,29 % (Max), 97,24 %

(220 nm).

[00385] Composto no. 86

[00386] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,29 - 7,43 (m, 3H), 6,94 - 6,99 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,15 - 6,17 (m, 1H), 5,22 - 5,41 (m, 4H), 4,67 - 4,71 (m, 1H), 4,47 - 4,49 (m, 1H), 3,96 - 3,98 (m, 1H), 3,80 - 3,82 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,12 (q, J = 6,68 Hz, 2H), 1,04 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

[00387] LCMS: (Método A) 440,0 (M+H), TR 2,94 min, 98,26 % (Max), 98,21 % (220 nm).

[00388] HPLC: (Método A) TR 3,10 min, 98,12 % (Max), 98,13 % (220 nm).

[00389] Composto no. 87

[00390] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  8,07 (s, 1H), 7,09 - 7,17 (m, 3H), 6,83 - 6,87 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,12 - 5,34 (m, 4H), 4,67 - 4,70 (m, 1H), 4,42 - 4,48 (m, 1H), 3,98 - 4,01 (m, 1H), 3,80 - 3,83 (m, 1H), 3,70 - 3,72 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,04 (t, J = 7,12 Hz, 3H).

[00391] LCMS: (Método A) 420,3 (M+H), TR 2,96 min, 98,43 % (Max), 98,19 % (220 nm).

[00392] HPLC: (Método A) TR 2,98 min, 97,54 % (Max), 97,51 % (220 nm).

[00393] Composto no. 88

[00394] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  8,10 (s, 1H), 6,86 - 7,12 (m, 4H), 6,17 (s, 1H), 5,13 - 5,31 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,66 - 4,70 (m, 1H), 4,43 - 4,49 (m, 1H), 3,72 - 3,98 (m, 6H), 3,35 - 3,36 (m, 1H), 3,13 (q, J = 7,16 Hz, 2H), 1,04 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

[00395] LCMS: (Método A) 436,0 (M+H), TR 2,52 min, 98,68 % (Max), 98,77 % (220 nm).

[00396] HPLC: (Método A) TR 2,49 min, 98,98 % (Max), 98,82 % (220 nm).

[00397] Composto no. 89

[00398] 400 MHz, DMSO-d6:  $\delta$  8,13 (s, 1H), 7,11 - 7,36 (m, 4H), 6,12 - 6,14 (m, 1H), 5,19 - 5,21 (m, 2H), 4,66 - 4,70 (m, 1H), 4,42 - 4,48 (m, 1H), 3,69 - 4,12 (m, 3H), 3,10 - 3,12 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,12 Hz, 3H).

[00399] LCMS: (Método A) 424,0 (M+H), TR 2,70 min, 96,44 % (Max), 96,59 % (220 nm).

[00400] HPLC: (Método A) TR 2,71 min, 98,53% (Max), 98,49 % (220 nm).

[00401] Composto no. 90

[00402] 400 MHz, DMSO-d6:  $\delta$  8,10 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,52 Hz, 2H), 6,95 (q, J = 8,72 Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,48 - 5,61 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,01 - 5,02 (m, 1H), 4,64 - 4,72 (m, 3H), 4,47 - 4,53 (m, 1H), 4,02 - 4,05 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,19 - 3,21 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,22 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7,20 Hz, 3H).

[00403] LCMS: (Método A) 450,0 (M+H), TR 2,14 min, 91,11 % (Max), 93,37 % (220 nm).

[00404] HPLC: (Método A) TR 2,14 min, 94,18% (Max), 94,06 % (220 nm).

[00405] Composto no. 91

[00406] 400 MHz, DMSO-d6:  $\delta$  8,13 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,26 - 5,33 (m, 2H), 4,43 - 4,69 (m, 2H), 3,97 - 3,99 (m, 1H), 3,70 - 3,82 (m, 2H), 3,11 - 3,17 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,05 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

[00407] LCMS: (Método A) 420,0 (M+H), TR 2,97 min, 98,63 % (Max), 98,27 % (220 nm).

[00408] HPLC: (Método A) TR 3,06 min, 98,62 % (Max), 98,64 % (220 nm).

[00409] Composto no. 92

[00410] 400 MHz, DMSO-d6:  $\delta$  8,10 (s, 1H), 7,31 - 7,34 (m, 2H), 7,04 - 7,07 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,30 - 5,39 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,66

- 4,70 (m, 1H), 4,44 - 4,49 (m, 1H), 3,98 - 4,01 (m, 1H), 3,70 - 3,82 (m, 1H), 3,12 - 3,15 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,18 Hz, 3H).

[00411] LCMS: (Método A) 440,0 (M+H), TR 3,11 min, 96,14 % (Max), 97,82 % (220 nm).

[00412] HPLC: (Método A) TR 3,13 min, 98,16 % (Max), 98,14 % (220 nm).

[00413] Composto no. 93

[00414] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,09 (s, 1H), 7,02 - 7,14 (m, 4H), 6,20 (s, 1H), 5,21 - 5,50 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,66 - 4,70 (m, 1H), 4,44 - 4,49 (m, 1H), 3,99 - 4,00 (m, 1H), 3,70 - 3,32 (m, 3H), 3,14 - 3,16 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

[00415] LCMS: (Método A) 424,3 (M+H), TR 2,73 min, 99,27 % (Max), 99,37 % (220 nm).

[00416] HPLC: (Método A) TR 2,76 min, 99,26 % (Max), 99,03 % (220 nm).

[00417] Composto no. 94

[00418] 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,08 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 2,16, 6,74 Hz, 2H), 6,94 (dd, J = 2,12, 6,72 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,66 - 4,69 (m, 1H), 4,44 - 4,49 (m, 1H), 3,73 - 3,99 (m, 3H), 3,32 - 0,00 (m, 1H), 3,16 - 0,00 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 1,05 (t, J = 7,24 Hz, 3H).

[00419] LCMS: (Método A) 462,3 (M+H), TR 3,87 min, 98,04 % (Max), 98,10 % (220 nm).

[00420] HPLC: (Método A) TR 3,86 min, 97,12 % (Max), 97,35% (220 nm).

EXEMPLO 48: Ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-di-hidróxi-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-carboxílico

[00421] O intermediário ácido carboxílico dos Esquemas 1 a 3 foi sintetizado como segue: A uma suspensão de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetraidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-

6,7-diol (23 g, 93 mmols) em 1:1 THF/ NaHCO<sub>3</sub> aquoso (1200 mL) foi adicionado TEMPO (3,2 g, 20 mmols) e brometo de potássio (3,5 g, 30 mmols). A mistura foi então resfriada a 0o C e uma solução de hipoclorito de sódio (190 mL, base de cloro 9% ativo) foi adicionada por gotejamento. Após 1 h, quantidades adicionais de solução de hipoclorito de sódio (95 mL) e TEMPO (1,6 g, 10 mmols) foram adicionadas. Após análise TLC indicou que a reação estava completa, a solução reacional foi extraída com dietil éter (2 x 250 mL). A camada aquosa foi acidificada com 5 N HCl até pH 5-6, e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia à média pressão em gel de sílica usando um gradiente de metanol/diclorometano (1% a 50%) para obter o composto do título (23 g). MS (m/z): 263 [M+H]<sup>+</sup>.

[00422] EXEMPLO 49: Ensaio de inibição de enzimas O-GlcNAcase humanas

[00423] Um instrumento manuseador de líquido TTP LabTech Mosquito pipetou 100 nL da concentração apropriada de uma solução de inibidor em 100% DMSO (para um cálculo de curva de dose-resposta) em cada cavidade de uma placa com 384 cavidades (Aurora Bio-technologies, Parte # 30311). Os seguintes componentes reacionais foram adicionados a um volume final de 10 µL em tampão de McIlvaine (pH 6,5):

[00424] 20 nM de hOGA His-Marcado e 10 µM de mono-beta-D-(2-deoxi-2-N-acetil) glicopiranosídeo de fluoresceína (FL-GlcNAc; Marker Gene Technologies Inc, Parte # M1485). A placa foi incubada por 60 min em temperatura ambiente e então a reação foi terminada pela adição de 10 µL de tampão de parada (200 mM de glicina, pH 10,75). A placa foi lida em uma plataforma Envision em um formato fluorescente usando o espelho superior com 485 nm + amortecedor como a configuração do filtro de excitação e 520 nm como a configuração do filtro de emissão. A quantidade de fluorescência medida foi plotada contra a

concentração de inibidor para produzir uma curva de dose-resposta sigmoideal, a partir da qual um  $IC_{50}$  foi calculado.

EXEMPLO 50: Ensaio para a determinação de atividade celular para os compostos que inibem a atividade de O-GlcNAcase

[00425] A inibição de O-GlcNAcase, que remove O-GlcNAc de proteínas celulares, resulta em um aumento no nível de proteínas O-GlcNAcadas em células. Um aumento na O-GlcNAcilação de proteínas celulares pode ser medido por um anticorpo, tal como CTD110.6, que se liga a proteínas O-GlcNAcadas. A quantidade de proteína O-GlcNAcada pode ser determinada pelo ensaio imunossorvente ligado a enzimas (ELISA).

[00426] As linhagens celulares, tais como células B35 de ratos, PC-12 de ratos e SH-SY5Y humanas, expressando níveis endógenos de O-GlcNAcase, poderiam ser utilizadas. As células foram colocadas em placas com 96 cavidades em uma densidade de aproximadamente 10.000 células/cavidade. Os compostos a serem testados foram dissolvidos em DMSO como 10 mM de solução de estoque, e então diluídos primeiro com DMSO e então com meio de cultura usando a estação de trabalho Bravo. As células foram tratadas com componentes diluídos por aproximadamente 16 horas. Tipicamente, oito etapas de 4 diluições, começando em 25  $\mu$ M foram usadas para alcançar uma concentração final de inibidor desejada para medir uma resposta dependente da concentração de composto em células. Para preparar um lisado celular, os meios de células tratadas com composto foram removidos, e as células foram lavadas uma vez com solução salina tamponada com fosfato de Dulbecco (DPBS) e então lisadas por 30 minutos em 100  $\mu$ l/cavidade de tampão RIPA gelado contendo um coquetel de inibidor de protease.

[00427] A porção ELISA do ensaio foi executada em placas EIA/RIA que foram revestidas de um dia para o outro a 4°C com 80  $\mu$ l/cavidade

de lisado celular. No dia seguinte, as cavidades foram lavadas 6 vezes com 200 µl de tampão de lavagem (0,05% Tween20 em DPBS). As cavidades foram bloqueadas com 200 µl de tampão de bloqueio (1% BSA, 0,05% Tween20 em DPBS) por 1 hora em temperatura ambiente. Cada cavidade foi então lavada 6 vezes com 200 µl de tampão de lavagem. O anticorpo anti-O-GlcNAc CTD110.6 (Covance, Princeton, NJ) foi adicionado a 100 µl/cavidade em uma concentração de 10 µg/ml. As placas foram incubadas por 1 hora em temperatura ambiente. As cavidades foram então lavadas 6 vezes com 200 µl/cavidade de tampão de lavagem. Para detectar a quantidade de CTD110.6 ligado ao lisado celular, IgM anticamundongo de cabra conjugado a fosfatase alcalina (diluído 1:500 em tampão de bloqueio) foi adicionado a 100 µl/cavidade e incubado por 45 min em temperatura ambiente. Cada cavidade foi então lavada 6 vezes com 200 µl/cavidade de tampão de lavagem. Comprimidos de PNPP dissolvidos em tampão de substrato de dietanolamina e 100 µl/cavidade foram adicionados como reagente de detecção. A reação de detecção foi incubada por 25 min em temperatura ambiente e a absorbância foi lida a 405 nm.

[00428] A quantidade de proteína O-GlcNAcilada, como detectado pelo ensaio ELISA, foi plotada para cada concentração de composto de teste usando algoritmos de ajuste de curva padrão para curvas de dose-resposta sigmoidal. Os valores para um ajuste de curva logística de quatro parâmetros dos dados foram determinados, com o ponto de inflexão da curva sendo o valor de potência para o composto de teste.

#### EXEMPLO 51: Preparações farmacêuticas

[00429] Frascos de injeção: Uma solução de 100 g de um ingrediente ativo de acordo com a invenção e 5 g de hidrogênio fosfato dissódico em 3 L de água bidistilada foi ajustada para pH 6,5 usando 2 N de ácido clorídrico, filtrada estéril, transferida para os frascos de injeção, liofilizada sob condições estéreis e vedada sob condições esté-

reis. Cada frasco de injeção continha 5 mg de ingrediente ativo.

[00430] Supositórios: Uma mistura de 20 g de ingrediente ativo de acordo com a invenção foi fundida com 100 g de lecitina de soja e 1400 g de manteiga de cacau, derramada em moldes e deixada resfriar. Cada supositório continha 20 mg de ingrediente ativo.

[00431] Solução: Uma solução foi preparada a partir de 1 g de um ingrediente ativo de acordo com a invenção, 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  e 0,1 g de cloreto de benzalcônio em 940 ml de água bidistilada. O pH foi ajustado para 6,8, e a solução foi constituída até 1 L e esterilizada por irradiação. Essa solução poderia ser usada na forma de gotas para os olhos.

[00432] Pomada: 500 mg de um ingrediente ativo de acordo com a invenção foram misturados com 99,5 g de vaselina sob condições assépticas.

[00433] Comprimidos: Uma mistura de 1 kg de um ingrediente ativo de acordo com a invenção, 4 kg de lactose, 1,2 kg de amido de batata, 0,2 kg de talco e 0,1 kg de estearato de magnésio foi prensada para obter comprimidos de uma maneira convencional de tal forma que cada comprimido contenha 10 mg de ingrediente ativo.

[00434] Comprimidos revestidos: Os comprimidos foram prensados analogamente ao EXEMPLO E e subsequentemente revestidos de uma maneira convencional com um revestimento de sacarose, amido de batata, talco, tragacanto e corante.

[00435] Cápsulas: 2 kg de um ingrediente ativo de acordo com a invenção foram introduzidos em cápsulas de gelatina dura de uma maneira convencional de tal forma que cada cápsula continha 20 mg do ingrediente ativo.

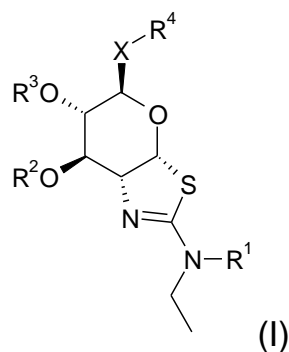
[00436] Ampolas: Uma solução de 1 kg de um ingrediente ativo de acordo com a invenção em 60 L de água bidistilada foi filtrada estéril, transferida para ampolas, liofilizadas sob condições estéreis e vedada

sob condições estéreis. Cada ampola continha 10 mg de ingrediente ativo.

[00437] Ensaio de inalação: 14 g de um ingrediente ativo de acordo com a invenção foram dissolvidos em 10 L de solução de NaCl isotônica, e a solução foi transferida para recipientes de aspersão comercialmente disponíveis com um mecanismo de bomba. A solução poderia ser aspergida na boca ou nariz. Um jato de aspersão (aproximadamente 0,1 mL) correspondeu a uma dose de aproximadamente 0,14 mg.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I)

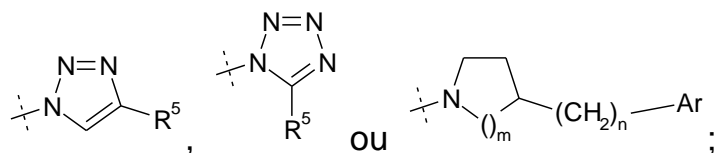


na qual

R<sup>1</sup> denota Y, COA, COOA, COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Cyc;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> denotam independentemente um do outro Y ou SO<sub>2</sub>Y;

R<sup>4</sup> denota Cl, Br, I, COOY, SO<sub>2</sub>Y, CN, CAr<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar,



R<sup>5</sup> denota (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Cyc, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CY(OH)-Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-Ar ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NY-Ar;

X denota CH<sub>2</sub>, CO ou CH(OH);

Y denota H ou A;

A denota alquila ramificada ou não ramificada apresentando 1 a 10 átomos de C, na qual 1 a 7 átomos de H podem ser substituídos independentemente uns dos outros por Hal e/ou que um grupo CH<sub>2</sub> pode ser substituído por um grupo -CH=CH-;

Cyc denota cicloalquila apresentando 3 a 7 átomos, na qual 1 a 4 átomos de H podem ser substituídos independentemente uns dos outros por Hal e/ou que podem ser substituídos por Ar;

Ar denota um carbociclo mono- ou bicíclico insaturado ou

aromático apresentando 3 a 12 átomos de C, que pode ser substituído por ao menos um substituinte selecionado a partir do grupo de Hal, A,  $(CY_2)_n-OY$ ,  $(CY_2)_n-NYY$ ,  $COOY$ ,  $CONYY$ ,  $NHCOY$ ,  $SO_2Y$ , CN e fenóxi;

Het denota um heterociclo mono-, bi- ou tricíclico insaturado ou aromático apresentando 1 a 12 átomos de C e 1 a 4 átomos de H, que pode ser substituído por ao menos um substituinte selecionado a partir do grupo de Hal, A,  $(CY_2)_n-OY$ ,  $(CY_2)_n-NYY$ ,  $COOY$ ,  $CONYY$ ,  $NHCOY$ ,  $SO_2Y$ ,  $SO_2Ar$ , CN e tiofenila;

Hal denota F, Cl, Br ou I;

m denota 1, 2 ou 3; e

n denota 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

e/ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo.

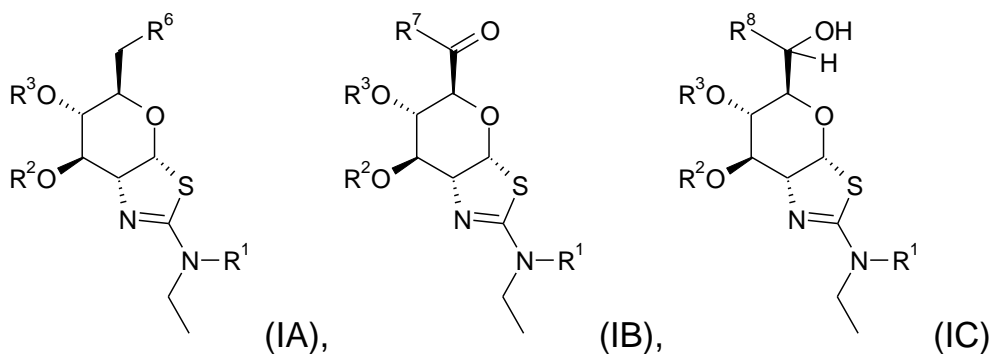
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  denotam independentemente uns dos outros H ou A, preferencialmente H.

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

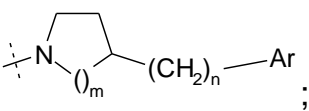
$R^5$  denota  $(CH_2)_n-Ar$ ,  $(CH_2)_n-Cyc$ ,  $(CH_2)_n-Het$ ,  $(CH_2)_n-O-Ar$  ou  $CY(OH)-Ar$ .

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que apresenta a Subfórmula (IA), (IB) ou (IC)



nas quais

R<sup>6</sup> denota Cl, Br, I, COOY, CAr<sub>3</sub> ou ;

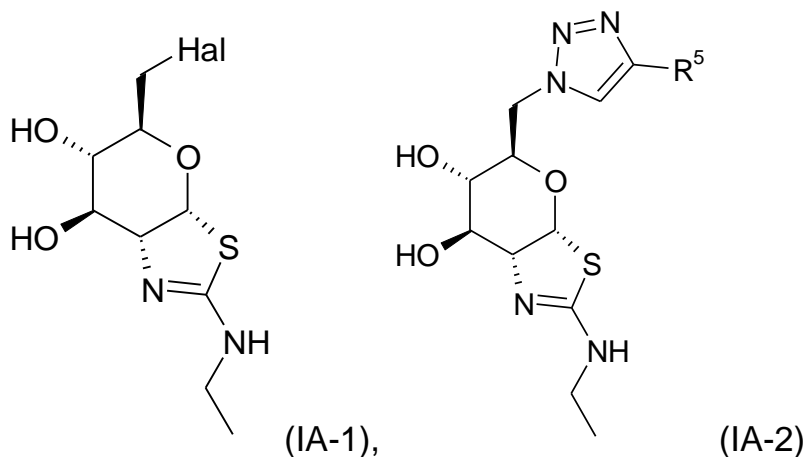
R<sup>7</sup> denota (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar ou ;

R<sup>8</sup> denota (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar; e

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, Y, Ar, Het, Hal, m e n têm o significado como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3;

e/ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que apresenta a Subfórmula (IA-1) ou (IA-2)



nas quais

Hal denota Cl, Br ou I; e

R<sup>5</sup> e Y são como definidos na reivindicação 4;

e/ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que:

A denota alquila ramificada ou não ramificada apresentando 1 a 6 átomos de C, na qual 1 a 4 átomos de H podem ser substituídos independentemente uns dos outros por Hal;

Ar denota um carbociclo mono- ou bicíclico aromático apresentando 3 a 12 átomos de C, que pode ser substituído por ao menos um substituinte selecionado a partir do grupo de Hal, A, (CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OY,

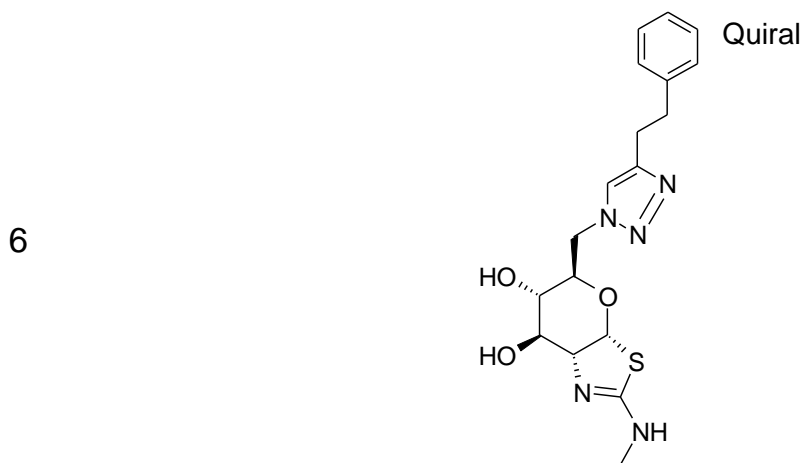
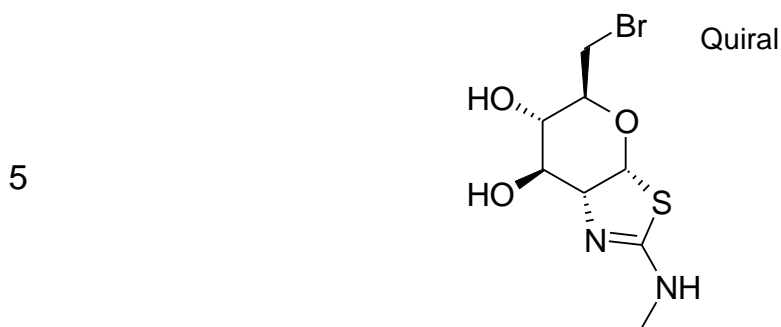
$(\text{CY}_2)_n\text{-NYY}$ ,  $\text{SO}_2\text{Y}$ , CN e fenóxi;

Het denota um heterociclo mono-, bi- ou tricíclico insaturado ou aromático apresentando 2 a 12 átomos de C e 1 a 3 átomos de H, que pode ser mono-, di- ou trissubstituído por ao menos um substituinte selecionado a partir do grupo de Hal, A,  $(\text{CY}_2)_n\text{-OY}$ ,  $(\text{CY}_2)_n\text{-NYY}$ ,  $\text{SO}_2\text{Y}$ ,  $\text{SO}_2\text{Ar}$ , CN e tiofenila;

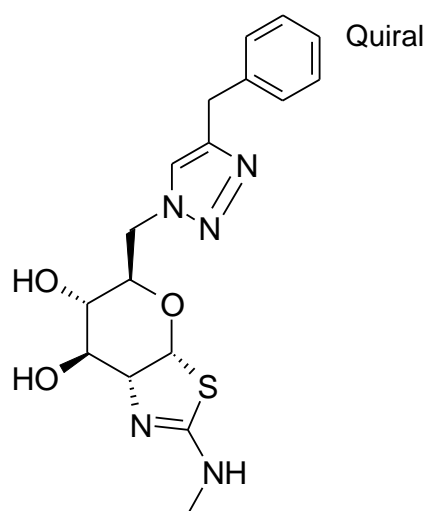
e/ou

n denota 0, 1, 2, 3 ou 4.

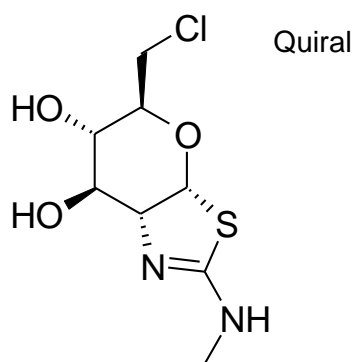
7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo de:



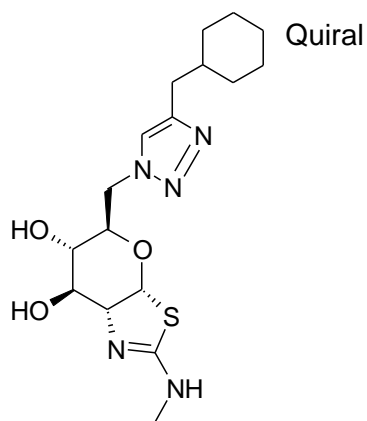
14



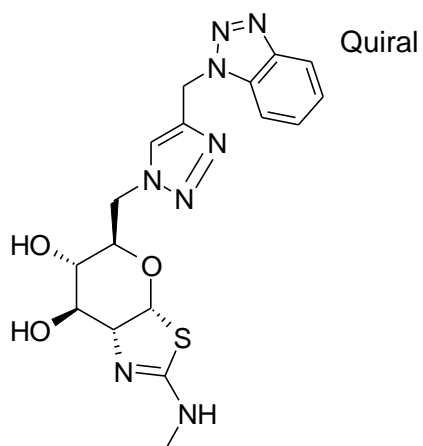
32



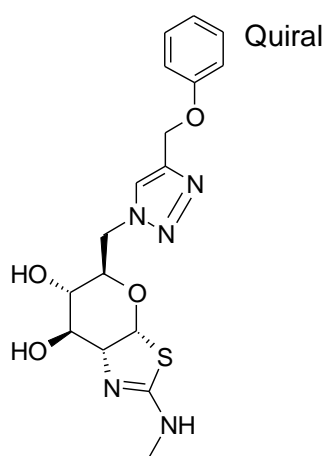
50



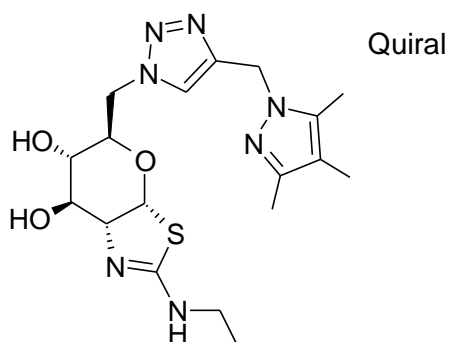
57



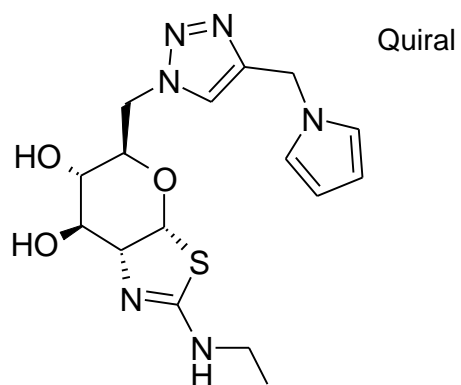
58



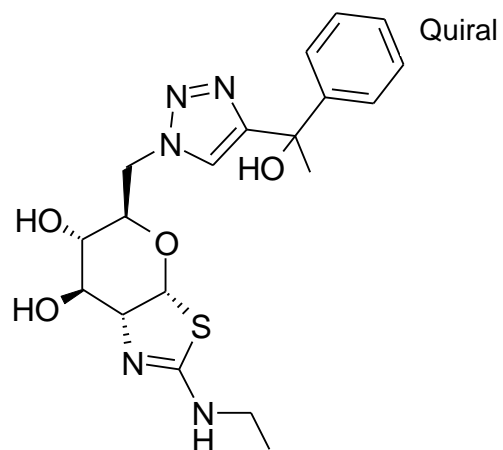
65



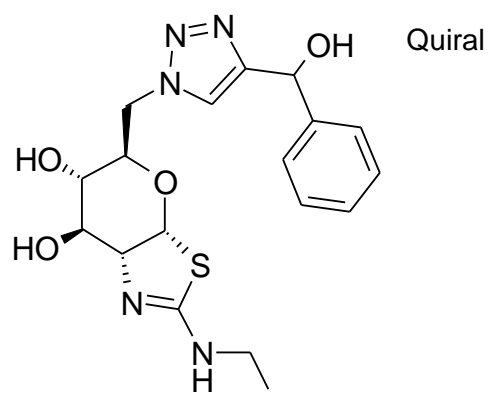
66



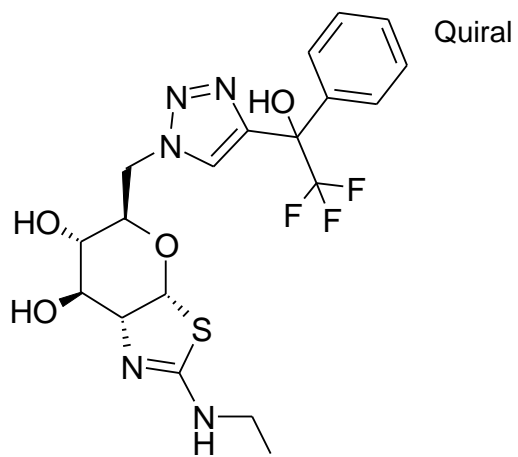
67



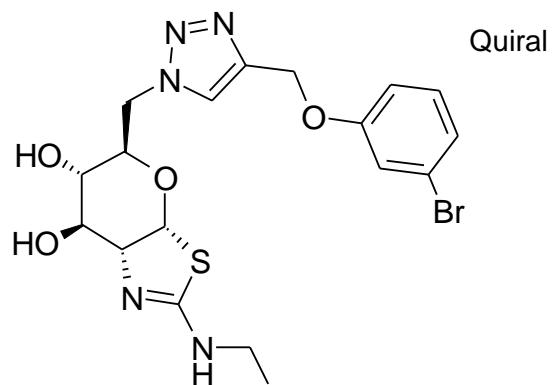
68

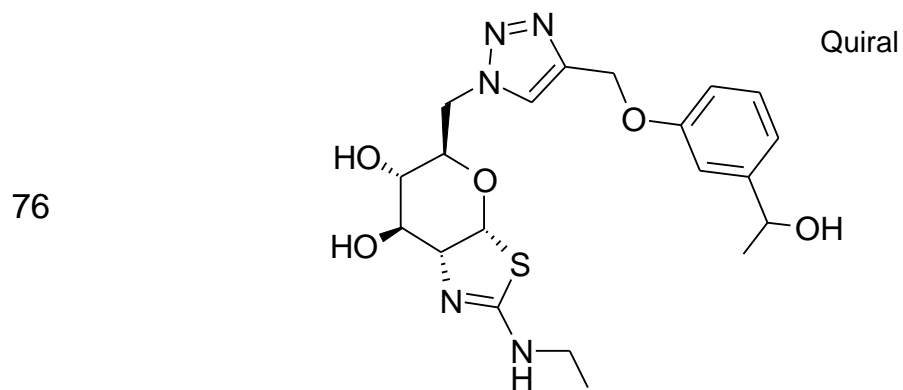
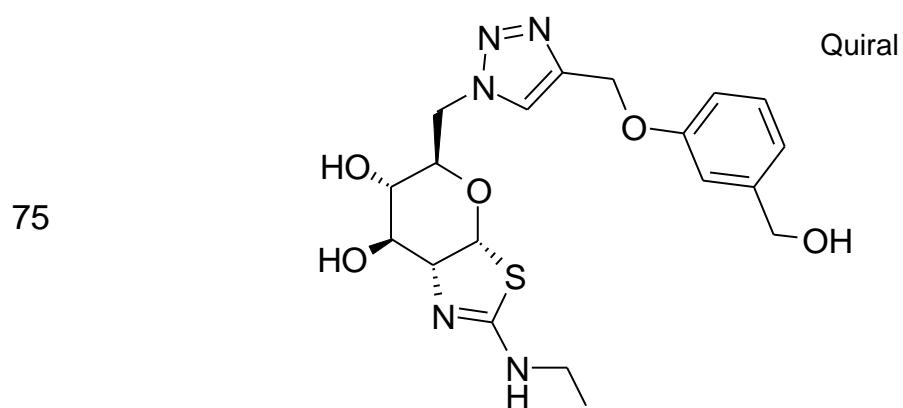
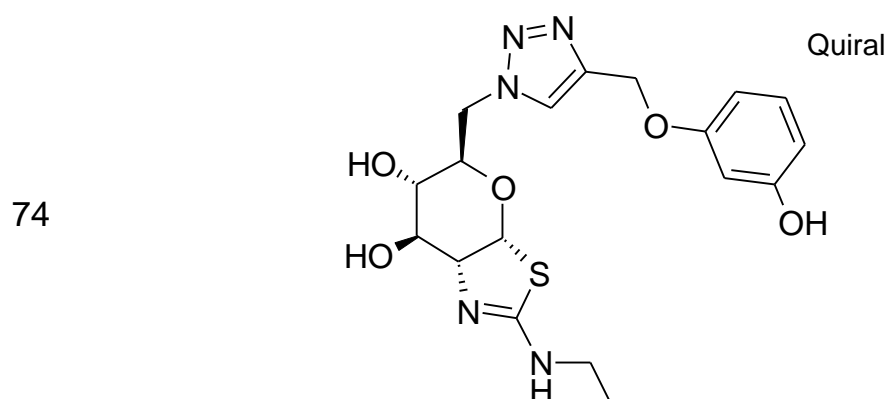
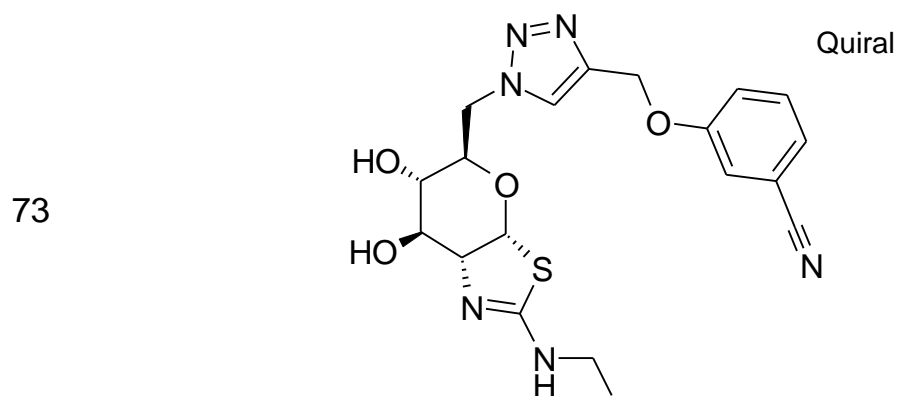


70

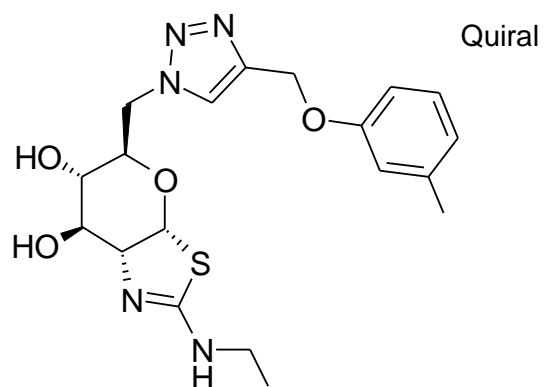


72

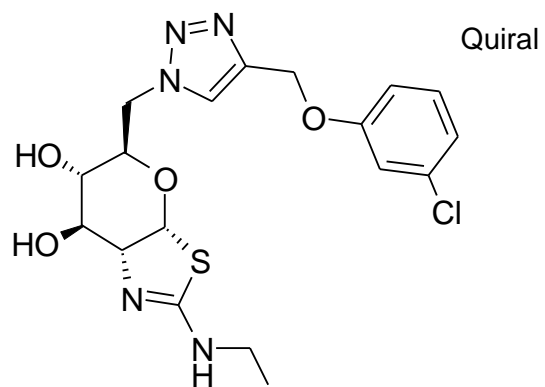




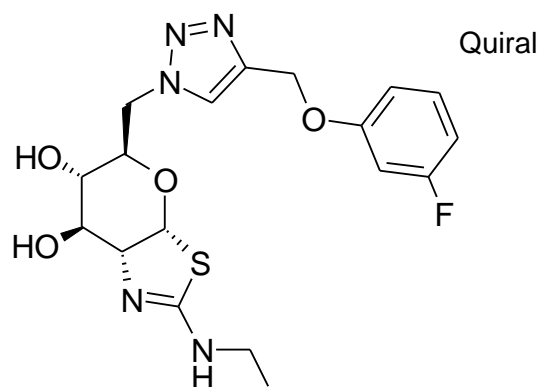
77



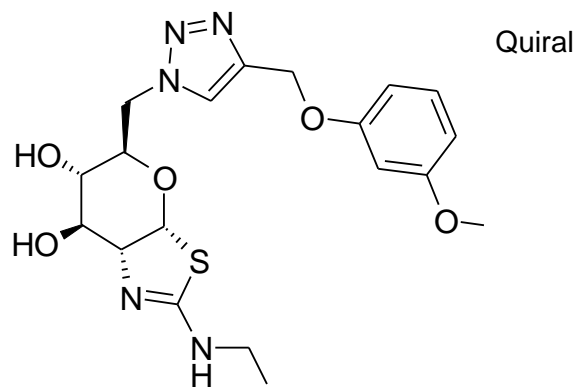
78



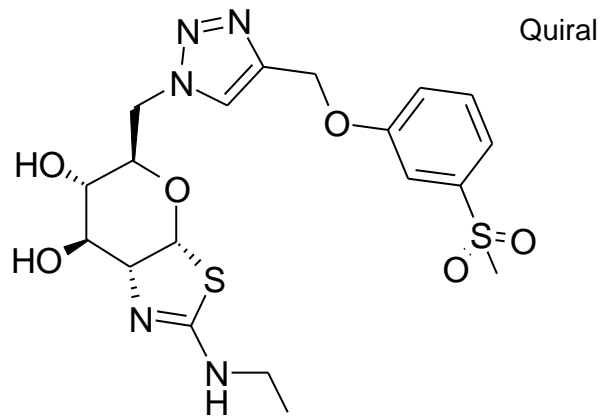
79



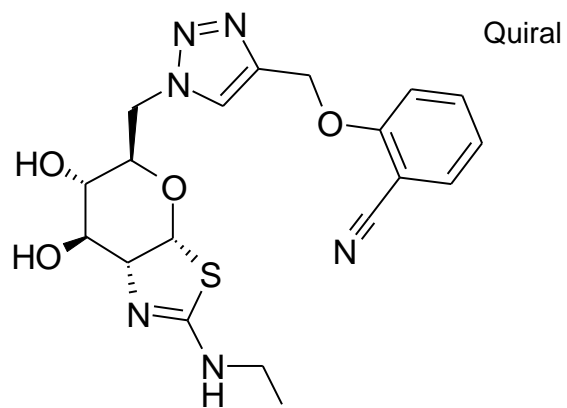
80



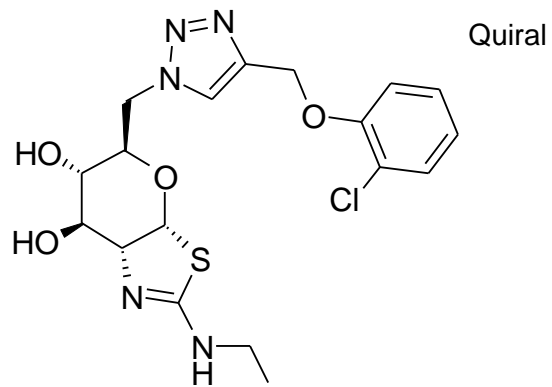
81



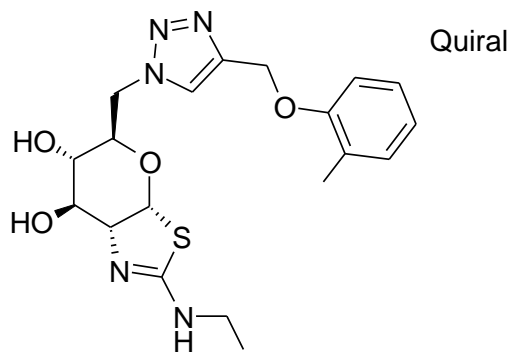
82

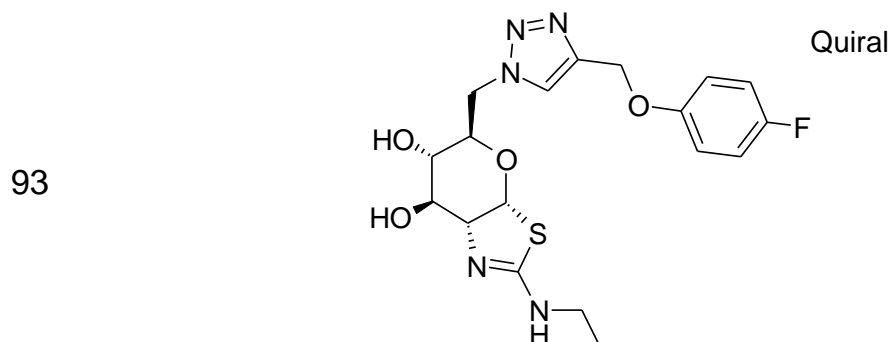
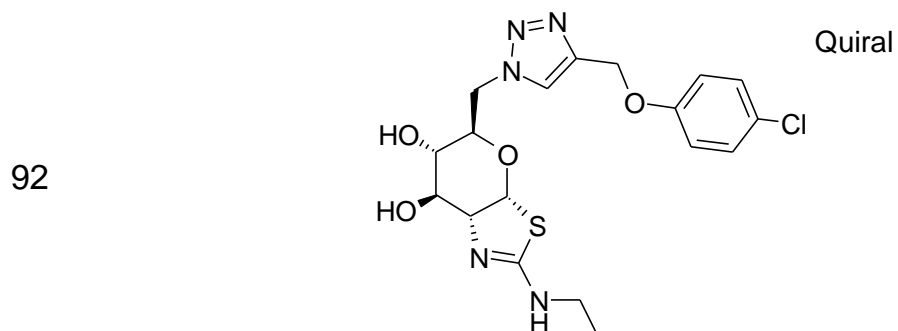
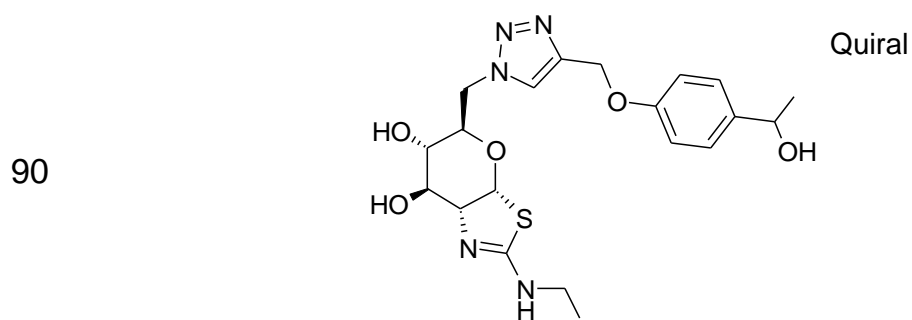
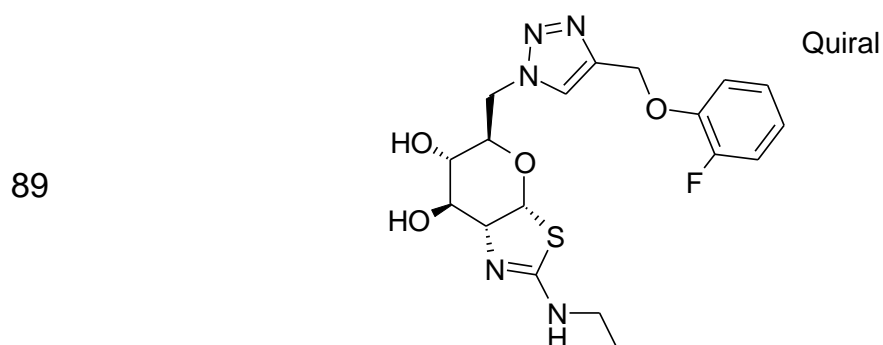
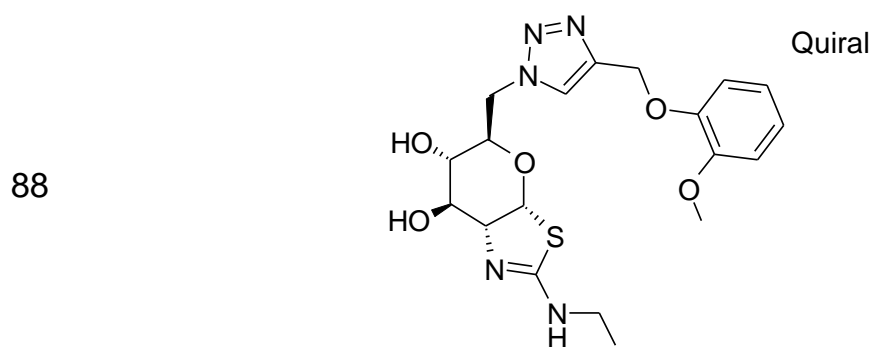


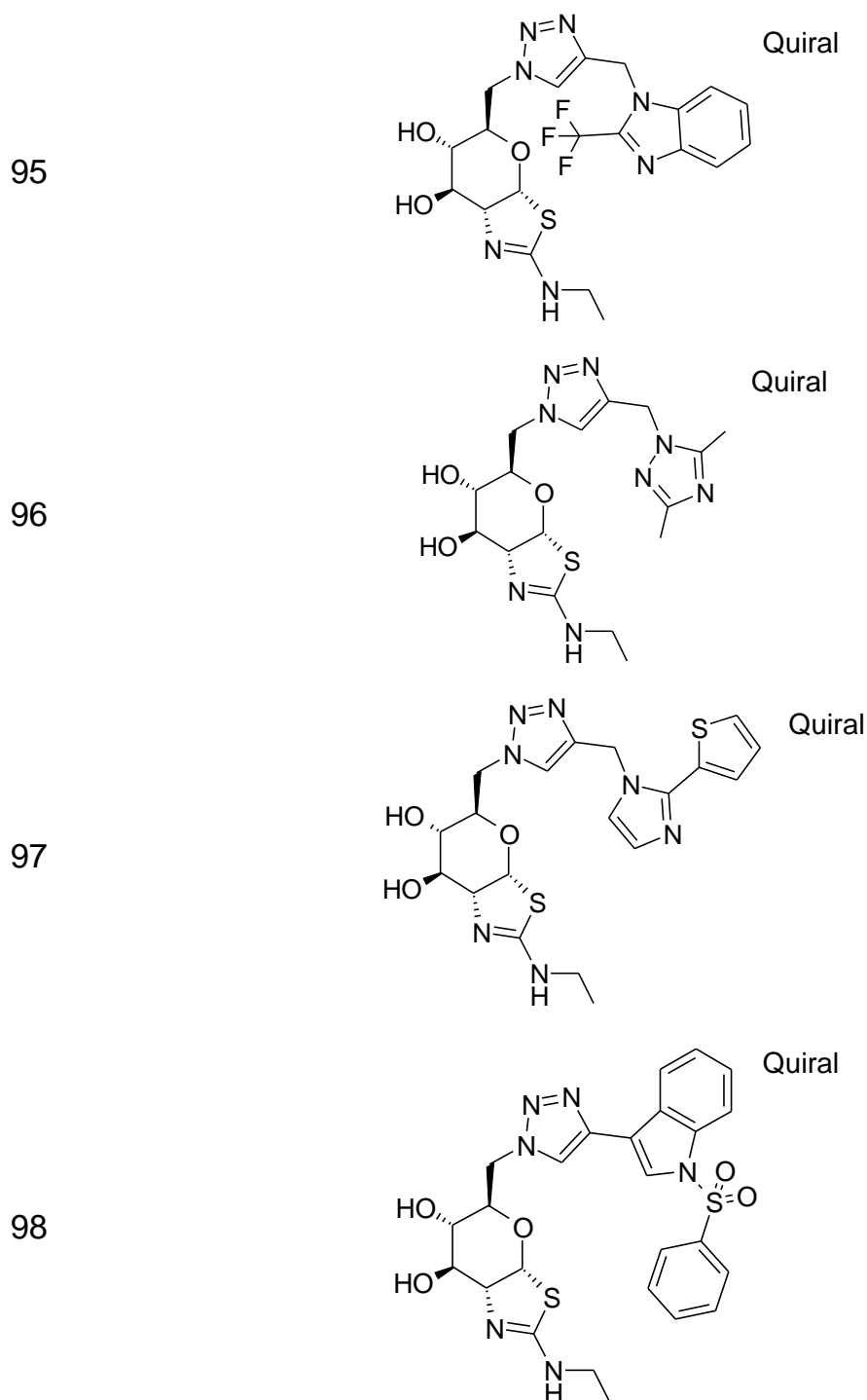
86



87



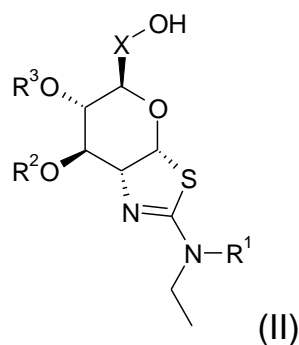




e/ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo.

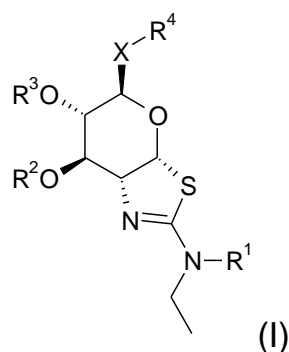
8. Processo para fabricação de um composto de Fórmula (I), compreendendo as etapas de:

(a) executar uma síntese de uma etapa ou múltiplas etapas através da reação de um composto de Fórmula (II), na presença de um solvente,



na qual

R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> e X são como definidos na reivindicação 1,  
para produzir um composto de Fórmula (I)



na qual R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> e X são como definidos na reivindicação 1,  
e, opcionalmente,

(b) converter uma base ou um ácido do composto de Fórmula (I) em um sal do mesmo.

9. Medicamento, caracterizado pelo fato de que compreende pelo menos um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, e/ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo.

10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende, como ingrediente ativo, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, e/ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo junto com adjuvantes farmacologicamente toleráveis, opcionalmente em combinação com ao menos um segundo ingrediente farmacêutico ativo.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 1 a 7, e/ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso em um tratamento e/ou um monitoramento profilático ou terapêutico de uma condição selecionada a partir do grupo de doenças neurodegenerativas, diabetes, câncer e estresse.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, em que a condição é selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica (ALS), esclerose lateral amiotrófica com disfunção cognitiva (ALSci), doença por grãos argirofílicos, doença de Bluit, degeneração corticobasal (CBP), demência pugilística, emaranhados de neurofibrilas difusas com calcificação, síndrome de Down, demência da família britânica, demência da família dinamarquesa, demência frontotemporal com parkinsonismo ligado ao cromossomo 17 (FTDP-17), doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker, parkinsonismo com demência de Guadeloupe, doença de Hallevorden-Spatz (neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro tipo 1), atrofia de múltiplos sistemas, distrofia miotônica, doença de Niemann-Pick (tipo C), degeneração Pallido-ponto-nigral, complexo Parkinsonismo-demência de Guam, doença de Pick (PiD), parkinsonismo pós-encefálico (PEP), doenças de Prion (incluindo doença de Creutzfeldt-Jakob (GJD), doença de Creutzfeldt-Jakob variante (vCJD), Insônia familiar fatal, kuru, gliose supercortical progressiva, paralisia supranuclear progressiva (PSP), síndrome de Richardson, panencefalite esclerosante subaguda, demência com emaranhados, doença de Huntington e doença de Parkinson, preferencialmente doença de Alzheimer.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a condição é uma tauopatia.