

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

(21) **PI0619547-4 A2**

(22) Data de Depósito: 06/12/2006
(43) Data da Publicação: 04/10/2011
(RPI 2126)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 285/10
C07D 417/10
A61K 31/433
A61K 31/4439
A61P 3/10

(54) **Título:** 1,1,3-TRIOXO-1,2,5-TIADIAZOLIDINAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DAS MESMAS

(30) **Prioridade Unionista:** 08/12/2005 US 60/748,493

(73) **Titular(es):** Novartis AG

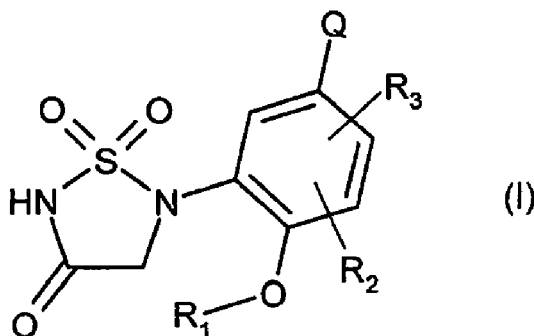
(72) **Inventor(es):** Brian Christopher Raudenbush, David Barnes, Gary Mark Coppola, Katsumasa Nakajima, Robert Edson Damon, Sidney Wolf Topiol, Thalaththani Ralalage Vedananda, Travis Stams

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006046544 de 06/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/067614de 14/06/2007

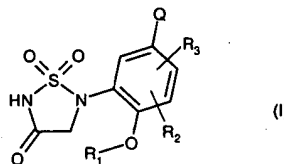
(57) **Resumo:** 1,1,3-TRIOXO-1,2,5-TIADIAZOLIDINAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DAS MESMAS. Compostos da fórmula são inibidores de proteína tirosina fosfatases (PTPases) e, desse modo, podem ser empregados para o tratamento de condições mediadas por atividade de PTPase. Os compostos da presente invenção podem também ser empregados como inibidores de outras enzimas caracterizadas com uma região de ligação de fosfotirosina tal como o domínio SH2. Conseqüentemente, os compostos de fórmula (I) podem ser empregados para a prevenção e/ou tratamento de resistência à insulina associada com obesidade, intolerância à glicose, diabetes melito, hipertensão e doenças isquêmicas dos vasos sanguíneos grandes e pequenos, condições que acompanham a diabetes tipo 2, incluindo hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerose, restenose vascular, síndrome do intestino irritável, pancreatite, tumores de célula adiposa e carcinomas tais como lipossarcoma, dislipidemia, e outros distúrbios em que a resistência à insulina é indicada. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser empregados para tratar e/ou prevenir câncer, osteoporose, doenças neurodegenerativas e infecciosas, e doenças que envolvem inflamação e o sistema imune.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "1,1,3-TRIOXO-1,2,5-TIADIAZOLIDINAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DAS MESMAS".

A presente invenção refere-se a derivados de tiadiazolidinona, composições farmacêuticas contendo tais compostos, método de preparar os mesmos e métodos de tratar condições mediadas por proteína tirosina fosfatases empregando tais compostos.

Conseqüentemente, a presente invenção fornece compostos da fórmula



10

em que

Q é alcóxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonila, cicloalquila, arila, heterociclila, alquenila, alquinila ou (C₁₋₈)alquila opcionalmente substituída com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, cicloalquila, cicloalcóxi, acila, acilóxi, alcóxi, alquioxialcóxi, amino opcionalmente substituído, carbamoíla, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonila, sulfamoíla, nitro, ciano, carbóxi livre ou esterificado, arila, arilóxi, ariltio, alquenila, alquinila, aralcóxi, heteroaralcóxi, heterociclila e heterociclilóxi;

15

R₁ é hidrogênio, -C(O)R₄, -C(O)NR₅R₆ ou -C(O)OR₇ em que

20

R₄ e R₅ são, independentemente um do outro, hidrogênio, cicloalquila, arila, heterociclila, aralquila, heteroaralquila ou alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, cicloalquila, cicloalcóxi, alcóxi, alquioxialcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arila, arilóxi e heterociclila;

25

R₆ e R₇ são, independentemente um do outro, cicloalquila, arila, heterociclila, aralquila, heteroaralquila ou alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, cicloalquila, cicloalcóxi, alcóxi, alquioxialcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arila, arilóxi e heterociclila;

30

R₂ e R₃ são, independentemente um do outro, hidrogênio, halo-

gênio, (C₁₋₃)alquila

(C₁₋₃)alcóxi;

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

Os compostos da presente invenção são inibidores de proteína
5 tirosina fosfatases (PTPases), em particular, os compostos de fórmula (I)
inibem PTPase-1B (PTP-1B) e célula T PTPase (TC PTP) e, desse modo,
podem ser empregados para o tratamento de condições mediadas por ativi-
dade de PTPase. Conseqüentemente, os compostos de fórmula (I) podem
ser empregados para o tratamento de resistência à insulina, intolerância à
10 glicose, obesidade, diabetes melito, hipertensão e doenças isquêmicas dos
vasos sangüíneos grandes e pequenos, condições acompanhantes da dia-
betes tipo 2 incluindo dislipidemia, por exemplo, hiperlipidemia e hipertriglice-
ridemia, aterosclerose, restenose vascular, síndrome do intestino irritável,
pancreatite, tumores de célula adiposa e carcinomas tais como lipossarco-
15 ma, dislipidemia, e outros distúrbios onde a resistência à insulina é indicada.
Além disso, os compostos da presente invenção podem ser empregados
para tratar câncer (tal como câncer da próstata ou mama), osteoporose, do-
enças neurodegenerativas e infecciosas, e doenças que envolvem inflama-
ção e o sistema imune.

20 São listadas abaixo definições de vários termos usados para
descrever os compostos da presente invenção. Estas definições aplicam-se
aos termos como eles são usados em toda a especificação, a menos que
eles sejam de outra maneira limitados em casos específicos ou individual-
mente ou como parte do grupo maior. Em geral, quando um grupo alquila é
25 referido como uma parte da estrutura, uma alquila opcionalmente substituída
é também pretendida.

Conseqüentemente, o termo "alquila opcionalmente substituída"
refere-se a grupos hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada não-substi-
tuído ou substituído tendo 1 a 20 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 8
30 átomos de carbono. Grupos alquila não-substituída exemplares incluem me-
tila, etila, propila, isopropila, n-butila, t-butila, isobutila, pentila, hexila, isoexi-
la, heptila, 4,4-dimetilpentila, octila e os similares. Grupos alquila substituída

incluem, porém não estão limitados a, grupos alquila substituídos por um ou mais dos seguintes grupos: halogênio, hidróxi, cicloalquila, cicloalcóxi, acila, acilóxi, alcóxi, alquioxialcóxi, alcanoilóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoíla, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonila, sulfonamido, sulfamoíla, nitro, ciano, carbóxi livre ou esterificado, arila, arilóxi, ariltio, alquenila, alquinila, aralcóxi, heteroaralóxi, heterociclila e heterociclíloxi incluindo indolila, imidazolila, furila, tienila, tiazolila, pirrolidila, piridila, pirimidila, piperidila, morfolinila e os similares.

O termo "alquila inferior" refere-se a qualquer dos grupos alquila acima como descrito acima tendo 1 a 7, preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono.

O termo "halogênio" ou "halo" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "alquenila" refere-se a qualquer dos grupos alquila acima tendo pelo menos 2 átomos de carbono e contendo uma ligação dupla de carbono a carbono no ponto de ligação. Grupos tendo 2 a 8 átomos de carbono são preferidos.

O termo "alquinila" refere-se a qualquer dos grupos alquila acima tendo pelo menos dois átomos de carbono e contendo uma ligação tripla de carbono a carbono no ponto de ligação. Grupos tendo 2 a 8 átomos de carbono são preferidos.

O termo "alquilenos" refere-se a uma ponte de cadeia linear de 2-6 átomos de carbono conectados por ligações simples, por exemplo, $-(CH_2)_x-$, em que x é 2-6, que podem ser interrompidas com um ou mais heteroátomos selecionados de O, S, S(O), S(O)₂ ou NR", em que R" pode ser hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, aralquila, heteroaralquila, acila, carbamoíla, sulfonila, alcóxicarbonila, arilóxicarbonila ou aralcoxicarbonila e os similares; e o alquilenos pode também ser substituído com um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halogênio, ciano, nitro, alcóxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonila, carbóxi livre ou esterificado, carbamoíla, sulfamoíla, amino opcionalmente substituído, cicloalquila, arila, heterociclila, alquenila, alquinila ou (C₁₋₈)alquila opcionalmente substituída com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, cicloalquila, cicloalcóxi, acila, acilóxi, alcóxi, al-

quiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoila, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonila, sulfonamido, sulfamoila, nitro, ciano, carboxi livre ou esterificado, arila, ariloxi, ariltio, alquenila, alquinila, aralcoxi, heteroaralcoxi, heterociclila, heterociclioxi e os similares.

- 5 O termo "cicloalquila" refere-se um grupo de hidrocarboneto monocíclico, bicíclico ou tricíclico opcionalmente substituído de 3 a 12 átomos de carbono, cada dos quais pode ser substituído por um ou mais substituintes tais como alquila, halo, oxo, hidróxi, alcoxi, alcanóila, acilamino, carbamoila, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, carboxi, carboxialquila, alcoxicarbonila, sulfonila, sulfonamido, sulfamoila, heterociclila e os similares.

10 Grupos hidrocarboneto monocíclicos exemplares incluem porém não estão limitados à ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, cicloexila e cicloexenila e os similares.

15 Grupos hidrocarboneto bicíclicos exemplares incluem bornila, indila, hexaidroindila, tetraidronaftila, decaidronaftila, biciclo[2,1,1]hexila, biciclo[2,2,1]heptila, biciclo[2,2,1]heptenila, 6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptila, 2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptila, biciclo[2,2,2]octila e os similares.

Grupos hidrocarboneto tricíclicos exemplares incluem adamantil e os similares.

20 O termo "alcoxi" refere-se a alquil-O-.

O termo "alcanóila" refere-se a alquil-C(O)-.

O termo "alcanoiloxi" refere-se a alquil-C(O)-O-.

Os termos "alquilamino" e "dialquilamino" referem-se a alquil-NH- e (alquil)₂N-, respectivamente.

25 O termo "alcanoilamino" refere-se a alquil-C(O)-NH-.

O termo "alquiltio" refere-se a alquil-S-.

O termo "alquilaminotiocarbonila" refere-se a alquil-NHC(S)-.

O termo "trialquilsilila" refere-se a (alquil)₃Si-.

O termo "trialquilsililoxi" refere-se a (alquil)₃SiO-.

30 O termo "alquiltiono" refere-se a alquil-S(O)-.

O termo "alquilsulfonila" refere-se a alquil-S(O)₂-.

O termo "alcoxicarbonila" refere-se a alquil-O-C(O)-.

O termo "alcoxicarbonilóxi" refere-se a alquil-O-C(O)O-.

O termo "carboxicarbonila" refere-se a HO-C(O)C(O)-.

O termo "carbamoíla" refere-se a H₂NC(O)-, alquil-NHC(O)-, (alquil)₂NC(O)-, aril-NHC(O)-, alquil(aril)-NC(O)-, heteroaril-NHC(O)-, alquil(heteroaril)-NC(O)-, aralquil-NHC(O)-, alquil(aralquil)-NC(O)- e os similares.

O termo "sulfamoíla" refere-se a H₂NS(O)₂-, alquil-NHS(O)₂-, (alquil)₂NS(O)₂-, aril-NHS(O)₂-, alquil(aril)-NS(O)₂-, (aril)₂NS(O)₂-, heteroaril-NHS(O)₂-, aralquil-NHS(O)₂-, heteroaralquil-NHS(O)₂- e os similares.

O termo "sulfonamido" refere-se a alquil-S(O)₂-NH-, aril-S(O)₂-NH-, aralquil-S(O)₂-NH-, heteroaril-S(O)₂-NH-, heteroaralquil-S(O)₂-NH-, alquil-S(O)₂-N(alquil)-, aril-S(O)₂-N(alquil)-, aralquil-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaralquil-S(O)₂-N(alquil)- e os similares.

O termo "sulfonila" refere-se a alquilsulfonila, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, aralquilsulfonila, heteroaralquilsulfonila e os similares.

O termo "sulfonato" ou "sulfonilóxi" refere-se a alquil-S(O)₂-O-, aril-S(O)₂-O-, aralquil-S(O)₂-O-, heteroaril-S(O)₂-O-, heteroaralquil-S(O)₂-O- e os similares.

O termo "amino opcionalmente substituído" refere-se a um grupo amino primário ou secundário que pode opcionalmente ser substituído por um substituinte tal como acila, sulfonila, alcoxicarbonila, cicloalcoxicarbonila, ariloxicarbonila, heteroariloxicarbonila, aralcoxicarbonila, heteroaralcoxicarbonila, carboxicarbonila, carbamoíla, alquilaminotiocarbonila, arilaminotiocarbonila e os similares.

O termo "arila" refere-se a grupos hidrocarboneto aromáticos monocíclicos ou bicíclicos tendo 6 a 12 átomos de carbono na porção de anel, tais como grupos fenila, naftila, tetraidronaftila, bifenila e difenila, cada dos quais pode opcionalmente ser substituído por um a cinco substituintes tais como alquila, trifluorometila, halo, hidróxi, alcóxi, acila, alcanoilóxi, amino opcionalmente substituído, tiol, alquiltio, nitro, ciano, carbóxi, carboxialquila, alcoxicarbonila, carbamoíla, alquiltiono, sulfonila, sulfonamido, sulfonato, heterociclila e os similares.

O termo "arila monocíclica" refere-se à fenilas opcionalmente

substituídas descritas sob arila.

O termo "aralquila" refere-se a um grupo arila ligado diretamente através de um grupo alquila, tal como benzila.

O termo "aralcanoíla" refere-se a aralquil-C(O)-.

5 O termo "aralquiltio" refere-se a aralquil-S-.

O termo "aralcóxi" refere-se um grupo arila ligado diretamente através de um grupo alcóxi.

O termo "arilsulfonila" refere-se a aril-S(O)₂-.

O termo "ariltio" refere-se a aril-S-.

10 O termo "aroíla" refere-se a aril-C(O)-.

O termo "aroilamino" refere-se a aril-C(O)-NH-.

O termo "ariloxicarbonila" refere-se a aril-O-C(O)-.

O termo "heterociclila" ou "heterociclo" refere-se a um grupo cíclico opcionalmente substituído, aromático, ou um parcialmente ou totalmente saturado não-aromático, por exemplo, que é um sistema de anel de 4 a 7 membros monocíclico, 7 a 12 membros bicíclico, ou 10 a 15 membros tricíclico, que tem pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel contendo átomo de carbono. Cada anel do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode ter 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de átomos de nitrogênio, átomos de oxigênio e átomos de enxofre, onde os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem também opcionalmente ser oxidados. O grupo heterocíclico pode ser ligado a um heteroátomo ou um átomo de carbono.

15

20

Grupos heterocíclicos monocíclicos exemplares incluem pirrolidinila, pirrolila, pirazolila, oxetanila, pirazolinila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, oxazolila, oxazolidinila, isoxazolinila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, tiazolidinila, isotiazolila, isotiazolidinila, furila, tetraidrofurila, tienila, oxadiazolila, piperidinila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolodinila, 2-oxoazepinila, azepinila, 4-piperidonila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tetraidropiranila, morfolinila, tiamorfolinila, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano e tetraidro-1,1-dioxotienila, 1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ila e os similares.

25

30

Grupos heterocíclicos bicíclicos exemplares incluem indolila, dii-

droidolila, benzotiazolila, benzoxazinila, benzoxazolila, benzotienila, benzotiazinila, quinuclidinila, quinolinila, tetraidroquinolinila, decaidroquinolinila, isoquinolinila, tetraidroisoquinolinila, decaidroisoquinolinila, benzimidazolila, benzopiranila, indolizinila, benzofurila, cromonila, cumarinila, benzopiranila, benzodiazepinila, cinolinila, quinoxalinila, indazolila, pirrolopiridila, furopiridinila (tal como furo[2,3-c]piridinila, furo[3,2-b]-piridinila] ou furo[2,3-b]piridinila), diidroisoindolila, 1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-ila, diidroquinazolinil(tal como 3,4-diidro-4-oxo-quinazolinila), ftalazinila e os similares.

Grupos heterocíclicos tricíclicos exemplares incluem carbazolila, dibenzoazepinila, ditienoazepinila, benzindolila, fenantrolinila, acridinila, fenantridinila, fenoxazinila, fenotiazinila, xantenila, carbolinila e os similares.

O termo "heterociclila" inclui grupos heterocíclicos substituídos. Grupos heterocíclicos substituídos referem-se a grupos heterocíclicos que são substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados do grupo consistindo nos seguintes:

- (a) alquila opcionalmente substituída;
- (b) hidróxi (ou hidróxi protegido);
- (c) halo;
- (d) oxo (isto é =O);
- 20 (e) amino opcionalmente substituído, alquilamino ou dialquilamino;
- (f) alcóxi;
- (g) cicloalquila;
- (h) carbóxi;
- (i) heterocicloóxi;
- 25 (j) alcóxicarbonila, tal como alcóxicarbonila inferior não-substituída;
- (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) ciano;
- (n) sulfamoíla ou sulfonamido;
- 30 (o) alquilcarbonilóxi;
- (p) arilcarbonilóxi;
- (q) ariltio;

- (r) arilóxi;
 (s) alquiltio;
 (t) formila;
 (u) carbamoíla;
 5 (v) aralquila; e
 (w) arila substituída com alquila, cicloalquila, alcóxi, hidróxi, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino ou halo.

O termo "heterocicloóxi" denota um grupo heterocíclico ligado através de uma ponte de oxigênio.

- 10 O termo "heteroarila" refere-se a um heterociclo aromático, por exemplo arila monocíclica ou bicíclica, tais como pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, furila, tienila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, indolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzotienila, quinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzofurila, e os similares, optio-
 15 nalmente substituídos, por exemplo, por alquila inferior, alcóxi inferior ou halo.

O termo "heteroarilsulfonila" refere-se a heteroaril-S(O)₂-.

O termo "heteroaróila" refere-se a heteroaril-C(O)-.

O termo "heteroaroilamino" refere-se a heteroaril-C(O)NH-

- 20 O termo "heteroaralquila" refere-se a um grupo heteroarila ligado através de um grupo alquila.

O termo "heteroaralcanoíla" refere-se a heteroaralquil-C(O)-.

O termo "heteroaralcanoilamino" refere-se a heteroaralquil-C(O)NH-

- 25 O termo "acila" refere-se à alcanoíla, cicloalcanoíla, aroíla, heteroaróila, aralcanoíla, heteroaralcanoíla e os similares.

O termo "acilóxi" refere-se a alcanoilóxi, cicloalcanoilóxi, aroilóxi, heteroaroilóxi, aralcanoilóxi, heteroaralcanoilóxi e os similares.

- O termo "acilamino" refere-se a alcanoilamino, cicloalcanoilamino, aroilamino, heteroaroilamino, aralcanoilamino, heteroaralcanoilamino e
 30 os similares.

O termo "carbóxi esterificado" refere-se a opcionalmente substituída alcóxicarbonila, cicloalcoxycarbonila, ariloxycarbonila, aralcoxycarbonila,

heterociclooxicarbonila e os similares.

Sais farmacologicamente aceitáveis de qualquer composto da presente invenção refere-se a sais formados com bases, a saber sais catiônicos tais como sais de álcali, metais alcalinos, metais alcalino-terrosos, sais de sódio, potássio, cálcio, magnésio, bem como sais de amônio, tais como sais de amônio, trimetilamônio, dietilamônio, e tris(hidroximetil)-metilamônio, e sais com aminoácidos.

Similarmente sais de adição ácidos, tais como aqueles formados com ácidos minerais, ácidos carboxílicos orgânicos e ácidos sulfônicos orgânicos, por exemplo, ácido clorídrico, ácido maléico e ácido metanossulfônico, são possíveis contanto que um grupo básico, tal como piridila, constitua parte da estrutura.

Como aqui descrito, a presente invenção fornece derivados de 1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona de fórmula (I), composições farmacêuticas contendo o mesmo, métodos para preparar tais compostos e métodos de tratar e/ou prevenir condições associadas com atividade de PTPase, em particular, atividade de PTP-1B e TC PTP, por administração da quantidade terapêuticamente eficaz do composto da presente invenção, ou uma composição farmacêutica deste.

São preferidos os compostos de fórmula (I), designados como o grupo A, em que

Q é $-Y-(CH_2)_n-CR_8R_9-(CH_2)_m-X$ em que

Y é oxigênio ou $S(O)_q$ em que Q é zero ou um número inteiro de

1 ou 2; ou

Y é $C\equiv C$; ou

Y é ausente;

n e m são, independentemente um do outro, zero ou um número inteiro de 1 a 8;

R_8 e R_9 são, independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila inferior; ou

R_8 e R_9 combinados são alquilenos que juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de 3 a 7 membros;

- X é hidróxi, alcóxi, cicloalquila, cicloalcóxi, acila, acilóxi, carbamoíla, amino opcionalmente substituído, ciano, trifluorometila, carbóxi livre ou esterificado, heterociclila, arila monocíclica ou arilóxi monocíclico;
ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.
- 5 São preferidos os compostos no grupo A em que
R₂ e R₃ são hidrogênio;
ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.
São também preferidos os compostos no grupo A em que
n é zero ou um número inteiro de 1 a 3;
- 10 m é zero ou 1;
R₈ e R₉ são, independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila inferior;
- X é hidróxi, carbamoíla, ciano, trifluorometila, carbóxi livre ou esterificado, heterociclila, arila monocíclica ou arilóxi monocíclico;
ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.
- 15 São especialmente preferidos os compostos no grupo A, designados como o grupo B, em que
Y é C≡C; ou
Y é ausente;
- 20 ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.
São preferidos os compostos no grupo B em que
Y é ausente;
n é um número inteiro de 5 ou 6;
m é zero ou 1;
- 25 R₈ e R₉ são alquila inferior;
X é hidróxi, ciano ou livre ou esterificado carbóxi;
ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.
São também preferidos os compostos no grupo B em que
R₈ e R₉ são metila;
- 30 ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.
São especialmente preferidos os compostos no grupo B em que
R₁ é hidrogênio ou -C(O)R₄ em que R₄ é arila monocíclica;

ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

São também preferidos os compostos no grupo B, designado como o grupo C, em que

- 5 Y é ausente;
 n é um número inteiro de 4 ou 5;
 m é zero;
 R₈ e R₉ são hidrogênio;

X é arilóxi monocíclico;

ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

- 10 São preferidos os compostos no grupo C em que

R₁ é hidrogênio ou -C(O)R₄ em que R₄ é arila monocíclica;

ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

São também preferidos os compostos no grupo B, designados como o grupo D, em que

- 15 Y é C≡C;
 n é um número inteiro de 2 ou 3;
 m é zero;

R₈ e R₉ são hidrogênio;

X é hidróxi, ciano ou livre ou esterificado carbóxi;

- 20 ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

São preferidos os compostos no grupo D em que

R₁ é hidrogênio ou -C(O)R₄ em que R₄ é arila monocíclica;

ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

- 25 São preferidos os compostos de fórmula (I), designados como o grupo E, em que

Q é arila monocíclica ou anel heterocíclico de 5 a 6 membros;

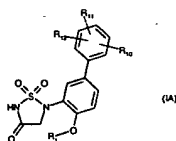
ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

São preferidos os compostos no grupo E, designados como o grupo G, em que

- 30 R₂ e R₃ são hidrogênio;

ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

São preferidos os compostos no grupo G tendo a fórmula



em que

R_1 é hidrogênio, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_5R_6$ ou $-C(O)OR_7$ em que

R_4 e R_5 são, independentemente um do outro, hidrogênio, cicloalquila, arila, heterociclila, aralquila, heteroaralquila ou alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, cicloalquila, cicloalcóxi, alcóxi, alquioxialcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arila, arilóxi e heterociclila;

R_6 e R_7 são, independentemente um do outro, cicloalquila, arila, heterociclila, aralquila, heteroaralquila ou alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, cicloalquila, cicloalcóxi, alcóxi, alquioxialcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arila, arilóxi e heterociclila;

R_{10} , R_{11} e R_{12} são, independentemente um do outro, hidrogênio, hidróxi, halogênio, ciano, nitro, alcóxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonila, carbóxi livre ou esterificado, carbamoíla, sulfamoíla, amino opcionalmente substituído, cicloalquila, arila, heterociclila, alquenila, alquinila ou (C_{1-8}) alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, cicloalquila, cicloalcóxi, acila, acilóxi, alcóxi, alquioxialcóxi, amino opcionalmente substituído, carbamoíla, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonila, sulfamoíla, nitro, ciano, carbóxi livre ou esterificado, arila, arilóxi, ariltio, alquenila, alquinila, aralcóxi, heteroaralcóxi, heterociclila e heterocicililóxi; ou

$C-R_{10}$, $C-R_{11}$ e $C-R_{12}$ são, independentemente um do outro, substituído por nitrogênio;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

São preferidos os compostos de fórmula (IA) em que

R_{10} e R_{11} são hidrogênio;

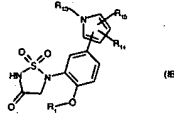
ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

São também preferidos os compostos de fórmula (IA) em que

R_1 é hidrogênio ou $-C(O)R_4$ em que R_4 é arila monocíclica;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

São também preferidos os compostos no grupo G tendo a fórmula



em que

5 R_1 é hidrogênio, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_5R_6$ ou $-C(O)OR_7$ em que

R_4 e R_5 são, independentemente um do outro, hidrogênio, cicloalquila, arila, heterociclila, aralquila, heteroaralquila ou alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, cicloalquila, cicloalcóxi, alcóxi, alquioxialcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arila, arilóxi e heterociclila;

10

R_6 e R_7 são, independentemente um do outro, cicloalquila, arila, heterociclila, aralquila, heteroaralquila ou alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, cicloalquila, cicloalcóxi, alcóxi, alquioxialcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arila, arilóxi e heterociclila;

15

R_{13} é hidrogênio, sulfonila, cicloalquila, arila, heterociclila ou (C_{1-8}) alquila opcionalmente substituída com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, cicloalquila, cicloalcóxi, acila, acilóxi, alcóxi, alquioxialcóxi, amino opcionalmente substituído, carbamoíla, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonila, sulfamoíla, nitro, ciano, carbóxi livre ou esterificado, arila, arilóxi, ariltio, alquenila, alquinila, aralcóxi, heteroaralcóxi, heterociclila e heterociclíloxi;

20

R_{14} e R_{15} são, independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila inferior; ou

25

$C-R_{14}$ e $C-R_{15}$ são, independentemente um do outro, substituído por nitrogênio;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

São preferidos os compostos de fórmula (IB) em que

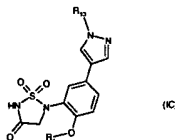
$C-R_{14}$ é substituído por nitrogênio;

30

R_{15} é hidrogênio;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

São também preferidos os compostos de fórmula (IB) tendo a fórmula



em que

- 5 R_1 é hidrogênio, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_5R_6$ ou $-C(O)OR_7$ em que R_4 e R_5 são, independentemente um do outro, hidrogênio, cicloalquila, arila, heterociclila, aralquila, heteroaralquila ou alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, cicloalquila, cicloalcóxi, alcóxi, alquioxialcóxi, amino, alquila-
- 10 mino, dialquilamino, arila, arilóxi e heterociclila;

- R_6 e R_7 são, independentemente um do outro, cicloalquila, arila, heterociclila, aralquila, heteroaralquila ou alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, cicloalquila, cicloalcóxi, alcóxi, alquioxialcóxi, amino, alquilamino, di-
- 15 alquilamino, arila, arilóxi e heterociclila;

- R_{13} é hidrogênio, sulfonila, cicloalquila, arila, heterociclila ou (C_{1-8})alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, cicloalquila, cicloalcóxi, acila, acilóxi, alcóxi, alquioxialcóxi, amino opcionalmente substituído, carbamoí-
- 20 la, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonila, sulfamoíla, nitro, ciano, carbóxi livre ou esterificado, arila, arilóxi, ariltio, alquenila, alquinila, aralcóxi, heteroaralcóxi, heterociclila e heterociclióxi;

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

São preferidos os compostos de fórmula (IC) em que

- 25 R_{13} é $-(CH_2)_n-CR_{16}R_{17}-(CH_2)_m-Z$ em que n e m são, independentemente um do outro, zero ou um número inteiro de 1 a 6;

R_{16} e R_{17} são, independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila inferior; ou

- 30 R_{16} e R_{17} combinados são alquilenos que juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de 3 a 7 membros;

Z é hidróxi, alcóxi, cicloalquila, cicloalcóxi, acila, acilóxi, carbamoíla, amino opcionalmente substituído, ciano, trifluorometila, carbóxi livre ou esterificado, heterociclila, arila monocíclica ou arilóxi monocíclico;

ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

5 São também preferidos os compostos de fórmula (IC) em que n é um número inteiro de 1 a 3;

m é zero ou 1;

R₁₆ e R₁₇ são, independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila inferior;

10 Z é hidróxi, carbamoíla, ciano, trifluorometila, carbóxi livre ou esterificado, heterociclila, arila monocíclica ou arilóxi monocíclico;

ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

Mais preferidos são os compostos de fórmula (IC) em que

R₁₆ e R₁₇ são hidrogênio;

15 Z é hidróxi, ciano ou livre ou esterificado carbóxi;

ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

Os mais preferidos são os compostos de fórmula (IC) em que

R₁ é hidrogênio ou -C(O)R₄ em que R₄ é arila monocíclica;

ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

20 As modalidades particulares da invenção são:

5-[2-Hidróxi-5-(1*H*-pirrol-2-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-(4-Hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

25 5-[2-Hidróxi-5-(2*H*-pirazol-3-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-[2-Hidróxi-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-(5-Furan-3-il-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

30 5-[2-Hidróxi-5-(1*H*-pirazol-4-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-(4'-Acetil-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-(4'-Benzoil-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

- 5-[2-Hidróxi-5-(1*H*-pirrol-3-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 4'-Hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-iléster de ácido metanossulfônico;
- 5 5-(3'-Amino-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
5-(4-Hidróxi-2'-metilbifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
5-[2-Hidróxi-5-(1*H*-indol-2-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 10 [4'-Hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-acetonitrila;
- (2-Cianoetil)-amida de ácido 4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-carboxílico;
- Éster metílico de ácido 3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-propiônico;
- 15 (2-Carbamoiletil)-amida de ácido 4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-carboxílico;
- 5-[3'-(2-Aminoetil)-4-hidroxibifenil-3-il]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3'-Aminometil-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 20 3-ona;
- 5-(2-Hidróxi-5-piridin-3-il-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
5-(4-Hidróxi-2'-metóxi-bifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- ona;
- 5-(2-Hidróxi-5-piridin-4-il-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 25 Ácido [4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-4-il]-acético;
- 5-(4'-Cloro-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
5-(3'-Cloro-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
5-[2-Hidróxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 30 lidin-3-ona;
- 5-[5-(6-Fluoropiridin-3-il)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

- Etil éster de ácido 3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-propiónico;
- 5-(4-Hidróxi-3'-metilbifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5 5-(3'-Fluoro-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
5-(4'-Fluoro-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
5-(4-Hidróxi-4'-metilbifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
3-[4'-Hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-propionitrila;
- 10 4'-Hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-carbonitrila;
5-(4-Hidróxi-3',5'-dimetilbifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 15 5-(4-Hidróxi-3'-metoxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
N-(2-Hidroxietil)-2-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-4-il]-acetamida;
2,2,2-Trifluoro-*N*-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-acetamida;
- 20 1-Etil-3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-uréia;
- 1-Etil-3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-ilmetil]-uréia;
- Metil éster de ácido [4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-ilmetil]-carbâmico;
- 25 *N*-[4'-Hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-ilmetil]-acetamida;
- Benziléster de ácido [4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-ilmetil]-carbâmico;
- 30 1-Etil-3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-4-il]-uréia;
- Ácido 3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-propiónico;

- Ácido 5-{4-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-pirazol-1-il}-pentanóico;
- 5-[2-Hidróxi-5-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5 5-[2-Hidróxi-5-(1-isobutil-1*H*-pirazol-4-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- Etil éster de ácido 5-{4-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-1*H*-pirazol-1-il}-pentanóico;
- 5-{2-Hidróxi-5-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-pirazol-4-il]-fenil}-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 10 5-{2-Hidróxi-5-[1-(3-metilbutil)-1*H*-pirazol-4-il]-fenil}-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{4-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-1*H*-pirazol-1-il}-pentanonitrila;
- 15 4-{4-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-1*H*-pirazol-1-il}-butironitrila;
- 5-(2-Hidróxi-5-fenoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(2-Hidróxi-5-metoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(5-Benzil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 20 5-(2-Hidróxi-5-metilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(5-Hexil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(5-Butil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[2-Hidróxi-5-(tetrahydrofuran-3-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 25 5-[5-(4-Fluorofeniletinil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 6-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-hex-5-inanitrila;
- Ácido 6-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-hex-5-inóico;
- 30 5-[5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

- 5-[2-Hidróxi-5-(5-metilhexil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- Ácido 6-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-hexanóico;
- 5 5-[5-(Benzilaminometil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(5-Butilaminometil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 10 5-{2-Hidróxi-5-[(2-metoxibenzilamino)-metil]-fenil}-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{5-[(2-Etoxibenzilamino)-metil]-2-hidroxifenil}-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{2-Hidróxi-5-[(2-isopropoxibenzilamino)-metil]-fenil}-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 15 5-(2-Hidróxi-5-[[2-(1-metil-2-feniletóxi)-benzilamino]-metil]-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[2-Hidróxi-5-(3-metilbutóxi)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[2-Hidróxi-5-(4-metilpentilóxi)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 20 5-(2-Hidróxi-5-propoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 2-Hidróxi-6-{4-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-butóxi}-N,N-dimetilbenzamida;
- 2-Hidróxi-6-{5-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-pentilóxi}-N,N-dimetilbenzamida;
- 25 2-Hidróxi-6-{6-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-hexilóxi}-N,N-dimetilbenzamida;
- 2-Fluoro-6-{6-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-hexilóxi}-N,N-dimetilbenzamida;
- 30 2-Hidróxi-6-{7-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-heptilóxi}-N,N-dimetilbenzamida;
- 5-(4-Hidróxi-4'-hidroximetilbifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-

- tiadiazolidin-3-ona;
 5-(2-Hidróxi-4,5-dimetilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 Ácido 5-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-
 2,2-dimetilpentanóico;
 5 Etil éster de ácido 8-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-
 2-il)-fenil]-2,2-dimetiloctanóico;
 Ácido 8-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-
 2,2-dimetiloctanóico;
 Ácido 7-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-
 10 2,2-dimetilheptanóico;
 Ácido 6-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-
 2,2-dimetilhexanóico;
 Etil éster de ácido 7-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-
 2-il)-fenil]-2,2-dimetilheptanóico;
 15 8-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-
 dimetiloctanonitrila;
 5-[2-Hidróxi-5-(6-hidróxi-6-metilheptil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tia-
 diazolidin-3-ona;
 5-[2-Hidróxi-5-(7-hidróxi-6,6-dimetilheptil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-
 20 tiadiazolidin-3-ona;
 5-[2-Hidróxi-5-(5-hidróxi-5-metilhexil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadia-
 zolidin-3-ona;
 5-[2-hidróxi-5-(8-hidróxi-7,7-dimetiloctil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-
 tiadiazolidin-3-ona;
 25 7-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-
 dimetilheptanonitrila;
 5-[2-Hidróxi-5-(5-hidróxi-5-metilhex-1-inil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-
 tiadiazolidin-3-ona;
 5-[2-Hidróxi-5-(2-piridin-3-il-etil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazoli-
 30 din-3-ona;
 5-(2-Hidróxi-4-metil-5-pentilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-(2-Hidróxi-4-metil-5-propilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-(5-Heptil-2-hidróxi-4-metilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-[5-(2-Cicloexiletil)-2-hidróxi-4-metilfenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

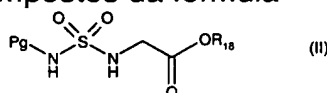
5 4-(7-Hidróxi-6,6-dimetilheptil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-feniléster de ácido benzóico; e

4-(6-Ciano-6,6-dimetilhexil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-feniléster de ácido benzóico;

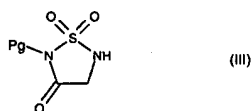
ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

10 Os compostos da invenção dependendo da natureza dos substituintes podem possuir um ou mais centros assimétricos. Os diastereoisômeros, enantiômeros e isômeros geométricos resultantes são abrangidos pela presente invenção.

Compostos de fórmula (I) podem ser preparados começando, 15 por exemplo, ciclizando compostos da fórmula



em que Pg é um grupo de proteção de N apropriado tal como 4-metoxibenzila, 2,4-dimetoxibenzil ou 2-trimetilsililetila, e R₁₈ é hidrogênio para fornecer compostos da fórmula



20 em que Pg tem um significado como aqui definido acima, por tratamento com um agente de acoplamento tal como diisopropil carbodiimida (DIC) ou cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) na presença de uma base tal como trietilamina (TEA) ou N-metil-morfolina (NMM) em um 25 solvente orgânico tal como tetraidrofurano (THF), N,N-dimetil-formamida (DMF) ou diclorometano (DCM). A reação pode ser realizada na presença de um aditivo tal como de hidroxibenzotriazol (HOBt).

Compostos de fórmula (II) em que R₁₈ é hidrogênio podem ser obtidos de compostos de fórmula (II) em que R₁₈ é um grupo alquila de acordo com métodos bem conhecidos na técnica, por exemplo, compostos de 30

fórmula (II) em que R_{18} é metila ou etila podem ser tratados com uma base aquosa tal como hidróxido de sódio ou potássio em um solvente orgânico tal como THF, 1,4-dioxano, metanol (MeOH) ou etanol (EtOH) para fornecer compostos de fórmula (II) em que R_{18} é hidrogênio, ou compostos de

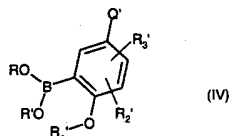
5 fórmula (II) em que R_{18} é *t*-butila podem ser tratados com um ácido tal como ácido clorídrico (HCl) ou ácido trifluoroacético (TFA) em um solvente orgânico tal como DCM ou acetato de etila (EtOAc) para fornecer compostos de fórmula (II) em que R_{18} é hidrogênio.

Compostos de fórmula (II) em que R_{18} é um grupo alquila tal como metila, etila ou *t*-butila, e os similares, podem ser obtidos analogamente

10 a um procedimento da literatura descrito por Ducry e outro, em *Helvetica Chimica Acta*, 1999, 82, 2432.

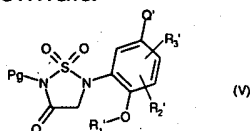
Compostos resultantes de fórmula (III) em que Pg tem um significado como definido aqui podem em seguida ser acoplados com uma variedade de derivados de ácido borônico da fórmula

15



em que R_1' , R_2' , R_3' e Q' têm os significados como aqui definidos para R_1 , R_2 , R_3 e Q , ou R_1' , R_2' , R_3' e Q' são grupos convertíveis em R_1 , R_2 , R_3 e Q , respectivamente, e R e R' são hidrogênio ou alquila inferior, ou R e R' combinados são alqueno que juntamente com os átomos de boro e oxigênio

20 formam um anel de 5 ou 6 membros, na presença do catalisador de cobre tal como acetato de cobre(II) e uma base tal como carbonato de césio(II) (Cs_2CO_3) ou TEA em um solvente orgânico tal como THF, 1,4-dioxano ou DCM formam compostos da fórmula



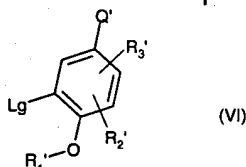
em que Pg, R_1' , R_2' , R_3' e Q' têm os significados como aqui definidos para R_1 , R_2 , R_3 e Q , ou R_1' , R_2' , R_3' e Q' são grupos convertíveis em R_1 , R_2 , R_3 e Q , respectivamente. Alternativamente, compostos de fórmula (III) podem ser acoplados com um derivado de boroxina que corresponde a um derivado de

25

ácido borônico de fórmula (IV) como descrito, por exemplo, por Chan e outro, em *Tet. Lett.* **2003**, *44*, 3863.

Compostos de fórmula (IV) são conhecidos, ou se eles são novos, eles podem ser preparados usando métodos bem conhecidos na técnica, ou como ilustrado aqui nos Exemplos, ou modificações destes.

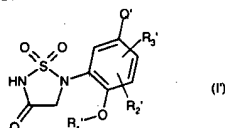
Alternativamente, compostos de fórmula (V) em que R_1' , R_2' , R_3' , R_4' e R_5' têm os significados como aqui definidos para R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 , ou R_1' , R_2' , R_3' , R_4' e R_5' são grupos convertíveis em R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 , respectivamente, podem ser obtidos reagindo um composto de fórmula (III) em que Pg tem um significado como definido aqui com compostos da fórmula



em que Lg representa um grupo de saída tal como haleto ou trifluorometanossulfonato, preferivelmente fluoreto ou cloreto, e R_1' , R_2' , R_3' e Q' têm os significados como aqui definidos para R_1 , R_2 , R_3 e Q , ou R_1' , R_2' , R_3' e Q' são grupos convertíveis em R_1 , R_2 , R_3 e Q , respectivamente, usando condições bem conhecidas na técnica ou usando métodos descritos ou modificações destes, por exemplo, um composto de fórmula (III) pode ser primeiro tratado com uma base tal como Cs_2CO_3 , ou bis(trimetilsilil) amida de sódio, lítio ou potássio em um solvente orgânico inerte tal como THF ou 1,4-dioxano seguido por reação com um composto de fórmula (VI) em uma temperatura que varia da temperatura ambiente (TA) para 110°C.

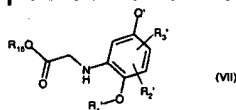
Compostos de fórmula (VI) são conhecidos, ou se eles são novos, eles podem ser preparados usando métodos bem conhecidos na técnica, ou como ilustrado aqui nos Exemplos, ou modificações destes.

Compostos de fórmula (V) em que Pg, R_1' , R_2' , R_3' e Q' têm os significados como aqui definidos para R_1 , R_2 , R_3 e Q , ou R_1' , R_2' , R_3' e Q' são grupos convertíveis em R_1 , R_2 , R_3 e Q , respectivamente, podem ser convertidos em compostos da fórmula



por remoção do grupo de proteção de N de acordo com métodos bem conhecidos na técnica, por exemplo, em particular quando Pg é grupo 4-metoxibenzila ou 2,4-dimetoxibenzila usando hidrogênio na presença do catalisador tal como paládio sobre carbono em um solvente orgânico polar tal como MeOH ou EtOAc, ou por tratamento com um ácido tal como TFA em um solvente orgânico tal como DCM, preferivelmente na presença de um aditivo tal como *t*-butildimetilsilano ou trietilsilano, ou em particular quando Pg é grupo trimetilsiletila usando um reagente de fluoreto tal como tetra-*n*-butilamôniofluoreto em um solvente orgânico tal como THF ou 1,4-dioxano.

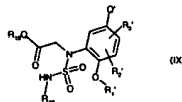
Além disso, compostos de fórmula (I') em que R₁' , R₂' , R₃' e Q' têm os significados como aqui definidos para R₁ , R₂ , R₃ e Q, ou R₁' , R₂' , R₃' e Q' são grupos convertíveis em R₁ , R₂ , R₃ e Q, respectivamente, podem ser preparados condensando compostos da fórmula



em que R₁₈ tem um significado como aqui definido acima, com análogos de cloreto de sulfamoíla da fórmula



em que R₁₉ é hidrogênio ou alcóxicarbonila tal como *t*-butoxicarbonila ou 2-trimetilsilil-etoxicarbonila na presença da base tal como TEA ou NMM em um solvente orgânico tal como acetonitrila (MeCN), DCM ou THF para formar compostos da fórmula

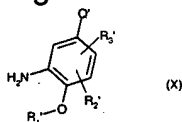


em que R₁₈ e R₁₉ têm os significados como aqui definido, e R₁' , R₂' , R₃' e Q' têm os significados como aqui definidos para R₁ , R₂ , R₃ e Q, ou R₁' , R₂' , R₃' e Q' são grupos convertíveis em R₁ , R₂ , R₃ e Q, respectivamente.

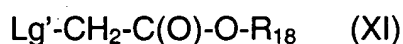
Compostos de fórmula (VIII) em que R₁₉ é alcóxicarbonila podem ser obtidos reagindo isocianato de clorossulfonila com o álcool apropriado em um solvente orgânico tal como MeCN, DCM ou THF.

Compostos de fórmula (VII) pode ser preparados usando métodos bem conhecidos na técnica ou de acordo com métodos descritos aqui ou

modificações destes, por exemplo, sob condições de aminação redutiva, ou de acordo com o método descrito por Tohru Fukuyama e outro, em *Tet. Lett.*, 1997, 38 (33), 5831; ou reagindo aminas da fórmula



- 5 em que R_1' , R_2' , R_3' e Q' têm os significados como aqui definidos para R_1 , R_2 , R_3 e Q , ou R_1' , R_2' , R_3' e Q' são grupos convertíveis em R_1 , R_2 , R_3 e Q , respectivamente, com um acetato da fórmula



- em que Lg' e R_{18} têm os significados como aqui definidos, na presença da
10 base tal como TEA ou NMM em um solvente inerte tal como THF ou 1,4-dioxano.

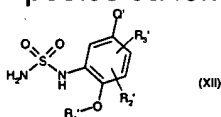
- Aminas de fórmula (X) são conhecidas, ou se elas são novas, elas podem ser obtidas de acordo com métodos bem conhecidos na técnica, ou como descritos aqui em os Exemplos ilustrativos, ou usando modifica-
15 ções destes.

- Compostos de fórmula (IX) em que R_{18} tem um significado como definido aqui, e R_1' , R_2' , R_3' e Q' têm os significados como aqui definidos para R_1 , R_2 , R_3 e Q , ou R_1' , R_2' , R_3' e Q' são grupos convertíveis em R_1 , R_2 , R_3 e Q , respectivamente, e R_{19} é alcóxicarbonila podem ser convertidos em
20 compostos de fórmula (IX) em que R_{19} é hidrogênio de acordo com métodos conhecidos na técnica ou usando métodos descritos aqui ou modificações destes, por exemplo, compostos de fórmula (IX) em que R_{19} é t-butoxicarbonila podem ser tratados com um ácido tal como TFA, puro ou em um solvente orgânico extrínscico tal como DCM, ou compostos de fórmula (IX) em
25 que R_{19} é 2-trimetilsililetoxicarbonila podem ser tratados com um reagente de fluoreto tal como tetra-*n*-butilamôniofluoreto em um solvente orgânico tal como THF ou 1,4-dioxano para fornecer compostos de fórmula (IX) em que R_{19} é hidrogênio.

- Compostos de fórmula (IX) em que R_{18} tem um significado como
30 definido aqui, e R_1' , R_2' , R_3' e Q' têm os significados como aqui definidos para R_1 , R_2 , R_3 e Q , ou R_1' , R_2' , R_3' e Q' são grupos convertíveis em R_1 , R_2 , R_3 e Q ,

respectivamente, e R_{19} é hidrogênio podem ser ciclizados para formar compostos de fórmula (I') usando métodos e condições bem conhecidos na técnica ou como ilustrado com os Exemplos inclusos ou modificações destes.

Alternativamente, compostos de fórmula (IX) em que R_{18} tem um significado como definido aqui; R_1' , R_2' , R_3' e Q' têm os significados como aqui definidos para R_1 , R_2 , R_3 e Q , ou R_1' , R_2' , R_3' e Q' são grupos convertíveis em R_1 , R_2 , R_3 e Q , respectivamente; e R_{19} é hidrogênio, podem ser obtidos primeiro condensando-se aminas de fórmula (X) com sulfamida em uma solução aquosa e na presença da base tal como bicarbonato de sódio (NaHCO_3) em uma temperatura elevada, preferivelmente no ponto de ebulição de uma solução, para fornecer compostos da fórmula



em que R_1' , R_2' , R_3' e Q' têm os significados como aqui definidos para R_1 , R_2 , R_3 e Q , ou R_1' , R_2' , R_3' e Q' são grupos convertíveis em R_1 , R_2 , R_3 e Q , respectivamente. Composto de fórmula (XII) pode em seguida ser convertido em composto de fórmula (IX) em que R_{19} é hidrogênio por uma reação com acetatos de fórmula (XI) na presença da base tal como hidreto de sódio em um solvente inerte tal como THF ou DMF.

Em compostos de partida e intermediários que são convertidos nos compostos da invenção de uma maneira aqui descrita, grupos funcionais presentes, tais como grupos amino, tiol, carboxila, e hidróxi, são opcionalmente protegidos por grupos de proteção convencionais que são comuns em química orgânica preparativa. Grupos amino, tiol, carboxila, e hidroxila protegidos são aqueles que podem ser convertidos sob condições amenas em grupos amino, tiol, carboxila e hidroxila livres sem a estrutura molecular ser destruída ou outras reações colaterais indesejadas ocorrer.

O propósito de introduzir grupos de proteção é proteger os grupos funcionais de reações indesejadas com componentes de reação sob as condições usadas para realizar uma transformação química desejada. A necessidade e escolha de grupos de proteção para uma reação particular é conhecida por aqueles versados na técnica e depende da natureza do grupo funcional a

ser protegido (grupo hidroxila, grupo amino, etc.), a estrutura e estabilidade da molécula da qual o substituinte é uma parte e as condições reacionais.

Grupos de proteção bem conhecidos que atendem a estas condições e sua introdução e remoção são descritos, por exemplo, em McOmie, 5 "*Protective Grupos in Organic Chemistry*", Plenum Press, Londres, Nova Iorque (1973); e Greene e Wuts, "*Protective Grupos in Organic Synthesis*", John Wiley e Sons, Inc, Nova Iorque (1999).

As reações mencionadas acima são realizadas de acordo com métodos padrão, na presença ou ausência de diluente, preferivelmente tais 10 são inertes aos reagentes e são solventes destes, de catalisadores, agentes de condensação ou os referidos outros respectivamente e/ou atmosferas inertes, em baixas temperaturas, temperatura ambiente ou temperaturas elevadas (preferivelmente em ou próximo ao ponto de ebulição dos solventes usados), e em pressão atmosférica ou super-atmosférica. Os solventes, catalisadores e 15 condições de reação são mencionados nos Exemplos ilustrativos.

A invenção também inclui qualquer variante dos presentes processos, em que um produto intermediário obtenível em qualquer estágio destes é usado como material de partida e as etapas estantes são realizadas, ou em que os materiais de partida são formados *in situ* sob as condi- 20 ções reacionais, ou em que os componentes de reação são usados na forma de seus sais ou antípodas opticamente puros.

Compostos da invenção e intermediários podem ser convertidos um no outro de acordo com métodos geralmente por si só conhecidos.

A invenção também refere-se a quaisquer novos materiais de 25 partida, intermediários e processos para sua fabricação.

Dependendo da escolha de materiais de partida e métodos, os novos compostos podem ser na forma de um dos isômeros possíveis ou misturas destes, por exemplo, como isômeros geométricos substancialmente puros (cis ou trans), isômeros óticos (enantiômeros, antípodas), racematos, 30 ou misturas destes. Os isômeros possíveis supracitados ou misturas destes incluem-se na competência desta invenção.

Quaisquer misturas resultantes de isômeros podem ser separa-

das com base nas diferenças físico-químicas dos constituintes, nos isômeros, diastereoisômeros, racematos, geométricos puros ou óticos, para o exemplo por cromatografia e/ou cristalização fracional.

Quaisquer racematos resultantes de produtos finais ou intermediários podem ser resolvidos nos antípodas óticos por métodos conhecidos, por exemplo, por separação dos sais diastereoisoméricos destes, obtidos com um ácido óticamente ativo ou base, e liberando o composto ácido ou básico óticamente ativo. O intermediário de ácido carboxílico pode desse modo ser resolvido em seus antípodas óticos, por exemplo, por cristalização fracional de sais de D- ou L-(alfa-metilbenzilamina, cinconidina, cinconina, quinina, quinidina, efedrina, deidroabietilamina, brucina ou estricnina). Produtos racêmicos podem também ser resolvidos por cromatografia quiral, por exemplo, cromatografia líquida de pressão elevada usando um adsorvente quiral.

Finalmente, compostos da invenção são obtidos em forma livre, como um sal deste se os grupos formadores de sal estiverem presentes, ou como derivados de pró-fármacos destes.

Em particular, o grupo NH da porção de 1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona, pode ser convertido em sais com bases farmacologicamente aceitáveis. Sais podem ser formados usando métodos convencionais, vantajosamente na presença de um solvente etéreo ou alcoólico, tal como um álcool inferior. De uma solução do último, os sais podem ser precipitados com éteres, por exemplo, dietil éter. Os sais resultantes podem ser convertidos nos compostos livres por tratamento com ácidos. Estes ou outros sais podem também ser usados para purificação dos compostos obtidos.

Compostos da invenção tendo grupos básicos podem ser convertidos em sais de adição ácidos, especialmente sais farmacologicamente aceitáveis. Estes são formados, por exemplo, com ácidos inorgânicos, tais como ácidos minerais, por exemplo, ácido sulfúrico, um ácido fosfórico ou halídrico, ou com ácidos carboxílicos orgânicos, tais como ácidos (C₁₋₄)alcanocarboxílicos que, por exemplo, são não-substituídos ou substituídos por halogênio, por exemplo, acético ácido, tais como ácidos dicarboxílicos saturados ou não-saturados, por exemplo, oxálico, ácido succínico, maléico

ou fumárico, tais como ácidos hidróxi-carboxílicos, por exemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico ou cítrico; tais como aminoácidos, por exemplo, ácido aspártico ou glutâmico, ou com ácidos sulfônicos orgânicos, tais como ácidos (C₁₋₄)alquil-sulfônicos (por exemplo, ácido metanossulfônico) ou ácidos arilsulfônicos que são não-substituídos ou substituídos (por exemplo, por halogênio). São preferidos os sais formados com ácido clorídrico, ácido metanossulfônico e ácido maléico.

Derivados de pró-fármacos de qualquer composto da presente invenção são derivados dos referidos compostos que seguindo a administração liberam o composto origem *in vivo* por meio de algum processo químico ou fisiológico, por exemplo, um pró-fármaco sendo trazido para o pH fisiológico ou através da ação de enzima é convertido no composto origem. Derivados de pró-fármacos exemplares são, por exemplo, ésteres de ácido carboxílico livre e derivados de *S*-acila e *O*-acila de tióis, álcoois ou fenóis, em que acila tem um significado como definido aqui. São preferidos os derivados de éster farmacologicamente aceitáveis convertíveis por solvólise sob condições fisiológicas no ácido carboxílico origem, por exemplo, alquil éster inferior, de cicloalquil ésteres, alquenil ésteres inferiores, benzilésteres, alquil ésteres inferiores mono- ou dissustituídos, tais como o α -(amino, mono- ou di-inferior alquilamino, carbóxi, inferior alcoxicarbonil)-alquil ésteres inferiores, os α -(alcanoilóxi inferior, alcoxicarbonila inferior ou di-inferior alquilaminocarbonil)-alquil ésteres inferiores, tais como o pivaloiloximetil éster e os similares convencionalmente usados na técnica.

Em vista da ligação íntima entre os compostos livres, os derivados de pró-fármacos e os compostos na forma de seus sais, quando um composto é referido neste contexto, um derivado de pró-fármaco e um sal correspondente é também pretendido, contanto que tal seja possível ou apropriado sob as circunstâncias.

Os compostos, incluindo seus sais, podem também ser obtidos na forma de seus hidratos, ou incluem outros solventes usados para sua cristalização.

Como descrito aqui acima, os compostos da presente invenção

são inibidores de PTPases e, desse modo, podem ser empregados para o tratamento de condições mediadas pelas PTPases. Conseqüentemente, os compostos de fórmula (I) podem ser empregados para o tratamento de resistência à insulina, intolerância à glicose, obesidade, diabetes melito, hipertensão e doenças isquêmicas dos vasos sangüíneos grandes e pequenos, condições acompanhantes da diabetes tipo 2 incluindo dislipidemia, por exemplo, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, aterosclerose, restenose vascular, síndrome do intestino irritável, pancreatite, tumores de célula adiposa e carcinomas tais como lipossarcoma, dislipidemia, e outros distúrbios onde a resistência à insulina é indicada. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser empregados para tratar câncer (tal como câncer de próstata ou câncer de mama), osteoporose, doenças neurodegenerativas e infecciosas, e doenças que envolvem inflamação e o sistema imune.

A presente invenção também fornece composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto farmacologicamente ativo da presente invenção, sozinho ou em combinação com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são aquelas adequadas para administração enteral, tal como oral ou retal; transdérmica e parenteral a mamíferos, incluindo o homem, para o tratamento de condições mediadas por atividade de PTPase, em particular, atividade de PTP-1B e TC PTP. Tais condições incluem resistência à insulina, intolerância à glicose, obesidade, diabetes melito, hipertensão e doenças isquêmicas dos vasos sangüíneos grandes e pequenos, condições acompanhantes da diabetes tipo 2 incluindo dislipidemia, por exemplo, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, aterosclerose, restenose vascular, síndrome do intestino irritável, pancreatite, tumores de célula adiposa e carcinomas tais como lipossarcoma, dislipidemia, e outros distúrbios onde a resistência à insulina é indicada. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser empregados para tratar câncer (tal como câncer de próstata ou mama), osteoporose, doenças neurodegenerativas e infecciosas, e doenças que envolvem inflamação e o sistema imune.

Desse modo, os compostos farmacologicamente ativos da invenção podem ser empregados na fabricação de composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz destas em conjunto ou mistura com excipientes ou veículos adequados para aplicação enteral ou parenteral. São preferidos comprimidos e cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente ativo juntamente com:

a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sucrose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina;

b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos também

c) aglutinantes, por exemplo, silicato de alumínio de magnésio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e/ou polivinilpirrolidona; se desejado

d) disintegrantes, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou

e) absorventes, colorantes, sabores e adoçantes. Composições injetáveis são preferivelmente soluções ou suspensões isotônicas aquosas, e supositórios são vantajosamente preparadas de emulsões ou suspensões graxas.

As referidas composições podem ser esterilizadas e/ou contêm adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizantes, umectantes ou emulsificantes, promotores de solução, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, eles podem também conter outras substâncias terapêuticamente valiosas. As referidas composições são preparadas de acordo com métodos convencionais de misturação, granulação ou revestimento, respectivamente, e contêm cerca de 0,1-75%, preferivelmente cerca de 1-50%, do ingrediente ativo.

Formulações adequadas para aplicação transdérmica incluem uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto da invenção com veículo. Veículos vantajosos incluem solventes farmacologicamente aceitáveis absorvíveis para ajudar a passagem através da pele do hospedeiro. Caracteristicamente, dispositivos transdérmicos são na forma de bandagem compre-

endendo um membro de reforço, um reservatório contendo o composto op-
cionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira de controle da taxa
para liberar o composto da pele do hospedeiro em uma taxa controlada e
predeterminada durante um período prolongado de tempo, e recursos para
5 prender o dispositivo à pele.

Conseqüentemente, a presente invenção fornece composições
farmacêuticas como descrito acima para o tratamento de condições media-
das por PTPases, preferivelmente, resistência à insulina, intolerância à gli-
cose, obesidade, diabetes melito, hipertensão e doenças isquêmicas dos
10 vasos sangüíneos grandes e pequenos, condições acompanhantes da dia-
betes tipo 2 incluindo dislipidemia, por exemplo, hiperlipidemia e hipertriglice-
ridemia, aterosclerose, restenose vascular, síndrome do intestino irritável,
pancreatite, tumores de célula adiposa e carcinomas tais como lipossarco-
ma, dislipidemia, e outros distúrbios onde a resistência à insulina é indicada.
15 Além disso, os compostos da presente invenção podem ser empregados
para tratar câncer (tal como câncer de próstata ou mama), osteoporose, do-
enças neurodegenerativas e infecciosas, e doenças que envolvem inflama-
ção e o sistema imune.

As composições farmacêuticas podem conter uma quantidade
20 terapeuticamente eficaz do composto da invenção como definido acima, so-
zinho ou em uma combinação com outro agente terapêutico, por exemplo,
cada qual em uma dose terapêutica eficaz como reportado na técnica. Tais
agentes terapêuticos incluem:

a) agentes antidiabéticos, tais como insulina, derivados de insu-
25 lina e miméticos; secretagogos de insulina tais como as sulfoniluréias, por
exemplo, Glipizida, gliburida e Amaril; ligandos de receptor de sulfoniluréia
insulino-trópicos tais como meglitinidas, por exemplo, nateglinida e Repagli-
nida; derivados de tiazolidona tais como glitazonas, por exemplo, pioglitazo-
na e Rosiglitazona; ativadores de glicocinase; inibidores de GSK3 (glicogê-
30 nio sintase cinase-3) tais como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-
57-05441 e NN-57-05445; ligandos de RXR tais como GW-0791 e AGN-
194204; inibidores de co-transportador de glicose dependente de sódio tais

como T-1095; inibidores de glicogênio fosforilase A tais como BAY R3401; biguanidas tais como metformina; inibidores de alfa-glicosidase tais como acarbose; GLP-1 (peptídeo-1 tipo glucagon), análogos de GLP-1 tais como Exendin-4 e GLP-1 miméticos; moduladores de PPARs (receptores ativados por proliferador de peroxissoma), por exemplo, agonistas de PPAR γ tipo não-glitazona tais como análogos de *N*-(2-benzoilfenil)-L-tirosina, por exemplo, GI-262570, e JTT501; inibidores de DPPIV (dipeptidilpeptidase IV) tais como LAF237, MK-0431, saxagliptin e GSK23A; inibidores de SCD-1 (estearoil-CoA desaturase-1); inibidores de DGAT1 e DGAT2 (diacilglicerol aciltransferase 1 e 2); inibidores de ACC2 (acetilCoA carboxilase 2); e rompedores de AGE (produtos finais de glicação avançada);

b) agentes antidislipidêmicos tais como inibidores de coenzima A 3-hidróxi-3-metil-glutarila (HMG-CoA) redutase, por exemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e Rivastatina; Compostos que elevam o HDL tais como inibidores de proteína de transferência de éster de colesterol (CETP), por exemplo, JTT705; análogos de Apo-A1 e miméticos; inibidores de esqualeno sintase; FXR (receptor de farnesóide X receptor) e ligandos de LXR (receptor X de fígado); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico; e aspirina;

c) agentes antiobesidade tais como fentermina, leptina, bromocriptina, dexamfetamina, anfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, ou listat, dexfenfluramina, mazindol, fentermina, fendimetrazina, dietilpropion, fluoxetina, bupropion, topiramato, dietilpropion, benzfetamina, fenilpropanolamina, ecopipam, efedrina, e pseudo-efedrina; moduladores de absorção de colesterol tais como ZETIA® e KT6-971; e agonistas de receptor canabinóide tais como rimonabant; e

d) agentes anti-hipertensivos, por exemplo, diuréticos de alça tais como ácido etacrínico, furosemida e torsemida; inibidores de enzima conversora de angiotensina (ACE) tais como benazeprila, captoprila, enalaprila, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril e trandolapril; inibidores da bomba de membrana de Na-K-ATPase tais como digoxina; inibidores

de neutralendopeptidase (NEP); inibidores de ACE/NEP tais como omapatrilat, sampatrilat e fasidotril; antagonistas de angiotensina II tais como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan e valsartan, em particular valsartan; inibidores de renina tais como ditekiren, zankiren, terlakiren, aliskiren, RO 66-1132 e RO-66-1168; bloqueadores de receptor β -adrenérgicos tais como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol e timolol; agentes inotrópicos tais como digoxina, dobutamina e milrinona; bloqueadores de canal de cálcio tais como amlodipina, bepridila, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina e verapamil; antagonistas de receptor de aldosterona tais como eplerenona; e inibidores de sintase de aldosterona tais como anastrazol e fadrazol.

Outros compostos antidiabéticos específicos são descritos por Patel Mona em *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, 12(4), 623-633, nas figuras 1 a 7, que são aqui incorporadas por referência. Um composto da presente invenção pode ser administrado simultaneamente, antes ou após o outro ingrediente ativo, separadamente pela mesma ou diferente rotina de administração ou juntos na mesma formulação farmacêutica.

A estrutura dos agentes terapêuticos identificados por números de código, nomes genéricos ou comerciais podem ser tirados da edição efetiva do compêndio padrão "The Merck Index" ou de bases de dados, por exemplo, Patentes Internacionais (por exemplo, IMS World Publications). O conteúdo correspondente destas é pelo presente incorporado por referência.

Conseqüentemente, a presente invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto da invenção em combinação com uma quantidade terapêuticamente eficaz de outro agente terapêutico, preferivelmente selecionado de antidiabéticos, agentes hipolipidêmicos, agentes antiobesidade ou agentes anti-hipertensivos, mais preferivelmente de agentes antidiabéticos ou antiobesidade como descrito acima.

A presente invenção também refere-se a composições farmacêuticas como descrito acima para uso como um medicamento.

A presente invenção também refere-se ao uso de composições

farmacêuticas ou combinações como descrito acima para a preparação do medicamento para o tratamento de condições mediadas por atividade de PTPase, em particular, atividade de PTP-1B e TC PTP. Tais condições incluem resistência à insulina, intolerância à glicose, obesidade, diabetes meli-
5 to, hipertensão e doenças isquêmicas dos vasos sanguíneos grandes e pequenos, condições acompanhantes da diabetes tipo 2 incluindo dislipidemia, por exemplo, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, aterosclerose, restenose vascular, síndrome do intestino irritável, pancreatite, tumores de célula adiposa e carcinomas tais como lipossarcoma, dislipidemia, e outros distúrbios
10 onde a resistência à insulina é indicada. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser empregados para tratar câncer (tal como câncer de próstata ou mama), osteoporose, doenças neurodegenerativas e infecciosas, e doenças que envolvem inflamação e o sistema imune.

Desse modo, a presente invenção também refere-se a um com-
15 posto de fórmula (I) para uso como um medicamento, para o uso do composto de fórmula (I) para a preparação da composição farmacêutica para tratamento de condições mediadas por atividade de PTPase, em particular, atividade de PTP-1B e TC PTP, e a uma composição farmacêutica para uso em condições mediadas por atividade de PTPase, em particular, atividade
20 de PTP-1B e TC PTP, compreendendo um composto de fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, em associação com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável portanto.

A presente invenção também fornece um método para o tratamento de condições mediadas por atividade de PTPase, em particular, ativi-
25 dade de PTP-1B e TC PTP, cujo método compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz da presente invenção.

A dosagem unitária para um mamífero de cerca de 50 a 70 kg pode conter entre cerca de 1 mg e 1000 mg, vantajosamente entre cerca de 5 mg a 500 mg do ingrediente ativo. A dosagem terapêuticamente eficaz do
30 composto de fórmula I é dependente da espécie de animal de sangue quente (mamífero), o peso corporal, idade e condição individual, da forma de administração, e do composto envolvido.

De acordo com os anteriores, a presente invenção também fornece uma combinação terapêutica, por exemplo, um *kit*, *kit* de partes, por exemplo, para uso em qualquer método como aqui definido, compreendendo um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável deste, a ser usado concomitantemente ou em seqüência com pelo menos uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos outro agente terapêutico, preferivelmente selecionado de agentes antidiabéticos, agentes hipolipidêmicos, agentes antiobesidade ou agentes anti-hipertensivos. O *kit* pode compreender instruções para sua administração.

10 Similarmente, a presente invenção fornece um *kit* de partes compreendendo: (i) uma composição farmacêutica da invenção; e (ii) uma composição farmacêutica compreendendo um composto selecionado de um antidiabético, um agente hipolipidêmico, um agente antiobesidade, um agente anti-hipertensivo, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, na forma de
15 duas unidades separadas dos componentes (i) a (ii).

Igualmente, a presente invenção fornece um método como definido acima compreendendo co-administração, por exemplo, concomitantemente ou em seqüência, da quantidade terapêuticamente eficaz do composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável deste, e uma
20 segunda substância de fármaco, a referida segunda substância de fármaco sendo um antidiabético, um agente hipolipidêmico, um agente antiobesidade ou um agente anti-hipertensivo, por exemplo, como acima indicado.

Preferivelmente, um composto da invenção é administrado a um mamífero em necessidade deste.

25 Preferivelmente, um composto da invenção é usado para o tratamento da doença que responde à modulação de atividade de PTPase, em particular, atividade de PTP-1B e TC PTP.

Preferivelmente, a condição associada com a atividade de PTPase, em particular, atividade de PTP-1B e TC PTP, é selecionada de resistência à insulina, intolerância à glicose, obesidade, diabetes melito, hipertensão e doenças isquêmicas dos vasos sanguíneos grandes e pequenos, condições acompanhantes da diabetes tipo 2 incluindo dislipidemia, por exem-
30

plo, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, aterosclerose, restenose vascular, síndrome do intestino irritável, pancreatite, tumores de célula adiposa e carcinomas tais como lipossarcoma, dislipidemia, e outros distúrbios onde a resistência à insulina é indicada. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser empregados para tratar câncer (tal como câncer de próstata ou mama), osteoporose, doenças neurodegenerativas e infecciosas, e doenças que envolvem inflamação e o sistema imune.

Finalmente, a presente invenção fornece um método ou uso que compreende administrar um composto de fórmula (I) em combinação com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente antidiabético, um agente hipolipidêmico, um agente antiobesidade ou um agente anti-hipertensivo.

Finalmente, a presente invenção fornece um método ou use que compreende administrar um composto de fórmula (I) na forma da composição farmacêutica como descrito aqui.

Como usado em todo o relatório e nas reivindicações, o termo "tratamento" abrange todas as formas diferentes ou modos de tratamento como conhecido por aqueles da técnica pertinente e em particular inclui tratamento preventivo, curativo, retardo de progressão e paliativo.

As propriedades acima citadas são demonstráveis em testes *in vitro* e *in vivo*, usando vantajosamente mamíferos, por exemplo, camundongos, ratos, cães, macacos ou órgãos isolados, tecidos e preparações destes. Os referidos compostos podem ser aplicados *in vitro* na forma de soluções, por exemplo, preferivelmente soluções aquosas, e *in vivo* enteralmente, parenteralmente, vantajosamente, intravenosamente, por exemplo, como uma suspensão ou em solução aquosa. A dosagem *in vitro* pode variar entre concentrações de 10^{-3} molar e 10^{-11} molar ou entre cerca de concentrações de 10^{-3} molar e 10^{10} molar. Uma quantidade terapêuticamente eficaz *in vivo* pode variar dependendo da rotina de administração, entre cerca de 0,1 e 500 mg/kg ou entre cerca de 1 e 500 mg/kg, preferivelmente entre cerca de 5 e 100 mg/kg.

A atividade do composto de acordo com a invenção pode ser avaliada pelos seguintes métodos ou seguindo métodos bem descritos na técnica (por exemplo, Peters G. e outro, *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 18201-09).

Por exemplo, a atividade inibidora de PTP-1B *in vitro* pode ser determinada como segue:

A avaliação da atividade de PTP-1B (hPTP-1B) humana na presença de vários agentes é determinada avaliando-se a quantidade de fosfato inorgânico liberado de um substrato de fosfopeptídeo usando um formato de placa de microtítulo de 96 cavidades. O ensaio (100 μ L) é realizado em um tampão de ensaio compreendido de 50 mM de TRIS (pH 7,5), 50 mM de NaCl, 3 mM de DTT em temperatura ambiente. O ensaio é tipicamente realizado na presença de 0,4% de dimetil sulfoxido (DMSO). Entretanto, concentrações tão altas quanto 10% são usadas com certos compostos pouco solúveis. Uma reação típica é iniciada pela adição de 0,4 pmoles de hPTP-1B (aminoácidos 1-411) às cavidades contendo tampão de ensaio, 3 nmoles do substrato de fosfopeptídeo sintético (GNGDpYMPMSPKS), e o composto teste. Após 10 min, 180 μ L de reagente verde malaquita (0,88 mM de verde malaquita, 8,2 mM de molibdato de amônio, 1 N de HCl aquoso, e 0,01% de Triton X-100) são adicionados para terminar a reação. Fosfato inorgânico, um produto da reação de enzima, é quantificado após 15 minutos como a cor verde resultando de complexação com o reagente Malaquita e é determinado como um A_{620} usando um espectrofotômetro Molecular Devices (Sunnyvale, CA) SpectraMAX Plus. Os compostos teste são solubilizados em 100% de DMSO (Sigma, D-8779) e diluídos em DMSO. A atividade é definida como a mudança de rede em absorvência resultante da atividade do hPTP-1B_[1-411] não inibido menos aquele do tubo com hPTP-1B_[1-411] inativado por ácido.

A hPTP-1B_[1-411] é clonada por PCR de uma biblioteca de cDNA hipocampal humano (Clonetech) e inserido em um vetor pET 19-b (Novagen) no sítio de restrição de Nco1. A cepa BL21 (DE3) de *E. coli* é transformada com este clone e armazenada como uma cultura de cepo em 20% de glicerol a -80°C . Para produção de enzima, uma cultura de cepo é inoculada em Lb/Amp e cultivada a 37°C . Expressão de PTP-1B é iniciada por indução com 1 mM de IPTG após a cultura ter atingido uma $\text{OD}_{600} = 0,6$. Após 4 horas, o pélete bacteriana é coletada por centrifugação. As células são ressuspensas em 70 mL de tampão de lise (50 mM de Tris, 100 mM de NaCl, 5 mM

de DTT, 0,1% de Triton X-100, pH 7,6), incubadas sobre gelo durante 30 minutos, em seguida sonicadas (explosões de 4 X 10 s em força total). O lisado é centrifugado a 100,000 x g durante 60 minutos e o tampão do sobrenadante é permutado, e ele é purificado em uma coluna de troca de cátion POROS 20SP seguido por uma coluna de troca de ânion Source 30Q (Pharmacia), usando eluições gradientes de NaCl lineares. A enzima é agrupada, ajustada para 1 mg/mL e congelada a -80°C.

Alternativamente, a avaliação de atividade de PTP-1B humana na presença de vários agentes pode ser determinada por avaliação dos produtos de hidrólise de substratos de competição conhecidos. Por exemplo, a clivagem de substrato *para*-nitrofenilfosfato (pNPP) resulta na liberação do *para*-nitrofenol (pNP) de cor amarela, que pode ser monitorada em real time usando um espectrofotômetro. Igualmente, a hidrólise do substrato fluorogênico sal de amônio de 6,8-difluoro-4-metilumbeliferilfosfato (DiFMUP) resulta na liberação do fluorescente DiFMU que pode ser facilmente seguido de um modo contínuo com uma leitora de fluorescência (Anal. Biochem. 273, 41, 1999; Anal. Biochem. 338, 32, 2005):

Ensaio de pNPP

Os compostos foram incubados com 1 nM de PTP-1B_[1-298] ou PTP-1B_[1-322] humana recombinante em tampão (50 mM de Hepes, pH 7,0, 50 mM de KCl, 1 mM de EDTA, 3 mM de DTT, 0,05% de NP-40 durante 5 minutos em temperatura ambiente. A reação é iniciada pela adição de pNPP (2 mM de concentração final) e executada durante 120 minutos em temperatura ambiente. As reações são saciadas com 5 N de NaOH. A absorvência a 405 nm é medida usando qualquer leitora de placa de 384 cavidades padrão.

Ensaio de DiFMUP

Os compostos são incubados com 1 nM de PTP-1B_[1-298] ou PTP-1B_[1-322] humana recombinante em tampão (50 mM de Hepes, pH 7,0, 50 mM de KCl, 1 mM de EDTA, 3 mM de DTT, 0,05% de NP-40 (ou 0,001% BSA) durante 5 minutos em temperatura ambiente. A reação é iniciada pela adição de DiFMUP (6 µM de concentração final) e executada cineticamente em leitora de placa de fluorescência a 355 nm de excitação e 460 nm de

comprimentos de onda de emissão. As taxas de reação durante 15 minutos são usadas para calcular a inibição.

PTP-1B_[1-298] é expressa em *E. coli* BL21(DE3) contendo plasmídeos construídos usando vetores pET19b (Novagen). As bactérias são cultivadas em meios mínimos usando uma estratégia de batelada alimentada "Em Demanda". Tipicamente, uma fermentação de 5,5 litros é iniciada em modo de batelada alimentada e desenvolvida durante a noite não assistida a 37°C. As densidades óticas variaram entre 20-24 OD₆₀₀ e as culturas são induzidas a 30°C com IPTG para uma concentração final de 0,5 mM. As células bacterianas são coletadas 8 horas após e produzem 200-350 gm (peso úmido). As células são congeladas como péletes e armazenadas a -80°C até o uso. Todas as etapas são realizadas a 4°C a menos que mencionado. As células (~15 g) são descongeladas rapidamente a 37°C e ressuspensas em 50 mL de tampão de lise contendo 50 mM de Tris-HCl, 150 mM de NaCl, 5 mM de DTT, pH 8,0 contendo um comprimido de coquetel de protease completo (livre de EDTA) (Boehringer Mannheim), 100 µM de PMSF e 100 µg/mL de DNase I. As células são lisadas por sonicação (explosão de 4 x 10 segundos, força total) usando um Virsonic 60 (Virtus). O pélete é coletado a 35.000 x g, ressuspenso em 25 mL de tampão de lise usando um Politron e coletado como antes. Os dois sobrenadantes são combinados e centrifugados durante 30 minutos a 100,000 x g. O lisado solúvel pode ser armazenado neste estágio a -80°C ou usado para outra purificação. Diafiltração usando uma membrana MWCO de 10 kD é usada para o tampão permutar a proteína e reduzir a concentração de NaCl antes da cromatografia de troca de cátion. Tampão de diafiltração continha 50 mM de MES, 75 mM de NaCl, 5 mM de DTT, pH 6,5. Sobrenadante solúvel é em seguida carregado sobre uma coluna POROS 20 SP (1 x 10 cm) equilibrada com tampão de troca de cátion (50 mM de MES e 75 mM de NaCl, pH 6,5) em uma taxa de 20 mL/minuto. Uma coluna analítica (4,6 x 100 mm) é executada de um modo similar exceto que a taxa de fluxo foi reduzida para 10 mL/minutos. Proteína é eluída da coluna usando um gradiente de sal linear (75-500 mM de NaCl em 25 CV). Frações contendo PTP-1B_[1-298] são identificadas e agrupadas de acordo com análises SDS-PAGE. Purifica-

ção final é realizada usando SephacrilS-100 HR (Pharmacia). A coluna (2,6 x 35 cm) é equilibrada com 50 mM de HEPES, 100 mM de NaCl, 3 mM de DTT, pH 7,5 e executada em uma taxa de fluxo de 2 mL/minuto. A proteína final é agrupada e concentrada para ~5 mg/mL usando um concentrador Ultrafree-15 (Millipore) com um MWCO 10,000. A proteína concentrada é armazenada a -80°C até o uso.

Ligação competitiva ao sítio ativo da enzima pode ser determinada como segue:

Ligação de ligando é detectada alcançando espectros de ^1H - ^{15}N HSQC em 250 μL de 0,15 mM de PTP-1B_[1-298] na presença e ausência de composto adicionado (1-2 mM). A ligação é determinada pela observação de mudanças de deslocamento químico de ^{15}N - ou ^1H -amida em dois espectros de HSQC dimensionais na adição do composto à proteína rótulo de ^{15}N . Por causa da edição espectral de ^{15}N , nenhum sinal do ligando é observado, apenas sinais de proteína. Desse modo, a ligação pode ser detectada em concentrações elevadas do composto. Compostos que causaram um padrão de mudanças de deslocamento químico similar às mudanças observadas com aglutinantes de sítio ativo conhecidos são considerados positivos.

Todas as proteínas são expressas em *E. coli* BL21 (DE3) contendo plasmídeos construídos usando vetores pET19b (Novagen). PTP-1B₁₋₂₉₈ uniformemente rotulados por ^{15}N é produzido por crescimento de bactérias em meios mínimos contendo cloreto de amônio rotulado por ^{15}N . Todas as etapas de purificação são realizadas a 4°C. As células (~15 g) são descongeladas rapidamente a 37°C e ressuspensas em 50 mL de tampão de lise contendo 50 mM de Tris-HCl, 150 mM de NaCl, 5 mM de DTT, pH 8,0 contendo um comprimido de coquetel de protease completo (livre de EDTA) (Boehringer Mannheim), 100 μM de PMSF e 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de DNase I. As células são lisadas por sonicação. O pélete é coletado a 35,000 x g, ressuspensão em 25 mL de tampão de lise usando um Politrón e coletado como antes. Os dois sobrenadantes são combinados e centrifugados durante 30 minutos a 100,000 x g. Diafiltração usando uma membrana MWCO de 10 kD é usada para o tampão permutar a proteína e reduzir a concentração de NaCl antes da cromatografia de

troca de cátion. O tampão de diafiltração continha 50 mM de MES, 75 mM de NaCl, 5 mM de DTT, pH 6,5. O sobrenadante solúvel é em seguida carregado sobre uma coluna POROS 20 SP (1 x 10 cm) equilibrada com tampão de troca de cátion (50 mM de MES e 75 mM de NaCl, pH 6,5) em uma taxa de 20 mL/minuto. A proteína é eluída da coluna usando um gradiente de sal linear (75-500 mM de NaCl em 25 CV). Frações contendo PTP-1B's são identificadas e agrupadas de acordo com análises de SDS-PAGE. PTP-1B₁₋₂₉₈ é também purificado por cromatografia de troca de ânion usando uma coluna POROS 20 HQ (1 x 10 cm). O lago de cromatografia de troca de cátion é concentrado e o tampão permutado em 50 mM de Tris-HCl, pH 7,5 contendo 75 mM de NaCl e 5 mM de DTT. A proteína é carregada sobre a coluna em 20 mL/minuto e eluída usando um gradiente de NaCl linear (75-500 mM em 25 CV). Purificação final é realizada usando SephacrilS-100 HR (Pharmacia)(50 mM de HEPES, 100 mM de NaCl, 3 mM de DTT, pH 7,5). As ampolas de RMN são compostas de PTP-1B₁₋₂₉₈ uniformemente rotulada por ¹⁵N (0,15 mM) e inibidor (1-2 mM) em uma solução de tampão de 10%D₂O/90%H₂O Bis-Tris-d₁₉ (50 mM, pH = 6,5) contendo NaCl (50 mM), DL-1, 4-Ditiothreitol-d₁₀ (5mM) e azida de sódio (0,02%).

Os espectros de RMN de ¹H-¹⁵N HSQC são registrados a 20°C, em espectrômetros de RMN Bruker DRX500 ou DMX600. Em todos os experimentos de RMN, gradientes de campo pulsado são aplicados para fornecer a supressão de sinal de solvente. Detecção de quadratura nas dimensões indiretamente detectadas é realizada usando o método States-TPPI. Os dados são processados usando o *software* Bruker e analisado usando o *software* NMRCompass (MSI) em computadores Silicon Graphics.

A atividade de redução da glicose e insulina *in vivo* pode ser avaliada como segue:

Camundongos ob/ob C57BL machos adultos (Jackson Lab, Bar Harbor, ME) na idade de 11 semanas são alojados seis por gaiola em uma sala de ciclo de luz reversa (luz acesa das 18:00 às 6:00 horas) e fornecido acesso à ração de roedor Purina e água *ad libitum*. No dia 1, as amostras de sangue do rabo são tiradas às 8:00 horas e os níveis de glicose de plasma são deter-

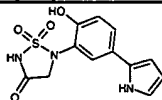
minados. Os animais são aleatoriamente designados para os grupos de controle e composto. As médias de valores de glicose de plasma dos grupos são comparados. Os animais são em seguida oralmente dosados com veículo (0,5% carboximetil-celulose com 0,2% de Tween-80) ou compostos (a 30 mg/kg) em veículo. Os camundongos são dosados oralmente durante um total de 3 dias. No dia 4, amostras de sangue basais são tiradas. As amostras de plasma são analisadas quanto às concentrações de glicose usando um YSI2700 Dual Channel Biochemistry Analyzer (Yellow Springs Instrument Co., Yellow Springs, OH) e concentrações de insulina usando um ensaio ELISA.

Os seguintes exemplos destinam-se a ilustrar a invenção e não devem ser construídos como sendo limitações a ela. As temperaturas são dadas em graus Centígrados ($^{\circ}\text{C}$). Se não mencionado de outra maneira, todas as evaporações são realizadas sob pressão reduzida, preferivelmente entre cerca de 15 e 100 mmHg (= 20-133 mbar). A estrutura de produtos finais, intermediários e materiais de partida é confirmada por métodos analíticos padrão, por exemplo, microanálise, ponto de fusão (mp) e características espectroscópicas (por exemplo, EM, IR, RMN). Em geral, as abreviações usadas são aquelas convencionais na técnica.

Método A: coluna de fase reversa C-8 de 4,6 mm x 5 cm, tamanho de partícula de 3 μm executando um gradiente de 10-90% MeCN/água (5 mM de bicarbonato de amônio) durante um período de 2 minutos em uma taxa de fluxo de 4 mL/minuto a 50°C (injeção de 3 μL). Detecção DAD-UV, 220-600 nm.

Exemplo 1

5-[2-Hidróxi-5-(1*H*-pirrol-2-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 1-Benzilóxi-4-bromo-2-nitrobenzeno

Uma solução de 4-bromo-2-nitrofenol (226,81 g, 1,04 mol) em DMF (2 L) é tratada com carbonato de potássio (172,55 g, 1,24 mol). A suspensão é agitada por agitação mecânica e aquecida para 50°C . Benzilbrometo (148 mL, 1,25 mol) é adicionado e a suspensão é aquecida para 62°C

durante 3 horas e 72°C por mais 40 minutos, tempo em que a reação é julgada completa por LCMS. A suspensão é filtrada e a massa filtrante é lavada em porções com DMF (0,5 L). Água (5 L) é adicionada à solução de DMF, que é em seguida resfriada gradualmente para 23°C com vigorosa
5 agitação. O precipitado é filtrado e secado em um forno a vácuo para fornecer 1-benzilóxi-4-bromo-2-nitrobenzeno como um sólido amarelo: ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,89 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 12, 2 Hz, 1H), 7,30 (m, 5H), 6,93 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H).

B. 2-Benzilóxi-5-bromofenilamina

10 A uma solução de 1-benzilóxi-4-bromo-2-nitrobenzeno (10,6 g, 34,4 mmols) em EtOH (70 mL) e AcOH (26 mL), é adicionado pó de ferro (9,61 g, 172 mmols). A suspensão é agitada por agitação mecânica e aquecida a 100°C durante 2 horas, tempo em que a reação é julgada completa por LCMS. Os EtOH e AcOH são removidos em vácuo. DCM (250 mL) e água (250 mL) foram adicionados e a suspensão é agitada vigorosamente
15 com uma agitação mecânica. O aquecimento é continuado durante 4 horas e a reação é julgada completa por LCMS. A suspensão é filtrada através de Celite e o sólido é lavado com DCM. O filtrado é lavado com água (250 mL), extraído com DCM, secado sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para fornecer 2-benzilóxi-5-bromofenilamina: ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,39-7,35 (m, 5H), 6,87 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,89 (br s, 2H); EM (M+1)⁺ = 278, 280.

C. etil éster de ácido (2-benzilóxi-5-bromofenilamino)-acético

25 Uma solução de 2-benzilóxi-5-bromofenilamina (138,89 g, 0,499 mol) em acetonitrila (2 L), AcOH (1 L) e glioxalato de etila (153 mL, 0,749 mol) é resfriada para 11°C e triacetoxiboroidreto de sódio (211,6 g, 0,998 mol) é adicionado como uma suspensão. A suspensão é agitada durante 5 minutos, tempo em que a reação é julgada completa por LCMS. O AcOH e acetonitrila são removidos em vácuo. O sólido é dissolvido em DCM e lavado
30 com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica é lavada com NaCl saturado, secada sobre Na₂SO₄ e filtrada através de uma almofada de sílica-gel. O produto é eluído com 1 L de porções de DCM. Remoção de DCM em

vácuo fornece etil éster de ácido (2-benzilóxi-5-bromofenilamino)-acético: ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,33 (m, 5H), 6,78 (dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,25 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 1,29 (t, $J = 8$ Hz, 3H); $(M + H)^+ = 364, 366$.

5 D. etil éster de ácido 2-benzilóxi-5-bromofenil-*N*-(*t*-butoxicarbonilsulfamoil)-acético

Cloreto de metileno (250 mL) é resfriado para 0°C. Isocianato de clorossulfonila (23,97 mL, 0,27 mol) é adicionado, seguido por 2-metil-2-propanol (28,7 mL, 0,30 mol), e a solução é agitada durante 30 minutos.

10 Uma solução de etil éster de ácido 2-benzilóxi-5-bromofenilamino-acético (91,20 g, 0,25 mol) e trietilamina (38,4 mL, 0,275 mol) em DCM (250 mL) é adicionada rapidamente gota a gota por meio de funil de adição. A solução é agitada durante 5 minutos, tempo em que a reação é julgada completa por LCMS. O DCM é removido em vácuo. O sólido é dissolvido em EtOAc e la-

15 vado com 1N de solução de HCl. A camada orgânica é lavada com cloreto de sódio saturado, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em vácuo para fornecer etil éster de ácido 2-benzilóxi-5-bromofenil-*N*-(*t*-butoxicarbonilsulfamoil)-acético: ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 6H), 6,75 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,08 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,17 (t, $J = 8$ Hz, 3H); EM $(M-1)^+ = 541, 543$.

20

E. 5-(2-Benzilóxi-5-bromofenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

A uma solução de etil éster de ácido 2-benzilóxi-5-bromofenil-*N*-(*t*-butoxicarbonilsulfamoil)-acético (114,81 g, 0,211 mol) em DCM (560 mL) é adicionado TFA (280 mL). A reação é agitada durante 5 minutos, em seguida

25 concentrada em vácuo. O sólido resultante é dissolvido em THF (2 L), e a solução é resfriada para 0°C. Uma solução de terc-butóxido de potássio em THF (1 M) é adicionada gota a gota em porções até a reação ser julgada completa por LCMS. HCl aquoso (350 mL, 0,350 mol) é adicionado e o THF é removido em vácuo. NaCl é adicionado até a fase aquosa ser saturada,

30 em cujo ponto ele é extraído com EtOAc (1 L). A camada orgânica é extraída com NaCl saturado, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em vácuo para fornecer 5-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

bruta. Recristalização de acetonitrila/água (1:1) fornece 5-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona pura: EM (M-1) = 395, 397.

F. terc-butiléster de ácido 2-[4-benzilóxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-pirrol-1-carboxílico

5 A uma solução agitada de 5-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (50 mg, 0,126 mmol) em DME (2 mL) são adicionados Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0,013 mmol), ácido pirrol-2-borônico - terc-butiléster de ácido 1-carboxílico (53 mg, 0,252 mmol) e 250 µL de 2M de solução de Na₂CO₃. A solução é aquecida a 80°C durante 18 horas. LC/EM da mistura reacional revela aproximadamente 90% de consumo do brometo de arila inicial, então a mistura é diluída com EtOAc e 1N de HCl. A camada orgânica é separada e concentrada em vácuo para fornecer um óleo marrom-escuro, que é purificado usando cromatografia de fase reversa para fornecer terc-butiléster de ácido 2-[4-benzilóxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-pirrol-1-carboxílico, que é usado diretamente na próxima etapa: EM (M-1) = 482.

G. terc-butiléster de ácido 2-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-pirrol-1-carboxílico

20 A uma mistura de Pd/C (5 mg) em EtOH (5 mL) é adicionado terc-butiléster de ácido 2-[4-benzilóxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-pirrol-1-carboxílico (20 mg, 0,041 mmol) em EtOAc (5 mL). O frasco é colocado sob uma atmosfera de H₂ durante 18 horas, tempo em que LCMS da mistura reacional revela completa desproteção do grupo benzila, bem como alguma redução de pirrol desejada para a pirrolidina correspondente. A mistura bruta é purificada por meio de HPLC preparativa para fornecer terc-butiléster de ácido 2-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-pirrol-1-carboxílico, que é diretamente usado na próxima etapa: EM (M-1) = 392.

H. 5-[2-Hidróxi-5-(1H-pirrol-2-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

30 A terc-butiléster de ácido 2-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-pirrol-1-carboxílico (5 mg, 0,013 mmol) em DCM (15 mL) é adicionado 1 gota de TFA. A reação é agitada durante 1 hora. Concentração em vácuo, seguida por purificação por HPLC preparativa fornece 5-[2-hidróxi-5-(1H-pirrol-2-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como uma película clara:

EM (M-1)⁻ = 292.

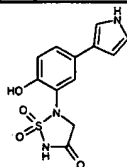
Exemplo 2

Os seguintes compostos são preparados usando materiais de partida apropriados e métodos gerais descritos em Exemplo 1, com a exceção de que etapa H é eliminada. Exemplo 2-2 é preparado usando ácido benziloximetilpirazolborônico (*Tet Lett*, 1993, 34, 8237).

Exemplo	Nome químico	EM (m/z)	Tempo de retenção (min) Método
2-1	5-(4-Hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁻ = 303	
2-2	5-[2-Hidróxi-5-(2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁻ = 293	
2-3	5-[2-Hidróxi-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁻ = 307	
2-4	5-(5-Furan-3-il-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁻ = 293	
2-5	5-[2-Hidróxi-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁻ = 293	
2-6	5-(4'-Acetil-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁻ = 345	
2-7	5-(4'-Benzoil-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁻ = 407	1,21A

Exemplo 3

5-[2-Hidróxi-5-(1*H*-pirrol-3-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



10

A. 5-[2-Hidróxi-5-(1-triisopropilsilanil-1*H*-pirrol-3-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 1 usando ácido 1-triisopropilsilanilpirrol-3-borônico com a exceção de que Etapa H é eliminada.

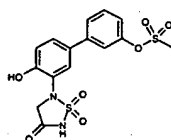
15

B. 5-[2-Hidróxi-5-(1*H*-pirrol-3-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

A uma solução de 5-[2-hidróxi-5-(1-triisopropilsilanil-1*H*-pirrol-3-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (20 mg, 0,04 mmol) em CH₃CN (2 mL) é adicionada HF-piridina (50%, 0,048 mL, 0,1 mmol) e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura é concentrada e purificada por cromatografia RP com formiato de amônio para fornecer o composto do título: Tempo de retenção = 0,63 min (Método A); EM (M-1) = 292.

Exemplo 4

4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-iléster de ácido metanossulfônico



10

A. 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-feniléster de ácido metanossulfônico

A uma solução agitada de 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (0,050 g, 0,227 mmol) em DCM (10 mL) e trietilamina (0,064 mL, 0,449 mmol) é adicionado MsCl (0,035 mL, 0,452 mmol) gota a gota a 0°C. A mistura reacional é agitada durante 2,5 horas. A mistura é vertida em 1N de HCl e extraída com DCM (3 x 15 mL). As camadas orgânicas são combinadas e concentradas para fornecer 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-feniléster de ácido metanossulfônico: (M+NH₄) = 316.

B. 4'-benzilóxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-iléster de ácido metanossulfônico

Em um frasco de microondas são adicionados 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-feniléster de ácido metanossulfônico (0,060 g, 0,201 mmol), 5-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (0,04 g, 0,101 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,029 g, 0,025 mmol) e 2 M de Na₂CO₃ (0,125 mL). DME é adicionado e o frasco é capeado e colocado no microondas durante um total de 30 minutos a 110°C. A mistura reacional é filtrada através de Celite e lavada com MeOH. O filtrado é concentrado e o resíduo é purificado por meio de Biotage Sp1, eluindo com 5-65% de EtOH/H₂O para fornecer 4'-benzilóxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-iléster de ácido metanossulfônico: EM (M-1) = 487,2.

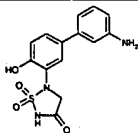
30

C. 4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-iléster de ácido metanossulfônico

A uma solução agitada de 4'-benzilóxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-iléster de ácido metanossulfônico (0,010 g, 0,020 mmol) em EtOH/EtOAc (1:3, 10 mL) são adicionados 5% de Pd/C (0,005 g). A mistura é agitada sob uma atmosfera de H₂ durante 1,5 hora. A mistura reacional é filtrada sobre Celite, lavada com EtOH e concentrada. O resíduo é purificado por meio de HPLC preparativa para fornecer 4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-iléster de ácido metanossulfônico: EM (M-1) = 397.

10 Exemplo 5

5-(3'-Amino-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 5-(3'-Amino-4-benziloxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

A um frasco de 20 mL contendo 5-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Exemplo 1, etapa E) (1,00 g, 2,52 mmols), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenilamina (690 mg, 5,04 mmols) e Pd(PPh₃)₄ (291 mg, 0,252 mmol) é adicionado DME (12 mL). A solução é separada em 4 vasos de microondas e a cada um destes vasos é adicionada uma solução de 2 M de Na₂CO₃ (1,25 mL). As misturas reacionais são submetidas à irradiação de microondas a 110°C durante 45 minutos. Os conteúdos dos 4 vasos são combinados, concentrados em vácuo e purificados usando cromatografia de fase reversa para fornecer 5-(3'-amino-4-benziloxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona, que é imediatamente usada na seguinte etapa sem remoção do eluente de EtOH/água: EM (M-1) = 408.

25 B. 5-(3'-Amino-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

A 5-(3'-amino-4-benziloxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona em EtOH/água é adicionada uma mistura de Pd/C (100 mg) em EtOH (10 mL). O frasco é colocado sob uma atmosfera de H₂ durante 48 horas. Remoção do Pd/C por filtração através de uma almofada de Celite, seguida por concentração em vácuo e purificação por cromatografia de fase reversa fornece 5-(3'-amino-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como um sólido

marrom-claro: Tempo de retenção = 0,63 min (Método A); EM (M-1)⁺ = 318.

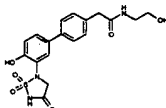
Exemplo 6

Os seguintes compostos são preparados usando materiais de partida apropriados e métodos gerais descritos em Exemplo 5. Exemplos 6-17 requer a conversão de metil éster no etil éster antes da etapa de desbenzilação. A desbenzilação de Exemplos 6-18 a 6-22 é realizada usando Pd(OH)₂ e para os Exemplos 6-13 e 6-14, BBr₃ em DCM é usado. A ligação de resina (PPh₃)₄ é usada para os Exemplos 6-13 a 6-22.

Exemplo	Nome químico	EM (m/z)	Tempo de retenção (min) Método
6-1	5-(4-Hidróxi-2'-metilbifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 317	1,02 A
6-2	5-[2-Hidróxi-5-(1 <i>H</i> -indol-2-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 342	1,19 A
6-3	[4'-Hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-acetonitrila	(M-1) ⁺ = 342	
6-4	(2-cianoetil)-amida de ácido 4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-carboxílico	(M-1) ⁺ = 399	
6-5	Éster metílico de ácido 3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-propiónico	(M-1) ⁺ = 389	
6-6	(2-carbamoiletil)-amida de ácido 4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-carboxílico	(M-1) ⁺ = 417	
6-7	5-[3'-(2-Aminoetil)-4-hidroxibifenil-3-il]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 347	
6-8	5-(3'-Aminometil-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 332	
6-9	5-(2-Hidróxi-5-piridin-3-il-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 304	0,69 A
6-10	5-(4-Hidróxi-2'-metóxi-bifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 333	0,98 A

Exemplo	Nome químico	EM (m/z)	Tempo de retenção (min) Método
6-11	5-(2-Hidróxi-5-piridin-4-il-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 304	0,61 A
6-12	Ácido [4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-4-il]-acético	(M-1) ⁺ = 361	0,54 A
6-13	5-(4'-Cloro-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 337	1,15 A
6-14	5-(3'-Cloro-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 337	1,13 A
6-15	5-[2-Hidróxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 334	0,84 A
6-16	5-[5-(6-Fluoropiridin-3-il)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 322	0,76 A
6-17	Etil éster de ácido 3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-propiónico	(M-1) ⁺ = 403	1,19 A
6-18	5-(4-Hidróxi-3'-metilbifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 317	
6-19	5-(3'-Fluoro-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 321	1,06 A
6-20	5-(4'-Fluoro-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 321	1,02 A
6-21	5-(4-Hidróxi-4'-metilbifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 317	1,11 A
6-22	3-[4'-Hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-propionitrila	(M-1) ⁺ = 356	1,03 A
6-23	4'-Hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-carbonitrila	(M-1) ⁺ = 329	0,94 A
6-24	5-(4-Hidróxi-3',5'-dimetilbifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 331	1,24 A
6-25	5-(4-Hidróxi-3'-metoxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 333	

N-(2-Hidroxietil)-2-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-4-il]-acetamida



5 A. 2-[4'-Benzilóxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-4-il]-N-(2-hidroxietil)-acetamida

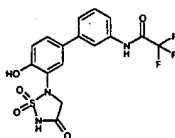
A uma solução de Ácido [4'-benzilóxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-4-il]-acético (Exemplo 6-12, antes da hidrogenação) (100 mg, 0,221 mmol), em THF (10 mL) são adicionados EDCI (51 mg, 0,265 mmol), HOBt (36 mg, 0,265 mmol) e etanolamina (0,031 mL, 0,442 mmol). A mistura reacional é agitada durante 18 horas e diluída com H₂O/EtOAc. A camada orgânica é separada, lavada com salmoura, secada em Na₂SO₄, filtrada e evaporada até a secura. Purificação por HPLC preparativa fornece 2-[4'-benzilóxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-4-il]-N-(2-hidroxietil)-acetamida, que é usado diretamente na próxima etapa: EM (M-1)⁻ = 494.

15 B. N-(2-Hidroxietil)-2-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il) bifenil-4-il]-acetamida

Desbenzilação é conduzida de acordo com o Exemplo 5, etapa B: Tempo de retenção = 0,64 min (Método A); EM (M-1)⁻ = 404.

Exemplo 8

20 2,2,2-Trifluoro-N-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-acetamida



A. N-[4'-Benzilóxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida

25 A 5-(3'-amino-4-benziloxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Exemplo 5, etapa A) (100 mg, 0,244 mmol), é adicionado trifluorometilacetato de metila (1 mL). A mistura reacional é aquecida para 60°C e agitada durante 2 horas. Concentração de uma reação em vácuo fornece N-[4'-benzilóxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida a ser usado diretamente na próxima etapa: EM (M-1)⁻ = 504.

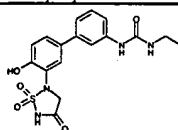
30

B. 2,2,2-Trifluoro-N-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-acetamida

Desbenzilação é conduzida de acordo com o Exemplo 5, etapa B: Tempo de retenção = 1,08 min (Método A); EM (M-1)⁻ = 414.

5 Exemplo 9

1-Etil-3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-uréia



A. 1-[4'-Benzilóxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-3-etil-uréia

A uma solução agitada de 5-(3'-amino-4-benziloxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Exemplo 5, etapa A) (100 mg, 0,244 mmol), em DCE (10 mL) é adicionado isocianato de etila (0,04 mL, 0,488 mmol). A mistura reacional é aquecida para 60°C durante 1 hora. Concentração de uma mistura reacional em vácuo fornece 1-[4'-benzilóxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-3-etiluréia, a ser usado diretamente na próxima etapa: EM (M-1)⁻ = 479.

B. 1-Etil-3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-uréia

Desbenzilação é conduzida de acordo com o Exemplo 5, etapa B: Tempo de retenção = 0,81 minuto (Método A); EM (M-1)⁻ = 389.

Exemplo 10

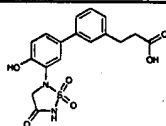
Os seguintes compostos são preparados usando o seguinte: os métodos gerais descritos nos Exemplos 8 e 9, ácido 3-aminometilfenilborônico ou 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina para a reação Suzuki e os materiais de partida apropriados para a reação de acoplamento. Para os Exemplos 10-1 a 10-4, a etapa de hidrogenação precede a etapa de acoplamento.

Exemplo	Nome químico	EM (m/z)	Tempo de retenção (min) Método
10-1	1-Etil-3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-ilmetil]-uréia	(M-1) ⁻ = 403	

Exemplo	Nome químico	EM (m/z)	Tempo de retenção (min) Método
10-2	Metil éster de ácido [4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-ilmetil]-carbâmico	(M-1) ⁺ = 390	
10-3	N-[4'-Hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-ilmetil]-acetamida	(M-1) ⁺ = 375	
10-4	Benziléster de ácido [4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-ilmetil]-carbâmico	(M-1) ⁺ = 466	
10-5	1-Etil-3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-4-il]-uréia	(M-1) ⁺ = 389	0,76 A

Exemplo 11

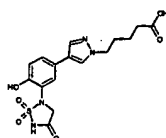
Ácido 3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-propiónico



Metil éster de ácido 3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-propiónico é preparado de acordo com o procedimento geral delineado no Exemplo 5, usando Ácido 3-(2-metoxicarboniletil)fenilborônico. Uma solução de metil éster de ácido 3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-propiónico (133,8 mg, 0,324 mmol) em acetonitrila (1 mL) é tratada com NaOH aquoso (1 M, 0,648 mL). A solução é evaporada até a secura para fornecer ácido 3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-propiónico: EM (M-1)⁺ = 375.

Exemplo 12

Ácido 5-[4-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-pirazol-1-il]-pentanóico



Ácido 5-[4-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-pirazol-1-il]-pentanóico é preparado analogamente ao Exemplo 11: EM (M-

1) = 393.

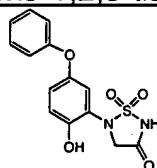
Exemplo 13

Os seguintes compostos são preparados usando materiais de partida apropriados e métodos gerais descritos em Exemplo 5, com a seguinte modificação: materiais de partida de éster de pirazolpinacolborônico N-alquilado são gerados usando o seguinte procedimento: 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol é adicionado a 1 equivalente de NaH em dimetoxietano. O brometo de alquila apropriado é adicionado à mistura reacional, que é em seguida aquecida para 60°C e seguida por LCMS. A mistura reacional é usada diretamente sem purificação no acoplamento com 5-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Exemplo 1, etapa E).

Exemplo	Nome químico	EM (m/z)
13-1	5-[2-Hidróxi-5-(1-propil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁻ = 335
13-2	5-[2-Hidróxi-5-(1-isobutil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁻ = 349
13-3	Etil éster de ácido 5-{4-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il}-pentanóico	(M-1) ⁻ = 421
13-4	5-[2-Hidróxi-5-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁻ = 403
13-5	5-[2-Hidróxi-5-[1-(3-metilbutil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁻ = 363
13-6	5-[4-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-pentanonitrila	(M-1) ⁻ = 374
13-7	4-[4-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-butironitrila	(M-1) ⁻ = 360

Exemplo 14

5-(2-Hidróxi-5-fenoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



15

A. 1-Benzilóxi-2-nitro-4-fenoxibenzeno

A uma suspensão de carbonato de potássio (1,14 g, 8,26 mmols) em DMF (8 mL) é adicionado 2-nitro-4-fenoxifenol (1,27 g, 5,5

mmols) (*J Med Chem*, **41**, 1540) seguido por benzilbrometo (0,95 g, 5,6 mmols). A mistura é agitada em TA durante 18 horas, em seguida vertida em água e extraída em EtOAc. A fase orgânica é lavada com água (3x), NaCl saturado (1x), e secada em sulfato de sódio. O solvente é removido sob pressão reduzida e o óleo residual purificado por cromatografia instantânea usando DCM para eluir 1-benzilóxi-2-nitro-4-fenoxibenzeno como um sólido amarelo pálido: ponto de fusão = 84-87°C; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,47-7,27 (m, 8H), 7,17-7,02 (m, 3H), 6,95 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H).

B. 2-Benzilóxi-5-fenoxifenilamina

10 A uma mistura de 2-benzilóxi-2-nitro-4-fenoxibenzeno (0,72 g, 2,24 mmols) e pó de índio (1,0 g, 8,7 mmols) em THF (8 mL) é adicionado HCl concentrado (1,2 mL) gota a gota. A mistura é agitada em TA durante 2,5 horas. A esta mistura é adicionado 2N de NaOH que resulta na formação do precipitado gomoso. O resíduo é triturado com EtOAc e centrifugado. A
15 solução é decantada e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer 2-benzilóxi-5-fenoxifenilamina como um óleo escuro. Este material é usado diretamente na próxima etapa.

C. Metil éster de ácido (2-benzilóxi-5-fenoxifenilamino)acético

A uma mistura de 2-benzilóxi-5-fenoxifenilamina (0,635 g, 2,18
20 mmols) e carbonato de potássio (0,602 g, 4,36 mmols) em DMF (5 mL) é adicionado bromoacetato de metila (0,334 g, 2,18 mmols). A mistura é agitada em 60°C durante 90 minutos, em seguida um adicional de 150 mg de bromoacetato de metila são adicionados e a mistura é agitada em 60°C durante 1 hora. A mistura é deixada resfriar para TA e em seguida vertida em água e
25 extraída em EtOAc. A fase orgânica é lavada com água (3x), NaCl saturado (1x), e secada em sulfato de sódio. O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia instantânea usando DCM para eluir metil éster de ácido (2-benzilóxi-5-fenoxifenilamino)acético como um óleo: ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,44-7,24 (m, 7H), 7,00 (t, 1H), 6,96-6,91 (m, 2H), 6,76
30 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 8,59, 2,78 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,94 (s, amplo, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).

D. Metil éster de N-(t-butoxicarbonilsulfamoil)-N-(2-benzilóxi-5-fenoxifenil)glicina

A uma solução de isocianato de clorossulfonila (0,23 g, 1,62 mmol) em cloreto de metileno (3 mL) é adicionado gota a gota uma solução de *t*-butanol (0,12 g, 1,62 mmol) em cloreto de metileno (1 mL). A solução é agitada em TA durante 45 minutos, em seguida uma solução de metil éster de ácido (2-benzilóxi-5-fenoxifenilamino)acético (0,42 g, 1,16 mmol) e trietilamina (0,234 g, 2,34 mmols) em cloreto de metileno (1,5 mL) é adicionada gota a gota. A mistura é agitada em TA durante 2 horas, em seguida lavada com água. A fase orgânica é secada em sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O óleo residual é purificado por cromatografia instantânea usando cloreto de metileno para eluir metil éster de N-(*t*-butoxicarbonilsulfamoil)-N-(2-benzilóxi-5-fenoxifenil)glicina como um óleo: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,53-7,37 (m, 9H), 7,17 (t, 1H), 7,09-6,98 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,51 (s, 9H); EM (M-1) = 541.

E. Metil éster de N-sulfamoil-N-(2-benzilóxi-5-fenoxifenil)glicina

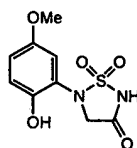
Uma solução de metil éster de N-(*t*-butoxicarbonilsulfamoil)-N-(2-benzilóxi-5-fenoxifenil)glicina (0,35 g, 0,65 mmol) em 4 mL de ácido trifluoroacético/cloreto de metileno (1:1) é agitada em TA durante 20 minutos. O solvente é removido sob pressão reduzida. Cloreto de metileno é adicionado ao resíduo, em seguida removido sob pressão reduzida. O óleo resultante é purificado por cromatografia instantânea usando cloreto de metileno para eluir Metil éster de N-sulfamoil-N-(2-benzilóxi-5-fenoxifenil)glicina como um óleo: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,50-7,32 (m, 8H), 7,11 (t, 1H), 7,03-6,98 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 5,00 (br s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,68 (s, 3H); EM (M-1) = 441.

F. Sal de potássio de 5-(2-benzilóxi-5-fenoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

A uma solução de metil éster de N-sulfamoil-N-(2-benzilóxi-5-fenoxifenil)glicina (0,167 g, 0,38 mmol) em 2 mL de THF é adicionada uma solução de 1,0 M de *t*-butóxido de potássio (0,38 mL) em THF. A mistura é agitada em TA durante 24 horas e o solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer sal de potássio de 5-(2-benzilóxi-5-fenoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como uma goma: EM (M-1) = 409. Este é usado diretamente na próxima etapa.

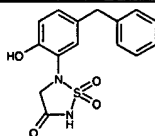
G. 5-(2-Hidróxi-5-fenoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Uma solução de sal de potássio de 5-(2-benzilóxi-5-fenoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (0,18 g, 0,4 mmol) em água (15 mL) é hidrogenada a 1 atm em 10% Pd/C (0,05 g) durante 24 horas. O catalisador é filtrado e a água removida por liofilização. O resíduo é dissolvido em um volume mínimo de água e purificado por HPLC preparativa usando um gradiente de 10% acetonitrila/água para 100% acetonitrila (+ 0,1% TFA) durante 13 minutos para eluir 5-(2-hidróxi-5-fenoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona como um sólido não totalmente branco: ponto de fusão = 153-157°C; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,68 (s, amplo, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,80-6,72 (m, 4H), 4,32 (s, 2H); EM (M-1)⁻ = 319.

Exemplo 155-(2-Hidróxi-5-metoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

15

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 14 de 4-metóxi-2-nitrofenol: ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 6,87 (d, J = 2,78Hz, 1H), 6,80-6,72 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,61 (s, 3H); EM (M-1)⁻ = 257.

Exemplo 1620 5-(5-Benzil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-onaA. 5-(5-Benzil-2-benziloxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

A um frasco de microondas contendo 5-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (150 mg, 0,377 mmol) e a ligação de resina Pd tetracis (500 mg, 0,755 mmol) em DME (5 mL) é adicionado benzil 9-BBN (1,51 mL, 0,755 mmol) seguido por carbonato de sódio (0,75 mL, 1,50 mmol). A mistura reacional é aquecida no microondas durante 10 minutos a 110°C. A mistura é filtrada através de Celite para remover a resina e o filtrado é Concentrado em vácuo. O óleo bruto é purificado usando sílica de fase reversa no Biotage e o produto desejado empregado direta-

30

mente na etapa seguinte.

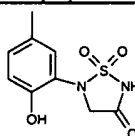
B. 5-(5-Benzil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

5 5-(5-Benzil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona é preparado analogamente ao Exemplo 1, etapa G, substituindo Pd/C por Pd(OH)₂:
¹H RMN (MeOD) δ 8,52 (s, 1H), 7,3 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 6,95 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,86 (s, 2H). Tempo de retenção = 0,96 minuto (Método A); (M-H)⁻ = 317.

Exemplo 17

5-(2-Hidróxi-5-metilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

10



A. 1-Benzilóxi-4-metil-2-nitrobenzeno

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 14, etapa A de 4-metil-2-nitrofenol.

B. 2-Benzilóxi-5-metilfenilamina

15

Uma mistura de 1-benzilóxi-4-metil-2-nitrobenzeno (2,4 g, 9,9 mmols) e PtO₂ (0,12 g) em EtOAc (45 mL) é hidrogenada a 1,40 kg/cm² (20 psi) durante 1 hora. O catalisador é em seguida filtrado e o filtrado é concentrado para fornecer o composto do título como um óleo.

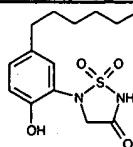
C. 5-(2-Hidróxi-5-metilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

20

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 14, Etapas C-G: EM (M-1)⁻ = 241.

Exemplo 18

5-(5-Hexil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



25

A. 4-Benzilóxi-3-nitrobenzaldeído

Carbonato de potássio (39,75 g, 287,6 mmols) é adicionado lentamente a uma solução de 4-hidróxi-3-nitrobenzaldeído (24,03 g, 143,8 mmols) em 150 mL de DMF em temperatura ambiente. Benzilbrometo (25,6 mL, 36,86 g, 215,5 mmols) é adicionado, e a mistura é aquecida para 50°C e

agitada durante a noite. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, água é adicionado, e a mistura é extraída com EtOAc e dietil éter. A fase orgânica é lavada com água e salmoura, secada (Na_2SO_4) e concentrada sob vácuo para fornecer 4-benzilóxi-3-nitrobenzaldeído.

5 B. 1-Benzilóxi-4-((Z)-hex-1-enil)-2-nitrobenzeno

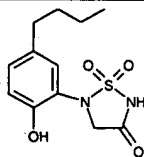
A uma solução de brometo de pentiltrifenilfosfônio (1,34 g, 3,24 mmols) em THF (50 mL) a -20°C é adicionado *n*-BuLi (208 mg, 1,6 M em hexano) gota a gota. A mistura é agitada em -20°C durante 30 minutos, e 4-benzilóxi-3-nitrobenzaldeído (760 mg, 2,96 mols) em THF (5 mL) é adicionado gota a gota. Após ela ser agitada em -20°C durante 5 minutos, é deixada aquecer para a TA, extinta com água e extraído com EtOAc. A camada orgânica é em seguida lavada com salmoura, secada com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo é purificado por coluna instantânea para fornecer o composto do título como um óleo amarelo.

15 C. 5-(5-Hexil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 17, Etapas B e C: EM (M-1) = 311.

Exemplo 19

5-(5-Butil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

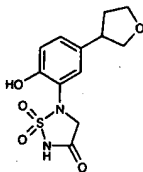


20

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 18, com a exceção de que brometo de butiltrifenilfosfônio é usado em lugar de brometo de pentiltrifenilfosfônio na etapa B: EM (M-1) = 283.

Exemplo 20

25 5-[2-Hidróxi-5-(tetraidrofuran-3-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

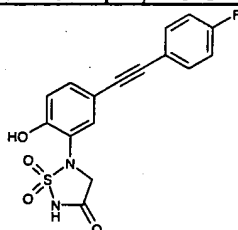


5-[2-Hidróxi-5-(tetraidrofuran-3-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona é preparada de 5-(2-benzilóxi-5-furan-3-il-fenil)-1,1-dioxo-

1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (intermediário na síntese de Exemplo 2-4) seguido por hidrogenação com Pd/C: EM (M-1)⁺ = 297.

Exemplo 21

5-[5-(4-Fluorofeniletinil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



5

A. 5-[2-Benzilóxi-5-(4-fluorofeniletinil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Uma solução de 5-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Exemplo 1, etapa E) (96,2 mg, 0,242 mmol) em dimetoxietano (4 mL) é agitada com carbonato de sódio aquoso (2 M, 0,484 mL, 0,968 mmol), aduzido de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paládio (II) (19,8 mg, 0,024 mmol), iodeto de cobre (I) (9,2 mg, 0,048 mmol, 20% em mol), e 1-etinil-4-fluorobenzeno (79,0 µL, 0,484 mmol) a 80°C durante 16 horas. 1N de HCl é adicionado e a suspensão é extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada com cloreto de sódio saturado, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada até a secura para fornecer 5-[2-benzilóxi-5-(4-fluorofeniletinil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona: EM (M-1)⁺ = 435.

15

B. 5-[5-(4-Fluorofeniletinil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

A uma solução a -78°C de 5-[2-benzilóxi-5-(4-fluorofeniletinil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (17,4 mg, 0,040 mmol) em DCM (1 mL) é adicionado tribrometo de boro (1 M em DCM, 47,9 µL, 0,0479 mmol). A reação é aquecida para 23°C durante 20 minutos e extinta com 1N de HCl (1 mL). A suspensão resultante é extraída com EtOAc. A camada orgânica é secada sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada até a secura para fornecer 5-[5-(4-fluorofeniletinil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona: EM (M-1)⁺ = 345.

25

Exemplo 22

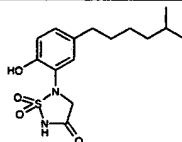
Os seguintes compostos são preparados usando materiais de partida apropriados e métodos gerais descritos no Exemplo 21.

Exemplo	Nome químico	EM (m/z)
---------	--------------	----------

Exemplo	Nome químico	EM (m/z)
22-1	6-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-hex-5-inenitrila	(M-1) ⁺ = 318
22-2	Ácido 6-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-hex-5-inóico	(M-1) ⁺ = 337
22-3	5-[5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 307

Exemplo 23

5-[2-Hidróxi-5-(5-metilhexil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 5-[2-Benzilóxi-5-(5-metilhex-1-inil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

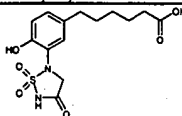
5 5-[2-Benzilóxi-5-(5-metilhex-1-inil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona é preparado analogamente ao Exemplo 21, etapa A usando 5-metilhex-1-ina com a exceção de que a reação é realizada no microondas a 110°C durante 20 minutos.

B. 5-[2-Hidróxi-5-(5-metilhexil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

10 5-[2-Hidróxi-5-(5-metilhexil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona é preparado analogamente ao Exemplo 1, etapa G, com a exceção de que Pd(OH)₂ é usado em lugar de Pd/C: EM (M-1)⁺ = 325.

Exemplo 24

ácido 6-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-hexanóico



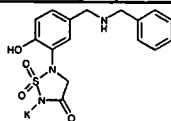
15

A suspensão de ácido 6-[4-benzilóxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-hex-5-inóico (Exemplo 22-2) e Pd/C (10% peso, 39 mg) em água (30 mL) é agitada sob uma atmosfera de H₂ durante 3 horas. A suspensão é filtrada e evaporada até a secura para fornecer ácido 6-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-hexanóico: EM (M-1)⁺ = 341.

20

Exemplo 25

5-[5-(Benzilaminometil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 4-Benzilóxi-3-nitrobenzaldeído

O composto do título é preparado com descrito em Exemplo 18,
5 etapa A.

B. Benzil-(4-benzilóxi-3-nitrobenzil)-amina

Benzilamina (2,2 mL, 2,16 g, 20,16 mmols) é adicionada a uma
solução de 4-benzilóxi-3-nitrobenzaldeído (4,31g, 16,77 mmols) em 50 mL
de 1,2-dicloroetano (DCE) em temperatura ambiente. Duas horas depois,
10 triacetoxiboroidreto de sódio (10,66 g, 50,31 mmols) é adicionado, seguido
por mais 20 mL de DCE. A reação é extinta pela adição de 1N de HCl aquo-
so suficiente para ajustar o pH para 5. A mistura é em seguida agitada du-
rante 20 minutos, basificada para pH 11, e extraída com EtOAc. A solução
orgânica é secada (Na₂SO₄) e concentrada sob vácuo para fornecer benzil-
15 (4-benzilóxi-3-nitrobenzil)amina como um sólido amarelo.

C. benziléster de ácido (3-amino-4-benziloxibenzil)-benzilcarbâmico

Benzilcloroformiato (2,485 mL, 3,01 g, 17,65 mmols) é adiciona-
do a uma solução de benzil-(4-benzilóxi-3-nitrobenzil)amina e 1N de NaOH
(50 mL) em dioxano (50 mL) em TA. A mistura é dividida entre água e éter, e
20 a solução de éter é secada (Na₂SO₄) e concentrada para fornecer o produto
bruto. O produto é purificado por cromatografia em sílica-gel (40% de EtOAc
em hexano como eluente) para fornecer o produto como um óleo amarelo.

Este produto é agitado em EtOAc (50 mL) com óxido de platina
(0,8 g) sob hidrogênio (1 atm) durante 6 horas. A mistura é filtrada, concen-
25 trada e cromatografada em sílica-gel (30% de EtOAc em hexano como elu-
ente) para fornecer benziléster de ácido (3-amino-4-benziloxibenzil)-ben-
zilcarbâmico como um óleo amarelo pálido.

D. metil éster de ácido {5-[(benzil-benziloxicarbonilamino)-metil]-2-benziloxi-
fenilamino}-acético

30 Uma mistura de benziléster de ácido (3-amino-4-benziloxibenzil)-
benzilcarbâmico (0,503 g, 1,11 mmol), bromoacetato de metila (0,17 g, 1,11

mmol), e carbonato de potássio (0,233 g, 1,68 mmol) em DMF (3 mL) é agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura é apreendida em EtOAc e lavada com água e salmoura, secada (Na_2SO_4) e concentrada para fornecer produto bruto. Cromatografia em sílica-gel (30% de EtOAc em hexano como eluente) fornece 365 mg de metil éster de ácido {5-[(benzilbenziloxicarbonilamino)-metil]-2-benziloxifenilamino}-acético como um sólido amarelo pálido.

E. metil éster de ácido *N*-(*t*-Butoxicarbonilsulfamoil)-*N*-((5-benzilbenziloxicarbonilaminometil)-2-benziloxifenil)-acético

Isocianato de clorossulfonila (0,129 g, 0,91 mmol) é adicionado a uma solução de *t*-butilálcool (0,067 g, 0,905 mmol) em DCM (3 mL) em temperatura ambiente. A solução é agitada durante 2 horas, após o que uma mistura de metil éster de ácido {5-[(benzilbenziloxicarbonilamino)-metil]-2-benziloxifenilamino}-acético (365 mg, 0,696 mmol) e Et_3N (0,12 g, 1,184 mmol) em 3 mL de DCM é adicionada. Esta mistura é agitada durante a noite e em seguida lavada com água e salmoura. A solução orgânica é secada (Na_2SO_4) e concentrada para fornecer produto bruto. O produto bruto é cromatografado em sílica-gel (30% de EtOAc em hexano como eluente) para fornecer 0,2 g de metil éster de ácido *N*-(*t*-butoxicarbonilsulfamoil)-*N*-((5-benzilbenziloxicarbonilaminometil)-2-benziloxifenil)-acético como um óleo incolor.

F. metil éster de ácido *N*-Sulfamoil-*N*-((5-benzilbenziloxicarbonilaminometil)-2-benzilóxi-fenil)-acético

Metil éster de ácido *N*-(*t*-butoxicarbonilsulfamoil)-*N*-((5-benzilbenziloxicarbonilaminometil)-2-benziloxifenil)-acético (0,2 g, 0,286 mmol) é agitado em 4 mL da mistura de 1:1 de DCM e ácido trifluoroacético em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura é concentrada sob vácuo, apreendida em DCM e concentrada novamente. Este processo é repetido mais duas vezes. O produto bruto é cromatografado em sílica-gel usando 30% de EtOAc em hexano como eluente para fornecer 112 mg de metil éster de ácido *N*-sulfamoil-*N*-((5-benzilbenziloxicarbonilaminometil)-2-benziloxifenil)-acético.

G. Benziléster de ácido benzil-[4-benzilóxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-benzil]-carbâmico

t-Butóxido de potássio (1 M em THF, 0,37 mL) é adicionado a uma

- solução de metil éster de ácido *N*-sulfamoil-*N*-((5-benzilbenzilocarbo-
nilaminometil)-2-benziloxifenil)-acético (111 mg, 0,184 mmol) em 1 mL de THF
em temperatura ambiente. A reação é agitada 2 horas, em seguida extinta
com 1 mL de 1N de HCl aquoso. A mistura é evaporada até a secura sob vácuo
e purificada por cromatografia instantânea usando 20% de EtOH em DCM para
fornecer 100 mg de produto. O sal de potássio é regenerado por adição de *t*-
butóxido de potássio (1 M em THF, 0,129 mL) ao produto, seguido por evapo-
ração até a secura sob vácuo para fornecer o sal de benziléster de ácido benzil-
[4-benzilóxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-benzil]-carbâmico.
- 5
- 10 H. 5-[5-(Benzilaminometil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona
5-[5-(Benzilaminometil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-
3-ona é preparada analogamente ao Exemplo 1, etapa G: EM (M+1)⁺ = 348.

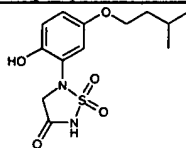
Exemplo 26

- Os seguintes compostos são preparados usando materiais de
partida apropriados e métodos gerais descritos em Exemplo 25.
- 15

Exemplo	Nome químico	EM (m/z)
26-1	5-(5-Butilaminometil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M+1) ⁺ = 314
26-2	5-{2-Hidróxi-5-[(2-metoxibenzilamino)-metil]-fenil}-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M+1) ⁺ = 378
26-3	5-{5-[(2-Etoxibenzilamino)-metil]-2-hidroxifenil}-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M+1) ⁺ = 392
26-4	5-{2-Hidróxi-5-[(2-isopropoxibenzilamino)-metil]-fenil}-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M+1) ⁺ = 406
26-5	5-(2-Hidróxi-5-[[2-(1-metil-2-feniletóxi)-benzilamino]-metil]-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M+1) ⁺ = 482

Exemplo 27

5-[2-Hidróxi-5-(3-metilbutóxi)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



- 20 A. 4-Benziloxifeniléster de ácido acético

A uma solução agitada de 4-benziloxifenol (20 g, 0,10 mol) em piri-

piridina (200 mL) é adicionado anidrido acético (20,4 g, 0,20 mol) seguido por quantidade catalítica de DMAP. A mistura é agitada em TA durante 2 horas. O produto de reação é diluído com EtOAc e lavado com 1N de HCl, NaCl saturado, e finalmente com água. A fase orgânica é secada sobre MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada para fornecer 4-benziloxifeniléster de ácido acético.

B. 4-Benzilóxi-3-nitrofeniléster de ácido acético

4-Benziloxifeniléster de ácido acético (15 g, 61,9 mmols) é dissolvido em DCM (350 mL). HNO₃ concentrado sobre sílica-gel é adicionado e a suspensão é agitada em TA durante 4 horas. A sílica-gel é filtrada e lavada com DCM. O solvente é evaporado e EtOAc é adicionado ao filtrado, seguido por bicarbonato de sódio saturado. A fase orgânica é lavada com água (3x) e EtOAc, e concentrada para produzir um sólido amarelo. O sólido é lavado com éter, filtrado e lavado novamente com éter para fornecer 4-benzilóxi-3-nitrofeniléster de ácido acético.

C. 4-Benzilóxi-3-nitrofenol

Carbonato de potássio (3 g) é adicionado a uma solução de 4-benzilóxi-3-nitrofeniléster de ácido acético (4,23 g, 14,7 mmols) em MeOH/THF (60 mL/30 mL) e a mistura é agitada em TA durante 1,5 hora. Acetato de etila é adicionado à mistura e a mistura é lavada com 1N de HCl seguida por cloreto de sódio saturado. A fase orgânica é secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada para fornecer 4-benzilóxi-3-nitrofenol.

D. 1-Benzilóxi-4-(3-metil-but-2-enilóxi)-2-nitrobenzeno

1-Benzilóxi-4-(3-metilbut-2-enilóxi)-2-nitrobenzeno é preparado analogamente ao Exemplo 25, etapa D, iniciando com 1-bromo-3-metil-but-2-eno.

E. 2-Benzilóxi-5-(3-metilbutóxi)-fenilamina

2-Benzilóxi-5-(3-metilbutóxi)-fenilamina é preparado analogamente ao Exemplo 17, etapa B, usando Pt/C em lugar de PtO₂.

F. *tert*-Butiléster de 2-benzilóxi-5-(3-metilbutoxifenil)-*N*-(*t*-butoxicarbonilsulfamoil)glicina

tert-Butiléster de 2-benzilóxi-5-(3-metilbutoxifenil)-*N*-(*t*-butoxicarbonilsulfamoil)glicina é preparado seguindo os procedimentos gerais deline-

ados em Exemplo 25, Etapas D e E.

G. *terc*-Butiléster de ácido 2-benzilóxi-5-(3-metilbutóxi)-fenil)-*N*-(*t*-butoxicarbonilsulfamoil-*N'*-trimetilsilaniletil)-acético

Uma solução de *terc*-butiléster de 2-benzilóxi-5-(3-metilbutoxifenil)-*N*-(*t*-butoxicarbonilsulfamoil)glicina (1,4 g, 2,42 mmols) e 2-trimetilsilaniletanol (0,56 g, 4,7 mmols) em tolueno (40 mL) é resfriada para 0°C. Trifenilfosfina (1,5 g, 5,72 mmols) e diisopropil azodicarboxilato (1,14 g, 5,63 mmols) são adicionados. O banho de gelo é removido e a mistura é agitada em TA durante a noite. A mistura é concentrada para remover tolueno. O material bruto é dissolvido em hexano e o sub-produto de óxido de trifenilfosfina é filtrado. O filtrado é concentrado e purificado por cromatografia instantânea para fornecer *terc*-butiléster de ácido 2-benzilóxi-5-(3-metilbutóxi)-fenil)-*N*-(*t*-butoxicarbonilsulfamoil-*N'*-trimetilsilaniletil)-acético.

H. ácido [[2-benzilóxi-5-(3-metilbutóxi)-fenil]-*N*-sulfamoil-(*N'*-trimetilsilaniletil)]-carbâmico

ácido [[2-benzilóxi-5-(3-metilbutóxi)-fenil]-*N*-sulfamoil-(*N'*-trimetilsilanil-etil)]carbâmico é preparado analogamente ao Exemplo 25, etapa F.

I. 5-[2-Benzilóxi-5-(3-metilbutóxi)-fenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

1-Hidróxi-7-azabenzotriazol (HOAt) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) são adicionados a uma solução de ácido [[2-benzilóxi-5-(3-metil-butóxi)-fenil]-*N*-sulfamoil-(*N'*-trimetilsilaniletil)]-carbâmico (1,1 g, 1,75 mmol) em THF (25 mL). A mistura reacional é agitada em TA durante 5 minutos e trietilamina é adicionada à suspensão. A mistura é agitada em TA durante a noite. Acetato de etila é adicionado à suspensão e lavado com 1N de HCl e em seguida água. A fase orgânica é secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada. O material bruto é purificado por cromatografia instantânea para fornecer 5-[2-benzilóxi-5-(3-metilbutóxi)-fenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona.

J. 5-[2-Benzilóxi-5-(3-metilbutóxi)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

A uma solução de 5-[2-benzilóxi-5-(3-metilbutóxi)-fenil]-1,1-dioxo-2-(2-trimetilsilaniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (460 mg, 0,91 mmol) em THF (16

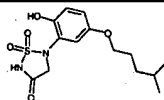
mL) é adicionado TBAF (0,5 M em THF, 3,48 mL, 1,81 mmol) e a mistura é refluxada durante 1,5 hora. A mistura reacional é lavada com 1N de solução de HCl (4x) e salmoura (1x) após a adição de EtOAc. Ela é em seguida seca com $MgSO_4$ e concentrada para fornecer o composto do título.

5 K. 5-[2-Hidróxi-5-(3-metilbutóxi)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

5-[2-Hidróxi-5-(3-metilbutóxi)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona é preparado seguindo o procedimento geral delineado em Exemplo 1, etapa G: EM (M-1) = 313.

Exemplo 28

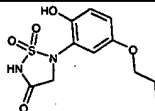
10 5-[2-Hidróxi-5-(4-metilpentilóxi)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



5-[2-Hidróxi-5-(4-metilpentilóxi)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona é preparada analogamente ao Exemplo 27, usando 1-bromo-4-metilpentano na etapa D: EM (M-1) = 327.

15 Exemplo 29

5-(2-Hidróxi-5-propoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

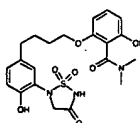


5-(2-Hidróxi-5-propoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona é preparada analogamente ao Exemplo 27, com as seguintes mudanças: o material de partida usado para etapa D é 3-bromopropeno, e a redução de nitro de etapa E é realizada usando ferro em AcOH/EtOH (Exemplo 1, etapa B) para fornecer a anilina: EM (M-1) = 285.

Exemplo 30

2-Hidróxi-6-{4-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-butóxi}-

25 N,N-dimetilbenzamida



A. Metil éster de ácido 2-but-3-enilóxi-6-hidroxibenzoico

Preparado de metil 2,6-dihidroxibenzoato e but-3-en-1-ol analogicamente ao Exemplo 27, etapa G, usando DEAD em lugar de DIAD: EM

(M-1) = 221.

B. metil éster de ácido 2-benzilóxi-6-but-3-eniloxibenzóico

Preparado de metil éster de ácido 2-but-3-enilóxi-6-hidroxiben-zóico analogicamente ao Exemplo 1, etapa A.

5 C. ácido 2-benzilóxi-6-but-3-eniloxibenzóico

Uma mistura de metil éster de ácido 2-benzilóxi-6-but-3-eniloxi-benzóico (1,2 g, 3,68 mmols) e NaOH (589 mg, 6N de solução) em água (2,5 mL), MeOH (6 mL) e THF (20 mL) é aquecida a 60°C durante 24 horas, em seguida a 90°C durante 5 dias. Após o solvente ser removido, o resíduo é aci-
10 dificado com 1N de solução de HCl para pH 2. EtOAc é adicionado ao extrato e a fase orgânica é lavada com água e salmoura. Ela é em seguida secada e concentrada para fornecer o composto do título como um líquido amarelo.

D. 2-Benzilóxi-6-but-3-eniloxibenzoilcloreto

A uma solução agitada de ácido 2-benzilóxi-6-but-3-eniloxi-
15 benzóico (800 mg, 2,45 mmol) em 15 mL DCM e 1 gota de DMF é adiciona-do oxalilcloreto (0,86 mL, 9,82 mmols). A solução é agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente é removido sob pressão e o resíduo é dissolvido em DCM, em seguida o DCM é removido sob pressão reduzida novamente e repetido 3x para fornecer o produto como um líquido amarelo.

20 E. 2-Benzilóxi-6-but-3-enilóxi-N,N-dimetilbenzamida

Uma mistura de 2-benzilóxi-6-but-3-eniloxibenzoilcloreto (1,2 g, 3,6 mmols) e dimetilamina (2N em THF, 10,9 mL, 21,8 mmols) em THF (20 mL) é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Após o solvente ser removido, água é adicionada e EtOAc é usado ao extrato. A fase orgâni-
25 ca é em seguida lavada com água, salmoura e secada. Ela é em seguida concentrada para fornecer o composto do título como um líquido vermelho.

F. 2-Benzilóxi-6-{4-[4-benzilóxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-butóxi}-N,N-dimetilbenzamida

A uma solução agitada de 2-benzilóxi-6-but-3-enilóxi-N,N-dime-
30 tilbenzamida (112 mg, 0,35 mmol) em 2 mL de THF a 0°C é adicionado 9-BBN (0,72 mL, 0,36 mmol, 0,5 M em THF). A solução é aquecida para tem- peratura ambiente e agitada durante a noite. O solvente é removido sob

pressão reduzida e o resíduo é dissolvido em 4 mL de DME e 0,5 mL de H₂O. À esta solução são adicionados 5-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-1,1-dioxo-1,1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Exemplo 1, etapa E; 114 mg, 0,29 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10 mg) e K₂CO₃ (120 mg, 0,87 mmol). A mistura é tratada por microondas a 120 °C durante 50 minutos. A suspensão é filtrada e solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer o produto como um líquido vermelho-escuro: EM (M-1)⁺ = 642.

G. 2-Hidróxi-6-{4-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-butóxi}-N,N-dimetilbenzamida

10 Preparado de 2-benzilóxi-6-{4-[4-benzilóxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-butóxi}-N,N-dimetilbenzamida analogicamente ao Exemplo 1, etapa G: EM (M-1)⁺ = 462.

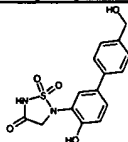
Exemplo 31

15 Os seguintes compostos são preparados usando materiais de partida apropriados e métodos gerais descritos em Exemplo 30.

Exemplo	Nome químico	EM (m/z)
31-1	2-Hidróxi-6-{5-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-pentilóxi}-N,N-dimetilbenzamida	(M-1) ⁺ = 476
31-2	2-Hidróxi-6-{6-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-hexilóxi}-N,N-dimetilbenzamida	(M-1) ⁺ = 490
31-3	2-Fluoro-6-{6-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-hexilóxi}-N,N-dimetilbenzamida	(M-1) ⁺ = 492
31-4	2-Hidróxi-6-{7-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-heptilóxi}-N,N-dimetilbenzamida	(M-1) ⁺ = 504

Exemplo 32

5-(4-Hidróxi-4'-hidroximetilbifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



20 A. 5-[2-Benzilóxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

25 A uma suspensão agitada de 5-(2-benzilóxi-5-bromofenil)-1,1-dioxo-1,1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Exemplo 1, etapa E) (100 mg, 0,25 mmol), bis(pinacolato)dibóron (127 mg, 0,50 mmol) e CH₃COOK (74 mg, 0,75 mmol) em 3 mL de DMF é adicionado Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 10% em peso). A suspen-

são é desgaseificada e aquecida a 100°C durante a noite. A mistura é filtrada e o filtrado é usado diretamente para a próxima etapa: EM (M-1) = 443.

B. 5-(4-Benzilóxi-4'-hidroximetilbifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

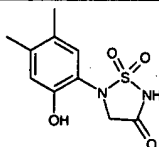
5 A solução acima são adicionados (4-iodofenil)-metanol (88 mg, 0,38 mmol), Cs₂CO₃ (326 mg, 1,0 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 10% em peso). A suspensão é desgaseificada e aquecida a 85°C durante 3 horas. O solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer o produto como um líquido vermelho: EM (M-1) = 423.

10 C. 5-(4-Hidróxi-4'-hidroximetilbifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Preparado de 5-(4-benzilóxi-4'-hidroximetilbifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona analogicamente ao Exemplo 1, etapa G: EM (M-1) = 333.

Exemplo 33

15 5-(2-Hidróxi-4,5-dimetilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. N-(2-Hidróxi-4,5-dimetilfenil)acetamida

20 A uma suspensão agitada de 2-amino-4,5-dimetilfenol (450 mg, 3,28 mmols) em 10 mL de THF e 10 mL de NaHCO₃ saturado é adicionado acetilcloreto (0,25 mL, 3,45 mmols) gota a gota a 0°C. A suspensão é aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A suspensão é filtrada e o filtrado é ajustado para pH 4-5 com 1N de HCl. A suspensão é extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada com água e salmoura, e é secada em sulfato de sódio. O solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto como um sólido amarelo pálido: RMN (CDCl₃): δ 8,47 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); EM (M-1) = 178.

B. N-(2-Benzilóxi-4,5-dimetilfenil)-acetamida

30 Preparado de N-(2-hidróxi-4,5-dimetilfenil)acetamida analogicamente ao Exemplo 1, etapa A: EM (M-1) = 268.

C. 2-Benzilóxi-4,5-dimetilfenilamina

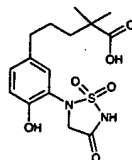
N-(2-Benzilóxi-4,5-dimetilfenil)acetamida (800 mg, 2,97 mmols) é refluxada em 6 mL de EtOH com KOH (999 mg, 17,8 mmols) em água (2 mL) durante a noite. A solução é diluída com água e extraída com EtOAc. A
 5 camada orgânica é lavada com água e salmoura, e é secada em sulfato de sódio. O solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer o produto como um líquido vermelho pálido: RMN (CDCl₃): δ 7,44-7,30 (m, 5H), 6,67 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); EM (M+1)⁺ = 228.

10 D. 5-(2-Hidróxi-4,5-dimetilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Preparado de 2-benzilóxi-4,5-dimetilfenilamina analogicamente ao Exemplo 14, Etapas C-G: EM (M-1)⁻ = 255.

Exemplo 34

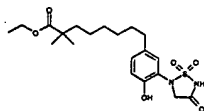
15 Ácido 5-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-dimetilpentanóico



O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 30, etapa F e G iniciando com ácido 2,2-dimetilpent-4-enóico na etapa F: EM (M-1)⁻ = 355.

20 Exemplo 35

Etil éster de ácido 8-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-dimetiloctanóico



A. etil éster de ácido 2,2-dimetiloct-7-enóico

25 A uma solução de etil éster de ácido isobutírico (1,0 g, 8,62 mmols) em THF (2 mL) a -78°C é adicionado LDA (2 M em THF, 4,31 mL, 8,62 mmols) em THF (5 mL) e a mistura resultante é deixada aquecer para TA e agitada durante 20 minutos. Ela é em seguida re-resfriada para -78°C e 6-bromohex-1-eno (1,4 g, 8,62 mmols) em THF (2 mL) é adicionado. A mis-

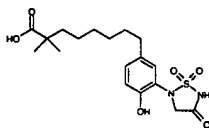
tura é em seguida deixada aquecer para TA e agitada em 40°C durante 24 horas. Água é adicionada e EtOAc é usado para ser extraído. A camada orgânica é lavada com água, salmoura e secada. O resíduo concentrado é em seguida purificado por cromatografia instantânea para fornecer o com-
5 posto do título como um líquido amarelo.

B. Etil éster de ácido 8-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-dimetiloctanóico

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 30, Etapas F e G, com a exceção de que Pd(OAc)₂, 2-(di-*t*-butilfosfina)bifenila e
10 trietilamina são usados em lugar de Pd(PPh₃)₄ e K₂CO₃; EM (M-1)⁻ = 425.

Exemplo 36

Ácido 8-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-dimetilocta-
nóico



15 A. ácido 2,2-dimetiloct-7-enóico

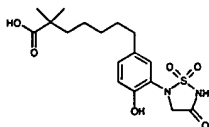
O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 30, etapa C.

B. Ácido 8-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-dime-
tiloctanóico

20 O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 35, etapa B: EM (M-1)⁻ = 397.

Exemplo 37

Ácido 7-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-dimetilhep-
tanóico

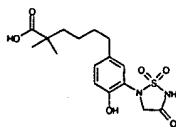


25

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 36, iniciando de 5-bromopent-1-eno: EM (M-1)⁻ = 383.

Exemplo 38

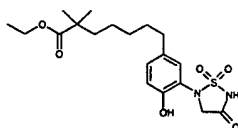
30 Ácido 6-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-dimetilhe-
xanóico



O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 36 iniciando de etil éster de ácido isobutírico, EM (M-1) = 369.

Exemplo 39

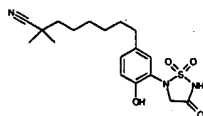
- 5 Etil éster de ácido 7-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-dimetilheptanóico



O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 35, iniciando de 5-bromopent-1-eno: EM (M-1) = 411.

- 10 Exemplo 40

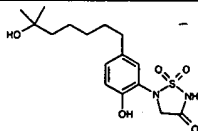
8-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-dimetiloctanonitrila



- 15 O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 35, iniciando de isobutironitrila: EM (M-1) = 411.

Exemplo 41

5-[2-Hidróxi-5-(6-hidróxi-6-metilheptil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 2-Metilhept-6-en-2-ol

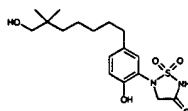
- 20 Ao magnésio (89 mg, 3,70 mmols) em THF (10 mL) é adicionado 5-bromopent-1-eno (500 mg, 3,36 mmols) gota a gota e a mistura é refluxada durante 2 horas. Após ela ser resfriada para -78°C , acetona (0,25 mL, 3,36 mols) é adicionada gota a gota. A mistura é em seguida agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. 5% de solução de HCl são adicionados e o EtOAc é usado para extrato. A camada orgânica é lavada com
- 25 água, salmoura e secada. Ela é em seguida concentrada para fornecer o composto do título como um líquido amarelo pálido.

B. 5-[2-Hidróxi-5-(6-hidróxi-6-metilheptil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 35, etapa B: EM (M-1)⁻ = 355.

5 Exemplo 42

5-[2-Hidróxi-5-(7-hidróxi-6,6-dimetilheptil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 2,2-Dimetilhept-6-en-1-ol

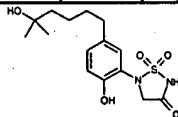
10 A LiAlH₄ (1 M em THF, 6,74 mL, 6,74 mmols) em THF (10 mL) a 0°C é adicionado etil éster de ácido 2,2-dimetilheptanóico (intermediário de Exemplo 37) (700 mg, 4,49 mmols) em THF (5 mL) e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Água é adicionada e a mistura é extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada com água e salmoura. Ela
15 é em seguida secada e concentrada para fornecer o composto do título como um líquido amarelo.

B. Ácido 7-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-dimetilheptanóico

20 O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 35, etapa B: EM (M-1)⁻ = 369.

Exemplo 43

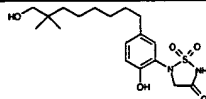
5-[2-Hidróxi-5-(5-hidróxi-5-metilhexil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



25 O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 41 iniciando com 4-bromobut-1-eno: EM (M-1)⁻ = 341.

Exemplo 44

5-[2-hidróxi-5-(8-hidróxi-7,7-dimetiloctil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

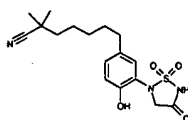


O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 42

iniciando com 6-bromohex-1-eno: EM (M-1) = 383.

Exemplo 45

7-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-dimetilheptano-
nitrila



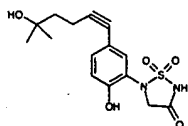
5

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 35 de isobutironitrila e 5-bromopent-1-eno: EM (M-1) = 364.

Exemplo 46

5-[2-Hidróxi-5-(5-hidróxi-5-metilhex-1-inil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-
3-ona

10



A. metil éster de ácido pent-4-inóico

A uma solução de ácido pent-4-inóico (3 g, 30,61 mmols) em tolueno (48 mL) e MeOH (12 mL) é adicionado trimetilsilildiazometano (2 M em hexano, 16,07 mL, 32,14 mmols) gota a gota e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. 1N de HCl é adicionado gota a gota e água é adicionada. EtOAc é usado para extrato. A camada orgânica é lavada com NaHCO₃ saturado, salmoura e secada. Solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto do título como um óleo incolor.

20

B. 2-Metilhex-5-in-2-ol

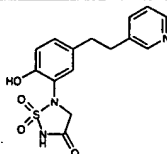
A uma solução de metil éster de ácido pent-4-inóico (440 mg, 3,9 mmols) em Et₂O (10 mL) é adicionado brometo de metilmagnésio (3 M em Et₂O, 5,2 mL, 15,6 mmols) gota a gota e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional é em seguida vertida a uma mistura de 1H de HCl e Et₂O, e agitada vigorosamente. A camada de éter é separada e lavada com NaHCO₃ saturado, salmoura e secada. O solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um líquido amarelo pálido.

25

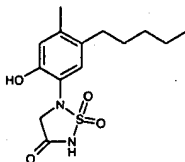
30 C. 5-[2-Hidróxi-5-(5-hidróxi-5-metilhex-1-inil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazoli-

din-3-ona

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 30, etapa F, iniciando com 5-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona e 2-metilhex-5-in-2-ol, com a exceção de que Pd(dppf)Cl₂, CuCl e Et₃N são usados em lugar de Pd(PPh₃)₄ e K₂CO₃: EM (M-1) = 364.

Exemplo 475-[2-Hidróxi-5-(2-piridin-3-il-etil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 35, etapa B iniciando com 3-vinilpiridina, e Pd(OH)₂ é usado em lugar de Pd/C para uma etapa de desbenzilação: EM (M-1) = 332.

Exemplo 485-(2-Hidróxi-4-metil-5-pentilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona15 A. 4-Benzilóxi-1-bromo-2-metilbenzeno

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 1, etapa A de 4-bromo-3-metilfenol.

B. 1-Benzilóxi-4-bromo-5-metil-2-nitrobenzeno

4-Benzilóxi-1-bromo-2-metilbenzeno (13,4 g, 48,4 mmols) é dissolvido em AcOH (100 mL) com aquecimento e após ele ser resfriado para TA, HNO₃ (65%, 4,4 mL, 96,8 mmols) é adicionado gota a gota. H₂SO₄ concentrado (0,5 mL) é adicionado e a mistura é aquecida para 70°C. Mais H₂SO₄ concentrado (0,5 mL) é adicionado e a mistura é aquecida a 100°C. A mistura é em seguida extraída com EtOAc e hexano e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna instantânea (2% de EtOAc/hexano) para fornecer o composto do título como um sólido laranja.

C. 2-Benzilóxi-5-bromo-4-metilfenilamina

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 1,

etapa B.

D. 5-(2-Benzilóxi-5-bromo-4-metilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 25, Etapas D-G.

5 E. 5-(2-Hidróxi-4-metil-5-pentilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 1, Etapas F e G, usando ácido 1-pentenilborônico: Tempo de retenção = 1,21 minuto (Método A) EM (M-1)⁺ = 311.

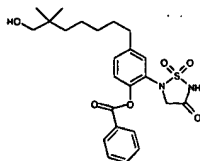
Exemplo 49

10 Os seguintes compostos são preparados analogicamente ao Exemplo 48 usando ácido borônico apropriado.

Exemplo	Nome químico	EM (m/z)	Tempo de retenção (min) Método
49-1	5-(2-Hidróxi-4-metil-5-propilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 283	1,01
49-2	5-(5-Heptil-2-hidróxi-4-metilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 339	1,39
49-3	5-[5-(2-Cicloexiletíl)-2-hidróxi-4-metilfenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-1) ⁺ = 351	1,49

Exemplo 50

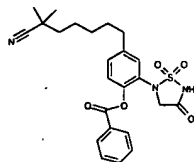
15 4-(7-hidróxi-6,6-dimetilheptil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-feniléster de ácido benzóico



Ao sal de potássio de 5-[2-hidróxi-5-(7-hidróxi-6,6-dimetilheptil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Exemplo 42) (320 mg, 0,78 mmol) em DMF (5 mL) a 0°C é adicionado K⁺O⁻tBu (1 M em THF, 0,78 mL, 0,78 mmol) gota a gota. Após ela ser agitada durante 2 minutos, benzoilcloreto (0,090 mL, 0,78 mmol) é adicionado gota a gota. A mistura é agitada durante 5 minutos, água é adicionada (5 gotas) e a mistura é submetida à purificação de HPLC para isolar o composto do título como um sólido branco: EM (M-1)⁺ = 473.

Exemplo 51

4-(6-ciano-6,6-dimetilhexil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-feniléster de ácido benzóico



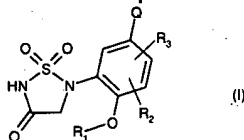
O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 50 iniciando de 8-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-dimetiloctanonitrila (Exemplo 40): EM (M-1) = 378.

A tabela abaixo mostra a atividade inibitória (valores de IC₅₀) de compostos representativos da invenção para PTP-1B humano.

Composto	IC ₅₀ (nM)
Exemplo No. 2-5	80 nM
Exemplo No. 13-7	86 nM

REIVINDICAÇÕES

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



em que

5 Q é alcóxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonila, cicloalquila, arila, arilóxi, heterociclila, alquenila, alquinila ou (C₁₋₈)alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, cicloalquila, cicloalcóxi, acila, acilóxi, alcóxi, alquiloalcoxí, amino opcionalmente substituído, carbamoila, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonila, sulfamoila, nitro, ciano, carbóxi livre ou esterificado, arila, arilóxi, ariltio, alquenila, alquinila, aralcóxi, heteroaralcóxi, heterociclila e heterociclilóxi;

10 R₁ é hidrogênio, -C(O)R₄, -C(O)NR₅R₆ ou -C(O)OR₇ em que

R₄ e R₅ são, independentemente um do outro, hidrogênio, cicloalquila, arila, heterociclila, aralquila, heteroaralquila ou alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, cicloalquila, cicloalcóxi, alcóxi, alquiloalcoxí, amino, alquilamino, dialquilamino, arila, arilóxi e heterociclila;

15 R₆ e R₇ são, independentemente um do outro, cicloalquila, arila, heterociclila, aralquila, heteroaralquila ou alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, cicloalquila, cicloalcóxi, alcóxi, alquiloalcoxí, amino, alquilamino, dialquilamino, arila, arilóxi e heterociclila;

20 R₂ e R₃ são, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, (C₁₋₃)alquila ou

25 (C₁₋₃)alcóxi;

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

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

Q é -Y-(CH₂)_n-CR₈R₉-(CH₂)_m-X em que

30 Y é oxigênio ou S(O)_q em que q é zero ou um número inteiro de 1 ou 2; ou

Y é $C\equiv C$; ou

Y é ausente;

n e m são, independentemente um do outro, zero ou um número inteiro de 1 a 8;

5 R_8 e R_9 são, independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila inferior; ou

R_8 e R_9 combinados são alquilenos que juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de 3 a 7 membros;

10 X é hidróxi, alcóxi, cicloalquila, cicloalcóxi, acila, acilóxi, carbamoila, amino opcionalmente substituído, ciano, trifluorometila, carbóxi livre ou esterificado, heterociclila, arila monocíclica ou arilóxi monocíclico;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

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

15 R_2 e R_3 são hidrogênio;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

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

n é zero ou um número inteiro de 1 a 3;

20 m é zero ou 1;

R_8 e R_9 são, independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila inferior;

X é hidróxi, carbamoila, ciano, trifluorometila, carbóxi livre ou esterificado, heterociclila, arila monocíclica ou arilóxi monocíclico;

25 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

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

Y é $C\equiv C$; ou

Y é ausente;

30 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que:

- Y é ausente;
n é um número inteiro de 5 ou 6;
m é zero ou 1;
R₈ e R₉ são alquila inferior;
- 5 X é hidróxi, ciano ou carbóxi livre ou esterificado;
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.
7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que:
R₈ e R₉ são metila;
- 10 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.
8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que:
R₁ é hidrogênio ou -C(O)R₄ em que R₄ é arila monocíclica;
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.
- 15 9. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que:
Y é ausente;
n é um número inteiro de 4 ou 5;
m é zero;
- 20 R₈ e R₉ são hidrogênio;
X é arilóxi monocíclico;
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.
10. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que:
R₁ é hidrogênio ou -C(O)R₄ em que R₄ é arila monocíclica;
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.
- 25 11. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que:
Y é C≡C;
n é um número inteiro de 2 ou 3;
m é zero;
- 30 R₈ e R₉ são hidrogênio;

X é hidróxi, ciano ou carbóxi livre ou esterificado;
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que:

5 R_1 é hidrogênio ou $-C(O)R_4$ em que R_4 é arila monocíclica;
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

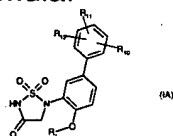
13. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

10 Q é arila monocíclica ou anel heterocíclico de 5 a 6 membros;
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que:

R_2 e R_3 são hidrogênio;
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

15 15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



em que

20 R_1 é hidrogênio, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_5R_6$ ou $-C(O)OR_7$ em que
 R_4 e R_5 são, independentemente um do outro, hidrogênio, cicloalquila, arila, heterociclila, aralquila, heteroaralquila ou alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, cicloalquila, cicloalcóxi, alcóxi, alquiloxialcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arila, arilóxi e heterociclila;

25 R_6 e R_7 são, independentemente um do outro, cicloalquila, arila, heterociclila, aralquila, heteroaralquila ou alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, cicloalquila, cicloalcóxi, alcóxi, alquiloxialcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arila, arilóxi e heterociclila;

30 R_{10} , R_{11} e R_{12} são, independentemente um do outro, hidrogênio, hidróxi, halogênio, ciano, nitro, alcóxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonila, carbóxi

livre ou esterificado, carbamoíla, sulfamoíla, amino opcionalmente substituído, cicloalquila, arila, heterociclila, alquenila, alquinila ou (C₁₋₈)alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, cicloalquila, cicloalcóxi, acila, acilóxi, alcóxi, alquiloalcoxí, amino opcionalmente substituído, carbamoíla, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonila, sulfamoíla, nitro, ciano, carbóxi livre ou esterificado, arila, arilóxi, ariltio, alquenila, alquinila, aralcóxi, heteroaralcóxi, heterociclila e heterociclíloxi; ou

5
10 C-R₁₀, C-R₁₁ e C-R₁₂ são, independentemente um do outro, substituído por nitrogênio;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que:

R₁₀ e R₁₁ são hidrogênio;

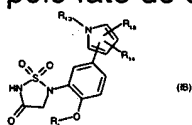
15 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

17. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que:

R₁ é hidrogênio ou -C(O)R₄ em que R₄ é arila monocíclica;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

20 18. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



em que

R₁ é hidrogênio, -C(O)R₄, -C(O)NR₅R₆ ou -C(O)OR₇ em que

25 R₄ e R₅ são, independentemente um do outro, hidrogênio, cicloalquila, arila, heterociclila, aralquila, heteroaralquila ou alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, cicloalquila, cicloalcóxi, alcóxi, alquiloalcoxí, amino, alquilamino, dialquilamino, arila, arilóxi e heterociclila;

30 R₆ e R₇ são, independentemente um do outro, cicloalquila, arila, heterociclila, aralquila, heteroaralquila ou alquila opcionalmente substituído

com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, cicloalquila, cicloalcóxi, alcóxi, alquiloalcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arila, arilóxi e heterociclila;

5 R_{13} é hidrogênio, sulfonila, cicloalquila, arila, heterociclila ou (C_{1-8})alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, cicloalquila, cicloalcóxi, acila, acilóxi, alcóxi, alquiloalcóxi, amino opcionalmente substituído, carbamoíla, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonila, sulfamoíla, nitro, ciano, carbóxi livre ou esterificado, arila, arilóxi, ariltio, alquenila, alquinila, aralcóxi, heteroaralcóxi, 10 heterociclila e heterocicilóxi;

R_{14} e R_{15} são, independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila inferior; ou

$C-R_{14}$ e $C-R_{15}$ são, independentemente um do outro, substituídos por nitrogênio;

15 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

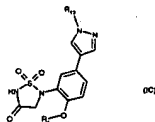
19. Composto de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que:

$C-R_{14}$ é substituído por nitrogênio;

R_{15} é hidrogênio;

20 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



em que

25 R_1 é hidrogênio, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_5R_6$ ou $-C(O)OR_7$ em que

R_4 e R_5 são, independentemente um do outro, hidrogênio, cicloalquila, arila, heterociclila, aralquila, heteroaralquila ou alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, cicloalquila, cicloalcóxi, alcóxi, alquiloalcóxi, amino, alquila- 30 mino, dialquilamino, arila, arilóxi e heterociclila;

R_6 e R_7 são, independentemente um do outro, cicloalquila, arila,

heterociclila, aralquila, heteroaralquila ou alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, cicloalquila, cicloalcóxi, alcóxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arila, arilóxi e heterociclila;

- 5 R_{13} é hidrogênio, sulfonila, cicloalquila, arila, heterociclila ou (C_{1-8})alquila opcionalmente substituído com um a quatro substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, cicloalquila, cicloalcóxi, acila, acilóxi, alcóxi, alquiloalcoxi, amino opcionalmente substituído, carbamoíla, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonila, sulfamoíla, nitro, ciano, carbóxi livre ou
- 10 esterificado, arila, arilóxi, ariltio, alquenila, alquinila, aralcóxi, heteroaralcóxi, heterociclila e heterocicilóxi;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

21. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que:

- 15 R_{13} é $-(CH_2)_n-CR_{16}R_{17}-(CH_2)_m-Z$ em que
n e m são, independentemente um do outro, zero ou um número inteiro de 1 a 6;

R_{16} e R_{17} são, independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila inferior; ou

- 20 R_{16} e R_{17} combinados são alquilenos que juntamente com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de 3 a 7 membros;

Z é hidróxi, alcóxi, cicloalquila, cicloalcóxi, acila, acilóxi, carbamoíla, amino opcionalmente substituído, ciano, trifluorometila, carbóxi livre ou esterificado, heterociclila, arila monocíclica ou arilóxi monocíclico;

- 25 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

22. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que:

n é um número inteiro de 1 a 3;

m é zero ou 1;

- 30 R_{16} e R_{17} são, independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila inferior;

Z é hidróxi, carbamoíla, ciano, trifluorometila, carbóxi livre ou

esterificado, heterociclila, arila monocíclica ou arilóxi monocíclico;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

23. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que:

5 R_{16} e R_{17} são hidrogênio;

Z é hidróxi, ciano ou carbóxi livre ou esterificado;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

24. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que:

10 R_1 é hidrogênio ou $-C(O)R_4$ em que R_4 é arila monocíclica;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

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

15 5-[2-Hidróxi-5-(1*H*-pirrol-2-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-(4-Hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

15 5-[2-Hidróxi-5-(2*H*-pirazol-3-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

20 5-[2-Hidróxi-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-(5-Furan-3-il-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

25 5-[2-Hidróxi-5-(1*H*-pirazol-4-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-(4'-Acetil-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

25 5-(4'-Benzoil-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-[2-Hidróxi-5-(1*H*-pirrol-3-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

4'-Hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-iléster

de ácido metanossulfônico;

30 5-(3'-Amino-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-(4-Hidróxi-2'-metilbifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-

- ona;
- 5-[2-Hidróxi-5-(1*H*-indol-2-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5 [4'-Hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-acetonitrila;
- (2-cianoetil)-amida de ácido 4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-carboxílico;
- Éster metílico de ácido 3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-propiônico;
- 10 (2-carbamoetil)-amida de ácido 4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-carboxílico;
- 5-[3'-(2-Aminoetil)-4-hidroxibifenil-3-il]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3'-Aminometil-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 15 5-(2-Hidróxi-5-piridin-3-il-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(4-Hidróxi-2'-metóxi-bifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(2-Hidróxi-5-piridin-4-il-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 20 Ácido [4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-4-il]-acético;
- 5-(4'-Cloro-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3'-Cloro-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[2-Hidróxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 25 5-[5-(6-Fluoropiridin-3-il)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- Etil éster de ácido 3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-propiônico;
- 30 5-(4-Hidróxi-3'-metilbifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3'-Fluoro-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(4'-Fluoro-4-hidroxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

- 5-(4-Hidróxi-4'-metilbifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
3-[4'-Hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-
propionitrila;
- 5 4'-Hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-
carbonitrila;
- 5-(4-Hidróxi-3',5'-dimetilbifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-
ona;
- 5-(4-Hidróxi-3'-metoxibifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
N-(2-Hidroxi-etil)-2-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-
10 bifenil-4-il]-acetamida;
- 2,2,2-Trifluoro-N-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-
bifenil-3-il]-acetamida;
- 1-Etil-3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-
uréia;
- 15 1-Etil-3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-
ilmetil]-uréia;
- Metil éster de ácido [4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-
il)-bifenil-3-ilmetil]-carbâmico;
- N-[4'-Hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-ilmetil]-
20 acetamida;
- Benziléster de ácido [4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-
il)-bifenil-3-ilmetil]-carbâmico;
- 1-Etil-3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-4-il]-
uréia;
- 25 Ácido 3-[4'-hidróxi-3'-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-bifenil-3-il]-
propiónico;
- Ácido 5-{4-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-
pirazol-1-il}-pentanóico;
- 5-[2-Hidróxi-5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-
30 tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[2-Hidróxi-5-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-
tiadiazolidin-3-ona;

- Etil éster de ácido 5-{4-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-1H-pirazol-1-il}-pentanóico;
- 5-{2-Hidróxi-5-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5 5-{2-Hidróxi-5-[1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{4-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-1H-pirazol-1-il}-pentanonitrila;
- 4-{4-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-1H-pirazol-1-il}-butironitrila;
- 10 5-(2-Hidróxi-5-fenoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(2-Hidróxi-5-metoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(5-Benzil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(2-Hidróxi-5-metilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 15 5-(5-Hexil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(5-Butil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[2-Hidróxi-5-(tetraidrofuran-3-il)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[5-(4-Fluorofeniletinil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 20 6-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-hex-5-inanitrila;
- Ácido 6-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-hex-5-inóico;
- 25 5-[5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[2-Hidróxi-5-(5-metilhexil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- Ácido 6-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-hexanóico;
- 30 5-[5-(Benzilaminometil)-2-hidroxifenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

- 5-(5-Butilaminometil-2-hidroxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{2-Hidróxi-5-[(2-metoxibenzilamino)-metil]-fenil}-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5 5-{5-[(2-Etoxibenzilamino)-metil]-2-hidroxifenil}-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{2-Hidróxi-5-[(2-isopropoxibenzilamino)-metil]-fenil}-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(2-Hidróxi-5-{[2-(1-metil-2-feniletóxi)-benzilamino]-metil}-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 10 5-[2-Hidróxi-5-(3-metilbutóxi)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[2-Hidróxi-5-(4-metilpentilóxi)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 15 5-(2-Hidróxi-5-propoxifenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 2-Hidróxi-6-{4-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-butóxi}-*N,N*-dimetilbenzamida;
- 2-Hidróxi-6-{5-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-pentilóxi}-*N,N*-dimetilbenzamida;
- 20 2-Hidróxi-6-{6-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-hexilóxi}-*N,N*-dimetilbenzamida;
- 2-Fluoro-6-{6-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-hexilóxi}-*N,N*-dimetilbenzamida;
- 2-Hidróxi-6-{7-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-heptilóxi}-*N,N*-dimetilbenzamida;
- 25 5-(4-Hidróxi-4'-hidroximetilbifenil-3-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(2-Hidróxi-4,5-dimetilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- Ácido 5-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-dimetilpentanóico;
- 30 Etil éster de ácido 8-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-dimetiloctanóico;

- Ácido 8-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-dimetiloctanóico;
- Ácido 7-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-dimetilheptanóico;
- 5 Ácido 6-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-dimetilhexanóico;
- Etil éster de ácido 7-[4-hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-dimetilheptanóico;
- 8-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-
- 10 dimetiloctanonitrila;
- 5-[2-Hidróxi-5-(6-hidróxi-6-metilheptil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[2-Hidróxi-5-(7-hidróxi-6,6-dimetilheptil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 15 5-[2-Hidróxi-5-(5-hidróxi-5-metilhexil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[2-hidróxi-5-(8-hidróxi-7,7-dimetiloctil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 7-[4-Hidróxi-3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2,2-
- 20 dimetilheptanonitrila;
- 5-[2-Hidróxi-5-(5-hidróxi-5-metilhex-1-inil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[2-Hidróxi-5-(2-piridin-3-il-etil)-fenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 25 5-(2-Hidróxi-4-metil-5-pentilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(2-Hidróxi-4-metil-5-propilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(5-Heptil-2-hidróxi-4-metilfenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[5-(2-Cicloexiletal)-2-hidróxi-4-metilfenil]-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 30 4-(7-Hidróxi-6,6-dimetilheptil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-feniléster de ácido benzóico; e
- 4-(6-Ciano-6,6-dimetilhexil)-2-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-

ii)-feniléster de ácido benzóico;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

26. Método para a inibição de atividade de PTPase, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero em necessidade deste uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto como definido na reivindicação 1.

27. Método para o tratamento de condições mediadas por atividade de PTPase, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero em necessidade deste uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto como definido na reivindicação 1.

28. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz da combinação do referido composto e um agente antidiabético, um agente hipolipidêmico, um agente antiobesidade ou um agente anti-hipertensivo.

29. Método para o tratamento de condições mediadas por atividade de PTP-1B em mamíferos, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero em necessidade deste uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto como definido na reivindicação 1.

30. Método para modular os níveis de glicose em mamíferos, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero em necessidade deste uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto como definido na reivindicação 1.

31. Método para o tratamento de resistência à insulina, intolerância à glicose, diabetes tipo 2, obesidade, hipertensão, doenças isquêmicas dos vasos sanguíneos grandes e pequenos, dislipidemia, aterosclerose, restenose vascular, síndrome do intestino irritável, pancreatite, câncer, osteoporose, doenças neurodegenerativas, doenças infecciosas, e doenças que envolvem inflamação e o sistema imune, sendo o referido método caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero em necessidade deste uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto como definido na reivindicação 1.

32. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto como definido na reivindicação 1, em combinação com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis.

5 33. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que é para o tratamento de resistência à insulina, intolerância à glicose, diabetes tipo 2, obesidade, hipertensão, doenças isquêmicas dos vasos sanguíneos grandes e pequenos, dislipidemia, aterosclerose, restenose vascular, síndrome do intestino irritável, pancreatite, câncer, osteoporose, doenças neurodegenerativas, doenças infecciosas, e doenças que envolvem inflamação e o sistema imune.

10 34. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade conjunta e terapeuticamente eficaz do composto como definido na reivindicação 1, em combinação com um agente antidiabético, um agente hipolipidêmico, um agente antiobesidade ou um agente anti-hipertensivo.

15 35. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que é para o tratamento de resistência à insulina, intolerância à glicose, diabetes tipo 2, obesidade, hipertensão, doenças isquêmicas dos vasos sanguíneos grandes e pequenos, dislipidemia, aterosclerose, restenose vascular, síndrome do intestino irritável, pancreatite, câncer, osteoporose, doenças neurodegenerativas, doenças infecciosas, e doenças que envolvem inflamação e o sistema imune.

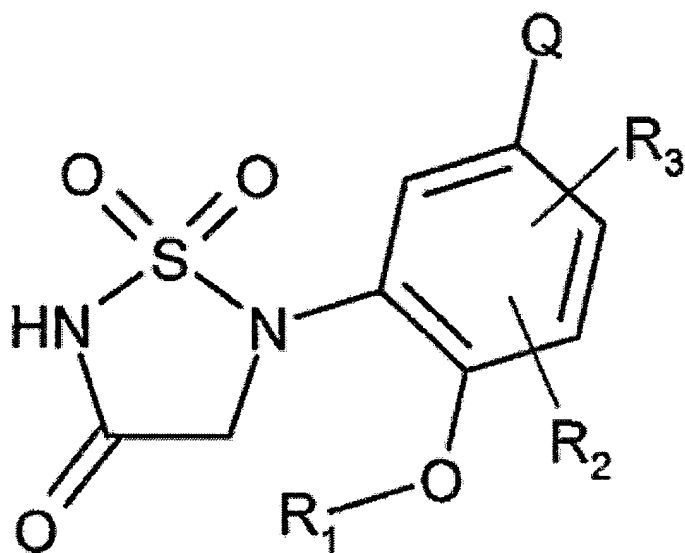
20 36. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 34 ou 35, caracterizada pelo fato de que é para uso como medicamento.

25 37. Uso de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 34 ou 35, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para o tratamento de condições mediadas por atividade de PTPase.

30 38. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de condições mediadas por atividade de PTPase.

39. Uso de acordo com a reivindicação 37 ou 38, caracterizado pelo fato de que a condição mediada por atividade de PTPase é selecionada de resistência à insulina, intolerância à glicose, diabetes tipo 2, obesidade, hipertensão, doenças isquêmicas dos vasos sanguíneos grandes e pequenos, dislipidemia, aterosclerose, restenose vascular, síndrome do intestino irritável, pancreatite, câncer, osteoporose, doenças neurodegenerativas, doenças infecciosas, e doenças que envolvem inflamação e o sistema imune.

40. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento.



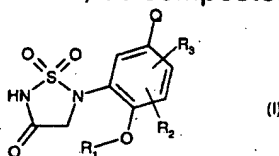
PI0619547-4

(I)

RESUMO

Patente de Invenção: "1,1,3-TRIOXO-1,2,5-TIADIAZOLIDINAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DAS MESMAS".

Compostos da fórmula são inibidores de proteína tirosina fosfatases (PTPases) e, desse modo, podem ser empregados para o tratamento de condições mediadas por atividade de PTPase. Os compostos da presente invenção podem também ser empregados como inibidores de outras enzimas caracterizadas com uma região de ligação de fosfotirosina tal como o domínio SH2. Conseqüentemente, os compostos de fórmula (I)



10

podem ser empregados para a prevenção e/ou tratamento de resistência à insulina associada com obesidade, intolerância à glicose, diabetes melito, hipertensão e doenças isquêmicas dos vasos sanguíneos grandes e pequenos, condições que acompanham a diabetes tipo 2, incluindo hiperlipidemia, hipertriglicéridemia, aterosclerose, restenose vascular, síndrome do intestino irritável, pancreatite, tumores de célula adiposa e carcinomas tais como lipossarcoma, dislipidemia, e outros distúrbios em que a resistência à insulina é indicada. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser empregados para tratar e/ou prevenir câncer, osteoporose, doenças neurodegenerativas e infecciosas, e doenças que envolvem inflamação e o sistema imune.

20