



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

(21) **PI0616137-5 A2**

(22) Data de Depósito: 22/09/2006
(43) Data da Publicação: 07/06/2011
(RPI 2109)



(51) Int.Cl.:

A61K 31/194 2006.01
A61K 31/225 2006.01
A61K 31/341 2006.01
A61K 31/351 2006.01
A61K 31/4164 2006.01
A61K 31/4406 2006.01
A61K 31/445 2006.01
A61K 31/4453 2006.01
A61K 31/495 2006.01
A61K 31/5375 2006.01
A61K 45/00 2006.01
A61P 31/04 2006.01
A61P 43/00 2006.01
C07C 57/145 2006.01
C07C 57/26 2006.01
C07C 57/42 2006.01
C07C 57/48 2006.01
C07C 57/50 2006.01
C07C 59/42 2006.01
C07C 59/46 2006.01

(54) Título: **INIBIDOR DA METALO- β -LACTAMASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA TRATAR INFECÇÕES BACTERIANAS, COMPOSTO, E, USO DO MESMO**

(30) Prioridade Unionista: 22/09/2005 JP 2005-275487

(73) Titular(es): Meiji Seika Kaisha LTD

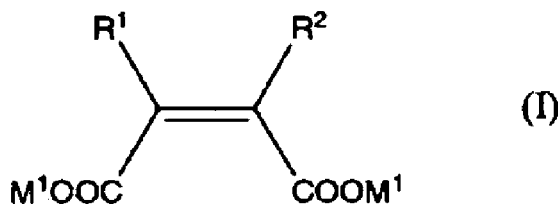
(72) Inventor(es): AKIHIRO MORINAKA, KEN CHIKAUCHI, MIZUYO IDA, TAKAO ABE, TOSHIAKI KUDO, YUKIKO HIRAIWA

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

(86) Pedido Internacional: PCT JP2006318879 de 22/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/034924 de 29/03/2007

(57) Resumo: INIBIDOR DA METALO- β -LACTAMASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA TRATAR INFECÇÕES BACTERIANAS, COMPOSTO, E, USO DO MESMO É descrito um inibidor da metalo- β -lactamase, que pode inativar um antibiótico de β -lactama e recuperar a atividade anti-bacteriana do antibiótico de β -lactama. Um derivativo do ácido maleico, tendo uma estrutura de fórmula geral (I) tem uma atividade inibitória contra metalo- β -lactamase. O uso do composto (I), em combinação com um antibiótico de β -lactama, possibilita a recuperação da atividade anti-bacteriana do antibiótico de β -lactama, contra uma bactéria capaz de produzir metalo- β -lactamase.



(I)

“INIBIDOR DA METALO- β -LACTAMASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA TRATAR INFECÇÕES BACTERIANAS, COMPOSTO, E, USO DO MESMO”
FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

5 Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a um inibidor da metalo- β -lactamase, compreendendo um composto de ácido maleico como um ingrediente eficaz e, mais particularmente, refere-se a uma composição farmacêutica para melhorar a eficácia contra bactérias resistentes produtoras de metalo- β -lactamase, em combinação com antibióticos de β -lactama, para a
 10 terapia de infecção bacteriana em seres animais ou humanos, e a um método para tratar as infecções bacterianas.

Fundamentos da Técnica

A β -lactamase representa um papel importante na aquisição de
 15 resistência contra antibióticos de β -lactama nas bactérias. Particularmente, as metalo- β -lactamases, que contêm zinco em seu centro ativo e exibem largas faixas de especificidades de substrato, estão em debate devido ao fato de que as metalo- β -lactamases também hidrolisam antibióticos de carbapenem, que são relativamente estáveis na serina- β -lactamase. De fato, as bactérias
 20 produtoras de metalo- β -lactamase são uma ameaça a farmacêuticos de β -lactama clinicamente importantes, devido à aquisição de resistência a tais farmacêuticos. As metalo- β -lactamases foram confirmadas em uma variedade de cepas bacterianas, tais como *Bacillus cereus*, *Bacterioides fragilis*, *Escherichia coli*, *Aeromonas hydrophila*, *Klebsiella pneumoniae*,
 25 *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Shigella flexneri*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Legionella gormanii*, *Chryseobacterium meningosepticum*, *Chryseobacterium indologenes*, *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii* e *Enterobacter cloacae*. Particularmente, a *Pseudomonas aeruginosa* provoca sérios problemas por

causa de sua resistência conspícua resistência a multidrogas. O ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam, que são agora usados como inibidores da β -lactamase, são eficazes contra a serina- β -lactamase, tendo a serina como um centro ativo, porém estes medicamentos não exibem efeito inibidor sobre as metalo- β -lactamases.

Portanto, os inibidores da metalo- β -lactamase têm sido crescentemente necessários, a fim de recuperar a eficácia dos antibióticos de β -lactama, tais como imipenem, contra as bactérias resistentes produtoras de metalo- β -lactamase.

Uma vez que uma metalo- β -lactamase codificada em um plasmídeo transferível foi primeiro relatada em *Pseudomonas aeruginosa*, muitos compostos foram informados como tendo atividades inibidoras da metalo- β -lactamase. Nos WO 98/17639, WO 97/30027, WO 98/40056, WO 98/39311 e WO 97/10225, certos derivativos do ácido β -tiopropionil-amino foram descritos junto com seus usos como inibidor contra as metalo- β -lactamases. Diversas literaturas também descrevem tióis e tioésteres como inibidores da metalo- β -lactamase (Biol. Pharm. Bull. 1997, 20, 1136; FEMS Microbiology Letters 1997, 157, 171; Antimicrob. Agents Chemother. 1997, 41, 135; Chem. Commun. 1998, 1609; Biochem. J. 1998, 331, 703; WO 00/076962). Além disso, são descritos compostos de ácido succínico como inibidores da metalo- β -lactamase nos WO 01/030148 e WO 01/030149. Além disso, há uma literatura em que situações gerais de vários compostos inibidores da metalo- β -lactamase e bactérias produtoras da metalo- β -lactamase são descritos (Clin. Microbiol. Rev. 2005, 18, 306). Entretanto, nenhuma das literaturas descritas acima descrevem ou sugerem os derivativos do ácido maleico como os compostos da presente invenção.

A fim de exercer o efeito do inibidor da metalo- β -lactamase contra as bactérias resistentes produtoras de metalo- β -lactamase realmente na prática clínica, é essencial recuperar a eficácia em combinação com os

antibióticos de β -lactama. Entretanto, certamente não foi descrito até agora tal efeito combinatório contra espécies bacterianas, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, que está em debate no campo médico. Não há no momento inibidor da metalo- β -lactamase que seja eficaz em infecções em seres humanos e animais.

Com respeito aos derivados do ácido maleico, o dimetil maleato foi descrito na Publicação de Patente Japonesa Aberta ao Público No. 57-207245, dimetil maleato e dietil maleato, isto é, os compostos tendo a fórmula geral (I), em que M^1 representa um átomo de hidrogênio e similares, foram descritos na Acta Chem. Scand. 1964, 18, 1276 e 3-metil-tetradecanil maleato foi descrito na Publicação de Patente Japonesa No. 7-91213. Entretanto, os sais ou ésteres tendo um grupo que pode ser hidrolisado in vivo destes derivados não foram descritos nelas.

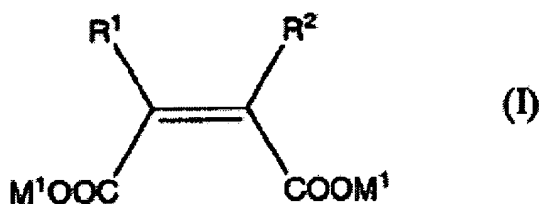
É também descrito em Bioorg. Med. Chem., 2000, 8, 571 2-hidroximetil-3-tetradecanil maleato, porém não o outro 2-hidroximetil-3-alquila inferior maleato. Além disso, são descritos em J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 6702 ácidos dicarboxílicos tendo um grupo alquila cíclico na cadeia lateral, que são derivados de fumarato mono-substituído, porém não derivados de maleato. É descrito em J. Org. Chem. 1984, 49, 1985 derivados do ácido maleico, um dos quais tem um substituinte alquiltio, porém o outro tem um grupo alquenila. São descritos no WO 91/08775 e Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3869 compostos do éster de ácido maleico, monossustituídos por um grupo alcóxi, porém um seu ácido carboxílico, isto é, o composto tendo a fórmula geral (I), em que M^1 representa um átomo de hidrogênio ou um seu sal, não foi descrito nestas literaturas. Além disso, um composto tendo um grupo diidrofuranila foi descrito em Nord. Pulp. Res. J. 1994, 9, 84 e um composto tendo um grupo piridínio foi descrito em Angew. Chem., 1990, 102, 1164, porém nenhuma atividade inibidora da metalo- β -lactamase foi indicada ali.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Conseqüentemente, o objetivo da presente invenção é fornecer um novo inibidor da metalo- β -lactamase, que atue como um medicamento para inibir a inativação dos antibióticos de β -lactama e recuperar as atividades anti-bacterianas.

Os presentes inventores descobriram agora que os derivativos de maleato e seus sais farmacologicamente aceitáveis têm um efeito inibitório contra metalo- β -lactamases. Além disso, foi também descoberto que estes compostos são eficazes para recuperar as atividades dos antibióticos de β -lactama contra as bactérias produtoras de metalo- β -lactamase. A presente invenção é baseada em tais achados.

De acordo com um aspecto da presente invenção, é fornecido um inibidor da metalo- β -lactamase que compreende um composto representado pela seguinte fórmula (I) ou um seu sal:



em que

R^1 representa um grupo C_2 - C_6 alquila, um grupo C_3 - C_7 cicloalquila, um grupo hidroximetila, um grupo $-\text{C}_1$ - C_3 alquilenofenila, um $-\text{C}_0$ - C_1 alquilenoheterociclo, um grupo $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 alquila ou um grupo $-\text{S}-\text{C}_1$ - C_6 alquila, todos podendo ser substituídos,

R^2 representa um grupo C_1 - C_6 alquila, um grupo C_3 - C_7 cicloalquila, um grupo hidroximetila, um grupo $-\text{C}_1$ - C_3 alquilenofenila, um $-\text{C}_0$ - C_1 alquilenoheterociclo, um grupo $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 alquila ou um grupo $-\text{S}-\text{C}_1$ - C_6 alquila, todos podendo ser substituídos,

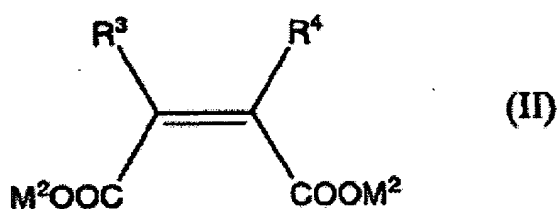
cada M^1 representa independentemente um átomo de hidrogênio, um cátion farmacologicamente aceitável ou um grupo farmacologicamente aceitável, que pode ser hidrolisado in vivo.

Os antibióticos de β -lactama são em geral administrados concomitante ou seqüencialmente com o composto representado pela fórmula geral (I) ou um sal ou solvato do mesmo.

5 Também, de acordo com outro aspecto da presente invenção, é provida uma composição farmacêutica compreendendo o inibidor da metalo- β -lactamase, os antibióticos de β -lactama e, opcionalmente, um veículo farmaceuticamente aceitável.

10 Também, de acordo com outro aspecto da presente invenção, é provido um processo para tratar infecções bacterianas, que compreende co-administrar um antibiótico de β -lactama e um inibidor da metalo- β -lactamase definido acima.

Além disso, de acordo com outro aspecto da presente invenção, é provido um composto representado pela seguinte fórmula geral (II), ou um sal ou solvato do mesmo:



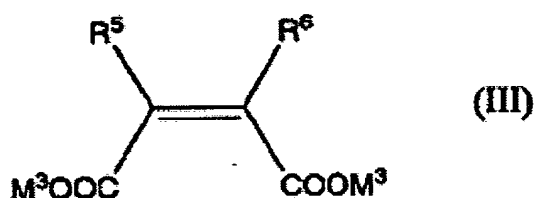
15 em que

R^3 representa um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila ou um grupo $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquila, todos podendo ser substituídos, desde que, quando R^3 for um grupo $\text{C}_1\text{-C}_2$ alquila linear, este tenha pelo menos um substituinte,

20 R^4 representa um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila ou um grupo $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquila, todos podendo ser substituídos,

cada M^2 representa independentemente um átomo de hidrogênio, um cátion farmaceuticamente aceitável ou um grupo farmaceuticamente aceitável, que pode ser hidrolisado in vivo.

25 De acordo com outro aspecto da presente invenção é também fornecido um composto representado pela seguinte fórmula geral (III), ou um sal ou solvato do mesmo:



em que

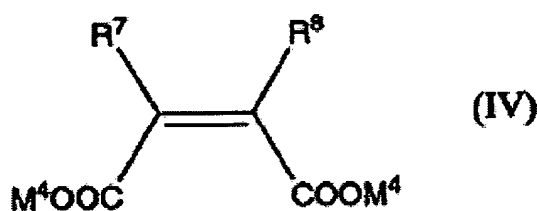
R^5 representa um grupo etila,

R^6 representa um grupo $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquila linear,

cada M^3 representa independentemente um cátion

5 farmacologicamente aceitável ou um grupo farmacologicamente aceitável, que pode ser hidrolisado in vivo.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, é também fornecido um composto representado pela seguinte fórmula geral (IV) ou um sal ou solvato do mesmo:



em que

10 R^7 representa um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, um grupo $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquila, um grupo $\text{-C}_1\text{-C}_3$ alquilenofenila, um -C_1 alquilenofenil A, um grupo $\text{-O-C}_1\text{-C}_6$ alquila ou um grupo $\text{-S-C}_1\text{-C}_6$ alquila, todos podendo ser substituídos,

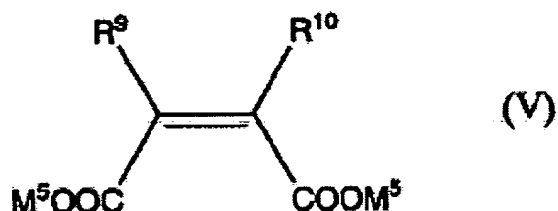
15 R^8 representa um grupo $\text{-C}_1\text{-C}_3$ alquilenofenila, um $\text{-C}_0\text{-C}_1$ alquilenofenil A, um grupo $\text{-O-C}_1\text{-C}_6$ alquila ou um grupo $\text{-S-C}_1\text{-C}_6$ alquila, todos podendo ser substituídos,

o anel A representa um anel heterocíclico mono ou bi-cíclico, de cinco a dez membros, tendo 1-4 hetero átomos selecionados de átomos de
20 nitrogênio, oxigênio e enxofre,

cada M^4 representa independentemente um átomo de hidrogênio, um cátion farmacologicamente aceitável ou um grupo farmacologicamente aceitável, que possa ser hidrolisado in vivo, desde que,

quando R^7 for um grupo C_1-C_6 alquila, R^8 exclua diidrofurano.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, é também fornecido um composto representado pela seguinte fórmula geral (V) ou um sal ou solvato do mesmo:



5 em que

R^9 representa um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_3-C_7 cicloalquila, um grupo $-C_1-C_3$ alquilenofenila, $-C_0-C_1$ alquilenofenila, um grupo $-O-C_1-C_6$ alquila ou um grupo $-S-C_1-C_6$ alquila, todos podendo ser substituídos,

10 R^{10} representa um grupo $-C_1-C_3$ alquilenofenila, um $-C_0-C_1$ alquilenofenila, um grupo $-O-C_1-C_6$ alquila ou um grupo $-S-C_1-C_6$ alquila, todos podendo ser substituídos,

o anel B representa piridina, piperidina ou tetrahidropirano,

15 cada M^5 representa independentemente um átomo de hidrogênio, um cátion farmacologicamente aceitável ou um grupo farmacologicamente aceitável, que pode ser hidrolisado in vivo, desde que o caso em que R^9 representa piridínio seja excluído.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definição

20 A menos que de outro modo especificado, os termos " C_1-C_6 ", " C_2-C_6 ", " C_3-C_7 ", " C_1-C_3 ", " C_0-C_1 ", " C_2-C_3 ", " C_1 " e similares indicam o número de átomos de carbono e, por exemplo, "um grupo C_1-C_6 alquila" representa um grupo alquila tendo 1 - 6 átomos de carbono. Também C_0 representa uma ligação. Inferior preferivelmente significa C_1-C_6 e, no caso do grupo cíclico, preferivelmente significa C_3-C_7 .

A expressão "átomo de halogênio" representa um átomo de

flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo.

A expressão “átomo de halogênio” representa um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre.

Como aqui usadas, as expressões “grupo alquila” ou “grupo alcóxi”, como um grupo ou como parte de um grupo, preferivelmente significa um grupo alquila linear ou ramificada, tendo 1 - 6 átomos de carbono ou grupo alcóxi, tendo 1 - 6 átomos de carbono. Exemplos de “alquila” incluem metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, i-butila, s-butila, t-butila, n-pentila, neopentila, i-pentila, t-pentila, n-hexila, i-hexila e similares. Exemplos de “alcóxido” incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, i-propóxi, n-butóxi, i-butóxi, s-butóxi, t-butóxi, n-pentilóxi, neopentilóxi, i-pentilóxi, t-pentilóxi, n-hexilóxi, i-hexilóxi e similares. A expressão grupo alquila inferior também preferivelmente significa um grupo C_1 - C_6 alquila, como definido acima.

Como aqui usada, a expressão “grupo cicloalquila” como um grupo ou como uma parte de um grupo preferivelmente significa um grupo alquila mono-cíclico, tendo 3 - 7 átomos de carbono. Exemplos de “cicloalquila” incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila e similares. O termo grupo cicloalquila inferior também preferivelmente significa um grupo C_3 - C_7 cicloalquila, como definido acima.

Como aqui usado, o termo “alquilenos” como um grupo ou como uma parte de um grupo preferivelmente significa um grupo alquilenos tendo 1 - 3 átomos de carbono. Exemplos de “alquilenos” incluem metileno, etileno, propileno e similares.

Como aqui usado, o termo “anel heterocíclico” inclui um anel heterocíclico mono a tri-cíclico de cinco a quatorze membros, contendo 1 - 4 hetero átomos selecionados de átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre, mais preferivelmente um anel heterocíclico mono a bicíclico, de cinco a quatorze membros, contendo 1 - 4 hetero átomos selecionados de átomos de nitrogênio,

oxigênio e enxofre. Exemplos preferidos incluem tetraidrofurano, furano, pirrolidina, piperidina, pirazolidina, imidazolidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazol, tetrazol, tiadiazol, acetidina, tiazolina, quinuclidina, triazina, isobenzofurano, indol, indolizina, cromeno, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, purina, pteridina e similares.

O termo “arila” significa preferivelmente anéis aromáticos, tais como fenila, fenila substituída e similares, bem como anéis fundidos, tais como naftila, fenantrenila, fluorenila, antrila e similares.

O termo “arila” significa preferivelmente anéis aromáticos tais como fenila, fenila substituída e similares, bem como anéis fundidos, tais como naftila, fenantrenila, fluorenila, antrila e similares. Grupos arila preferidos incluem um grupo fenila, um grupo naftila e um grupo fluorenila.

Como aqui usada, a expressão “que pode ser substituída” significa que pode ser substituída preferivelmente por 1 - 6 substituintes, mais preferivelmente 1 - 3 substituintes e o termo “substituintes” inclui um grupo hidroxila, um grupo tiol, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo alcóxi C₁-C₆, um grupo S-C₁-C₆ alquila, amino, um grupo amino mono-substituído, um grupo amino di-substituído, um grupo amida, um grupo guanidila, um grupo amida n-substituída, um grupo amida N,N-dissubstituída, um átomo de halogênio, um grupo carbonila, um grupo fenila, um grupo fenila substituída, um grupo C₁-C₆ alquilcarbonila, um heterociclo, um grupo carbonila heterocíclico e similares e o grupo fenila pode ser fundido. Grupos substituídos preferidos incluem um grupo hidroxila, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₁-C₆ alcóxi, um grupo amino, um grupo amino mono-substituído, um grupo amino di-substituído, um grupo amida, um grupo guanidila, um grupo amida N-substituída, um grupo amida N,N-dissubstituída, um átomo de halogênio, um grupo carboxila, um grupo fenila, que pode ser fundido, um grupo fenila

substituído, um grupo C₁-C₆ alquilcarbonila, um heterociclo e um grupo carbonila heterocíclico.

Os “substituintes” descritos acima, incluindo um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₁-C₆ alcóxi, um grupo S-C₁-C₆ alquila e um grupo C₁-C₆ alquilcarbonila, um grupo alquila e um grupo alcóxi como uma parte de um grupo, têm os mesmos significados descritos acima. Um átomo de halogênio tem também o mesmo significado descrito acima. O grupo C₁-C₆ alquila, o grupo C₁-C₆ alcóxi, o grupo S-C₁-C₆ alquila e o grupo C₁-C₆ alquilcarbonila podem ser ainda substituídos pelos “substituintes” descritos acima. Acima de tudo, o grupo C₁-C₆ alquila e o grupo C₁-C₆ alcóxi podem ser substituídos por um grupo hidroxila, um grupo amino, um grupo amino mono-substituído, um grupo amino di-substituído, um grupo amida, um grupo guanidila, um grupo amida N-substituído, um grupo amida N,N-dissubstituído, um grupo carboxila, um heterociclo, um grupo fenila, um grupo fenila substituída e similares.

Quando os “substituintes” descritos acima é um grupo carboxila ou um grupo tendo um grupo carboxila como uma parte do grupo, o grupo carboxila pode ser um cátion farmaceuticamente aceitável ou um grupo farmaceuticamente aceitável, que pode ser hidrolisado in vivo e, preferivelmente, inclui um sal de sódio ou um sal de potássio.

O termo “substituído” do grupo amino mono-substituído, o grupo amino di-substituído, o grupo amida, o grupo amida N-substituído, o grupo amida N,N-dissubstituído, o grupo fenila substituído e similares, dos “substituintes” descritos acima, significa que estes grupos preferivelmente têm os “substituintes” descritos acima.

O heterociclo e o heterociclo do grupo carbonila heterocíclico dos “substituintes” têm os mesmos significados que o “heterociclo” descrito acima.

Exemplos preferidos do grupo carbonila heterocíclico incluem

morfolilcarbonila, piperazilcarbonila, piperidilcarbonila e similares, preferivelmente morfolil-4-il-carbonila, piperazin-4-il carbonila, (4-hidroxipiperazin)-1-il carbonila e similares.

Inibidor da metalo- β -lactamase, compreendendo o composto representado pela fórmula geral (I)

De acordo com um aspecto da presente invenção, um inibidor da metalo- β -lactamase, compreendendo o composto representado pela fórmula geral (I) ou um seu sal ou um seu solvato, é fornecido.

O composto representado pela fórmula geral (I) tem um efeito inibitório da metalo- β -lactamase e o composto como tal pode ser usado como um inibidor da metalo- β -lactamase.

Como descrito acima, a metalo- β -lactamase hidrolisa muitos antibióticos de β -lactama e inativa a eficácia. Daí, as atividades dos antibióticos de β -lactama podem ser recuperadas combinando-se o composto representado pela fórmula geral (I) com os antibióticos.

O composto representado pela fórmula geral (I) pode ser usado tal como o inibidor da metalo- β -lactamase, ou pode ser preferivelmente usado como uma composição farmacêutica descrita abaixo, em uma combinação com veículo e, além disso, com os antibióticos de β -lactama.

A expressão “grupo C_2 - C_6 alquila” representado por R^1 pode ser uma cadeia linear ou ramificada, preferivelmente um grupo C_2 - C_4 alquila, tal como um grupo etila, um grupo n-propila, um grupo i-propila, um grupo n-butila, um grupo i-butila, um grupo s-butila, um grupo t-butila, um grupo n-pentila, um grupo neopentila, um grupo i-pentila, um grupo t-pentila, um grupo n-hexila, um grupo i-hexila, e similares, mais preferivelmente um grupo etila, um grupo n-propila, um grupo i-propila, um grupo n-butila, um grupo i-butila, um grupo s-butila e um grupo t-butila. O grupo alquila pode ser substituído e o substituinte inclui os “substituintes” descritos acima e, mais preferivelmente, um grupo hidroxila, um grupo tiol, um grupo amino e

um átomo de halogênio.

A expressão “grupo C₁-C₆ alquila” representada por R² pode ser uma cadeia linear ou ramificada, preferivelmente um grupo C₁-C₄ alquila, tal como um grupo metila, um grupo etila, um grupo n-propila, um grupo i-propila, um grupo n-butila, um grupo i-butila, um grupo s-butila, um grupo t-butila, um grupo n-pentila, um grupo neopentila, um grupo i-pentila, um grupo t-pentila, um grupo n-hexila, um grupo i-hexila e similares, mais preferivelmente, um grupo metila, um grupo etila, um grupo n-propila, um grupo i-propila, um grupo n-butila, um grupo i-butila, um grupo s-butila e um grupo t-butila. Estes grupos alquila podem ser substituídos e o substituinte inclui os “substituintes” descritos acima e, mais preferivelmente, um grupo tiol, um grupo amino e um átomo de halogênio.

A expressão “grupo C₃-C₇ cicloalquila”, representada por R¹ ou R², preferivelmente inclui um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila, um grupo cicloeptila e similares, mais preferivelmente um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila e um grupo cicloeptila. O grupo C₃-C₇ cicloalquila pode ser substituído e o substituintes inclui o “substituinte” descrito acima e, mais preferivelmente, um grupo hidroxila, um grupo tiol, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo amino e um átomo de halogênio. Além disso, o grupo C₃-C₇ cicloalquila pode ser fundido com os outros anéis, tais como arila, preferivelmente fenila.

O grupo -C₁-C₃ alquilenofenila, representado por R¹ ou R², inclui um grupo benzila, um grupo fenetila, um grupo fenilpropila e similares. O grupo fenila do grupo -C₁-C₃ alquilenofenila pode ser substituído e o substituinte inclui o “substituinte” descrito acima e, mais preferivelmente, um grupo hidroxila; um grupo C₁-C₆ alquila; -COOM, em que M representa um átomo de hidrogênio ou um cátion farmaceuticamente aceitável; -CONR²²R²³, em que R²² e R²³, que podem ser os mesmos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁-C₆ alquila,

preferivelmente um grupo C₁-C₄ alquila, mais preferivelmente um grupo C₁-C₂ alquila, em que o grupo alquila pode ser ainda substituído por um grupo aminocarbonila, ou R²² e R²³, juntos com o átomo de nitrogênio a que R²² e R²³ são ligados, podem formar um anel heterocíclico saturado de cinco ou seis membros, compreendendo 1 - 2 átomos de oxigênio ou átomos de nitrogênio, preferivelmente um grupo morfonila, um grupo piperazila ou um grupo piperidila, e o heterociclo, especialmente o grupo piperidila, pode ser substituído por um grupo hidroxila ou um grupo C₁-C₆ alcanoilóxi; -O-R²⁴, em que R²⁴ representa um grupo C₁-C₆ alquila, preferivelmente um grupo C₁-C₄ alquila, em que o grupo alquila pode ser substituído e o substituinte inclui -COOM, em que M representa um átomo de hidrogênio, um grupo C₁-C₆ alquila ou um cátion farmaceuticamente aceitável, um grupo aminocarbonila, um grupo amina, um grupo guanidino ou um heterociclo insaturado, de cinco ou seis membros, tendo 1 - 2 átomos de nitrogênio, preferivelmente, imidazol; um heterociclo saturado de cinco ou seis membros, tendo 1 - 2 átomos de nitrogênio, preferivelmente pirrolidina; e um grupo hidroximetila.

A expressão “-C₀-C₁ alquilenio-heterociclo”, representada por R¹ ou R², significa heterociclo-ligado- ou heterociclo-metileno- e o “heterociclo” tem o mesmo significado descrito acima e preferivelmente inclui um heterociclo mono ou bi-cíclico de cinco a dez membros, tendo 1 - 4 hetero átomos selecionados de átomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, mais preferivelmente um heterociclo saturado ou insaturado de cinco ou seis membros, tendo um átomo de nitrogênio ou oxigênio. Exemplos específicos do “heterociclo” incluem tetraidrofurano, furano, pirrolidina, piperidina, pirazolidina, imidazolidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazol, tetrazol, tiadiazol, acetidina, tiazolina, quinuclidina, triazina, isobenzofurano, indol, indolizina, cromeno, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, purina, pteridina e

similares. A ligação ou o grupo metileno pode ser ligado com quaisquer átomos do heterociclo. Um ou mais hidrogênios do heterociclo de $-C_0-C_1$ alquilenos-heterociclo pode(m) ser substituído(s) e o substituinte pode incluir os “substituintes” descritos acima, mais preferivelmente um grupo hidroxila,
 5 um grupo tiol, um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo amino e um átomo de halogênio.

A expressão “grupo $-O-C_1-C_6$ alquila”, representada por R^1 ou R^2 , significa um grupo C_1-C_6 alcóxi linear, ramificado ou cíclico, preferivelmente um grupo $-O-C_1-C_4$ alquila, incluindo metóxi, etóxi, propóxi,
 10 isopropóxi, butóxi, isobutóxi, s-butóxi, t-butóxi, e similares, mais preferivelmente metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, t-butóxi e similares. A parte deste grupo alquila pode ser substituída e o substituinte inclui o(s) “substituintes” descritos acima, mais preferivelmente um grupo hidroxila, um grupo tiol, um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo amino, um átomo de halogênio
 15 e um grupo fenila.

A expressão “grupo $-S-C_1-C_6$ alquila”, representada por R^1 ou R^2 , significa um grupo C_1-C_6 alquiltio linear, ramificado ou cíclico, preferivelmente um grupo $-S-C_1-C_4$ alquila, incluindo metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, s-butiltio, t-butiltio e similares,
 20 mais preferivelmente metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, t-butiltio e similares. A parte deste grupo alquila pode ser substituída e o substituinte inclui os “substituintes” descritos acima, mais preferivelmente um grupo hidroxila, um grupo tiol, um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo amino, um átomo de halogênio e um grupo fenila.

25 M^1 representa um átomo de hidrogênio, um cátion farmaceuticamente aceitável ou um grupo farmaceuticamente aceitável, que pode ser hidrolisado in vivo.

A expressão “cátion farmaceuticamente aceitável” representa um cátion que pode formar um sal com um ou ambos grupos carboxila de

fórmula geral (I) e inclui, por exemplo, metais alcalinos, metais alcalinos terrosos, amônio, bases orgânicas e similares, preferivelmente lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio, amônio, etanolamina, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina e similares.

5 A expressão “grupo farmacêuticamente aceitável que pode ser hidrolisado in vivo” representa um grupo eliminável, que é ligado a um ou ambos grupos carboxila de fórmula geral (I) e representa um grupo que pode ser metabolizado in vivo, hidrolisado e removido para formar um grupo carboxila.

10 “O grupo farmacêuticamente aceitável que pode ser hidrolisado in vivo” no composto representado pela fórmula geral (I) é preferivelmente um componente éster e inclui aqueles componentes usualmente usados, por exemplo, um grupo alquila inferior, um grupo alquenila inferior, um grupo alquila inferior alquilcarbonilóxi inferior, um
15 grupo alquila inferior cicloalquilcarbonilóxi inferior, um grupo alquila inferior cicloalquilmetilcarbonilóxi inferior, um grupo alquila inferior alquenilcarbonilóxi inferior, um grupo alquila inferior arilcarbonilóxi, um grupo tetraidrofuranylcarboniloximetila, um grupo alquila inferior alcóxi inferior, um grupo alquila inferior alcóxi inferior alcóxi inferior, um grupo
20 alquila inferior arilmetilóxi, um grupo alquila inferior alcóxi inferior arilmetilóxi, um grupo alquila inferior alcóxi inferior alcoxycarbonilóxi inferior, um grupo alcóxi inferior alcoxycarbonilóxi inferior, um grupo alquila inferior cicloalcoxycarbonilóxi inferior, um grupo alquila inferior cicloalquilmetoxycarbonilóxi inferior, um grupo alquila inferior
25 ariloxycarbonilóxi, um grupo 3-ftalidila, que pode ter substituintes no anel aromático, um grupo 2-(3-ftalidilideno)etila, que pode ter substituintes no anel aromático, um grupo 2-oxotetraidrofuranyl-5-ila, um grupo aminocarboniloximetila alquila mono-inferior, um grupo aminocarboniloximetila alquila inferior, um grupo 2-oxo-5-alquila inferior-

1,3-dioxolen-4-il metila, um grupo piperidinil carbonilóxi alquila inferior, que pode ser substituído, um grupo alquila inferior cicloalquilaminocarbonilóxi inferior alquila inferior e similares.

“O grupo farmacologicamente aceitável, que pode ser
 5 hidrolisado in vivo” preferivelmente inclui um grupo metila, um grupo etila, um grupo 1-(cicloexiloxicarbonilóxi)etila, um grupo acetoximetila, um grupo 1-(isopropiloxicarbonilóxi)etila, um grupo 1-(etoxicarbonilóxi)etila, um grupo pivaloioximetila, um grupo cicloexiloxicarboniloximetila, um grupo 1-(isobutiloxicarbonilóxi)etila, um grupo 1-(cicloexiloxicarbonilóxi)-2-
 10 metilpropan-1-ila, um grupo isobutiloxicarboniloximetila, um grupo isopropiloxicarboniloximetila, um grupo isobutirioximetila, um grupo (pentan-1-il)oxicarboniloximetila, um grupo (butan-1-il)oxicarboniloximetila, um grupo (1-etilpropan-1-il)oxicarboniloximetila, um grupo isopentiloxicarboniloximetila, um grupo (propan-1-il)oximetila, um grupo
 15 etoxicarboniloximetila, um grupo neopentiloxicarboniloximetila, um grupo metoxicarbonilometila, um grupo ciclopentiloxicarboniloximetila, um grupo t-butoxicarboniloximetila, um grupo ftalidila, um grupo 1-(metoxicarbonilóxi)etila, um grupo 1-(ciclopentiloxicarbonilóxi)etila, um grupo (tetraidropiran-4-il)oxicarboniloximetila, um grupo 1-
 20 (neopentiloxicarbonilóxi)etila, um grupo (piperidin-1-il)carboniloximetila, um grupo alila, um grupo 1-(t-butoxicarbonilóxi)etila, um grupo (N,N-di-n-propilamino)carboniloximetila, um grupo feniloxicarboniloximetila, um grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metila, um grupo (cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)carboniloximetila, um grupo N,N-di-(butan-1-
 25 il)aminocarboniloximetila, um grupo hexano-1-ila, um grupo N-(hexano-1-il)-N-metilaminocarboniloximetila, um grupo N,N-diisobutilaminocarboniloximetila, um grupo N,N-diisopropilaminocarboniloximetila, um grupo N-cicloexil-N-metilaminocarboniloximetila, um grupo N-pentan-1-ila

aminocarboniloximetila, um grupo N-cicloexil-N-etilaminocarboniloximetila, um grupo N-isobutil-N-isopropilaminocarboniloximetila, um grupo N-t-butil-N-etilaminocarboniloximetila, um grupo 1-[(cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)carboniloxi]etila, um grupo 1-(N, N-di isopropilaminocarbonilóxi)etila, um
 5 grupo N-etil-N-isoamilaminocarboniloximetila, e similares.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, na fórmula geral (I), R^1 representa um grupo C_2-C_6 alquila, um grupo C_3-C_7 cicloalquila, um grupo hidroximetila, um grupo benzila, um grupo fenetila, um $-C_0-C_1$ alquilenos-heterociclo, em que heterociclo
 10 representa tetraidrofurano, piridina ou piperidina, um grupo $-O-C_1-C_6$ alquila ou um grupo $-S-C_1-C_6$ alquila, todos podendo ser substituídos, R^2 representa um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_3-C_7 cicloalquila, um grupo hidroximetila, um grupo benzila, um grupo fenetila, um $-C_0-C_1$ alquilenos-heterociclo, em que heterociclo representa tetraidrofurano, piridina ou
 15 piperidina, um grupo $-O-C_1-C_6$ alquila ou um grupo $-S-C_1-C_6$ alquila, todos podendo ser substituídos, M^1 , que pode ser o mesmo ou diferente, representa um átomo de hidrogênio, um cátion farmaceuticamente aceitável ou um grupo farmaceuticamente aceitável, que pode ser hidrolisado in vivo.

Nesta forma de realização, o “substituente” tem o mesmo
 20 significado que descrito acima e, mais preferivelmente, inclui um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_1-C_6 alcóxi, um grupo carbóxi, um grupo amida, um grupo fenila, que pode ser fundido com o anel, um grupo carbonila heterocíclico, que pode ser substituído, p. ex., um grupo piperidinocarbonila, um grupo aciloxipiperidinocarboxnila, um grupo
 25 hidroxipiperidinocarbonila, um grupo piperazinocarbonila, um grupo morfolinocarbonila e similares, um grupo heterociclo- C_1-C_6 alcóxi, tal como um grupo imidazolil C_1-C_6 alcóxi, um grupo heterociclóxi, tal como um grupo pirrolidinóxi, um grupo aminoxo C_1-C_6 alquilcarbamoíla, um grupo carboxila, um grupo amino C_1-C_6 alcóxi, um grupo guanidila, um grupo guanidil C_1-C_6

alquila, um grupo guanidil C_1-C_6 alcóxi, um grupo C_1-C_6 alcoxióxi C_1-C_6 alcóxi e similares.

M^1 pode ser o mesmo ou diferente e representa um átomo de hidrogênio, um cátion farmaceuticamente aceitável ou um grupo farmaceuticamente aceitável, que pode ser hidrolisado in vivo.

O “cátion farmaceuticamente aceitável”, preferivelmente inclui lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio, amônio, etanolamina, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina e similares.

“O grupo farmaceuticamente aceitável, que pode ser hidrolisado in vivo” representa um grupo eliminável, que é ligado a um ou ambos os grupos carboxila de fórmula geral (I) e representa um grupo que pode ser metabolizado in vivo, hidrolisado e removido para formar um grupo carboxila.

“O grupo farmaceuticamente aceitável, que pode ser hidrolisado in vivo” do composto representado pela fórmula geral (I), é preferivelmente um grupo metila, um grupo etila, um grupo 1-(cicloexiloxicarbonilóxi)etila, um grupo acetoximetila, um grupo 1-(isopropiloxicarbonilóxi)etila, um grupo 1-(etoxicarbonilóxi)etila, um grupo pivaloiloximetila, um grupo cicloexiloxicarboniloximetila, um grupo 1-(isobutiloxicarbonilóxi)etila, um grupo 1-(cicloexiloxicarbonilóxi)-2-metilpropan-1-ila, um grupo isobutiloxicarboniloximetila, um grupo isopropiloxicarboniloximetila, um grupo isobutiriloximetila, um grupo (pentan-1-il)oxicarboniloximetila, um grupo (butan-1-il)oxicarboniloximetila, um grupo (1-etilpropan-1-il)oxicarboniloximetila, um grupo isopentiloxicarboniloximetila, um grupo (propan-1-il)oximetila, um grupo etoxicarboniloximetila, um grupo neopentiloxicarboniloximetila, um grupo metoxicarbonilometila, um grupo ciclopentiloxicarboniloximetila, um grupo t-butoxicarboniloximetila, um grupo ftalidila, um grupo 1-(metoxicarbonilóxi)etila, um grupo 1-(ciclopentiloxicarbonilóxi)etila, um

grupo (tetraidropiran-4-il)oxicarboniloximetila, um grupo 1-(neopentiloxicarbonilóxi)etila, um grupo (piperidin-1-il)carboniloximetila, um grupo alila, um grupo 1-(t-butoxicarbonilóxi)etila, um grupo (N,N-di-n-propilamino)carboniloximetila, um grupo feniloxicarboniloximetila, um grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metila, um grupo (cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)carboniloximetila, um grupo N,N-di-(butan-1-il)aminocarboniloximetila, um grupo hexano-1-ila, um grupo N-(hexano-1-il)-N-metilaminocarboniloximetila, um grupo N,N-diisobutilaminocarboniloximetila, um grupo N,N-diisopropilaminocarboniloximetila, um grupo N-cicloexil-N-metilaminocarboniloximetila, um grupo N-pentan-1-ila aminocarboniloximetila, um grupo N-cicloexil-N-etilaminocarboniloximetila, um grupo N-isobutil-N-isopropilaminocarboniloximetila, um grupo N-t-butil-N-etilaminocarboniloximetila, um grupo 1-[(cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)carboniloxi]etila, um grupo 1-(N,N-di isopropilaminocarbonilóxi)etila, um grupo N-etil-N-isoamilaminocarboniloximetila, e similares.

O grupo preferido dos compostos da presente invenção inclui o grupo de compostos em que

R^1 representa

um grupo C_2-C_6 alquila;

um grupo C_3-C_7 cicloalquila, que pode ser substituído por um grupo hidroxila e pode ser fundido com arila, preferivelmente fenila;

um grupo hidroximetila;

um grupo $-C_1-C_3$ alquilenos, em que o grupo fenila pode ser substituído e o substituinte inclui um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo hidroximetila, $-COOM$, em que M representa um átomo de hidrogênio ou um cátion farmaceuticamente aceitável, $-CO-NR^{22}R^{23}$, em que R^{22} e R^{23} , que podem ser os mesmos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um grupo C_1-C_6 alquila, mais preferivelmente um grupo C_1-C_2

alquila, em que o grupo alquila pode ser ainda substituído por um grupo aminocarbonila, ou R^{22} e R^{23} , juntos com o átomo de nitrogênio a que R^{22} e R^{23} são ligados, podem formar um anel heterocíclico saturado, de cinco ou seis membros, compreendendo 1 - 2 átomos de oxigênio ou nitrogênio, preferivelmente um grupo morfonila, um grupo piperazila ou um grupo piperidila e o heterociclo, especialmente o grupo piperidila, pode ser substituído por um grupo hidroxila ou um grupo C_1-C_6 alcanoilóxi, um grupo $-O-R^{24}$, em que R^{24} representa um grupo C_1-C_6 alquila, preferivelmente um grupo C_1-C_4 alquila, em que o grupo alquila pode ser substituído e o substituinte inclui $-COOM$, em que M representa um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila ou um cátion farmaceuticamente aceitável, um grupo aminocarbonila, um grupo amino, um grupo guanidino ou um heterociclo insaturado de cinco ou seis membros, tendo 1 - 2 átomos de nitrogênio, preferivelmente imidazol, um heterociclo saturado de cinco ou seis membros, tendo 1 - 2 átomos de nitrogênio, preferivelmente pirrolidina;

um $-C_0-C_1$ alquilenio-heterociclo, em que o heterociclo representa heterociclo saturado ou insaturado de cinco ou seis membros, compreendendo um átomo de nitrogênio ou oxigênio e pode ser substituído por um grupo hidroxila;

um grupo $-O-C_1-C_6$ alquila; ou

um grupo $-S-C_1-C_6$ alquila, e

R^2 representa

um grupo C_1-C_6 alquila;

um grupo C_3-C_7 cicloalquila, em que o anel pode ser substituído por um grupo hidroxila e fundido com arila, preferivelmente fenila;

um grupo hidroximetila;

um grupo $-C_1-C_3$ alquilenio-fenila, em que o grupo fenila pode ser substituído e o substituinte inclui um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6

- alquila, um grupo hidroximetila, $-\text{COOM}$, em que M representa um átomo de hidrogênio ou um cátion farmaceuticamente aceitável, $-\text{CO-NR}^{22}\text{R}^{23}$, em que R^{22} e R^{23} , que podem ser os mesmos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, preferivelmente um grupo $\text{C}_1\text{-C}_4$
- 5 alquila, mais preferivelmente um grupo $\text{C}_1\text{-C}_2$ alquila, em que o grupo alquila pode ser ainda substituído por um grupo aminocarbonila, ou R^{22} e R^{23} , juntos com o átomo de nitrogênio a que R^{22} e R^{23} são ligados, podem formar um anel heterocíclico saturado, de cinco ou seis membros, compreendendo 1 - 2 átomo de oxigênio ou nitrogênio, preferivelmente um grupo morfonila, um grupo
- 10 piperazila ou um grupo piperidila e o heterociclo, especialmente o grupo piperidila, pode ser substituído por um grupo hidroxila ou um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcanoilóxi, um grupo $-\text{O-R}^{24}$, em que R^{24} representa um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, preferivelmente um grupo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila, em que o grupo alquila pode ser substituído e o substituinte inclui $-\text{COOM}$, em que M representa um átomo de
- 15 hidrogênio, um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila ou um cátion farmaceuticamente aceitável, um grupo aminocarbonila, um grupo amino, um grupo guanidino, ou um heterociclo insaturado de cinco ou seis membros, tendo 1 - 2 átomos de nitrogênio, preferivelmente imidazol, um heterociclo saturado de cinco ou seis membros tendo 1 - 2 átomos de nitrogênio, preferivelmente pirrolidina;
- 20 um $-\text{C}_0\text{-C}_1$ alquilenio-heterociclo, em que o heterociclo representa heterociclo saturado ou insaturado de cinco ou seis membros, compreendendo um átomo de nitrogênio ou oxigênio e pode ser substituído por um grupo hidroxila;
- um grupo $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ alquila; ou
- 25 um grupo $-\text{S-C}_1\text{-C}_6$ alquila.
- O grupo mais preferido dos compostos de fórmula (I) inclui o grupo dos compostos em que
- R^1 representa
- um grupo $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquila,

um grupo C₃-C₇ cicloalquila, que pode ser substituído por um grupo hidroxila e pode ser fundido com arila, preferivelmente fenila;

um grupo hidroximetila;

um grupo -C₁-C₃ alquilenofenila, em que o grupo fenila pode ser substituído por um grupo hidroxila, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo hidroximetila, -COOM, em que M representa um átomo de hidrogênio ou um cátion farmacologicamente aceitável, -CO-NR²²R²³, em que R²² e R²³, que podem ser os mesmos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁-C₆ alquila, preferivelmente um grupo C₁-C₄ alquila, mais preferivelmente um grupo C₁-C₂ alquila, em que o grupo alquila pode ser ainda substituído por um grupo aminocarbonila, ou R²² e R²³, juntos com o átomo de nitrogênio a que R²² e R²³ são ligados, podem formar um anel heterocíclico saturado, de cinco ou seis membros, compreendendo 1 - 2 átomos de oxigênio ou nitrogênio, preferivelmente um grupo morfolina, um grupo piperazina ou um grupo piperidina e o heterociclo, especialmente o grupo piperidina, pode ser substituído por um grupo hidroxila ou um grupo C₁-C₆ alcanoilóxi, um grupo -O-R²⁴, em que R²⁴ representa um grupo C₁-C₆ alquila, preferivelmente um grupo C₁-C₄ alquila, em que o grupo alquila pode ser substituído e o substituinte inclui -COOM, em que M representa um átomo de hidrogênio, um grupo C₁-C₆ alquila ou um cátion farmacologicamente aceitável, um grupo aminocarbonila, um grupo amina, um grupo guanidino ou um heterociclo insaturado de cinco ou seis membros, tendo 1 - 2 átomos de nitrogênio, preferivelmente imidazol, um heterociclo saturado de cinco ou seis membros, tendo 1 - 2 átomos de nitrogênio, preferivelmente pirrolidina;

um -C₀-C₁ alquilenoheterociclo, em que o heterociclo representa heterociclo saturado ou insaturado de cinco ou seis membros, compreendendo um átomo de nitrogênio ou oxigênio e pode ser substituído por um grupo hidroxila;

um grupo -O-C₁-C₆ alquila; ou

um grupo -S-C₁-C₆ alquila, e

R² representa

um grupo C₁-C₆ alquila;

- 5 um grupo C₃-C₇ cicloalquila, em que o anel pode ser substituído por um grupo hidroxila e fundido com arila, preferivelmente fenila; ou

um grupo -C₁-C₂ alquilenos-fenila.

- 10 O grupo mais preferido dos compostos inclui o grupo dos compostos em que

R¹ representa

um grupo C₂-C₆ alquila,

um grupo C₃-C₇ cicloalquila, que pode ser substituído por um grupo hidroxila e pode ser fundido com um grupo fenila;

- 15 um grupo hidroximetila;

- 20 um grupo -C₁-C₃ alquilenos-fenila, em que o grupo fenila pode ser substituído por um grupo hidroxila, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo hidroximetila, -COOM, em que M representa um átomo de hidrogênio ou um cátion farmacologicamente aceitável, -CO-NR²²R²³, em que R²² e R²³, que podem ser os mesmos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁-C₆ alquila, preferivelmente um grupo C₁-C₄ alquila, mais preferivelmente um grupo C₁-C₂ alquila, em que o grupo alquila pode ser ainda substituído por um grupo aminocarbonila, ou R²² e R²³, juntos com o átomo de nitrogênio a que R²² e R²³ são ligados, formam um anel
- 25 heterocíclico saturado, de cinco ou seis membros, compreendendo 1 - 2 átomos de oxigênio ou nitrogênio, preferivelmente um grupo morfolina, um grupo piperazina ou um grupo piperidina, em que o heterociclo, especialmente um grupo piperidina, pode ser substituído por um grupo hidroxila ou um grupo C₁-C₆ alcanolóxi, um grupo -O-R²⁴, em que R²⁴ representa um grupo C₁-C₆

alquila, preferivelmente um grupo C₁-C₄ alquila, que pode ser substituído por tais substituintes como -COOM, em que M representa um átomo de hidrogênio, um grupo C₁-C₆ alquila ou um cátion farmacologicamente aceitável, um grupo aminocarbonila, um grupo amino, um grupo guanidino ou
 5 um heterociclo insaturado de cinco ou seis membros, tendo 1 - 2 átomos de nitrogênio, preferivelmente imidazol, ou um heterociclo saturado de cinco ou seis membros, tendo 1 - 2 átomos de nitrogênio, preferivelmente pirrolidina;

um -C₀-C₁ alquilenio-heterociclo, em que o heterociclo representa piridina, morfolina, piperidina ou tetrahidropirano e pode ser
 10 substituído por um grupo hidroxila;

um grupo -O-C₁-C₆ alquila; ou

um grupo -S-C₁-C₆ alquila, e

R² representa

um grupo C₁-C₆ alquila, ou

15 um grupo C₃-C₇ cicloalquila.

O grupo mais preferido dos compostos inclui o grupo de compostos em que

O grupo mais preferido dos compostos de fórmula (I) inclui o grupo dos compostos em que

20 R¹ representa

um grupo C₂-C₆ alquila; ou

um grupo C₃-C₇ cicloalquila, que pode ser substituído por um grupo hidroxila e pode ser fundido com um grupo fenila;

R² representa

25 um grupo C₁-C₆ alquila; ou

um grupo C₃-C₇ cicloalquila.

Os exemplos preferidos de R¹ ou R² preferivelmente incluem um grupo etila, um grupo n-propila, um grupo i-propila, um grupo ciclopentila, um grupo 2,3-diidro-1H-inde-2-ila, um grupo cicloexila, um

grupo 2-(trans-4-hidroxicicloexila), um grupo 2-(cis-4-hidroxicicloexila), um grupo 2-(tetraidropiran-4-ila), um grupo 2-[(piperidin-1-il)metila], um grupo (piridino-3-il)metila, um grupo (4-hidroxipiperidin-1-il)metila, um grupo hidroximetila, um grupo (2-metilfenil)metila, um grupo metóxi, um grupo metiltio, um grupo isopropiltio, um grupo benzila, um grupo 2-(4-hidroxibenzila), um grupo 4-metoxibenzila, um grupo 4-carboxibenzila, um grupo 4-carbamoilbenzila, um grupo 4-(4-acetoxipiperidin-1-carbonil)benzila, um grupo 4-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)benzila, um grupo 4-(2-amino-2-oxoetilcarbamoil)benzila, um grupo 4-hidroxibenzila, um grupo 4-oxidobenzila (sal de sódio), um grupo 4-(carboxilatometóxi) benzila, um grupo 4-(2-metóxi-2-oxoetóxi)benzila, um grupo 4-(2-amino-2-oxoetóxi)benzila, um grupo 4-(2-amino-2-oxoetóxi)benzila, um grupo 4-(2-aminoetóxi)benzila, um grupo 4-(morfolino-1-carbonil) benzila, um grupo 4-(piperazino-1-carbonil)benzila, um grupo 4-[2-(1H-imidazol-1-il)etóxi]benzila, um grupo 4-(2-guanidinoetóxi)benzila, um grupo 4-(piperolidino-3-ilóxi)benzila, um grupo fenetila e similares, desde que R¹ não represente um grupo metila.

Na fórmula geral (I), o grupo mais preferido dos compostos inclui o grupo de compostos em que R¹ representa um grupo etila, um grupo n-propila, um grupo i-propila, um grupo ciclopentila, um grupo 2,3-diidro-1H-inden-2-ila, um grupo cicloexila, um grupo 2-(trans-4-hidroxicicloexila), um grupo 2-(cis-4-hidroxicicloexila), um grupo 2-(tetraidropiran-4-ila), um grupo 2-[(piperidin-1-il)metila], um grupo (4-hidroxipiperidin-1-il)metila, um grupo hidroximetila, um grupo metóxi, um grupo metiltio, um grupo isopropiltio, um grupo benzila, um grupo 2-(4-hidroxibenzila), um grupo 4-carboxibenzila, um grupo 4-carbamoilbenzila, um grupo 4-(4-acetoxipiperidin-1-carbonil) benzila, um grupo 4-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)benzila, um grupo 4-(2-amino-2-oxoetilcarbamoil)benzila, um grupo 4-hidroxibenzila, um grupo 4-oxidobenzila (sal de sódio), um grupo 4-

(carboxilatometóxi) benzila, um grupo 4-(2-amino-2-oxoetóxi)benzila, um grupo 4-(2-amino-2-oxoetóxi)benzila, um grupo 4-(2-aminoetóxi)benzila, um grupo 4-[2-(1H-imidazol-1-il)etóxi]benzila, um grupo 4-(2-guanidinoetóxi)benzila, um grupo fenetila ou similares, R² representa um grupo metila, um grupo etila, um grupo n-propila, um grupo i- propila, um grupo ciclopentila, um grupo benzila, um grupo fenetila, um grupo (2-metilfenil)metila, um grupo (piridino-3-il)metila, um grupo 4-(morfolino-1-carbonil)benzila, um grupo 4-(piperazino-1-carbonil)benzila, um grupo 4-metoxibenzila, um grupo 4-(2-metóxi-2-oxoetóxi)benzila, um grupo 4-(pirrolidino-3-ilóxi)benzila ou similares.

Além disso, exemplos específicos dos compostos representados pela fórmula geral (I) incluem:

dimetil éter do ácido 2-etil-3-metilmaleico,
 dissódio do ácido 2-etil-3-metilmaleico,
 dietil éster do ácido 2,3-dietilmaleico,
 dissódio de ácido 2,3-dietilmaleico,
 dipotássio do ácido 2,3-dietilmaleico,
 dietil éster do ácido 2,3-di-n-propilmaleico,
 dissódio do ácido 2,3-di-n-propilmaleico,
 dimetil éster do ácido 2-benzil-3-metilmaleico,
 dissódio do ácido 2-benzil-3-metilmaleico,
 dissódio do ácido 2-benzil-3-etilmaleico,
 dissódio do ácido 3-etil-2-(4-hidroxibenzil)maleico,
 dissódio do ácido 2,3-dibenzilmaleico,
 dissódio do ácido 2-benzil-3-fenetilmaleico,
 dietil éster do ácido 2,3-difenetilmaleico,
 dissódio do ácido 2,3-difenetilmaleico,
 dissódio do ácido 2-isopropil-3-metilmaleico,
 dissódio do ácido 3-etil-2-isopropilmaleico,

- dissódio do ácido 2,3-diisopropilmaleico,
dissódio do ácido 3-benzil-2-isopropilmaleico,
dissódio do ácido 2-isopropil-3-(2-metilfenil)metilmaleico,
dissódio do ácido 2-ciclopentil-3-etilmaleico,
5 dissódio do ácido 2-ciclopentil-3-isopropilmaleico,
dissódio do ácido 3-benzil-2-ciclopentilmaleico,
dissódio do ácido 2,3-diciclopentilmaleico,
dissódio do ácido 2-(2,3-diidro-1H-índen-2-il)-3-isopropilmaleico,
10 dissódio do ácido 2-cicloexil-3-isopropilmaleico,
dissódio do ácido 2-(trans-4-hidroxícicloexil)-3-isopropilmaleico,
dissódio do ácido 2-(cis-4-hidroxícicloexil)-3-isopropilmaleico,
15 dissódio do ácido 3-isopropil-2-(tetraidropiran-4-il)maleico,
dissódio do ácido 2-isopropil-3-[(piridino-3-il)metil]maleico,
dimetil éster do ácido 3-metil-2-[(piperidin-1-il)metil]maleico,
dissódio do ácido 3-metil-2-[(piperidin-1-il)metil]maleico,
dimetil éster do ácido 2-[4-(hidroxipiperidin-1-il)metil]-3-
20 metilmaleico,
dissódio do ácido 2-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]-3-metilmaleico,
dissódio do ácido 2-hidroximetil-3-metilmaleico,
dissódio do ácido 3-etil-2-metoximaleico,
25 dissódio do ácido 3-etil-2-metiltiomaleico,
dissódio do ácido 3-etil-2-isopropiltiomaleico,
dimetil éster do ácido 2-(4-carboxibenzil)-3-isopropilmaleico,
trissódio do ácido 2-(4-carboxibenzil)-3-isopropilmaleico,
dimetil éster do ácido 2-(4-carbamoilbenzil)-3-

isopropilmaleico,

dissódio do ácido 2-(4-carbamoilbenzil)-3-isopropilmaleico,

dimetil éster do ácido 2-isopropil-3-[4-morfolino-1-carbonil)benzil] maleico,

5 dissódio do ácido 2-isopropil-3-[4-(morfolino-1-carbonil)benzil]maleico

cloridreto de dimetil éster do ácido 2-isopropil-3-[4-(piperazino-1-carbonil)benzil]maleico

10 dissódio do ácido 2-isopropil-3-[4-(piperazino-1-carbonil)benzil] maleico

dimetil éster do ácido 2-[4-(4-acetoxipiperidin-1-carbonil)benzil]-3-isopropilmaleico,

dissódio do ácido 2-[4-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)benzil]-3- isopropilmaleico

15 dimetil éster do ácido 1-[4-(2-amino-2-oxoetilcarbamoil)benzil]-3- isopropilmaleico,

dissódio do ácido 2-[4-(2-amino-2-oxoetilcarbamoil)benzil]-3-isopropilmaleico,

dissódio do ácido 2-isopropil-3-(4-metoxibenzil)maleico,

20 dimetil éster do ácido do ácido 2-(4-hidroxibenzil)-3-isopropilmaleico,

trissódio do ácido 2-(4-oxidobenzil)-3-isopropilmaleico,

dimetil éster do ácido 2-isopropil-3-[4-(2-metóxi-2-oxoetóxi)benzil] maleico

25 trissódio do ácido 2-[4-(carboxilatometóxi)benzil]-3-isopropilmaleico,

dimetil éster do ácido 2-[4-(2-amino-2-oxoetóxi)benzil]-3-isopropilmaleico,

dissódio do ácido 2-[4-(2-amino-2-oxoetóxi)benzil]-3-

isopropilmaleico,

dimetil éster do ácido 2-[4-(2-aminoetóxi)benzil]-3-isopropilmaleico,

dissódio do ácido 2-[4-(2-aminoetóxi)benzil]-3-isopropilmaleico,

dimetil éster do ácido 2-{4-[2-(1H-imidazol-1-il)etóxi]benzil}-3-isopropilmaleico,

dissódio do ácido 2-{4-[2-(1H-imidazol-1-il)etóxi]benzil}-3-isopropilmaleico,

dimetil éster do ácido 2-isopropil-3-[4-(pirrolidino-3-ilóxi)benzil] maleico,

dissódio do ácido 2-isopropil-3-[4-(pirrolidino-3-ilóxi)benzil]maleico,

cloridreto de dimetil éster do ácido 2-[4-(2-guanidinoetóxi)benzil]-3-isopropilmaleico,

dissódio do ácido 2-[4-(2-guanidinoetóxi)benzil]-3-isopropilmaleico.

O composto de fórmula geral (I) é preferivelmente um sal farmaceuticamente aceitável, que inclui um sal de adição de ácido. Assim, o composto de fórmula geral (I) pode ser usado na forma de um sal derivado de ácidos minerais ou sais orgânicos, que inclui um sal de ácido acético, um sal de ácido adípico, um sal de ácido algínica, um sal de ácido aspártico, um sal de ácido benzóico, um sal de ácido benzenossulfônico, um sal de sulfato de hidrogênio, um sal de ácido butírico, um sal de ácido cítrico, um sal de ácido canfórico, um sal de ácido canforsulfônico, um sal de ácido ciclopentanopropiônico, um sal do ácido diglicônico, um sal do ácido dodecilsulfúrico, um sal do ácido etanossulfônico, um sal do ácido fumárico, um sal do ácido glicoeptanóico, um sal do ácido glicerofosfórico, um sal do ácido hemissulfúrico, um sal do ácido heptanóico, um sal do ácido hexanóico,

um sal de cloridreto, um sal do ácido bromídrico, um sal do ácido iodídrico, um sal do ácido 2-hidroxietanossulfônico, um sal do ácido láctico, um sal do ácido maleico, um sal do ácido metanossulfônico, um sal do ácido 2-naftalenossulfônico, um sal do ácido nicotínico, um sal do ácido oxálico, um sal do ácido pamóico, um sal do ácido péptico, um sal do ácido persulfúrico, um sal do ácido 3-fenilpropionico, um sal do ácido pícrico, um sal do ácido pivalico, um sal do ácido propionico, um sal do ácido succínico, um sal do ácido tartárico, um sal do ácido tiociânico, um sal do ácido tosílico e um sal do ácido undecanóico.

10 O composto de fórmula geral (I) pode ser na forma de um solvato.

O solvente do solvato inclui água, metanol, etanol, isopropanol, butanol, acetona, acetato de etila, clorofórmio e similares.

15 O composto de fórmula geral (I) ou um seu solvato pode conter carbonos assimétricos na molécula e cada um dos isômeros ou todas as misturas dos isômeros são incluídos na presente invenção. O composto de fórmula geral (I) pode também ser usado na forma de uma pró-droga. As pró-drogas podem ser hidrolisadas in vivo e, assim, preferivelmente, usadas para administração oral por causa de sua boa absorção da mucosa gástrica ou
20 mucosa intestinal, resistência contra ácido e outros fatores.

Usos farmacêuticos e composições farmacêuticas

O composto de fórmula geral (I) tem, como descrito acima, efeito inibidor da metalo- β -lactamase e, assim, é usado para a inibição da metalo- β -lactamase. Como uma das formas de realização específicas de suas
25 aplicações, o composto da presente invenção pode ser usado em combinação com antibióticos que serão inativados pela ação da metalo- β -lactamase, entre outros antibióticos de β -lactama, para recuperar as atividades destes antibióticos para a terapia de infecções.

Portanto, de acordo com uma forma de realização da presente

invenção, um inibidor da metalo- β -lactamase e composição farmacêutica compreendendo o composto de fórmula geral (I) como um ingrediente eficaz, que é usado em combinação com antibióticos de β -lactama, são fornecidos. Isto é, o inibidor da metalo- β -lactamase e composição farmacêutica de acordo com a presente invenção são administrados concomitante ou sequencialmente com antibióticos de β -lactama.

Os antibióticos de β -lactama incluem carbapenens, penicilinas, cefens ou suas pró-drogas.

Exemplos específicos dos carbapenens incluem, imipenem, meropenem, biapenem, doripenem, ertapenem, tebipenem (pivaloiloimetil(4R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-3-{[1-(1,3-tiazolino-2-il)azetidino-3-il]tio})-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato, CS-023 ((-)-(4R,5S,6S)-3-[[[(3S,5S)-5-[(S)-3-(guanidinoacetilamino)pirrolidin-1-il-carbonil-1-metilpirrolin-3-il]tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico ácido) e ME1036 ((1S,5R,6S)-2-[7-(1-carbamoylmetilpiridínio-3-il)carbonilimidazo[5,1-b]tiazol-2-il]-6-((1R)-1-hidroxietil)-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato) e similares. Particularmente, o carbapenem que é preferivelmente usado em combinação com o composto de fórmula geral (I) é imipenem, meropenem, biapenem e doripenem.

Exemplos das penicilinas incluem benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina, carbenicilina, azidocilina, propicilina, ampicilina, amoxicilina, epicilina, ticarcilina, ciclacilina, pirbenicilina, azolocilina, mezlocilina, sulbenicilina, piperacilina e as outras bem conhecidas penicilinas. Estas penicilinas podem ser usadas na forma de suas pró-drogas, por exemplo, como ésteres hidrolisáveis in vivo, tais como acetoximetila, pivaloiloimetila, 1-(etoxicarbonilóxi)etila e ésteres de ftalidila de ampicilina, benzilpenicilinas e amoxicilina, como produtos de adição de aldeído ou cetona de penicilinas tendo uma cadeia lateral 6- α -aminoacetamida,

incluindo, por exemplo, derivativos similares de hetacilina, metampicilina e amoxicilina e outros como ésteres tais como ésteres de fenila ou indanila de penicilinas tendo uma cadeia lateral 6- α -carboxiacetamida, tais como carbenicilina e ticarcilina. Penicilinas particularmente preferidas, usadas em
5 combinação com o composto de fórmula geral (I) ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina e ticarcilina. Estas penicilinas podem ser usadas na forma de um seu sal farmaceuticamente aceitável, tal como um sal de sódio. Como outra forma, ampicilina ou amoxicilina pode ser usada na forma de uma suspensão para injeção ou de
10 grânulos anfotéricos para uma suspensão para injeção (triidrato de ampicilina ou triidrato de amoxicilina), em combinação com o composto de fórmula geral (I).

Cefens incluem, por exemplo, cefatrizina, cefaloridina, cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefacetrila, cefapilina, nafato de
15 cefamandol, cefradina, 4-hidroxicefalexina, cefoperazona, latamoxef, cefminox, flormoxef, cefsulodina, ceftadizima, cefuroxima, cefditoren, cefmetazol, cefotaxima, ceftriazona, cefepima, cefpiroma, cefozopran, bem como os outros bem conhecidos cefens e estes cefens podem também ser usados na forma de suas pró-drogas. Cefens particularmente preferidos,
20 usados em combinação com o composto de fórmula geral (I) são cefotaxima, ceftriaxona, ceftadizima e cefepima, que podem ser usados na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, tal como sal de sódio.

De acordo com a forma de realização preferida da presente invenção, prefere-se também combinar o composto de fórmula (I) e
25 antibióticos de carbapenem, na presença de um inibidor da deidropeptidase (DHP), porque muitos carbapenens são propensos a serem hidrolisados por DHP. O inibidor de DHP preferido inclui cilastatina ou um seu sal.

De acordo com a forma de realização preferida da presente invenção, prefere-se combinar ainda o outro inibidor da serina- β -lactamase

além do composto de fórmula geral (I) e os exemplos preferidos do outro inibidor da serina- β -lactamase inclui ácido clavulânico, sulbactam ou tazobactam.

5 A cepa produtora da metalo- β -lactamase, que é preferivelmente usada em combinação com os antibióticos e o composto de fórmula geral (I), inclui, por exemplo, *Bacillus cereus*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Aeromonas hydrophila*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Shigella flexneri*, *Alcaligenes xilosoxidans*, *Legionella gormanii*,
10 *Chryseobacterium meningosepticum*, *Chryseobacterium indologenes*, *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii* and, *Enterobacter cloacae* e similares.

As doses do composto de fórmula geral (I) e o antibiótico podem ser variados em uma larga faixa, por exemplo, geralmente em uma
15 proporção de 1:0,5 - 20 em peso, preferivelmente 1 : 1-8.

O composto de fórmula geral (I) e o antibiótico de β -lactama podem também ser administrados individualmente ou na forma de uma composição unitária contendo ambos os ingredientes eficazes. Em qualquer uma das formas de realização, o composto de fórmula geral (I) e/ou o
20 antibiótico são preferivelmente combinados com um veículo farmacêuticamente aceitável, isto é, um aditivo para uma preparação, para formar uma composição farmacêutica.

A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser administrada oral ou parenteralmente. É possível
25 considerar vias de administração parenterais, incluindo vias intranasal, intraocular, intra-aural, transdérmica, intratraqueal, intrarretal, intraurinária, subcutânea, intramuscular e intravenosa. Exemplos da preparação adequada para a administração oral incluem, por exemplo, tabletes, partículas, grânulos, pós, xaropes, soluções, cápsulas, mastigáveis ou suspensões. Exemplos da

preparação adequada para administração parenteral incluem, por exemplo, injeções, gotículas, inalantes, névoas, supositórios, supositórios vaginais, absorvente percutâneo, absorvente transmucoso, colírios, gotas auriculares, gotas nasais ou emplastos. Preparações líquidas tais como injeções ou gotas

5 podem ser fornecidas, por exemplo, como uma composição farmacêutica na forma de pó liofilizado, que pode ser dissolvido ou suspenso dentro de água ou de outros solventes apropriados , tais como solução salina fisiológica ou infusão de glicose na ocasião de uso.

Veículos, isto é, aditivos para preparações, podem ser

10 apropriadamente selecionados de acordo com as formas da composição farmacêutica e incluem mas não são limitados a estabilizantes, surfactantes, plastificantes, lubrificantes, agentes solubilizantes, agentes de amortecimento, adoçantes, bases, adsorventes, agentes aromatizantes, agentes aglutinantes, agentes de suspensão, agentes de abrillantamento, agentes de revestimento,

15 agentes aromatizantes, perfumes, umectantes, modificadores da umidade, cargas, agentes anti-espuma, mastigatórios, refrigerantes, colorantes, agentes de revestimento de açúcar, agentes de isotonicidade, modificadores do pH, amaciantes, emulsificantes, adesivos, intensificadores de adesão, agentes viscosos, espessantes, agentes de espumação, excipientes, dispersantes,

20 propelentes, agentes desintegrantes, aceleradores de desintegração, fragrâncias, anti-umectantes, assépticos, preservativos, analgésicos, solventes, liquefacientes, aceleradores de dissolução, agentes fluidificantes e similares e dois ou mais destes aditivos podem ser combinados. Exemplos específicos destes aditivos para preparações são descritos, por exemplo, no “The

25 Dictionary of Pharmaceutical Additives” (Ed. por Japan Pharmaceutical Excipientes Council, Yakuji Nippo Limited), uma pessoa hábil na arte pode selecionar um apropriado aditivo para preparação de acordo com a forma de uma composição farmacêutica para preparar a desejada forma da composição farmacêutica de acordo com o processo largamente usado no campo.

Geralmente, a composição farmacêutica pode ser preparada de modo que a substância como o ingrediente eficaz esteja na faixa de 1,0 - 100% (p/p), preferivelmente 1,0 - 60 % (p/p).

Exemplos específicos do veículo preferivelmente incluem
5 gelatina, lactose, açúcar refinado, óxido de titânio, amido, celulose cristalina, hidroxipropil metilcelulose, carboximetilcelulose, amido de milho, cera microcristalina, petrolato branco, magnésio, aluminometassilicato de magnésio, fosfato cálcico anidro, ácido cítrico, citrato trissódico, hidroxipropil metilcelulose, sorbitol, ésteres de sorbitano de ácido graxo,
10 poliisobato, ésteres de sacarose de ácido graxo, óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno, polivinilpirrolidona, estearato de magnésio, ácido silícico anidro leve, talco, óleo vegetal, álcool benzílico, goma arábica, propileno glicol, polialquilenoglicol, ciclodextrina e hidroxipropilciclodextrina. Entretanto, os aditivos para preparações farmacêuticas não são limitados a
15 estes exemplos.

As doses e freqüências de administração dos medicamentos da presente invenção não são particularmente limitados e doses adequadas e freqüências de administração podem ser determinadas, dependendo de vários fatores, tais como finalidade da administração, tipo de doença, idade, peso
20 corporal e sintomas de um paciente e similares. No caso de administração oral, o medicamento pode ser administrado uma vez a diversas vezes por dia em uma quantidade de 1 - 100 mg/kg, com base no peso do composto de fórmula geral (I), como uma dose diária para um adulto. No caso de administração parenteral, o medicamento pode preferivelmente ser
25 administrado uma vez a diversas vezes por dia, em uma quantidade de 0,1 - 100 mg/kg, com base no peso do composto de fórmula geral (I), como uma dose diária para um adulto.

Também de acordo com uma outra forma de realização da presente invenção, é provido um processo terapêutico da infecção,

compreendendo administrar concomitante ou seqüencialmente o composto de fórmula geral (I), um antibiótico de β -lactama e, opcionalmente, além disso, um inibidor da β -lactamase ou inibidor da deidropeptidase (DHP) em animais, incluindo o ser humano.

- 5 Além disso, de acordo com outra forma de realização da presente invenção, é provido o uso do composto de fórmula geral (I), a fim de preparar uma composição farmacêutica, especialmente um ácido terapêutico de infecções compreendendo antibiótico de β -lactama e, opcionalmente, além disso, um inibidor da β -lactamase ou inibidor da deidropeptidase (DHP).

10 Preparação do composto

O composto de fórmula geral (I) de acordo com a presente invenção pode ser preferivelmente preparado pelos métodos mostrados nos Esquemas A-H ou métodos similares.

- 15 Como aqui usado, Me representa um grupo metila, Et representa um grupo etila, TBS representa um grupo t-butildimetilsilila, TBDPS representa um grupo t-butildifenilsilila, Ac representa um grupo acetila e Bn representa um grupo benzila.

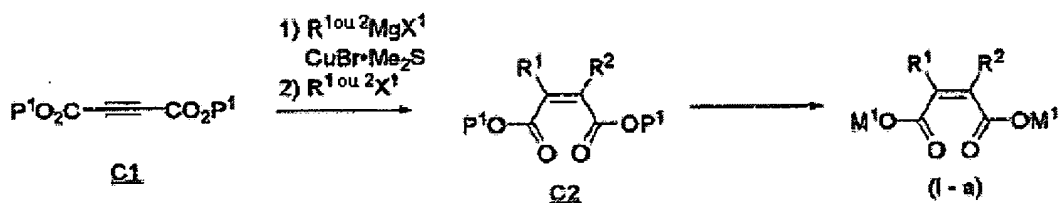
Esquema A



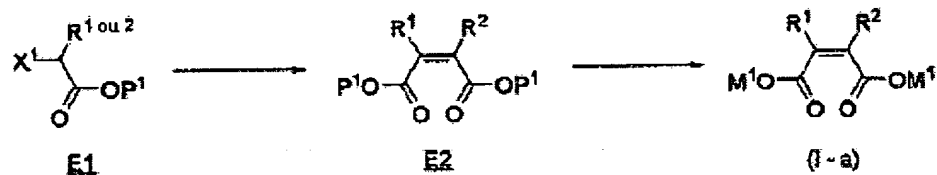
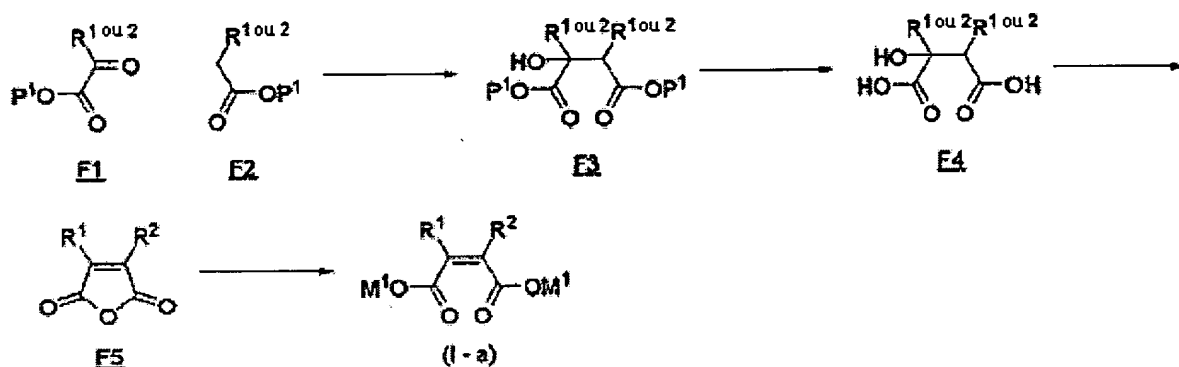
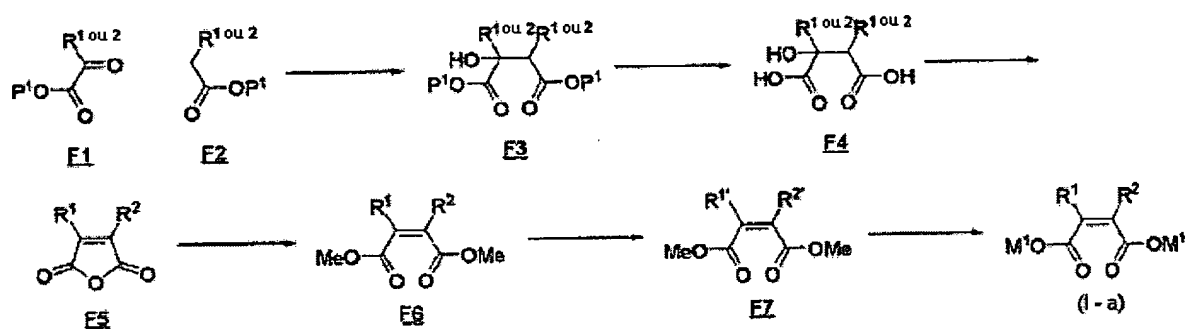
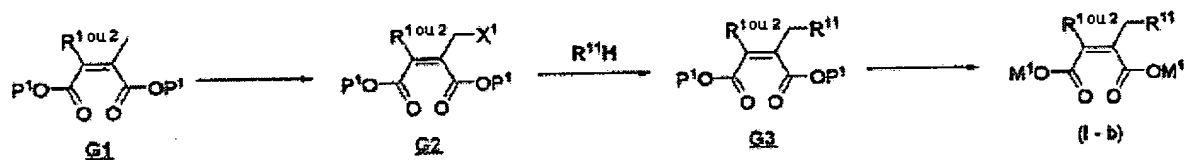
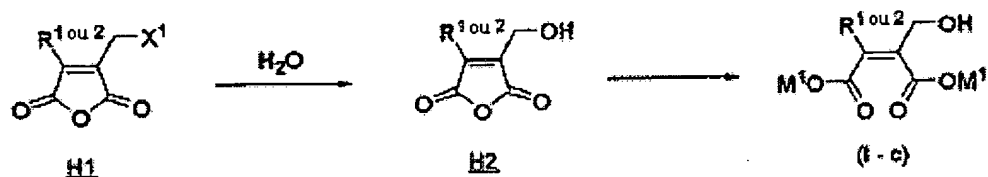
Esquema B



20 Esquema C



Esquema D

Esquema EEsquema FEsquema F'Esquema G5 Esquema H

Nos esquemas A-H supramencionados, R^1 , R^2 e M^1 têm os mesmos significados que aqueles de R^1 , R^2 e M^1 de fórmula geral (I). Os

compostos (I-a), (I-b) e (I-c) representam os compostos de fórmula geral (I), em que M^1 representa um cátion farmaceuticamente aceitável. Além disso, R^{11} representa um grupo hidroxila, um grupo tiol, um grupo $-O-C_1-C_6$ alquila, um grupo $-S-C_1-C_6$ alquila, um grupo amino, um grupo amino N-mono-substituído, um grupo amino N,N-di-substituído, um heterociclo contendo um átomo de nitrogênio. X^1 representa um átomo de halogênio, P^1 e P^2 representam grupos protetores de um grupo carboxila.

Nos esquemas A-H é possível realizar, sob necessidade, a etapa de eliminar um grupo de proteção, no caso em que o substituinte desejado não se conforme com a condição de reação da síntese usada, introduzindo-se primeiro o substituinte na forma de um derivativo protegido e eliminando-se o grupo de proteção após a reação. É também possível converter o próprio substituinte, via a etapa de eliminar um grupo de proteção sob necessidade.

O grupo de proteção pode ser apropriadamente determinado por referência a Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene et al., Wiley, New York (1999)) e similares.

Na presente invenção, o grupo de proteção requerido é principalmente um grupo de proteção hidroxila, um grupo de proteção amino ou um grupo de proteção carboxila.

Exemplos do grupo de proteção hidroxila incluem um grupo acetila, um grupo pivaloíla, grupos silila tais como grupo trietilsilila, grupo t-butildimetilsilila (TBS) e grupo t-butildifenilsilila (TBDPS), um grupo benzila, um grupo tritila, um grupo o-nitrobenziloxicarbonila, um grupo p-nitrobenziloxicarbonila, um grupo benziloxicarbonila, um grupo aliloxicarbonila, um grupo t-butiloxicarbonila, um grupo 2,2,-triclouroetiloxicarbonila e similares.

Exemplos do grupo de proteção amino incluem um grupo acetila, um grupo t-butoxicarbonila, um grupo benzila, um grupo

benziloxycarbonila, um grupo benzenossulfonila, um grupo o-nitrobenzenossulfonila, um grupo p-nitrobenzenossulfonila e similares.

Exemplos do grupo de proteção carboxila incluem um grupo metila, um grupo etila, um grupo t-butila, um grupo alila, um grupo benzidrila, um grupo 2-naftilmetila, um grupo benzila, um grupo silila tal como grupo t-butildimetilsilila (TBS), um grupo fenacila, um grupo p-metoxibenzila, um grupo o-nitrobenzila, um grupo p-metoxifenila, um grupo p-nitrobenzila, um grupo 4-píridilmetila, um grupo 1-(cicloexiloxycarboniloxi)etila, um grupo acetoximetila, um grupo 1-(isopropiloxycarbonilóxi)etila, um grupo 1-(etoxycarbonilóxi)etila, um grupo pivaloiloximetila, um grupo cicloexiloxycarboniloximetila, e similares.

Esquema A

Este esquema ilustra um processo preferido, no caso em que um diéster de maleato, a matéria prima A1, ser facilmente comercialmente disponível por uma fonte comercial ou poder ser facilmente preparado por uma variedade de métodos bem conhecidos na arte.

A conversão do composto A1 no composto (I-a) é realizada trocando-se M^1 por um cátion metálico sob necessidade, reagir o composto A1 com dois ou mais equivalentes de uma solução aquosa de hidróxido alcalino, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e hidróxido de lítio em tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, acetonitrila, dimetilformamida, metanol, etanol, n-propanol, água ou um seu solvente misto a 0 °C - 90 °C por 5 min a 48 h, em seguida concentrando-se a mistura de reação sob pressão reduzida e secando-se o concentrado in vacuo. Assim, o composto (I-a) pode ser obtido.

Esquema B

Este esquema ilustra um processo preferido no caso de um anidrido maleico, a matéria prima B1, ser facilmente comercialmente disponível em uma fonte comercial ou poder ser facilmente preparado por

uma variedade de métodos bem conhecidos na arte.

O composto (I-a) é obtido pela reação de abertura de anel do anidrido ácido, o composto B1, de acordo com o método convencional. Se necessário, após M1 ser mudado para um cátion metálico, o composto B1 é reagido com dois ou mais equivalentes de uma solução aquosa de hidróxido alcalino, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e hidróxido de lítio em tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, acetonitrila, dimetilformamida, metanol, etanol, n-propanol, água ou um seu solvente, misturado a 0 °C - 90 °C por 5 min a 48 h, em seguida a mistura de reação é concentrada em pressão reduzida e o concentrado é secado in vacuo para fornecer o composto (I-a).

Esquema C

A conversão do composto C1 no composto C2 neste esquema pode ser realizada com base no método conhecido descrito na literatura (E. S. Ratemi et al., J. Org. Chem. 1996, 61, 6296), de acordo com as seguintes etapas.

Um éster do ácido acetileno dicarboxílico, a matéria prima C1, é facilmente comercialmente disponível em uma fonte comercial ou pode ser facilmente preparado por uma variedade de métodos bem conhecidos na arte.

O composto C1 é reagido com um equivalente ou uma quantidade em excesso de alquil haleto de magnésio R^1 (ou R^2)MgX¹, na presença de um equivalente ou uma quantidade excessiva de bromo(dimetil sulfeto)cobre(I) em tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, tolueno, benzeno, triamida hexametilfosfórica, dimetilformamida, diclorometano, dicloroetano, hexano ou um seu solvente misto a -80 °C a 0 °C por 5 min a 5 h. Em seguida, o produto aniônico na posição-2 obtido é reagido com triamida hexametilfosfórica e haleto de alquila R^1 (ou R^2)X¹ a -80 °C a 50 °C por 5 min a 5 h, para fornecer o composto C2 após o tratamento usual.

R^1 (ou R^2)MgX¹ inclui, por exemplo, brometo de benzilmagnésio, cloreto de benzilmagnésio, cloreto de n-propilmagnésio,

cloreto de t-butilmagnésio, brometo de s-butilmagnésio, brometo de c-hexilmagnésio, brometo de c-pentilmagnésio, brometo de etilmagnésio, cloreto de etilmagnésio, brometo de n-heptilmagnésio, brometo de n-hexilmagnésio, brometo de i-propilmagnésio, cloreto de i-propilmagnésio, brometo de metilmagnésio, iodeto de metilmagnésio, brometo de n-octilmagnésio, brometo de n-pentadecilmagnésio, brometo de n-pentilmagnésio, brometo de fenilmagnésio, cloreto de fenilmagnésio, iodeto de fenilmagnésio, brometo de n-propilmagnésio, cloreto de n-tetradecilmagnésio, brometo de o-trilmagnésio, brometo de m-trilmagnésio, brometo de p-trilmagnésio e brometo de vinilmagnésio.

Também R^1 (ou R^2) X^1 inclui, por exemplo, iodeto de metila, iodeto de etila, iodeto de n-propila, iodeto de i-propila, iodeto de n-butila, iodeto de s-butila, iodeto de i-butila, brometo de metila, brometo de etila, brometo de n-propila, brometo de i-propila, brometo de n-butila, brometo de s-butila e brometo de i-butila.

Em seguida, a conversão do composto C2 no composto (I-a) pode ser realizada de acordo com as seguintes etapas. Neste caso, após M^1 ser mudado para um cátion metálico, o composto C2 é reagido com dois equivalentes ou mais de uma solução aquosa de hidróxido alcalino, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio e similares em tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, acetonitrila, dimetilformamida, metanol, etanol, n-propanol, água ou um seu solvente misto a 0 °C a 90 °C por 5 min a 48 h, em seguida a mistura de reação é concentrada em pressão reduzida e o concentrado é secado in vacuo para fornecer o composto (I-a).

25 Esquema D

Este esquema ilustra um processo preferido do caso em que um derivativo de ácido succínico, a matéria prima D1, é o único que é facilmente comercialmente disponível em uma fonte comercial ou pode ser facilmente preparado por uma variedade de métodos bem conhecidos na arte

(p. ex., Publicação de Patente Japonesa no. 2003-513890). A conversão do composto D1 no composto D3 pode ser realizada com base no método conhecido descrito na literatura (M. J. Kates et al., J. Org. Chem. 1996, 61, 4164). Isto é, o composto D1 é reagido com um equivalente ou uma
5 quantidade excessiva de um éster de ácido fórmico halogenado, tal como cloroformiato de metila ou cloroformiato de etila, na presença de um equivalente ou uma quantidade excessiva de uma base em tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, tolueno, benzeno, triamida hexametilfosfórica, dimetilformamida, diclorometano, dicloroetano, hexano ou um seu solvente
10 misto a -80 °C a 80 °C por 5 min a 8 h e a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto D2. A base supracitada inclui, por exemplo, bases orgânicas tais como diisopropiletilamina, trietilamina, 2,6-lutidina, piridina, N-metilmorfolina e similares e bases inorgânicas, tais como hidreto de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de
15 sódio, etóxido de sódio, t-butóxido de potássio, carbonato hidrogenado de sódio, carbonato hidrogenado de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio e similares.

Em seguida, a conversão do composto D2 no composto D3 pode ser realizada pelo seguinte método. Isto é, o composto D2 é reagido com
20 um equivalente ou uma quantidade excessiva de ácido trimetilsilil trifluorometanossulfônico na presença de uma base em tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, tolueno, benzeno, triamida hexametilfosfórica, dimetilformamida, diclorometano, dicloroetano, hexano ou uma seu solvente misto a -80 °C a 100 °C por 5 min a 5 h, em seguida com uma quantidade
25 catalítica ou mais de brometo de tetrabutylamônio e um equivalente ou uma quantidade excessiva de bromo a -80 °C a 100 °C por 5 min a 8 h e então a mistura de reação é tratada da maneira usual para fornecer o composto D3. A supracitada base inclui, por exemplo, bases orgânicas tais como diisopropiletilamina, trietilamina, 2,6-lutidina, piridina, N-metilmorfolina e

similares e bases inorgânicas tais como hidreto de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, t-butóxido de potássio, carbonato hidrogenado de sódio, carbonato hidrogenado de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio e similares.

5 Em seguida, o composto (I-a) é obtido pela reação de abertura de
de anel do composto D3, o anidrido ácido, de acordo com método convencional. Se necessário, após M^1 ser transformado em um cátion metálico, o composto D3 é reagido com dois equivalentes ou mais de uma
10 solução aquosa de um hidróxido alcalino, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio e similares em tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, acetonitrila, dimetilformamida, metanol, etanol, n-propanol, água ou um seu solvente misto a 0 °C a 90 °C por 5 min a 48 h e a
mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e secada in vacuo para
fornecer o composto (I-a).

15 Esquema E

 A conversão do composto E1 no composto E2 pode ser realizada pelo seguinte método, com base no método conhecido descrito na literatura (H. Hagiwara et al., Synthetic Commun., 1984, 14, 1193). O derivado do ácido carboxílico α -halogenado E1 é comercialmente disponível
20 em uma fonte comercial ou pode ser facilmente preparado por uma variedade de métodos bem conhecidos na arte. O composto E1 é reagido com um equivalente ou uma quantidade em excesso de um base forte, tal como diisopropilamida de lítio, hexametildissilazano de lítio, hexametildissilazano de potássio, hidreto de sódio, hidreto de potássio ou similar e uma quantidade
25 catalítica ou mais de um haleto de cobre (I), tal como cloreto de cobre (I), brometo de cobre (I) e iodeto de cobre (I) em tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, tolueno, benzeno, triamida hexametilfosfórica, dimetilformamida, diclorometano, dicloroetano, hexano ou um seu solvente misto a -90 °C a 20 °C por 5 min a 5 h e então a mistura de reação é tratada da maneira usual para

fornecer o composto E2. Além disso, este esquema é baseado na reação tipo dímera e, assim, mais apropriada para a síntese de ácidos maleicos simetricamente 2,3-di-substituídos.

Em seguida, a conversão do composto E2 no composto (I-a) pode ser realizada pelo seguinte método. Após M^1 ser mudado para um cátion metálico, o composto E2 é reagido com dois equivalentes ou mais de uma solução aquosa de um hidróxido alcalino, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio e similares em tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, acetonitrila, dimetilformamida, metanol, etanol, n-propanol, água ou um seu solvente misto a 0 °C a 90 °C por 5 min a 48 a 48 h, em seguida a mistura de reação é concentrada em pressão reduzida e secada in vacuo para fornecer o composto (I-a).

Esquema F

A conversão dos compostos F1 e F2 no composto F5 pode ser realizada pelo seguinte método, com base no método conhecido descrito na literatura (S. B. Singh et al., Bioorg. Med. Chem. 2000, 8, 571). O derivativo do ácido pirúvico F1 e o composto F2 são comercialmente disponíveis em uma fonte comercial ou podem ser facilmente preparados por uma variedade de métodos bem conhecidos na arte. Isto é, um equivalente ou uma quantidade excessiva do composto F2 é reagida com um equivalente ou uma quantidade excessiva de uma base forte, tal como lítio diisopropilamida, lítio hexametildissilazano, potássio hexametildissilazano, hidreto de sódio ou hidreto de potássio em tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, tolueno, benzeno, triamida hexametilfosfórica, dimetilformamida, diclorometano, dicloroetano, hexano ou um seu solvente misto a -90 °C a 20 °C por 5 min a 5 h. O enolato assim obtido é reagido com o composto F1 a -90 °C a 20 °C por 5 min a 5 h, a mistura de reação é tratada da maneira usual para fornecer o composto F3.

Em seguida, a conversão do composto F3 no composto F4 pode ser realizada pelo seguinte método. O composto F3 é reagido com dois

equivalentes ou mais de uma solução aquosa de um hidróxido alcalino, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio e similares em tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, acetonitrila, dimetilformamida, metanol, etanol, n-propanol, água ou um seu solvente misto a 70 °C a 100 °C por 1 h a 48 h e então a mistura de reação é tratada da maneira usual, para fornecer o composto F4.

Quando P¹ do composto F3 é um grupo de proteção, tal como grupo benzila, que pode ser removido por reação de hidrogenação, a conversão de F3 no composto F4 pode ser realizada pela seguinte maneira.

Isto é, o composto F3 é hidrogenado sob uma condição de vigorosa agitação, na presença de uma quantidade catalítica de um catalisador metálico, tal como níquel ou paládio em metanol, etanol, tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, hexano, tolueno, água ou um seu solvente misto na corrente de hidrogênio a 0 °C a 50 °C por 1 h a 48 h e então a mistura de reação é tratada da maneira usual para fornecer o composto F4.

Em seguida, a conversão do composto F4 no composto F5 pode ser realizada pelo seguinte método. O composto F4 é reagido com uma quantidade excessiva de anidrido acético a 70 °C a 140 °C por 1 h a 48 h e então a mistura de reação é tratada da maneira usual para fornecer o composto F5.

O composto (I-a) é obtido pela reação de abertura de anel do composto F5, o anidrido ácido, para fornecer o composto (I-a) de acordo com o método padrão. Após M¹ ser mudado para um cátion metálico sob necessidade, o composto F4 é reagido com dois equivalentes ou mais de uma solução aquosa de um hidróxido alcalino, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio e similares a 0 °C a 90 °C por 5 min a 48 h em tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, acetonitrila, dimetilformamida, metanol, etanol, n-propanol, água ou um seu solvente misto e então a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e secada in vacuo para fornecer

o composto (I-a).

Esquema F'

A conversão dos compostos F1 e F2 no composto F5 pode ser realizada pelo método descrito no Esquema F. R^{1'} e R^{2'} têm os mesmos significados que aqueles de R¹ e um ou outro ou ambos de R^{1'} ou R^{2'} representa(m) um diferente substituinte de R¹ ou R².

Em seguida, a conversão do composto F5 no composto F6 pode ser realizada pelo seguinte método. O composto F5 é reagido com um equivalente ou uma quantidade excessiva de trimetilsilil diazometano ou similar em um álcool, tal como metanol, a 0 °C a 20 °C por 5 min a 8 h e a mistura de reação é submetida ao usual pós-tratamento, para fornecer o composto F6.

A conversão do composto F6 no composto F7 pode ser realizada por uma variedade de métodos conhecidos na arte, em que R¹ e R² do composto F6 são mudados para os outros R^{1'} e R^{2'}.

Em seguida, o composto F7 σ (I-a) pode ser realizado pelo seguinte método. Neste caso, após M¹ ser mudado para um metal cátion, o composto F7 é reagido com dois equivalentes ou mais de uma solução aquosa de um hidróxido alcalino, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio e similares em tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, acetonitrila, dimetilformamida, metanol, etanol, n-propanol, água ou um seu solvente misto a 0 °C a 90 °C por 5 min a 48 h e então a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e secada para fornecer o composto (I-a).

Esquema G

A conversão do composto G1 no composto G2 pode ser realizada pelo seguinte método. Isto é, o composto G1, que é facilmente comercialmente disponível em uma fonte comercial ou pode ser facilmente preparado por uma variedade de métodos conhecidos na arte (p. ex., E. S. Ratemi et al., J. Org. Chem. 1996, 61, 6296), é reagido com um equivalente

ou uma quantidade excessiva de succinimida N-halogenada, tal como N-bromossuccinimida ou N-clorossuccinimida e uma quantidade catalítica ou mais de um iniciador de radical, tal como 2,2'-azobisisobutironitrila, peróxido de dibenzoíla e similares em tetracloreto de carbono a 0 °C a 80 °C por 5 min a 48 h e a mistura de reação é submetida ao pós-tratamento usual para fornecer o composto G2.

Em seguida, a conversão do composto G2 no composto G3 pode ser realizada pelo seguinte método. Isto é, o composto G2 é reagido com água, sulfeto de hidrogênio, álcool, tiol ou similar em tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, tolueno, benzeno, triamida hexametilfosfórica, dimetilformamida, diclorometano, dicloroetano, hexano ou um seu solvente misto, na presença de uma amina primária, uma amina secundária, incluindo uma amina cíclica ou uma base a -80 °C a 100 °C por 5 min a 48 h e a mistura de reação é submetida ao pós-tratamento usual para fornecer o composto G3.

Em seguida, a conversão do composto G3 no composto (I-b) pode ser realizada pelo seguinte método. Neste caso, após M^1 ser mudado para um cátion metálico, o composto G3 é reagido com dois equivalentes ou mais de uma solução aquosa de um hidróxido alcalino, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio e similares em tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, acetonitrila, dimetilformamida, metanol, etanol, n-propanol, água ou um seu solvente misto a 0 °C a 90 °C por 5 min a 48 h e a mistura de reação é então concentrada sob pressão reduzida e secada in vacuo para fornecer o composto (I-b).

Esquema H

O composto H1 deste esquema é facilmente comercialmente disponível em fontes comerciais ou pode ser facilmente manufaturado por uma variedade de métodos bem conhecidos na arte (p. ex., A. M. Despande et al., Synthesis 2001, 5, 702). A conversão do composto H1 no composto H2 pode ser realizada pelo seguinte método. Isto é, o composto H1 é reagido com

uma quantidade em excesso de água, na presença de um base em tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, triamida hexametilfosfórica, dimetilformamida ou um seu solvente misto a 0 °C a 100 °C por 5 min a 48 h e a mistura de reação é então submetida a pós-tratamento usual para fornecer o composto H2.

Em seguida, a conversão do composto H2 no composto (I-c) pode ser realizada pelo seguinte método. Neste caso, após M^1 ser mudado para um cátion metálico, o composto H2 é reagido com dois equivalentes ou mais de uma solução aquosa de um hidróxido alcalino, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio e similares em tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, acetonitrila, dimetilformamida, metanol, etanol, n-propanol, água ou um seu solvente misto a 0 °C a 90 °C por 5 min a 48 h e a mistura de reação é então concentrada sob pressão reduzida e secada in vacuo para fornecer o composto (I-c).

Como descrito acima, os compostos (I-a), (I-b) e (I-c), obtidos nos Esquemas A-H, podem ser refinados por cromatografia com resina porosa não-iônica, filtragem gel com Sephadex, cromatografia de fase normal ou fase reversa, cristalização e os outros métodos, se necessário.

Conversão de M^1 da fórmula geral (I)

O composto (I-a), (I-b) ou (I-c) como o sal alcalino, tal como um sal de sódio ou um sal de potássio, é reagido com dois equivalentes ou mais de um sal cloridreto de aminas, tais como amônia, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina ou trietilamina em tetraidrofurano, dioxano, dietil éter, acetonitrila, dimetilformamida, metanol, etanol, n-propanol, água ou um seu solvente misto a 0 °C a 90 °C por 5 min a 48 h e a mistura de reação é então concentrada sob pressão reduzida e secada in vacuo para fornecer o sal de amônio de fórmula geral (I).

O sal de amônio de fórmula geral (I) assim obtido pode também ser refinado por cromatografia com resina porosa não-iônica,

filtragem gel com Sephadex, cromatografia de fase normal ou fase reversa, cristalização e os outros métodos, se necessário.

O composto de fórmula geral (I), em que M^1 é um grupo hidrolisável in vivo, pode também ser obtido pelo seguinte método.

5 O composto descrito acima é obtido reagindo-se os (I-a), (I-b) ou (I-c) acima descritos, na forma de um sal de metal alcalino, tal como um sal de sódio ou um sal de potássio, em que M^1 é um cátion metálico, com um composto de haleto do grupo hidrolisável in vivo M^6-X^2 .

10 M^6 tem o mesmo significado que o grupo hidrolisável in vivo de fórmula geral (I) descrito acima, X^2 representa um grupo eliminável, tal como cloro, bromo, iodo, $-OS_2CF_3$, $-OSO_2CH_3$, $-OSO_2PhCH_3$ e similares. O composto de fórmula geral (I) pode ser obtido reagindo-se (I-a), (I-b) ou (I-c), como a ocasião exija, com dois equivalentes ou mais de um haleto de alquila (M^6-X^2), na presença de uma quantidade catalítica ou uma quantidade
 15 excessiva de uma base a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferivelmente a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 10 min a 24 h, assim obtendo-se o composto de fórmula geral (I), em que M^1 é um grupo hidrolisável in vivo. A base descrita acima inclui bases orgânicas tais como diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, 2,6-lutidina e similares e bases orgânicas, tais como hidróxido de sódio, hidróxido de
 20 potássio, carbonato hidrogenado de sódio, carbonato hidrogenado de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio e similares. O haleto de alquila descrito acima é representado por M^6-X^2 , em que X^2 representa um átomo de halogênio ou um grupo eliminável e inclui preferivelmente iodo, bromo ou cloro. Exemplos incluem, iodeto de metila,
 25 iodeto de etila, iodeto de 1-(cicloexiloxicarbonilóxi)etila, bromometil 1-(isopropiloxicarbonilóxi) etil iodeto do ácido acético, pivalato de iodometila, iodeto de cicloexiloxicarboniloximetila, iodeto de 1-(isobutiloxicarbonilóxi)etila, iodeto de 1-(cicloexiloxicarbonilóxi)-2-metilpropan-1-ila, iodeto de isobutiloxicarboniloximetila, iodeto de

isopropiloxicarboniloximetila, iodeto de isobutiriloximetila, iodeto de (pentan-1-il)oxicarboniloximetila, iodeto de (butan-1-il)oxicarboniloximetila, iodeto de (1-etilpropan-1-il)oxicarboniloximetila, iodeto de isopentiloxicarboniloximetila, iodeto de (propan-1-il)oximetila, iodeto de etoxicarboniloximetila, iodeto de neopentiloxicarboniloximetila, iodeto de metoxicarboniloximetila, iodeto de ciclopentiloxicarboniloximetila, iodeto de t-butoxicarboniloximetila, 3-bromoftalida, iodeto de 1-(metoxicarboniloxi)etila, iodeto de 1-(ciclopentiloxicarbonilóxi)etila, iodeto de (tetraidropiran-4-il) oxicarboniloximetila, iodeto de 1-(neopentiloxicarboniloxi)etila, iodeto de (piperidin-1-il)carboniloximetila, iodeto de alquila, iodeto de 1-(6-butoxicarbonilóxi)etila, iodeto de N,N-di(propan-1-il)aminocarboniloximetila, iodeto de feniloxicarboniloximetila, brometo de 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metila, brometo de (Z)-2-(3-ftalidilideno)etila, cloreto de (cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)carboniloximetila, N,N-di-n-butylcarbamato clorometila, 1-iodoexano, N,n-hexil-N-metilcarbamato de clorometila, N,N-diosobutilcarbamato de clorometila, N,N-diisopropylcarbamato de clorometila, N-cicloexil-N-metilcarbamato de clorometila, N-pentan-1-ilcarbamato de clorometila, N-cicloexil-N-etilcarbamato de clorometila, N-isobutil-N-isopropilcarbamato de clorometila, N-t-butyl-N-etilcarbamato de clorometila, N,N-diisopropilcarbamato de 1-cloroetila, cloreto de 1-[(cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)carbonilóxi]etila, N-etil-N-isoamilcarbamato de clorometila e similares. Em uma solvente inerte simples ou misto (p. ex., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dietilformamida, N,N-dietilacetamida, N-metilpirrolidinona, N,N-dimetilimidazolidinona, dimetilsulfóxido, sulfolano, acetonitrila, acetona, acetato de etila, tetraidrofurano, 1,4-dioxano, dietil éter, anisol, diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio, tolueno, benzeno, triamida hexametilfosfórica, metanol, etanol e similares. É também possível obter-se o composto de fórmula geral (I) introduzindo-se preliminarmente um grupo

hidrolisável in vivo dentro da correspondente porção em M¹ no estágio inicial dos Esquemas A-H e conduzir o tratamento de acordo com cada um dos esquemas.

O composto éster (I), assim obtido, pode ser isolado e refinado por precipitação, filtragem gel com Sephadex, cromatografia de fase normal ou fase reversa e similares.

Novos compostos representdos pelas fórmulas gerais (II), (III), (IV) e (V)

O grupo de compostos representado pela fórmula geral (I) inclui novos compostos. Assim, de acordo com uma outra forma de realização da presente invenção, são fornecidos novos derivativos do ácido maleico 2,3-di-substituídos, especificamente os novos compostos representados pela fórmula geral (II), (III), (IV) e (V).

Composto de fórmula geral (II)

Na fórmula (II), R³ representa um grupo C₂-C₆ alquila, um grupo C₃-C₇ cicloalquila ou um grupo hidroximetila, todos podendo ser substituídos, e R⁴ representa um grupo C₁-C₆ alquila ou um grupo C₃-C₇ cicloalquila, todos podendo ser substituídos. Como aqui usadas, as expressões “grupo C₁-C₆ alquila” ou grupo C₂-C₆ alquila”, representados por R³ ou R⁴, podem ser de cadeia linear ou ramificada e preferivelmente representam um grupo C₁-C₄ alquila ou C₂-C₄ alquila, incluindo, por exemplo, um grupo metila, um grupo etila, um grupo n-propila, um grupo i-propila, um grupo n-butila, um grupo i-butila, um grupo s-butila, um grupo t-butila, um grupo n-pentila, um grupo neopentila, um grupo i-pentila, um grupo t-pentila, um grupo n-hexila, um grupo i-hexila e similares. A expressão representada por grupo C₃-C₇ cicloalquila”, representado por R³ ou R⁴, inclui preferivelmente um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila, um grupo cicloeptila e similares, mais preferivelmente um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila e um grupo cicloeptila.

Todos estes grupos podem ser substituídos como descrito na

fórmula geral (I) e seus exemplos preferidos são também os mesmos que na fórmula geral (I).

M^2 representa um átomo de hidrogênio, um cátion farmaceuticamente aceitável ou um grupo farmaceuticamente aceitável, que
5 pode ser hidrolisado in vivo.

A expressão “cátion farmaceuticamente aceitável”, representada por M^2 tem o mesmo significado que a fórmula geral (I).

Composto de fórmula geral (III)

R^5 representa um grupo etila e R^6 representa um grupo C_1-C_3
10 alquila linear, isto é um grupo metila, um grupo etila e um grupo propila.

M^3 pode ser o mesmo ou diferente e representa um “cátion farmaceuticamente aceitável” e um “grupo farmaceuticamente aceitável que pode ser hidrolisado in vivo”. Em outras palavras, ele representa um sal ou um éster que tem um grupo hidrolisável in vivo.

15 A expressão “cátion farmaceuticamente aceitável”, representado por M^3 , tem o mesmo significado que aquelas de fórmulas gerais (I) e (II).

A expressão “grupo farmaceuticamente aceitável que pode ser hidrolisado in vivo”, representado por M^3 , representa um grupo eliminável,
20 ligado a um ou ambos os grupos carboxila de fórmula geral (III), que representa um grupo metabolizado, hidrolisado e removido in vivo para fornecer um grupo carboxila e tem os mesmos significados que aqueles de fórmula geral (II).

Composto de fórmula geral (IV)

25 As expressões “grupo C_1-C_6 alquila”, representado por R^7 e “grupo C_3-C_7 cicloalquila, representado por R^7 , têm os mesmos significados que aqueles de fórmula geral (I) e (II) e seus exemplos preferidos têm os mesmos significados que aqueles de fórmula geral (I).

A expressão “grupo $-C_1-C_3$ alquilenofenila”, representado por

R^7 ou R^8 , tem os mesmos significados que aqueles de fórmula geral (I) e seus exemplos preferidos também têm os mesmos significados que aqueles de fórmula geral (I).

As expressões “-C₁ alquilenos-anel A”, representado por R^7 ou
 5 “-C₀-alquilenos-anel A”, representado por R^8 , indicam que o alquilenos é ligado com o anel A via metileno ou ligação metileno e o anel A representa um anel heterocíclico mono-cíclico ou bi-cíclico de cinco a dez membros, contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, mais preferivelmente um heterociclo saturado ou insaturado de cinco ou seis membros, contendo um
 10 átomo de nitrogênio ou oxigênio. Exemplos específicos do “heterociclo” incluem tetraidrofurano, furano, pirrolidina, piperidina, pirazolidina, imidazolidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazol, tetrazol, tiadiazol, azetidina, tiazolina, quinuclidina, triazina,
 15 isobenzofurano, indol, indolizina, cromeno, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, purina, pterina e similares. A ligação ou o grupo metileno podem ser ligados com qualquer posição do heterociclo. Entretanto, se R^7 for um grupo C₁-C₆ alquila, R^8 não representa diidrofurano.

Os termos “grupo O-C₁-C₆ alquila”, representado por R^7 ou R^8
 20 e “grupo -S-C₁-C₆ alquila”, representado por R^7 ou R^8 , têm os mesmos significados que aqueles de fórmula geral (I) e seus exemplos preferidos também têm os mesmos significados que aqueles de fórmula geral (I).

Estes grupos podem ser substituídos como descrito acima.

M^4 , que pode ser o mesmo ou diferente, representa um átomo
 25 de hidrogênio, um “cátion farmacologicamente aceitável” ou um “grupo farmacologicamente aceitável, que pode ser hidrolisado in vivo”.

A expressão “cátion farmacologicamente aceitável”, representada por M^4 , tem os mesmos significados que aqueles de fórmulas gerais (I) e (II), e os exemplos preferidos também têm os mesmos significados

que aqueles de fórmula geral (I).

A expressão “grupo farmacologicamente aceitável, que pode ser hidrolisado *in vivo*”, representado por M^4 , representa um grupo eliminável, que é ligado com um ou ambos os grupos carboxila de fórmula geral (IV), que
 5 representa um grupo metabolizado, hidrolisado e removido *in vivo*, para fornecer um grupo carboxila, e tem os mesmos significados que aqueles de fórmula geral (II).

Composto de fórmula geral (V)

As expressões “grupo C_1-C_6 alquila”, representado por R^9 e
 10 “grupo C_3-C_7 cicloalquila”, representado por R^9 , têm os mesmos significados que aqueles de fórmula geral (I) e (II) e exemplos preferidos também têm os mesmos significados que aqueles de fórmula geral (I).

A expressão “grupo $-C_1-C_3$ alquilenofenila”, representado por R^9 ou R^{10} , tem o mesmos significados que aqueles de fórmula geral (I) e
 15 exemplos preferidos também têm os mesmos significados que aqueles de fórmula geral (I).

A expressão “ $-C_0-C_1$ alquilenofenila”, representado por R^9 ou R^{10} , indica que o alquilenofenila é ligado com o anel B via uma ligação ou metileno e o anel B representa piridina, piperidina ou tetrahidropirano. Entretanto, R^9 e
 20 R^{10} não representam piridínio, que é um sal quaternário formado pela ligação no átomo de nitrogênio do anel piridina.

As expressões “grupo $O-C_1-C_6$ alquila” ou “grupo $-S-C_1-C_6$ alquila”, representados por R^9 ou R^{10} , têm os mesmos significados que aqueles de fórmula geral (I) e os exemplos preferidos também têm os mesmos
 25 significados que aqueles de fórmula geral (I).

Estes grupos podem ser substituídos como descrito acima.

O substituinte M^5 , que pode ser o mesmo ou diferente, representa um átomo de hidrogênio, um “cátion farmacologicamente aceitável” ou um “grupo farmacologicamente aceitável”, que pode ser hidrolisado *in*

vivo”.

A expressão “cátion farmacologicamente aceitável”, representada por M^4 , tem os mesmos significados que aqueles de fórmula geral (I) e (II) e os exemplos preferidos também têm os mesmos significados que aqueles de fórmula geral (I).

A expressão “grupo farmacologicamente aceitável, que pode ser hidrolisado in vivo”, representado por M^4 , indica um grupo eliminável, que é ligado com um ou ambos grupos carboxila de fórmula geral (V), que representa um grupo metabolizado, hidrolisado e removido in vivo, para fornecer um grupo carboxila, e tem os mesmos significados que aqueles de fórmula geral (II).

Os compostos de fórmulas gerais (II)-(V) podem ser preparados de acordo com os métodos acima descritos para preparar o composto de fórmula geral (I).

Da mesma forma, os compostos de fórmulas gerais (II)-(V) podem também ser preparados de maneira similar ao composto de fórmula geral (I) por métodos bem conhecidos, ou métodos descritos nos Esquemas A - H ou similares a eles.

Exemplos

A presente invenção é agora explicada por meio dos exemplos abaixo, porém não é limitada a estes exemplos. Além disso, as estruturas dos compostos preparados nos Exemplos são mostradas nas Tabelas 1-1 - 5.

Exemplo 1

Dimetil éster do ácido 2-etil-3-metilmaleico

Em uma suspensão de bromo(dimetilsulfeto)cobre (I) (1,08 g, 5,25 mmol) em tetraidrofurano anidro (24 ml), uma solução de cloreto de etilmagnésio-tetraidrofurano 1,06 M (4,8 ml, 5,1 mmol) foi adicionada em gotas sob vigorosa agitação a - 50 °C. A mistura foi agitada na mesma temperatura por 2 h e ainda agitada a -78 °C por 5 min. Em seguida, a solução

de acetilenodicarboxilato de dimetila (563 mg, 3,96 mmol) em tetraidrofurano (8 ml) foi adicionada em gotas à mistura. Após 40 min, uma solução de 4 ml de triamida hexametilfosfórica em tetraidrofurano (4 ml) foi adicionada em gotas e uma solução de iodeto de metila (1,44 g, 10,1 mmol) em tetraidrofurano (8 ml) foi ainda adicionada em gotas. Após agitar por 20 min, a mistura de reação foi aquecida até temperatura ambiente. Uma solução aquosa de cloreto de amônio saturado (10 ml, ajustado a pH 8 com amônia aquosa), foi adicionada a -20 °C e a temperatura foi novamente elevada à temperatura ambiente. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida e dietil éter e água foram adicionados para separar as fases. A camada aquosa foi extraída três vezes com dietil éter e a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa de cloreto de amônio saturado, água e salmoura. O resíduo obtido concentrando-se a camada orgânica sob pressão reduzida foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 9 : 1) para fornecer 98,2 mg do composto do título como um xarope (rendimento: 14%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,37 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

Exemplo 2:

20 *Dissódio do ácido 2-etil-3-metilmaleico*

Dimetil éster do ácido 2-etil-3-metilmaleico (86,5 mg, 0,465 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (1,0 ml), solução aquosa de hidróxido de sódio 1M (0,93 ml, 0,93 mmol) foi adicionada em temperatura ambiente e a mistura foi agitada a 50 °C por 4 h. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi secado in vacuo para fornecer 93,8 mg (quantitativos) do composto do título como um sólido.

^1H -RMN (D_2O) δ 0,81 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,08 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H); MS (FAB+) m/z 203 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 3:

Dietil éster do ácido 2,3-dietil maleico

Em uma solução de diisopropilamina (654 mg, 6,46 mmol) em tetraidrofurano anidro (5 ml) sob a atmosfera de argônio foi adicionada uma solução de n-butil lítio-hexano 1,58 M (3,9 ml, 6,4 mmol) com agitação sob
 5 esfriamento com gelo e a mistura foi agitada a 0 °C por 10 min e a -90 °C por 5 min. À mistura, foi adicionada em gotas uma solução de 2-bromo-n-butirado de etila (1,00 g, 5,13 mmol) em tetraidrofurano (9,5 ml) a -90 °C e a mistura foi agitada por 30 min. Iodeto de cobre(I) (489 mg, 2,56 mmol) foi
 10 adicionado na mesma temperatura e a mistura foi vigorosamente agitada por mais 5 minutos. A temperatura foi elevada a 0 °C com agitação e uma solução de cloreto de amônio aquosa saturada (30 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi diretamente filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e extraído com duas vezes acetato de etila e a camada orgânica combinada foi lavada seqüencialmente com água
 15 e salmoura e concentrada. O resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 9 : 1) para fornecer 368,4 mg do composto do título como um óleo (rendimento: 63%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 6H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 2,37 (q, J = 7,5 Hz, 4H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 4H); MS (ESI+) m/z
 20 229 [(M+H)⁺].

Exemplo 4:

Dietil Éster do Ácido 2,3-dietilmaleico

Em uma solução de dietil éster do ácido 2,3-dietilmaleico (368 mg, 1,61 mmol) em 1,4-dioxano (3,2 ml) foi adicionada uma solução aquosa
 25 de hidróxido de sódio 1M (3,2 ml, 3,2 mmol) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada a 50 °C por 15 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi secado in vacuo para fornecer 346 mg do composto do título como um sólido incolor (quantitativo).

¹H-RMN (D₂O) δ 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 6H), 2,11 (q, J = 7,5 Hz,

4H); MS (FAB+) m/z 217 [(M+H)⁺].

Exemplo 5:

dipotássio do ácido 2,3-dietilmaleico

5 Dietil éster do ácido 2,3-dietilmaleico foi reagido com solução de hidróxido de potássio aquoso da mesma maneira que no Exemplo 4, para fornecer o composto do título como um sólido (quantitativo). MS (FAB+) m/z 249 [(M+H)⁺].

Exemplo 6

Dietil éster do ácido 2,3-di-n-propilmaleico

10 O composto do título foi obtido como um óleo (rendimento: 85%) de 2-bromo-n-valerato de etila, da mesma maneira que no Exemplo 3. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,95 ((t, J = 7,5 Hz, 6H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,47 (m, 4H), 2,33 (m, 4H), 4,20 (q, J = 7,2 Hz, 4H).

Exemplo 7:

15 *Dissódio do ácido 2,3-di-n-propilmaleico*

O composto do título foi obtido como um sólido (quantitativo) de dietil éster do ácido 2,3-di-n-propilmaleico, da mesma maneira que no Exemplo 2.

20 ¹H-RMN (D₂O) δ 0,74 ((t, J = 7,5 Hz, 6H), 1,20 (tq, J = 7,5, 7,8 Hz, 4H) 2,07 (t, J = 7,8 Hz, 4H); MS (FAB+) m/z 245 [(M+H)⁺].

Exemplo 8:

Dimetil éster do ácido 2-benzil-3-metilmaleico

25 Acetilenodicarboxilato de dimetila foi reagido com cloreto de benzilmagnésio e iodeto de metila, da mesma maneira que no Exemplo 1, para fornecer o composto do título como um óleo (rendimento: 24%).,

¹H-RMN (CDCl₃) δ 2,05 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 7,15 - 7,32 (m, 5H).

Exemplo 9:

Dissódio do ácido 2-benzil-3-metilmaleico

O composto do título foi obtido como um sólido (quantitativo) de dimetil éter do ácido 2-benzil-3-metilmaleico, da mesma maneira que no Exemplo 2.

5 ^1H -RMN (D_2O) δ 1,75 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 7,09 - 7,23 (m, 5H); MS (FAB+) m/z 265 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 10 (Exemplo de Síntese):

Anidrido 2-benzil-2-etilmaleico

a) Em um tetraidrofurano anidro (5 ml) foi adicionada
 10 diisopropilamina (759 mg, 7,5 mmol) sob corrente de nitrogênio e a solução foi esfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A esta solução foi adicionado uma solução de n-butil lítio-hexano 1,58 M (4,3 ml, 6,8 mmol) e a mistura foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 5 min e a $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 15 min. Uma solução de lítio diispropilamida tetraidrofurano, assim obtida acima, foi esfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. À solução, uma
 15 solução de etil éster do ácido 3-fenilpropionico (891 mg, 5,0 mmol) em tetraidrofurano anidro (10 ml) foi adicionada em gotas durante 1 h e a mistura de reação foi ainda agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 h. A solução fria do enolato assim preparada acima foi adicionada em gotas, via uma cânula, em uma solução de 2-cetobutirato de etila (781 mg, 6,0 mmol) em tetraidrofurano anidro (5 ml)
 20 tendo sido esfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Após agitar a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 2 h, a mistura de reação foi extinta com uma solução de ácido cítrico 10% aquosa e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico 1 M, uma solução de carbonato hidrogenado de sódio aquosa saturada e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada. O resíduo obtido por
 25 concentração do filtrado sob pressão reduzida foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 9 : 1) para fornecer 1,12 g de dietil éster do ácido 3-benzil-2-etil-2-hidroxissuccínico como um óleo, na forma de uma mistura diastereomérica (rendimento: 73%).

b) O dietil éster do ácido 3-benzil-2-etil-2-hidroxissuccínico

assim obtido foi dissolvido em 1,4-dioxano (5 ml), adicionado com água (5 ml) e solução aquosa de hidróxido de sódio 5M (15 ml) e agitado a 100 °C por 15 h. A mistura de reação foi esfriada à temperatura ambiente, ajustada a pH 1 com ácido clorídrico 1M e extraída com acetato de etila. A camada orgânica tendo sido lavada com ácido clorídrico 1M e salmoura foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e então filtrada. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer 1,0 g (quantitativo) de ácido 3-benzil-2-etil-2-hidroxissuccínico como um sólido.

c) O ácido 3-benzil-2-etil-2-hidroxissuccínico obtido foi dissolvido em anidrido acético (35 ml) e agitado a 110 °C por 15 h. O resíduo obtido por evaporação do anidrido acético da mistura de reação sob pressão reduzida foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - tolueno - acetato de etila 8 : 3 : 1) para fornecer 619mg do composto do título como um óleo (rendimento: 79%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,13 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 2,49 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 7,18 - 7,49 (m, 5H); MS (EI) m/z 216 (M⁺).

Exemplo 11:

Dissódio do ácido 2-benzil-3-etilmaleico

Em uma solução de anidrido 2-benzil-3-etilmaleico (619 mg, 2,86 mmol) em 1,4-dioxano (3,0 ml) foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio aquosa (5,73 ml, 5,73 mmol) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 10 min. A relação molar foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi secado in vacuo para fornecer 800 mg (quantitativos) do composto do título como um sólido incolor.

¹H-RMN (D₂O) δ 0,65 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,20 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 7,08 - 7,31 (m, 5H); MS (FAB⁺) m/z 279 [(M+H)⁺].

Exemplo 12 (Exemplo de Síntese):

3-(4-t-butildimetilsililóxfenil)propionato de etila

Em uma solução de 3-(4-hidroxifenil)propionato de etila (940

mg, 4,84 mmol) em dimetilformamida anidra (9,4 ml) foram adicionados cloreto de 6-butildimetilsilila (1,0 g, 6,6 mmol) e imidazol (490 mg, 1,5 mmol) em temperatura ambiente e a mistura foi deixada repousar na mesma temperatura por 14 h. A mistura de reação foi diretamente concentrada e submetida a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 25 : 1 --> 20 : 1) para fornecer 1,49 g (quantitativos) do composto do título como um sólido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,18 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,57 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,57 (m, 2H), 6,87 (m, 2H).

Exemplo 13 (Exemplo de Síntese):

Anidrido 2-(4-acetoxibenzil)-3-etilmaleico

a) Sob uma atmosfera de argônio, em uma solução de diisopropilamina (572 mg, 5,65 mmol) em tetraidrofurano anidro (7 ml) foi adicionada uma solução de n-butil lítio-hexano 1,54 M (3,5 ml, 5,4 mmol) com agitação sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada a 0 °C por 10 min e então a -78 °C por 5 min. À mistura foi adicionada, em gotas, uma solução de 3-(4-t-butildimetilsililoxifenil)propionato de etila (1,47 g, 4,78 mmol) em tetraidrofurano anidro (7 ml), na mesma temperatura durante 6 min, e a mistura de reação foi ainda agitada por 20 min. A solução fria do enolato assim preparado acima foi adicionada em gotas, via uma cânula, dentro de uma solução de 2-cetobutirato de etila (528 mg, 3,98 mmol) em tetraidrofurano anidro (5 ml) tendo sido esfriado a -78 °C. Após agitar a -78 °C por 1 h, a mistura de reação foi extinta e ajustada a pH 4 com ácido acético e a temperatura foi elevada à temperatura ambiente. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com acetato de etila e água, para separar as fases. A camada orgânica, tendo sido lavada com salmoura, foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila

10 : 1 --> 5 : 1) para fornecer 3-(4-t-butildimetilsililoxibenzil)-2-etil-2-hidroxisuccinato de dietila como um óleo, em quantidades de 433 mg (diastereômero polar inferior, rendimento: 25%) e 290 mg (diastereômero polar superior, rendimento: 17%), respectivamente.

5 b) Em uma solução de 3-(4-t-butildimetilsililoxibenzil)-2-etil-2- hidroxisuccinato de dietila 425 mg (0,968 mmol) em 1,4-dioxano (3,9 ml) foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de lítio 1 M (3,9 ml, 3,9 mmol) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada a 60 °C por 22 h. A mistura de reação foi ajustada a pH 1 com ácido clorídrico 1M com agitação
10 sob esfriamento com gelo. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi dissolvido em acetato de etila e lavado com água e salmoura. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e secada in vacuo para fornecer 343 mg (bruto) de ácido 3-(4-t-butildimetilsililóxibenzil)-2-etil-2-hidroxisuccínico como um sólido.

15 c) No ácido 3-(4-t-butildimetilsililoxibenzil)-2-etil-2-hidroxisuccínico bruto, assim obtido, foi adicionado anidrido acético (5 ml) e a mistura foi agitada a 115 °C por 3 h. O anidrido acético foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de
20 coluna de gel de sílica (tolueno - acetato de etila 19 : 1 --> 16 : 1) para fornecer o composto do título como um óleo, em uma quantidade de 210 mg (rendimento em 2 etapas: 79 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,51 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,50 (m, 2H).

Exemplo 14:

25 *Dissódio do ácido 3-etil-2-(4-hidroxibenzil)maleico*

Da mesma maneira que no Exemplo 111, o composto do título foi obtido de anidrido 2-(4-acetoxibenzil)-3-etilmaleico como um sólido (quantitativo).

$^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ 0,83 (t, $J = - 7,6$ Hz, 3H), 2,18 (q, $J = 7,6$

Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 6,66 (m, 2H), 6,99 (m, 2H); MS (FAB+) m/z 295 [(M+H)⁺].

Exemplo 15 (Exemplo de Síntese):

Anidrido 2,3-dibenzilmaleico

5 a) Em uma solução de ácido (2S,3S)-1,3-dibenzilssuccínico (252 mg, 0,845 mmol) em tetraidrofurano anidro (2,5 ml) foram adicionados N-metilmorfolina (90 mg, 0,89 mmol) e cloroformiato de etila (97 mg, 0,89 mmol) com agitação sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 20 min. A mistura de reação foi diretamente
10 concentrada à secura sob pressão reduzida para fornecer 350 mg de anidrido (2S,3S)-2,3-dibenzilssuccínico (bruto) como um sólido.

b) Em uma suspensão de anidrido (2S,3S)-2,3-dibenzilssuccínico assim obtida em tolueno anidro (3,5 ml) foram adicionados trietilamina (361 mg, 2,54 mmol) e ácido
15 trimetilsililtrifluorometanossulfônico (565 mg, 2,54 mmol) com agitação sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada a 90 °C por 2 h. À mistura de reação com agitação sob esfriamento com gelo foi adicionada em gotas uma solução de brometo de tetrabutilamônio (2,7 mg, 0,00845 mmol) em diclorometano (3 ml) e bromo (140 mg, 0,876 mmol) e a mistura de reação foi
20 agitada na mesma temperatura por 30 min. A mistura de reação foi diretamente concentrada sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 8 : 1) para fornecer 59 mg do composto do título como um sólido (rendimento em 2 etapas: 25%).

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 3,80 (s, 4H)m, 7,14 (m, 4H), 7,28 (m, 6H).

Exemplo 16:

Dissódio do ácido 1,3-dibenzilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título

foi obtido de anidrido 2,3-dibenzilmaleico como um sólido (quantitativo).

$^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ 3,59 (s, 4H), 7,10 - 7,21 (m, 10H); MS (FAB+) m/z 341 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 17 (Exemplo de Síntese):

5 *anidrido 2-benzil-3-fenetilmaleico*

a) Diisopropilamina (1,44 g, 14,3 mmol) foi dissolvida em tetraidrofurano anidro (20 ml) sob atmosfera de argônio e uma solução de n-butil lítio-hexano 1,54 M (8,8 ml, 13,6 mmol) foi adicionada com agitação sob esfriamento com gelo. A mistura foi agitada a 0 °C por 10 min e então a -78 °C por 5 min. Na mistura, foi adicionada uma solução de 3-fenilpropionato de etila (2,14 g, 12,0 mmol) em tetraidrofurano anidro (2 ml) na mesma temperaturas durante 6 min e a mistura de reação foi ainda agitada por 20 min . A solução fria do enolato assim preparado acima foi adicionado em gotas, via uma cânula, dentro de uma solução de 2-oxo-4-fenilbutirato de etila (2,05 g, 10 mmol) em tetraidrofurano anidro (10 ml), tendo sido esfriado a -78 °C. Após agitar a -78 °C por 1 h, a mistura de reação foi ajustada a pH 4 com ácido acético e a temperatura foi elevada à temperatura ambiente. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com acetato de etila e água para separar as fases. A camada orgânica tendo sido lavada com salmoura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 10 : 1) para fornecer 3-benzil-2-fenetil-2-hidroxissuccinato de dietila como um óleo, em quantidades de 806 mg (diastereômero polar inferior, rendimento 21%) e 412 mg (diastereômero polar superior, rendimento: 13%), respectivamente.

b) Em um 3-benzil-2-hidróxi-2-fenetilssuccinato de dietila (806 mg, 2,1 mmol) em 1,4-dioxano (8,0 ml) foi adicionado solução de hidróxido de lítio aquosa (8,4 ml, 8,4 mmol) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada a 60 °C por 48 h. A mistura de reação foi extinta e ajustada

a pH 1 com ácido clorídrico 1M com agitação sob esfriamento com gelo. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi dissolvido em acetato de etila e lavado com água e salmoura. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e secada in vacuo para fornecer
5 651 mg (bruto) de ácido 3-benzil-2-hidróxi-2-fenetilsuccínico.

c) No ácido 3-benzil-2-hidróxi-2-fenetilsuccínico bruto obtido foi adicionado anidrido acético (2,5 ml) e a mistura foi agitada a 115 °C por 3 h. O anidrido acético foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano -
10 acetato de etila 10 : 1) para fornecer 180 mg do composto do título como um sólido (rendimento em 2 etapas: 81%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 2,73 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 7,09 (m, 4H), 7,22 - 7,32 (m, 6H).

Exemplo 18:

15 *Dissódio do ácido 2-benzil-3-fenetilmaleico*

Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título foi obtido de anidrido 2-benzil-3-fenetilmaleico como um sólido (quantitativo).

$^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ 2,44 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 3,44 (s, 2H),
20 7,07 - 7,23 (m, 10H); MS (FAB+) m/z 355 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 19:

Dietil éster do ácido 2,3-difenetilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 3, o composto do título foi obtido de 2-bromo-4-fenilbutirato de etila como um sólido (rendimento:
25 70%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 2,51 - 2,67 (m, 8H), 4,22 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,14 - 7,30 (m, 10H).

Exemplo 20

Dissódio de ácido 2,3-difenetilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 2, o composto do título foi obtido de dietil éster do ácido 2,3-difenetilmaleico como um sólido (quantitativo).

5 ^1H -RMN (D_2O) δ 1,30 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 7,08 - 7,23 (m, 10H); MS (FAB+) m/z 369 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 21 (Exemplo de Síntese):

Anidrido 2-isopropil-3-maleico

a) Em tetraidrofurano anidro (5 ml) foi adicionada
 10 diisopropilamina (759 mg, 7,5 mmol) sob átomo de nitrogênio e a mistura foi
 esfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Na solução foi adicionada uma solução de n-butil lítio-
 hexano 1,58 M (4,3 ml, 6,8 mmol) e a mistura foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 5 min e
 então a $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 15 min. A solução de tetraidrofurano de lítio
 diisopropilamida foi esfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e uma solução de propionato de benzila
 15 (821 mg, 5,0 mmol) em tetraidrofurano anidro (10 ml) foi adicionada em
 gotas durante 1 h e a mistura de reação foi ainda agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 h. O
 enolato assim preparado foi adicionado via uma cânula a uma solução de 3-
 metil-2-cetobutirato de benzila (1,24 g, 6,0 mmol) em tetraidrofurano anidro
 (5 ml) tendo sido esfriado a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Após agitar a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 2 h, a mistura de
 20 reação foi diluída com uma solução de ácido cítrico 10% aquosa e extraída
 com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico 1M,
 carbonato hidrogenado de sódio aquoso saturado e salmoura, secada sobre
 sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi evaporado sob pressão
 reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de
 25 gel de sílica (hexano - acetato de etila 9 : 1) para fornecer 1,22 de 2-isopropil-
 2-hidróxi-3-metilsuccinato de dibenzila como um óleo (rendimento: 66%) na
 forma de uma mistura diastereomérica.

b) O 2-isopropil-2-hidróxi-3-metilsuccinato de dibenzila assim
 obtido foi dissolvido em tetraidrofurano dissolvido (25 ml) e a solução foi

agitada na presença de 10% paládio/carbono (120 mg) sob corrente de hidrogênio em temperatura ambiente por 15 h. O catalisador foi removido por filtragem e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 748 mg de ácido 2-hidróxi-2-isopropil-3-metilsuccínico como um óleo (quantitativo).

c) O ácido 2-hidróxi-2-isopropil-3-metilsuccínico assim obtido foi dissolvido em anidrido acético (30 ml) e agitado a 110 °C por 15 h. O anidrido acético foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 19 : 1) para fornecer 203 mg do composto do título como um óleo (rendimento: 40%)

^1H (CDCl_3) δ 1,30 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,92 - 3,03 (m, 1H); MS (EI) m/z 154 (M^+).

Exemplo 22:

Dissódio do ácido 2-isopropil-3-metilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título foi obtido de anidrido 2-isopropil-3-metilmaleico como um sólido (quantitativo).

^1H -RMN (D_2O) δ 0,91 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,63 (s, 3H), 2,55 - 2,65 (m, 1H); MS (FAB+) m/z 217 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

Exemplo 23 (Exemplo de Síntese):

Anidrido 3-etil-2-isopropilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 10, o composto do título foi obtido de butirato de etila e 3-metil-2-cetobutirato de etila como um óleo (rendimento: 50%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,54 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,93 - 3,04 (m, 1H); MS (EI) m/z 169 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

Exemplo 24:

Dissódio do ácido 3-etil-2-isopropilmaleico

Da mesma maneira que o Exemplo 11, o composto do título foi obtido de anidrido 3-etil-isopropilmaleico como um sólido (quantitativo).

¹H-RMN (D₂O) δ 0,87 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 2,05 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,57 - 2,68 (m, 1H); MS (FAB+) m/z 231 [(M+H)⁺].

Exemplo 25 (Exemplo de Síntese):*Anidrido 2,39-diisopropilmaleico*

Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título foi obtido de anidrido 2,3-diisopropilmaleico como um sólido (quantitativo).

¹H-RMN (D₂O) δ 0,68 (d, J = 6,8 Hz, 12H), 2,32 - 2,42 (m, 2H); MS (FAB+) m/z 245 [(M+H)⁺].

Exemplo 27 (Exemplo de Síntese):*Anidrido 3-benzil-3-isopropilmaleico*

Da mesma maneira que no Exemplo 10, o composto do título foi obtido de fenilpropionato de etila e 3-metil-2-cetobutirato de etila como um óleo (rendimento: 27%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 3,00 - 3,10 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 7,20 - 7,35 (m, 5H); MS (EI) m/z 231 [(M+H)⁺].

Exemplo 28:*Dissódio do ácido 3-benzil-2-isopropilmaleico*

Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título foi obtido de anidrido 3-benzil-2-isopropilmaleico como um sólido (quantitativo).

¹H-RMN (D₂O) δ 0,91 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,65 - 2,76 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 7,06 - 7,23 (m, 5H); MS (FAB+) m/z 293 [(M+H)⁺].

Exemplo 29 (Exemplo de Síntese):*Anidrido 2-isopropil-3-(2-metilfenil)metilmaleico*

Da mesma maneira que no Exemplo 21, o composto do título

foi obtido de 3-(2-metil)fenilpropionato de benzila e 3-metil-2-cetobutirato de benzila como um óleo (rendimento: 60%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,22 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,83 - 2,94 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 7,00 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,12 - 7,20 (m, 3H); MS (EI) m/z 244 (M^+).

Exemplo 30:

Dissódio de ácido 2-isopropil-3-(2-metilfenil)metilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título foi obtido de anidrido 2-isopropil-3-(2-metilfenil)metilmaleico como um sólido (quantitativo).

^1H -RMN (D_2O) δ 0,89 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,54-2,65 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 7,00-7,15 (m, 4H); MS (FAB+) m/z 307 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 31 (Exemplo de Síntese):

Anidrido 2-ciclopentil-3-etilmaleico

Da mesma maneira que o Exemplo 21, o composto do título foi obtido de ciclopentilacetato de benzila e 2-cetobutirato de benzila como um óleo (rendimento: 63%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,65 - 1,95 (m, 8H), 2,49 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,92-3,03 (m, 1H); MS (EI) m/z 195 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 32:

Dissódio do ácido 2-ciclopentil-3-etilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título foi obtido de anidrido 2-ciclopentil-3-etilmaleico como um sólido (quantitativo).

^1H -RMN (D_2O) δ 0,80 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,24 - 1,68 (m, 8H), 2,10 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,57 - 2,67 (m, 1H); MS (FAB+) m/z 257 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 33 (Exemplo de Síntese):

Anidrido 2-ciclopentil-3-isopropilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 21, o composto do título foi obtido de ciclopentilacetato de benzila e 3-metil-2-cetobutirato de benzila como um óleo (rendimento: 79%).

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,30 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,65 - 1,95 (m, 8H), 2,96 - 3,08 (m, 2H); MS (EI) m/z 208 (M^+).

Exemplo 34:

Dissódio do ácido 2-ciclopentil-3-isopropilmaleico

10 Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título foi obtido de anidrido 2-ciclopentil-3-isopropilmaleico como um sólido (quantitativo).

^1H -RMN (D_2O) δ 0,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,26 - 1,70 (m, 8H), 2,56 - 2,68 (m, 2H); MS (FAB+) m/z 271 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

Exemplo 35 (Exemplo de Síntese):

15 *2-ceto-2-ciclopentilacetato de benzila*

a) Uma solução de bistrimetilsililamido-tolueno de potássio (67,2 ml, 33,6 mmol) foi adicionada a tetraidrofurano anidro (30 ml) e a mistura foi esfriada a -78°C sob corrente de nitrogênio. A esta mistura foi adicionada em gotas uma solução de ciclopentilacetato de benzila (6,11 g, 28 mmol) em tetraidrofurano anidro (30 ml) durante 1 h. Após a mistura foi agitada a -78°C por 30 min, uma solução de reagente de oxaridina de Davis (8,78 g, 33,6 mmol) em tetraidrofurano anidro (30 ml) foi adicionada em gotas durante 1 hora. A mistura de reação, que tinha sido agitada a -78°C por 1 hora, foi diluída com uma solução de cloreto de amônio aquosa saturada e
20
25 extraída com dietil éter. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente orgânico do filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 9 : 1) para fornecer 6,157 g de 2-ciclopentil-2-hidroxiacetato de benzila (rendimento:

94%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,36 - 1,74 ((m, 8H), 2,19 - 2,3 (m, 1H), 2,70 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 4,9, 6,5$ Hz, 1H), 5,19 ((d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 7,30 - 7,45 (m, 5H).

5 b) Em uma solução de 2-ciclopentil-2-hidroxiacetato de benzila (1,76 g, 7,5 mmol) em diclorometano (30 ml) foi adicionado reagente Dess-Martin (5 g, 11,8 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 h. A mistura de reação foi diluída com 10% de tiosulfato de sódio e extraída com dietil éter. A camada orgânica foi lavada com água,
10 carbonato hidrogenado de sódio aquoso saturado e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente orgânico do filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 9 : 1) para fornecer 1,383 g do composto do título como um óleo (rendimento: 79%).

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,58 - 1,92 (m, 8H), 3,44-3,53 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 7,34-7,42 (m, 5H); MS (EI) m/z 232 (M^+).

Exemplo 36 (Exemplo de Síntese):

Anidrido 3-benzil-2-ciclopentilmaleico

20 Da mesma maneira que no Exemplo 21, o composto do título foi obtido de 3-fenilpropionato de benzila e 2-ciclopentil-2-cetoacetato de benzila como um óleo (rendimento: 42%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,60 - 1,95 (m, 8H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 7,18-7,34 (m, 5H); MS (EI) m/z 256 (M^+).

Exemplo 27:

25 *Dissódio de ácido 3-benzil-2-ciclopentilmaleico*

Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título foi obtido de anidrido 3-benzil-2-ciclopentilmaleico como um sólido (quantitativo).

^1H -RMN (D_2O) δ 1,28-1,66 (m, 8H), 2,64-2,74 (m, 1H), 3,54

(s, 2H), 7,06-7,22 (m, 5H); MS (FAB+) m/z 319 [(M+H)⁺].

Exemplo 38 (Exemplo de Síntese):

Anidrido 2,3-diciclopentilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 21, o composto do título
5 foi obtido de ciclopentilacetato de benzila e 2-ciclopentil-2-cetoacetato de benzila como um sólido (rendimento: 60%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,60 - 1,90 (m, 16H), 2,97 - 3,07 (m, 2H);
MS (EI) m/z 234 (M⁺).

Exemplo 39:

10 *Dissódio do ácido 2,3-Diciclopentilmaleico*

Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título
foi obtido de anidrido 2,3-diciclopentilmaleico como um sólido (quantitativo).

¹H-RMN (D₂O) δ 1,26-1,68 (m, 16H), 2,57-2,67 (m, 2H); MS
(FAB+) m/z 297 [(M+H)⁺].

15 Exemplo 40 (Exemplo de Síntese):

Anidrido 2-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-3-isopropilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 21, o composto do título
foi obtido de 2-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)acetato de benzila e 3-metil-2-
cetobutirato de benzila como um óleo (rendimento: 62%).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,30 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 2,98-3,08 (m,
1H), 3,14 (dd, J = 8,6, 15,1 Hz, 2H), 3,33 (dd, J = 10,0, 15,1 Hz, 2H), 3,65-
3,75 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 4H); MS (EI) m/z 256 (M⁺).

Exemplo 41:

Dissódio do ácido 2-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-3-isopropilmaleico

25 Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título
foi obtido de anidrido 2-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)-3-isopropilmaleico como
um sólido (quantitativo).

¹H-RMN (D₂O) δ 0,95 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 2,62 - 2,73 (m,
1H), 2,84-2,96 (m, 4H), 3,26-3,37 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,12-7,16 (m,

2H); MS (FAB+) m/z 319 [(M+H)⁺].

Exemplo 42 (Exemplo de Síntese):

Anidrido 2-cicloexil-3-isopropilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 21, o composto do título
5 foi obtido de cicloexilacetato de benzila e 3-metil-2-cetobutirato de benzila como um óleo (rendimento: 57%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,60 - 1,90 (m, 10H), 2,62-2,72 (m, 1H), 3,00-3,12 (m, 1H); MS (EI) m/z 222 (M⁺).

Exemplo 43:

10 *Dissódio do ácido 2-cicloexil-3-isopropilmaleico*

Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título
foi obtido de anidrido 2-cicloexil-3-isopropilmaleico como um sólido
(quantitativo).

¹H-RMN (D₂O) δ 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,96-1,28 (m, 5H),
15 1,47-1,59 (m, 5H), 2,15-2,26 (m, 1H), 2,56-2,64 (m, 1H); MS (FAB+) m/z 285 [(M+H)⁺].

Exemplo 44 (Exemplo de Síntese):

Trans-4-benziloxicarbonilmetil-1-t-butildimetilsililoxiciclohexano e cis-4-benziloxicarbonilmetil-1-t-butildimetilsililoxicicloexano

20 a) Em uma solução de 1,4-cicloexanodionomonoetilenoacetal (5,02 g, 32,1 mmol) em tolueno (150 ml) foram adicionados (trifenilfosfolanilideno)acetato de benzila (23,7 g, 57,8 mmol) e ácido benzóico (832,5 mg, 6,82 mmol) em temperatura ambiente e a mistura foi vigorosamente agitada a 95 °C por 2 dias. A mistura de reação foi diretamente
25 concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi diluído com hexano (300 ml) e dietil éter (150 ml) e vigorosamente agitado por 10 min. A mistura de reação foi filtrada e o resíduo obtido concentrando-se o filtrado sob pressão reduzida foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 6 : 1 --> 4 : 1) para fornecer 8,53 g de 4-

benziloxycarbonilmetilidenocicloexano-etileno acetal como um óleo (rendimento: 92%).

b) Em uma solução de 4-benziloxycarbonilmetilidenocicloexano-etileno acetal (8,19 g, 28,4 mmol) em metanol foram adicionados sulfeto de difenila (52 mg, 0,28 mmol) e 10% de paládio/carbono (1,74 g) e a mistura foi vigorosamente agitada sob atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente por 40 h. A mistura de reação foi filtrada e o resíduo obtido concentrando-se o filtrado sob pressão reduzida foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 3:1) para fornecer 7,62 g de 4-benziloxycarbonilmetilcicloexanona etileno acetal como um óleo (rendimento: 92%).

c) Em uma solução de 4-benziloxycarbonilmetilcicloexanona etileno acetal (7,62 g, 26,2 mmol) em acetona (235 ml)-água (10 ml) foi adicionado monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (221 mg, 1,16 mmol) e a mistura foi agitada a 55 °C por 10 h. A mistura de reação foi ajustada a pH 5 com carbonato hidrogenado de sódio com agitação sob esfriamento com gelo e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido por destilação azeotrópica com a adição de tolueno foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 4 : 1) para fornecer 5,57 g de 2-(4-oxocicloexil)acetato de benzila como um óleo (rendimento: 86%).

d) Em uma solução de 2-(4-oxocicloexil)acetato de benzila (2,64 g, 10,7 mmol) em metanol (50 ml) foi adicionado boridreto de sódio (393 mg, 10,4 mmol) com agitação sob esfriamento com gelo. Após agitar nesta mesma temperatura por 2 h, a mistura de reação foi ajustada a pH 4 com ácido acético (1 ml). A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi diluído com acetato de etila e água para separar as camadas. A camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila e a camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano -

acetato de etila 3 : 1 $\rightarrow$ 2 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1) para fornecer 2,20 g de trans-4-benziloxicarbonilmetil-1-hidroxícicloexano (rendimento: 82%) e 540 mg de cis-4-benziloxicarbonilmetil-1-hidroxícicloexano (rendimento: 20%) como um óleo.

- 5 e) Em uma solução de trans-4-benziloxicarbonilmetil-1-hidroxícicloexano (2,20 g, 8,86 mmol) em dimetilformamida (31 ml) foram adicionados imidazol (953 mg, 14,0 mmol) e cloreto de t-butildimetilsilila (1,60 g, 10,6 mmol) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada a 60 °C por 3 h. A mistura de reação foi diluída com água (70 ml) e hexano (200 ml)
10 com agitação sob esfriamento com gelo para separar as fases. A camada aquosa foi extraída novamente com hexano e a camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 50 : 1) para fornecer 2,96 g de trans-4-benziloxicarbonilmetil-1-t-butildimetilsililoxiciclohexano como um óleo (rendimento: 92%)
15

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,04 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,01 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,57-1,84 (m, 5H), 2,23 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,50 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 7,30-7,38 (m, 5H).

- f) Da mesma maneira que na etapa e), cis-4-benziloxicarbonilmetil-1-t-butildimetilsililoxicicloexano como um óleo (rendimento: 89%) de cis-4-benziloxicarbonilmetil-1-hidroxícicloexano.
20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,02 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 1,44-1,49 (m, 6H), 1,52-1,62 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 2,28 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,92 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 7,30-7,38 (m, 5H).

25 Exemplo 45 (Exemplo de Síntese):

Anidrido 2-(trans-4-hidroxícicloexil)-3-isopropilmaleico

a) Em uma solução de diisopropilamina (418 mg, 4,15 mmol) em tetraidrofurano anidro (6 ml) sob a atmosfera de argônio foi adicionada uma solução de n-butil lítio-hexano 1,58 M (2,5 ml, 5,4 mmol) com agitação

sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada a 0 °C por 10 min e então a -78 °C por 5 min. Uma solução de trans-4-benziloxicarbonilmetil-1-t-butildimetilsililoxicicloexano (1,36 g, 3,76 mmol) em tetraidrofurano anidro (7 ml) foi adicionada em gotas, na mesma temperatura, durante 7 min e a
5 mistura de reação foi ainda agitada por 15 min. A solução de enolato fria assim preparada foi adicionada em gotas via cânula a uma solução de 3-metil-2-cetobutirato de benzila (776 mg, 3,76 mmol) em tetraidrofurano anidro (4 ml) tendo sido esfriado a -78 °C. Após agitação a -78 °C por 1 h, a mistura de reação foi ajustada a pH 4 com ácido acético e a temperatura foi elevada à
10 temperatura ambiente. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com acetato de etila e água para separar as fases para extração. A camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila e a camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica
15 (hexano - acetato de etila 20 : 1) para fornecer 3-(trans-4-t-butildimetilsililoxicicloexil)-2-hidróxi-2-isopropilsuccinato de dibenzila como um óleo em quantidades de 629 mg (diastereômero polar inferior, rendimento: 29%) e 801 mg (diastereômero polar superior, rendimento: 37%), respectivamente.

20 b) Em uma solução de 3-(trans-4-t-butildimetilsililoxicicloexil)-2-hidróxi-2-isopropilsuccinato (801 mg, 1,41 mmol) em etanol (13 ml) foi adicionado 10% de paládio/carbono (251 mg, produto contendo 50% de água) e a mistura foi agitada sob corrente de hidrogênio em temperatura ambiente por 20 h. O catalisador foi removido por
25 filtração e o filtrado foi concentrado à secua sob pressão reduzida para fornecer 514 mg de ácido 3-(trans-4-t-butildimetilsililóxi)-2-hidróxi-2-isopropilsuccínico como um óleo (rendimento: 94%).

c) Ácido 3-(trans-4-t-butildimetilsililoxicicloexil)-2-hidróxi-2-isopropilsuccínico (510 mg, 1,31 mmol) foi dissolvido em anidrido acético

(5,5 ml) e a solução foi agitada a 120 °C por 18 h. O anidrido acético foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 50 : 1) para fornecer 293 mg de anidrido 2-(trans-4-t-butildimetilsililoxicicloexil)-3-isopropilmaleico como um óleo (rendimento: 63%).

d) Em uma solução de anidrido 2-(trans-4-t-butildimetilsililoxicicloexil)-3-isopropilmaleico (263 mg, 0,745 mmol) em etanol (7 ml) foi adicionado concentrado ácido clorídrico (83 mg, 0,84 mmol) e a mistura foi deixada repousar a 50 °C por 30 min. A mistura de reação foi diretamente concentrada e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 1 : 1) para fornecer 179 mg (quantitativo) do composto do título como um sólido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,38 (m, 2H), 1,55 (br.s, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,71 (m, 1H).

Exemplo 46:

Dissódio do ácido 2-(trans-4-hidroxícicloexil)-3-isopropilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título foi obtido de anidrido 2-(trans-4-hidroxícicloexil)-3-isopropilmaleico como um sólido (quantitativo).

¹H-RMN (D₂O) δ 0,93 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 1,18 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,60 (septeto, J = 7,1 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H); MS (FAB+) m/z 301 [(M+H)⁺].

Exemplo 47 (Exemplo de Síntese):

Anidrido de 2-(cis-4-hidroxícicloexil)-3-isopropilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 45, o composto do título foi obtido de cis-4-benziloxicarbonilmetil-1-t-butildimetilsililoxicicloexano como um sólido (rendimento: 42%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,40 (br s, 1H),

1,48 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,33 (septeto, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,15 (m, 1H).

Exemplo 48:

Dissódio do ácido 2-(cis-4-hidroxícicloexil)-3-isopropilmaleico

5 Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título foi obtido de anidrido 2-(cis-4-hidroxícicloexil)-3-isopropilmaleico como um sólido (quantitativo).

^1H -RMN (D_2O) δ 0,92 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,32 (m, 1H), 1,42-1,60 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 2,61 (septeto, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,88
10 (m, 1H); MS (FAB+) m/z 301 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 49 (Exemplo de Síntese):

2-(tetraidropiran-4-il)acetato de benzila

Em uma solução de ácido 2-(tetraidropiran-4-il)acético (325 mg, 2,26 mmol) em diclorometano anidro (10 ml) foram adicionados álcool
15 benzílico (439 mg, 2,94 mmol), cloridreto de 1-etil-3-(3-dimetilamonio)propil carbodiimida (564 mg, 2,94 mmol) e trietilamina (297 mg, 2,94 mmol) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 12 h. A mistura de reação foi diluída com água (1 ml) para separar as fases e a concentração máxima de oxigênio foi ainda lavada com água (1 ml) e salmoura (1 ml). A camada
20 orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 7 : 1) para fornecer 172 mg do composto do título como um óleo ((rendimento: 32%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,34 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,02 (m, 1H),
25 2,30 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,31-7,40 (m, 5H).

Exemplo 50 (Exemplo de Síntese):

Anidrido 3-isopropil-2-(tetraidropiran-4-il)maleico

a) Em uma solução de diisopropilamina (122 mg, 1,21 mmol)

em tetraidrofurano anidro (2 ml) sob a atmosfera de argônio foi adicionada uma solução de n-butil lítio-hexano 1,58 M (703 µl, 1,11 mmol)) com agitação sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada a 0 °C por 10 min e então a -78 °C por 5 min. Uma solução de 2-(tetraidropiran-4-il)acetato de benzila (250 mg, 1,07 mmol) em tetraidrofurano anidro (1 ml) foi adicionada em gotas durante 6 min na mesma temperatura e a mistura de reação foi ainda agitada por 15 min. A solução de enolato fria assim preparada foi adicionada em gotas via uma cânula a uma solução de 3-metil-2-cetobutirato de benzila (191 mg, 0,928 mmol) em solução de tetraidrofurano anidro (1 ml), tendo sido esfriada a -78 °C. Após agitar a -78 °C por 1 h, a mistura de reação foi ajustada a pH 4 com ácido acético e elevada à temperatura ambiente. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com acetato de etila e água, para separar as fases para extração. A camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila e a camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 7 : 1) para fornecer 2-hidróxi-2-isopropil-3-(tetraidro-2H-piran-4-il)succinato de dibenzila como um óleo em quantidades de 115 mg (diastereômero polar inferior, rendimento: 29%) e 158 mg (diastereômero polar superior, rendimento: 39%), respectivamente.

b) Em uma solução de 2-hidróxi-2-isopropil-3-(tetraidro-2H-piran-4-il)succinato de dibenzila (112 mg, 0,255 mmol) em etanol (2,8 ml) foram adicionados 10% de paládio/carbono (44 mg, 50% úmido) e a mistura foi agitada sob corrente de hidrogênio em temperatura ambiente por 2 h. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado à seco sob pressão reduzida para fornecer 72 mg (quantitativo) de ácido 2-hidróxi-2-isopropil-3-tetraidropiran-4-il)succínico como uma espuma.

c) ácido 2-hidróxi-2-isopropil-3-(tetraidropiran-4-il)succínico (70 mg, 0,27 mmol) foi dissolvido em anidrido acético (1 ml) e a solução foi

deixada repousar a 120 °C por 10 h. O anidrido acético foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 3 : 1) para fornecer 38 mg do composto do título como um sólido (rendimento: 67%).

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,32 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,54 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 3,10 (septeto, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,45 (m, 2H), 4,08 (m, 2H).

Exemplo 51:

Dissódio do ácido 3-isopropil-2-(tetraidropiran-4-il)maleico

10 Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título foi obtido de anidrido 3-isopropil-2-(tetraidropiran-4-il)maleico como um sólido (quantitativo).

^1H -RMN (D_2O) δ 0,93 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,42 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,62 (septeto, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,84 (m, 15 2H); MS (FAB+) m/z 287 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 52 (Exemplo de Síntese):

Em uma suspensão de cloridreto do ácido 3-(3-piridil) propiônico (1,51 g, 10,0 mmol) em álcool benzílico (3,1 ml, 30 mmol) foi adicionado monohidrato do ácido p-toluenossulfônico (181,8 mg, 0,96 mmol) e 20 a mistura foi agitada a 130 °C por 20 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e uma solução de carbonato hidrogenado de sódio aquosa saturada foi adicionada para separar as fases. A camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila e a camada orgânica combinada foi concentrada com pressão reduzida. O resíduo foi submetido a cromatografia 25 de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila : 1 $\rightarrow$ 1 : 3) para fornecer 1,69 g do composto do título como um óleo (rendimento: 70%).

Exemplo 53 (Exemplo de Síntese)

Anidrido de 2-isopropil-3-[(piridino-3-il)metil]maleico

Da mesma maneira que no Exemplo 50, o composto do título

foi obtido de 3-(3-piridil)propionato de benzila e 3-metil-2-cetobutirato de benzila como um óleo, em uma quantidade de 122 mg (rendimento em 38%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 3,08 (septeto, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 8,53 (m, 2H).

5 Exemplo 54:

Dissódio do ácido 2-isopropil-3-[(piridino-3-il)metil]maleico

Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título foi obtido de anidrido 2-isopropil-3-[(piridino-3-il)metil]maleico como um sólido (quantitativo).

10 ^1H -RMN (D_2O) δ 0,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,68 (septeto, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,26 (m, 1H); MS (FAB+) m/z 294 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 55:

3-metil-2-[(piperidin-1-il)metil]maleato de dimetila

15 a) Em uma solução de 2,3-dimetilmaleato de dimetila (500 mg, 2,90 mmol) em tetracloreto de carbono (11 ml) foram adicionadas N-bromossuccinimida (803 mg, 4,51 mmol) e 2,2'-azobisisobutironitrila (3,2 mg, 0,019 mmol) em temperatura ambiente e a mistura foi aquecida sob refluxo com agitação por 4h. A mistura de reação foi diretamente filtrada e o
20 filtrado foi lavado com água e salmoura. O resíduo obtido concentrando-se a camada orgânica sob pressão reduzida foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 20 : 1 $\rightarrow$ 8 : 1) para fornecer 191 mg de 2-bromometil-3-metilmaleato de dimetila (rendimento: 26%).

25 b) Em uma solução de 2-bromometil-3-metilmaleato de dimetila (32 mg, 0,13 mmol) em dimetilformamida anidra (450 μl) foi adicionado piperidina (21 mg, 0,25 mmol) em temperatura ambiente e a mistura foi deixada repousar a 50 °C por 4 h. A mistura de reação foi diretamente concentrada sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila

3 : 2) para fornecer 3 mg do composto do título como um óleo (rendimento: 39%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,39 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 2,37 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

5 Exemplo 56:

Dissódio do ácido 3-metil-2-[(piperidin-1-il)metil]maleico

Da mesma maneira que no Exemplo 2, o composto do título foi obtido de 3-metil-2-[(piperidin-1-il)metil]maleato de dimetila como um sólido (quantitativo).

10 ^1H -RMN (D_2O) δ 1,26 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 1,74 (s, 3H), 2,33 (m, 4H), 3,10 (s, 2H); MS (FAB+) m/z 272 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 57:

Dimetil éster do ácido 2-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]-3-metilmaleico

15 Da mesma maneira que no Exemplo 55, o composto do título foi obtido de 2,3-dimetilmaleato de dimetila e 4-hidroxipiperidina como um óleo (rendimento: 43%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,35 (br s, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

20 Exemplo 58:

Dissódio do ácido 2-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]-3-metilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 2, o composto do título foi obtido de dimetil éter do ácido 2-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]-3-metilmaleico como um sólido (quantitativo).

25 ^1H -RMN (D_2O) δ 1,34 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 3,54 (m, 1H); MS (FAB+) m/z 288 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 59 (Exemplo de Síntese):

Anidrido 2-hidroximetil-3-metilmaleico

Em anidrido 2-bromometil-3-metilmaleico (1,25 g, 6,10 mmol) foi adicionada solução de hidróxido de sódio aquosa 5 M (4 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 12 h. A mistura de reação foi ajustada a pH 1 com ácido clorídrico 5M (5 ml), adicionada com cloreto de sódio e extraída três vezes com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 2:1) para fornecer 227 mg do composto do título como um óleo (rendimento: 26%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 2,21 (t, $J = 1,1$ Hz, 3H), 4,63 (q, $J = 1,1$ Hz, 2H).

Exemplo 60:*Dissódio do ácido 2-hidroximetil-3-metilmaleico*

Da mesma maneira que o Exemplo 11, o composto do título foi obtido de anidrido 2-hidroximetil-3-metilmaleico como um sólido (quantitativo).

$^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ 1,75 (s, 3H), 4,65 (s, 2H); MS (FAB+) m/z 205 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

20 Exemplo 61 (Exemplo de Síntese):*Anidrido 3-etil-2-metoximaleico*

Da mesma maneira que no Exemplo 17, o composto do título foi obtido de 2-cetobutirato de etila e metoxiacetato de metila como um óleo (rendimento: 37%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,45 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,25 (s, 3H).

Exemplo 62:*Dissódio do ácido 3-etilo-2-metoximaleico*

Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título

foi obtido de anidrido 3-etil-2-metoximaleico como um sólido (quantitativo).

^1H -RMN (D_2O) δ 0,82 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,13 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,3 (s, 3H); MS (FAB+) m/z 219 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 63 (Exemplo de Síntese):

5 *Anidrido 3-etil-2-metiltiomaleico*

Da mesma maneira que no Exemplo 17, o composto do título foi obtido de 2-cetobutirato de etila e tioetilacetato de metila como um óleo (rendimento: 18%).

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,49 (q, $J = -7,5$ Hz, 2H), 2,77 (s, 3H).

Exemplo 64:

Dissódio do ácido 3-etil-2-metiltiomaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título foi obtido de anidrido 3-etil-2-metiltiomaleico como um sólido (quantitativo).

15 ^1H -RMN (D_2O) δ 0,81 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,22 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 235 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 65 (Exemplo de Síntese):

Anidrido 3-etil-2-isopropiltiomaleico

20 Da mesma maneira que no Exemplo 17, o composto do título foi obtido de 2-cetobutirato de etila e tioetilacetato de isopropila como um óleo (rendimento: 26%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,49 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,38 (septeto, $J = 6,8$ Hz, 1H).

Exemplo 66:

25 *Dissódio do ácido 3-etil-2-isopropiltiomaleico*

Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título foi obtido de anidrido 3-etil-2-isopropiltiomaleico como um sólido (quantitativo).

^1H -RMN (D_2O) δ 1,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz,

6H), 2,49 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,38 (septeto, $J = 6,8$ Hz, 1H); MS (FAB+) m/z 263 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 67 (Exemplo de Síntese):

3-{4-[(t-butildifenilsililoximetil)fenil]}propionato de etila

5 a) Em uma solução de 4-(t-butildifenilsililoximetil) benzaldeído (3,26 g, 8,71 mmol) em benzeno (80 ml) foram adicionados (trifenilfosfolanilideno)acetato de etila (3,19, 9,14 mmol) e ácido benzóico (116,0 mg, 0,950 mmol) em temperatura ambiente e a mistura foi aquecida sob refluxo com agitação por 2 h. A mistura de reação foi diretamente
10 concentrada sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi diluído com hexano (80 ml) e dietil éter (40 ml) e agitado por 8 h. Os sólidos precipitados foram filtrados e o resíduo obtido concentrando-se o filtrado sob pressão reduzida foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 25 : 1) para fornecer 13,47 g de (E)-3-{4-[(t-
15 butildifenilsililóxi)metil]fenil}acrilato de etila como um óleo (rendimento: 90%).

b) Em uma solução de (E)-3-{[(t-butildifenilsililóxi) metil]fenil}acrilato de etila (3,47 g, 7,80 mmol) em metanol (70 ml) foram adicionados sulfeto de difenila (14 mg, 0,078 mmol) e 10% paládio/carbono
20 (1,06 g) e a mistura foi vigorosamente agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogênio por 12 h. A mistura de reação foi filtrada e o resíduo obtido por concentração do filtrado sob pressão reduzida foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 25 : 1 → 10 :1) para fornecer 3,21 g do composto do título como um óleo (rendimento:
25 92%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,09 (s, 9H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,62 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,13 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,35-7,43 (m, 6H), 7,69 (m, 4H).

Exemplo 68 (Exemplo de Síntese):*Anidrido 2-[4-(hidroximetil)benzil]-3-isopropilmaleico*

a) Em diisopropilamina (1,06 g, 0,763 mmol) dissolvida em tetraidrofurano anidro (5 ml) sob atmosfera de argônio foi adicionada solução de n-butil lítio-hexano 1,60 M (4,5 ml, 7,16 mmol) com agitação sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada a 0 °C por 20 min e então a -78 °C por 5 min. À mistura, 3-{4-[(t-butildifenilsililoximetil)fenil]}propionato de etila (3,20 g, 7,16 mmol) dissolvido em tetraidrofurano anidro (20 ml) foi adicionado em gotas na mesma temperatura durante 15 min e a mistura de reação foi ainda agitada por 20 min. A solução fria do enolato assim preparado foi adicionada em gotas via uma cânula a uma solução de 3-metil-2-cetobutirato de etila (1,14 g, 7,88 mmol) em tetraidrofurano anidro (5,5 ml) tendo sido esfriado a -78 °C. Após agitação a -78 °C por 1 h, a mistura de reação foi ajustada a pH 4 com ácido acético e elevada até a temperatura ambiente. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com acetato de etila e água para separar as fases. Após a camada orgânica ter sido lavada com salmoura, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 10 : 1) para fornecer 3-{4-[(t-butildifenilsililoximetil)fenil]}-2-isopropil-2-hidroxissuccinato de dietila como um óleo, em quantidades de 962 mg (diastereômero polar inferior, rendimento: 23%) e 999 mg (diastereômero polar superior, rendimento 24%), respectivamente.

b) Em uma solução de 3-{4-[(t-butildifenilsililoximetil)fenil]}-2-isopropil-2-hidroxissuccinato de dietila (1,32 g, 1,59 mmol) em tetraidrofurano (26 ml) foi adicionada uma solução de fluoreto de tetrabutilamônio-tetraidrofurano 1 M (2,45 ml, 2,45 mmol) em temperatura ambiente e a mistura foi deixada repousando em temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi diretamente concentrada sob pressão reduzida e o

resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 2 : 1 → 1 : 1), para fornecer 700 mg de 2-isopropil-3-{4-[(hidroximetil)fenil]}-2-hidroxisuccinato de dietila como um óleo (rendimento: 89%).

5 c) Em uma solução de 2-isopropil-3-{4-[(hidroximetil)fenil]}-2-hidroxisuccinato de dietila assim obtida (700 mg, 1,99 mmol) em 1,4-dioxano (6,0 ml) foi adicionada solução de hidróxido de lítio aquosa 1 M (4,0 ml, 4,0 mmol) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada a 60 °C por 16 h. Além disso, solução de hidróxido de sódio aquosa 5M (16,5 ml, 82,5
10 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada a 90 °C por 24 h. Após a mistura de reação ter sido deixada esfriando e agitada sob esfriamento com gelo junto com ácido clorídrico 5N (19 ml), a mistura de reação foi concentrada à secua para fornecer um ácido 2-isopropil-3-{4-[(hidroximetil)fenil]}-2-hidroxisuccínico.

15 d) No ácido 2-isopropil-3-{4-[(hidroximetil)fenil]}-2-hidroxisuccínico bruto obtido na etapa c) descrita acima foi adicionado anidrido acético (20 ml) e a mistura foi agitada a 140 °C por 2 h. A mistura de reação foi diretamente filtrada e o resíduo obtido por concentração do filtrado sob pressão reduzida foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica
20 (hexano - acetato de etila 6 : 1) para fornecer 302 mg de anidrido 2-isopropil-3-{4-[(hidroximetil)fenil]}-2-hidroxisuccínico (rendimento em 2 etapas: 50%).

e) Em uma solução de anidrido 2-isopropil-3-{4-[(hidroximetil)fenil]}-2-hidroxisuccínico (224 mg, 0,742 mmol) em metanol
25 (9 ml) foi adicionado ácido sulfúrico (18 mg, 0,18 mmol) e a mistura foi aquecida sob refluxo com agitação por 12 h. A mistura de reação foi diretamente concentrada sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - dietil éter 1 : 1) para fornecer 101 mg do composto do título como um óleo (rendimento:

52%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,28 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 3,07 (septeto, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 4,68 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H).

5 Exemplo 69:

dimetil éster do ácido 2-(4-carboxibenzil)-3-isopropilmaleico

a) Em uma solução de anidrido 2-[4-(hidroximetil)benzil]-3-isopropilmaleico (101 mg, 0,388 mmol) em um solvente misto de metanol (1,0 ml) e tetraidrofurano (1,0 ml) foi adicionada uma solução de trimetilsilil diazometano-hexano 2,0 M (1,0 ml, 2,0 mmol) com agitação sob esfriamento com gelo. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 h e diretamente concentrada sob pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (tolueno-acetato de etila 4 : 1 $\rightarrow$ 3 : 1) para fornecer 96 mg de 2-[4-(hidroximetil)benzil]-3-isopropilmaleato de dimetila como um óleo (rendimento: 81%).

b) Em uma solução de 2-[4-(hidroximetil)benzil]-3-isopropilmaleato de dimetila (96 mg, 0,31 mmol) em benzeno (2,0 ml) foi adicionado bióxido de manganês ativo (602 mg) e a mistura foi vigorosamente agitada em temperatura ambiente por 3 h. Após a mistura de reação ter sido filtrada, o filtrado foi concentrado à secua para fornecer 79 mg de dimetil éster do ácido 2-(4-formilbenzil)-3-isopropilmaleico como um óleo incolor (rendimento: 83%).

c) Em uma suspensão de dimetil éster do ácido 2-(4-formilbenzil)-3-isopropilmaleico (79 mg, 0,259 mmol) em um solvente misto de dioxano (3,0 ml) e água (3,0 ml) foram adicionados sulfato de amida (38 mg, 0,39 mmol) e cloreto de sódio (35 mg, 0,39 mmol) com agitação sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada por 30 min. A mistura de reação foi diretamente concentrada e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano- acetato de etila 1 : 2) para

fornecer 80 mg do composto do título como um óleo (rendimento: 96%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,95 (septeto, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,83 (s, 5H), 7,28 (m, 2H), 8,03 (m, 2H); MS (EI) m/z 321 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

5 Exemplo 70:

Trissódio do ácido 2-(4-carboxibenzil)-3-isopropilmaleico

Da mesma maneira do Exemplo 2, o composto do título foi obtido de dimetil éster do ácido 2-(4-carboxibenzil)-3-isopropilmaleico como um sólido (quantitativo).

10 ^1H -RMN (D_2O) δ 0,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,67 (septeto, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,61 (d, 2H); MS (FAB+) m/z 359 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 71:

dimetil éster do ácido 2-(4-carbamoilbenzil)-3-isopropilmaleico

15 Em uma solução de dimetil éster do ácido 2-(4-carboxibenzil)-3-isopropilmaleico (7,8 mg, 0,024 mmol) em tetraidrofurano (400 μl) foram adicionados uma solução de amônia-dioxano 0,5 M (600 μl) e cloreto de 4-(4,6-dimetóxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio (14,8 mg, 0,0535 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 h. A mistura de reação
20 foi diretamente concentrada sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - etil acetato 1 : 4) para fornecer 7,0 mg do composto do título como um sólido (rendimento: 90%).

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,95 (septeto, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 5,54 (br s, 1H), 6,02 (br s, 1H), 7,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); MS (EI) m/z 320 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 72:

Dissódio do ácido 2-(4-carbamoilbenzil)-3-isopropilmaleico

Da mesma maneira do Exemplo 2, o composto do título foi obtido de dimetil éster do ácido 2-(4-carbamoilbenzil)-3-isopropilmaleico como um sólido (quantitativo).

5 ^1H -RMN (D_2O) δ 0,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,66 (septeto, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 7,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); MS (FAB+) m/z 336 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 73:*dimetil éster do ácido 2-isopropil-3-[4-(morfolino-1-carbonil)benzil]-maleico*

10 Em uma solução de dimetil éster do ácido 2-(4-carboxibenzil)-3-isopropilmaleico (9,7 mg, 0,030 mmol) em diclorometano (300 μl) foram adicionados 1-hidroxibenzotriazol (14,1 mg, 0,104 mmol), cloridreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (18,8 mg, 0,0981 mol) e morfolina (12,9 mg, 0,151 mmol) com agitação sob esfriamento com gelo. Após agitar
15 sob esfriamento com gelo por 2 h e em temperatura ambiente por mais 1 h, a mistura de reação foi diluída com água e clorofórmio para separar as fases. A camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila e a camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo assim
20 obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila apenas) para fornecer 11,8 mg do composto do título como óleo (quantitativo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,95 (septeto, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,35 - 3,82 (m, 8H), 3,66 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 7,22 (m, 2H), 7,34 (m, 2H).

25 Exemplo 74:*Dissódio do ácido 2-isopropil-3-[4-(morfolino-1-carbonil)benzil]maleico*

Da mesma maneira do Exemplo 2, o composto do título foi obtido de dimetil éster do ácido 2-isopropil-3-[4-(morfolino-1-carbonil)benzil]maleico (quantitativo).

^1H -RMN (D_2O) δ 0,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,65 (septeto, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 7,15-7,20 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 362 $\{[(\text{M}-2\text{Na}+2\text{H})+\text{H}]^+\}$;

Exemplo 75:

5 *Cloridreto de dimetil éster do ácido 2-isopropil-3-[4-(piperazino-1-carbonil)benzil]maleico*

a) Da mesma maneira do Exemplo 73, dimetil éster do ácido 2-{4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazino-1-carbonil]benzil}-3-isopropilmaleico foi obtido de dimetil éster do ácido 2-(4-carboxibenzil)-3-isopropilmaleico e
10 piperazino-1-carboxilato de t-butila (quantitativo).

b) Em uma solução de dimetil éster do ácido 2-{4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazino-1-carbonil]benzil}-3-isopropilmaleico (11,8 mg, 0,0302 mmol) em metanol (200 μl) foi adicionado ácido clorídrico 5M (200 μl) em temperatura ambiente e a mistura foi deixada repousar por 5 h. A
15 mistura de reação foi diretamente concentrada à secua para fornecer 10,2 mg do composto do título como um sólido (quantitativo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 0,89 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 2,92 (septeto, $J = 7,0$ Hz, 1H, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,81 (br s, 2H), 7,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H).

20 Exemplo 76:

Dissódio do ácido 2-isopropil-3-[4-(piperazino-1-carbonil)benzil] maleico

Da mesma maneira do Exemplo 2, o composto do título foi obtido de dimetil éster do ácido 2-isopropil-3-[4-(piperazino-1-carbonil)benzil]maleico como um sólido (quantitativo).

25 ^1H -RMN (D_2O) δ 0,87 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 2,57-2,73 (m, 5H), 3,27 (m, 1H), 3,50-3,53 (m, 3H), 7,13-7,20 (m, 4H); MS (EI) m/z 359 $\{[(\text{M}-2\text{Na}+2\text{H})-\text{H}]^-\}$.

Exemplo 77:

Dimetil éster do ácido 2-[4-(4-acetoxipiperidin-1-carbonil)benzil]-3-

isopropilmaleico

Em uma solução de dimetil éster do ácido 2-(4-carboxibenzil)-3-isopropilmaleico (10,3 mg, 0,0322 mmol) em diclorometano (500 µl) foram adicionados 1-hidroxibenzotriazol (13,3 mg, 0,0965 mmol), cloridreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (20,8 mg, 0,109 mol), cloridreto de acetato de piperidin-4-ila (28,8 mg, 0,161 mmol) e trietilamina (14,6 mg, 0,145 mmol) com agitação sob esfriamento com gelo. Após agitar em temperatura ambiente por 1 h, a mistura de reação foi diluída com água para separar as fases. A composto ativo foi extraída novamente com acetato de etila e a camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 1 : 2) para fornecer 11,1 mg do composto do título como um sólido (rendimento: 78%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,61 (br s, 1H), 1,74 (br s, 1H), 1,86 (br s, 1H), 1,96 (br s, 1H), 2,08 (br s, 3H), 2,96 (septeto, J = 7,0 Hz, 1H), 3,31 (br s, 1H), 3,53 (br s, 1H), 3,66 (br s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,07 (br s, 1H), 5,01 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,33 (m, 2H).

Exemplo 78:

20 *Dissódio do ácido 2-[4-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)benzil]-3-isopropilmaleico*

Da mesma maneira que no Exemplo 2, o composto do título foi obtido de dimetil éster do ácido 2-[4-(4-acetoxipiperidin-1-carbonil)benzil]-3-isopropilmaleico como um sólido (quantitativo).

25 ¹H-RMN (D₂O) δ 0,89 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,28-1,44 (m, 2H), 1,65-1,91 (m, 2H), 2,69 (septeto, J = 7,0 Hz, 1H), 3,04-3,12 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,82 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 4H); MS (EI) m/z 376 {[(M-2Na+2H)+H]⁺}.

Exemplo 79:

Dimetil éster do ácido 2-[4-(2-amino-2-oxoetilcarbamoil) benzil]-3-isopropilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 77, o composto do título foi obtido de dimetil éster do ácido 2-(4-carboxibenzil)-3-isopropilmaleico e
5 cloridreto de glicineamida como um sólido (rendimento: 84%).

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 1,08 (d, $J = 6,8$ hZ, 6h), 3,03 (septeto, $J = 6,8$ hZ, 1h), 3,62 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 7,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H).

Exemplo 80:

10 *Dissódio do ácido 2-[4-(2-amino-2-oxoetilcarbamoil)benzil]-3-isopropilmaleico*

Da mesma maneira que no Exemplo 2, o composto do título foi obtido de dimetil éster do ácido 2-[4-(2-amino-2-oxoetilcarbamoil)benzil]-3-isopropilmaleico (quantitativo).

15 $^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ 0,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,65 (septeto, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 7,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); MS (EI) m/z 349 $\{[(M-2\text{Na}+2\text{H})+\text{H}]^+\}$;

Exemplo 81 (Exemplo de Síntese):

Anidrido 2-isopropil-3-(4-metoxibenzil)maleico

20 Da mesma maneira que no Exemplo 50, o composto do título foi obtido de 3-metil-2-cetobutirato de benzila e 3-(4-metoxifenil) propionato de benzila como um óleo (rendimento: 51%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,28 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 3,05 (septeto, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

Exemplo 82:

Dissódio do ácido 2-isopropil-3-(4-metoxibenzil)maleico

Da mesma maneira que no Exemplo 11, o composto do título foi obtido de anidrido de 2-isopropil-3-(4-metoxibenzil)maleico como um

sólido (quantitativo).

^1H -RMN (D_2O) δ 0,85 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 2,65 (septeto, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,74 (m, 2H), 7,04 (m, 2H); MS (EI) m/z 323 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

5 Exemplo 83 ((Exemplo de Síntese):

*3-[4-(*t*-butildimetilsililóxi)fenil]propionato de benzila*

a) Em uma solução de ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico (1,49 g, 8,96 mmol) em dimetilformamida (21,5 ml) foram adicionados carbonato de potássio (1,30 g, 9,41 mmol) e brometo de benzila (1,69 g, 9,86 mmol) e a
10 mistura foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. A mistura de reação foi diluída com tolueno e água para separar as fases. O resíduo obtido concentrando-se a camada orgânica sob pressão reduzida foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 5 : 1 $\rightarrow$ 3 : 1) para fornecer 2,16 g de 3-(4-hidroxifenil)propionato de benzila como um
15 óleo (rendimento: 94%).

b) Da mesma maneira que no Exemplo 12, o composto do título foi obtido de 3-(4-hidroxifenil)propionato de benzila como um óleo (rendimento: 93%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 0,18 (s, 6H), 0,98 (s, 9H), 2,65 (m, 2H),
20 2,90 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,73 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,26-7,40 (m, 5H).

Exemplo 84 (Exemplo de Síntese):

*Anidrido 2-[4-(*t*-butildimetilsililóxi)benzil]-3-isopropilmaleico*

Da mesma maneira que no Exemplo 50, o composto do título foi obtido de 3-metil-2-cetobutirato de benzila e 3-[4-(*t*-butildimetilsililóxi)
25 fenil]propionato como um óleo (rendimento: 58%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 0,18 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 3,02 (septeto, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 6,78 (m, 2H), 7,06 (m, 2H).

Exemplo 85:

Dimetil éster do ácido 2-(4-hidroxibenzil)-3-isopropilmaleico

a) Em uma solução de anidrido 2-[4-(t-butildimetilsililóxi)benzil]-3- isopropilmaleico (823 mg, 2,28 mmol) em metanol (15 ml) foi adicionado uma solução de trimetilsilil diazometano-hexano 2,0 M (8,5 ml, 17 mmol) com agitação em temperatura ambiente. Após agitar em temperatura ambiente por 30 min, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 10 : 1 → 8 : 1) para fornecer 913 mg de 2-[4-(t-butildimetilsililóxi)benzil]-3-isopropilmaleato de dimetila como um óleo (rendimento: 98%).

b) Em uma solução de 2-[4-(t-butildimetilsililóxi)benzil]-3-isopropilmaleato de dimetila (823 mg, 2,02 mmol) em tetraidrofurano (13 ml) foi adicionada uma solução de fluoreto de tetrabutylamônio-tetraidrofurano 1 M (2,1 ml, 2,1 mmol) em temperatura ambiente e a mistura foi deixada repousar em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi diretamente concentrada sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 2:1) para fornecer 592 mg de dimetil éster do ácido 2-(4-hidroxibenzil)-3-isopropilmaleico como um sólido (quantitativo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,98 (septeto, J = 6,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,68 s₂₄, 3,80 s₃₄, 4,98 (br s, 1H), 6,74 (m, 2H), 7,02 (m, 2H).

Exemplo 86:

Trissódio do ácido 2-(4-oxidobenzil)-3-isopropilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 2, o composto do título foi obtido de dimetil éster do ácido 2-(4-hidroxibenzil)-3-isopropilmaleico como um sólido (quantitativo).

¹H-RMN (D₂O) δ 0,90 (d, J = 7,0 Hz, 6H, 2,71 (septeto, J = 7,0 Hz, 1H), 3,36 (s, 2H), 6,45 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H);

MS (FAB+) m/z 331 [(M+H)⁺].

Exemplo 87:

Dimetil éster do ácido 2-isopropil-3-[4-(2-metóxi-2-oxoetóxi)benzil] maleico

Em uma solução de dimetil éster do ácido 2-(4-hidroxibenzil)-3-isopropilmaleico (44,1 mg, 0,151 mmol) em (880 µl) foram adicionados carbonato de potássio (34,7 mg, 0,251 mmol) e bromoacetato de metila (138,4 mg, 0,904 mmol) com agitação em temperatura ambiente. Após agitar em temperatura ambiente por 20 h, a mistura de reação foi diluída com tolueno e água para separar as fases.

A camada aquosa foi extraída novamente com tolueno e a camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo assim obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (tolueno-acetato de etila 10 : 1) para fornecer 45,2 mg do composto do título como um óleo (rendimento: 82%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,97 (septeto, J = 7,0 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,61 (s, 2H), 6,83 (m, 2H), 7,09 (m, 2H).

Exemplo 88:

Trissódio do ácido 2-[4-(carboxilatometóxi)benzil]-3-isopropilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 2, o composto do título foi obtido de dimetil éster do ácido 2-isopropil-3-[4-(2-metóxi-2-oxoetóxi)benzil]maleico (quantitativo).

¹H-RMN (D₂O) δ 0,89 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,68 (septeto, J = 7,0 Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H); MS (FAB+) m/z 389 [(M+H)⁺].

Exemplo 89:

Dimetil éster do ácido 2-[4-(2-amino-2-oxoetóxi)benzil]-3-isopropilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 87, o composto do título foi obtido de dimetil éster do ácido 2-(4-hidroxibenzil)-3-isopropilmaleico e

bromoacetamida como um óleo (rendimento: 80%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,12 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 2,98 (septeto, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 5,58 (br s, 1H), 6,54 (br s, 1H), 6,84 (m, 2H), 7,12 (m, 2H); MS (FAB+) m/z 372 [(M+Na) $^+$].

Exemplo 90:

Dissódio do ácido 2-[4-(2-amino-2-oxoetóxi)benzil]-3-isopropilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 2, o composto do título foi obtido de dimetil éster do ácido 2-[4-(2-amino-2-oxoetóxi)benzil]-3-isopropilmaleico como um sólido (quantitativo).

^1H -RMN (D_2O) δ 0,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,70 (septeto, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); MS (FAB+) m/z 320 {[(M-2Na+2H)+H] $^+$ }.

Exemplo 91:

Dimetil éster do ácido 2-[4-(2-aminoetóxi)benzil]-3-isopropilmaleico

a) Em uma solução de dimetil éster do ácido 2-(4-hidroxibenzil)-3-isopropilmaleico (204,5 mg, 0,6996 mmol) em benzeno (6 ml) foram adicionadas N-(t-butoxicarbonil)etanolamina (343 mg, 2,13 mol), tributilfosfina (853 mg, 4,20 mmol) e 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,05 g, 4,20 mmol) com agitação em temperatura ambiente. Após agitar em temperatura ambiente por 1 h, a mistura de reação foi filtrada e o resíduo obtido por concentração do filtrado sob pressão reduzida foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 2 : 1) para fornecer 287 mg de 2-{4-[2-t-butoxicarbonilamino) etóxi]benzil}-3-isopropilmaleato de dimetila como um óleo (rendimento: 98%).

b) Em uma solução de 2-{4-[2-(t-butoxicarbonilamino)etóxi]benzil}-3-isopropilmaleato de dimetila (287 mg, 0,659 mmol) em metanol (6 ml) foi adicionado ácido clorídrico 5 M (5,9 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi deixada repousar em temperatura

ambiente por 20 h. O resíduo obtido concentrando-se a mistura sob pressão reduzida foi dissolvido em acetato de etila e uma solução de carbonato hidrogenado de sódio aquosa foi adicionada. Após separar as fases, a camada orgânica foi concentrada e o resíduo assim obtido foi submetido a LH-20 (diclorometano - metanol 1 : 1) para fornecer 222 mg do composto do título como um óleo (quantitativo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,11 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 2,99 (septeto, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,07 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,96 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 6,82 (m, 2H), 7,08 (m, 2H).

10 Exemplo 92:

Dissódio do ácido 2-[4-(2-aminoetóxi)benzil]-3-isopropilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 2, o composto do título foi obtido de dimetil éster do ácido 2-{4-(2-aminoetóxi)benzil}-3-isopropilmaleico (quantitativo).

15 $^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ 0,89 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 2,68 (septeto, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,82 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 7,07 (m, 2H); MS (FAB+) m/z 352 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 93:

20 *Dimetil éster do ácido 2-{4-[2-(1H-imidazol-1-il)etóxi]benzil}-3-isopropilmaleico*

Da mesma maneira que no Exemplo 91a, o composto do título foi obtido de dimetil éster do ácido 2-(4-hidroxibenzil)-3-isopropilmaleico e 1-(2-hidroxietil)imidazol como um óleo (rendimento: 52%)

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,11 ((d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 2,97 (septeto, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,18 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,32 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 6,78 ((m, 2H), 7,03-7,09 (m, 4H), 7,60 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 387 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 94:

Dissódio do ácido 2-{4-[2-(1H-imidazol-1-il)etóxi]benzil}-3-isopropilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 2, o composto do título foi obtido de dimetil éster do ácido 2-{4-[2-(1H-imidazol-1-il)etóxi]benzil}-3-isopropilmaleico como um sólido (quantitativo).

5 ^1H -RMN (D_2O) δ 0,88 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 2,67 (septeto, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,03-7,08 (m, 3H), 7,58 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 403 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 95:

Dimetil éster do ácido 2-isopropil-3-[4-pirrolidino-3-ilóxi]benzil] maleico

10 Da mesma maneira que no Exemplo 91, o composto do título foi obtido de dimetil éster do ácido 2-(4-hidroxibenzil)-3-isopropilmaleico e N-(t-butoxicarbonil)-3-hidroxipirrolidina como um óleo (rendimento: 82%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,11 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,93 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,84-3,02 (m, 3H), 3,15-3,20 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,69 (s, 15 2H), 3,80 (s, 3H), 4,79 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 7,06 (m, 2H).

Exemplo 96:

Dissódio do ácido 2-isopropil-3-[4-(pirrolidino-3-ilóxi)benzil] maleico

20 Da mesma maneira que no Exemplo 2, o composto do título foi obtido de dimetil éster do ácido 2-isopropil-3-[4-(pirrolidino-3-ilóxi)benzil]maleico como um sólido (quantitativo).

^1H -RMN (D_2O) δ 0,90 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,84-1,98 (m, 2H), 2,69 (septeto, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,70-3,05 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 7,08 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 334 $\{[(\text{M}-2\text{Na}+2\text{H})+\text{H}]^+\}$.

Exemplo 97:

25 *Cloridreto de dimetil éster do ácido 2-[4-(2-guanidinoetóxi)benzil]-3-isopropilmaleico*

a) Em uma solução de dimetil éster do ácido 2-[4-(2-aminoetóxi)benzil]-3-isopropilmaleico (30,2 mg, 0,0900 mmol) em tetraidrofurano (900 μl) foi adicionado N,N'-bis(t-butoxicarbonil)-1-

guanilpirazol (35,2 mg, 0,113 mmol) em temperatura ambiente e a mistura foi deixada repousar por 20 h. A mistura de reação foi diretamente concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica (hexano - acetato de etila 3 : 1) para fornecer 47,6 mg de 2-[4-{2-[2,3-bis(t-butoxicarbonil)guanidino]etóxi}benzil]-3-isopropilmaleato de dimetila como um xarope (rendimento: 92%).

b) Em uma solução de 2-[4-{2-[2,3-bis(t-butoxicarbonil)guanidino] etóxi} benzil]-3-isopropilmaleato de dimetila (23,5 mg, 0,0407 mmol) em metanol (470 μ l) foi adicionado ácido clorídrico 5 M (407 μ l) em temperatura ambiente e a mistura foi deixada repousar por 4 h. A mistura de reação foi concentrada à secura para fornecer 17,6 mg do composto do título como um óleo (quantitativo).

^1H -RMN (D_2O) δ 0,91 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 2,94 (septeto, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,43 (t, $J = 5,0$ Hz, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,02 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,01 (m, 2H).

Exemplo 98:

Dissódio do ácido 2-[4-(2-guanidinoetóxi)benzil]-3-isopropilmaleico

Da mesma maneira que no Exemplo 2, o composto do título foi obtido de cloridreto de dimetil éster do ácido 2-[4-(2-guanidinoetóxi)benzil]-3-isopropilmaleico como um sólido (quantitativo).

^1H -RMN (D_2O) δ 0,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,97 (m, 1H), 2,79 (septeto, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,79 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 4,04 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 7,07 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 350 $\{[(\text{M}-2\text{Na}+2\text{H})+\text{H}]^+\}$.

Os compostos preparados acima têm as estruturas mostradas nas seguintes tabelas:

Tabela 1 - 1

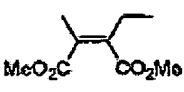
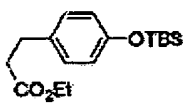
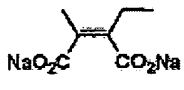
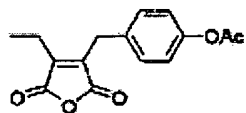
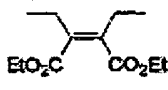
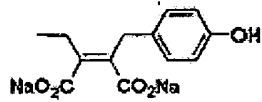
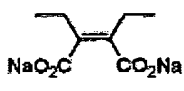
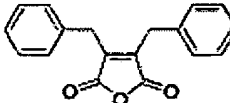
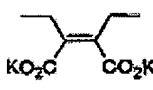
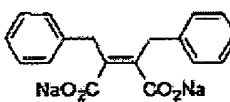
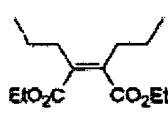
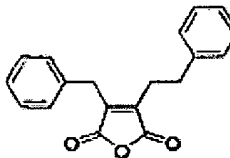
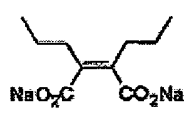
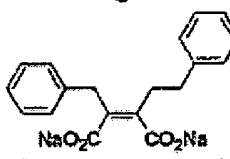
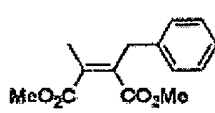
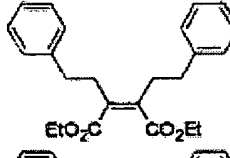
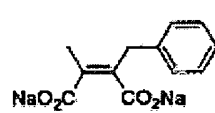
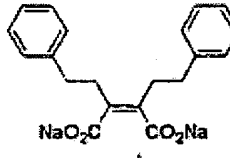
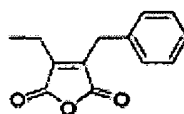
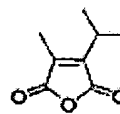
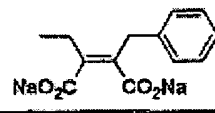
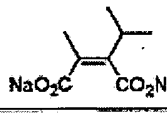
Exemplo	Compostos	Exemplo	Compostos
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

Tabela 1 - 2

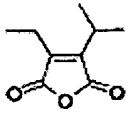
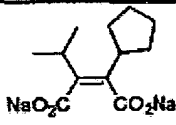
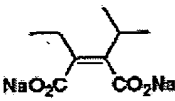
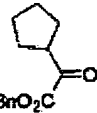
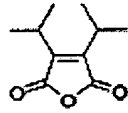
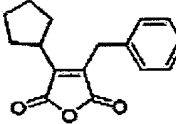
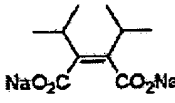
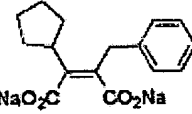
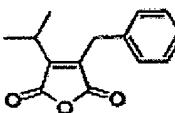
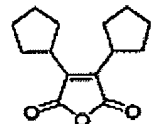
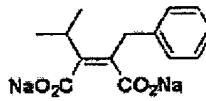
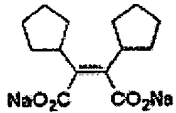
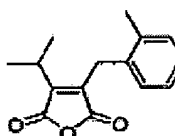
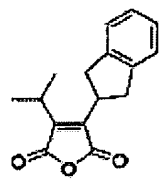
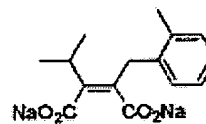
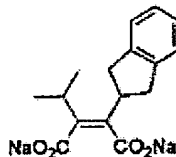
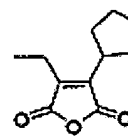
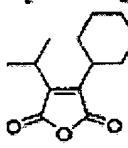
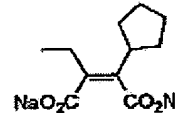
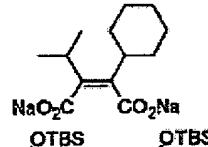
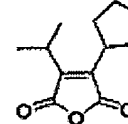
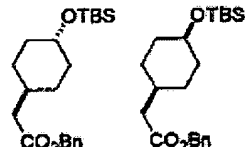
Exemplo	Compostos	Exemplo	Compostos
23		34	
24		35	
25		36	
26		37	
27		38	
28		39	
29		40	
30		41	
31		42	
32		43	
33		44	

Tabela 1 - 3

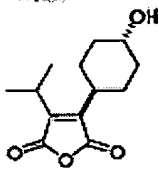
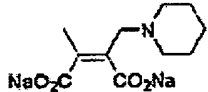
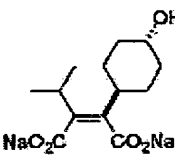
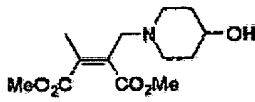
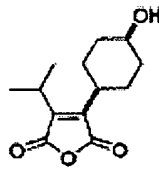
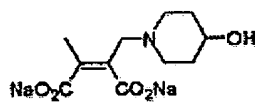
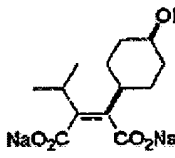
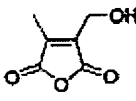
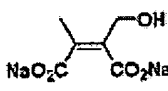
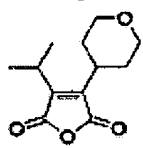
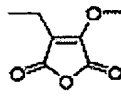
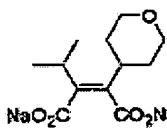
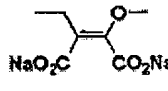
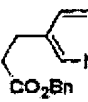
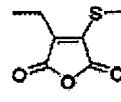
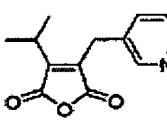
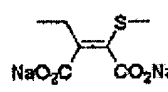
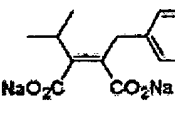
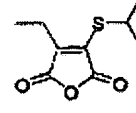
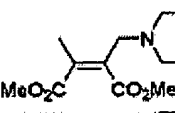
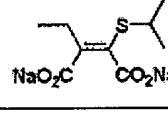
Exemplo	Compostos	Exemplo	Compostos
45		56	
46		57	
47		58	
48		59	
49		60	
50		61	
51		62	
52		63	
53		64	
54		65	
55		66	

Tabela 1 - 4

Exemplo	Compostos	Exemplo	Compostos
67		78	
68		79	
69		80	
70		81	
71		82	
72		83	
73		84	
74		85	
75		86	
76		87	
77		88	

Tabela 1 - 5

Exemplo	Compostos	Exemplo	Compostos
89		94	
90		95	
91		96	
92		97	
93		98	

Atividade Inibitória

O comprimento total de IMP-1 como uma metalo- β -lactamase foi amplificado por PCR com um gabarito padrão de bla_{IMP-1} de *Pseudomonas aeruginosa* MSC15369, que possui IMP-1. O produto PCR foi integrado dentro do vetor TOPO pTrcHis2 (Invitrogen) e então introduzido dentro de *E. coli* DH5 α (TOYOBO) para cultura sob a indução de isopropil- β -D-(-)-tiogalactopiranosida 0,5 mM (Wako) a 37 °C por 3 h para expressar IMP-1. Após recuperação das células bacterianas, a fração periplásmica foi extraída por choque osmótico com sacarose para refinar IMP-1 por Ni-NTA Slurry (Quiagen) com His tag no término-C. Similarmente, o gene bla_{VIM-2} de *Pseudomonas putida* MSC06534, que possui VIM-1 como uma metalo- β -lactamase, foi integrado e expresso em *E. coli* DH5 α para refinar VIM-2.

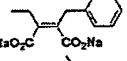
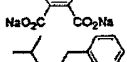
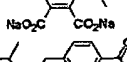
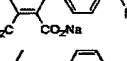
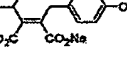
A fim de determinar a atividade inibitória da metalo- β -lactamase, um tampão HEPES (ph 7,5) 50 mM (referido aqui antes como “tampão”) foi usado e nitrocefina (Oxoid), com a concentração final de 100 μ m, foi usada como um substrato. Um medicamento de teste (material a ser testado: composto tendo um

Número de Exemplo mostrado na Tabela 2) foi adicionado a cada poço de uma placa de 96 poços, dentro da qual nitrocefina foi adicionada e misturada. Em seguida, IMP-1 ou VIM-2 foram adicionados em cada poço na concentração final de 1 nM ou 1,5 nM, respectivamente, para reagir a mistura em temperatura ambiente por 20 min. Neste caso, ZnSO_4 foi adicionado na concentração final de 100 μM a fim de excluir o efeito inibitório pelo efeito do quelato. A enzima inibindo a atividade foi determinada medindo-se a atividade de hidrólise da nitrocefina em um comprimento de onda de 490 nm, com leitora de microplacas ARVOsx (Wallac). Uma solução de reação, sem metalo- β -lactamase, foi preparada como um controle e a concentração do medicamento de teste, que exibiu 50% de inibição, foi ajustada como IC_{50} . Os resultados são mostrados na Tabela 2.

Atividade Inibitória

Tabela 2

IC_{50} de cada inibidor contra IMP-1 e VIM-2

Exemplo	Compostos	IMP-1 (μM)	VIM-2 (μM)
4		2.5	13
11		0.29	3.0
22		2.4	7.3
43		0.19	0.16
51		1.9	1.8
54		2.8	5.3
66		1.2	14
72		1.4	0.60
86		0.56	1.9
92		0.98	0.30

Efeito Combinatório

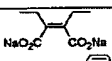
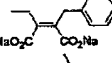
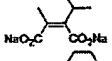
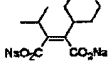
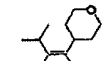
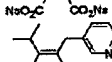
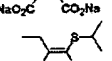
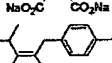
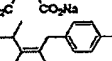
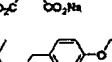
IMP-1 produzindo a cepa *Pseudomonas aeruginosa* PAO1/pMS363 (FEMS Microbiology Letters 1994, 121, 175) foi usado para avaliar o efeito inibitório dos derivados do ácido maleico sobre a resistência

contra cabapenam pela metalo- β -lactamase das bactérias. A concentração inibitória mínima (MIC) de imipenem, meropenem, biapenam, doripenam, CS-023, ceftriaxona, cftadizima e cefepima contra IMP-1 produzindo *Pseudomonas aeruginosa* foi medida pelo método de diluição de microlíquido, que é o método padrão da Japanese Society of Chemotherapy (Chemotherapy 1981, 29, 76). Isto é, uma cepa que tinha sido cultivada durante a noite em uma calda Mueller-Hinton foi ajustada a uma concentração de 10^4 CFU/poço e adicionada ao mesmos meios contendo as respectivas concentrações de imipenem (IPM), meropenem (MEPM), biapenam (BIPM), doripenam (DRPM) e CS-023. O composto da presente invenção foi adicionado em cada poço na concentração final de 50 μ g/ml, para confirmar seu efeito com base na MIC de imipenem, meropenem, biapenam, doripenam e CS-023. Os resultados são mostrados na Tabela 3.

Efeito de Combinação

Tabela 3

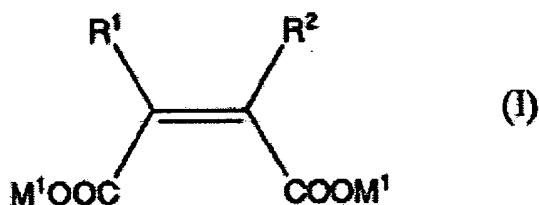
Efeito de combinação dos compostos com uma variedade de medicamentos de β -lactama contra *Pseudomonas aeruginosa* produtora da metalo- β -lactamase (combinação com 50 μ g/ml de inibidor)

Exemplo	Compostos	MIC de medicamentos de β -lactama (combinação com 50 μ g/ml de inibidor)				
		IPM	MEPM	BIPM	DRPM	CS-023
4		2	4	1	4	4-8
11		4	NT	4	NT	NT
22		1-2	4	1	4	4
43		2-4	16	2	16	16
51		4	16	2	32	32
54		16	32	4	32	32
66		1	8	1	8	16
72		8	16	8	16	64
86		4	8	1	16	32
92		2	4	0.5	4	8
β -lactama apenas	-	128-256	128	64-128	128	256

Como mostrado na Tabela 2, descobriu-se que as atividades inibitórias de enzima como os inibidores da metalo- β -lactamase são observadas em derivados do ácido maleico de fórmula geral (I), nos compostos da presente invenção, que inibem as enzimas tanto da série IMP
5 como VIM. Embora alguns inibidores da metalo- β -lactamase, que exibem o efeito de combinação com medicamentos de β -lactama, tenham sido descritos, foi verificado que os compostos da presente invenção, como mostrado na Tabela 3, têm o efeito de recuperar as atividade de Imipenem, pela combinação com imipenem, contra a *Pseudomonas aeruginosa* produtora
10 da metalo- β -lactamase, cuja terapia tem sido até agora considerada difícil no campo médico. Assim, o composto representado pela fórmula geral (I) é útil como inibidor da metalo- β -lactamase para a combinação com medicamentos de β -lactama e similares.

REIVINDICAÇÕES

1. Inibidor da metalo- β -lactamase, caracterizado pelo fato de compreender um composto representado pela seguinte fórmula (I) ou um sal ou seu solvato:



5 em que

R^1 representa um grupo $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquila, um grupo $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquila, um grupo hidroximetila, um grupo $\text{-C}_1\text{-C}_3$ alquilenofenila, um $\text{-C}_0\text{-C}_1$ alquilenoheterociclo, um grupo $\text{-O-C}_1\text{-C}_6$ alquila ou um grupo $\text{-S-C}_1\text{-C}_6$ alquila, todos podendo ser substituídos,

10 R^2 representa um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, um grupo $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquila, um grupo hidroximetila, um grupo $\text{-C}_1\text{-C}_3$ alquilenofenila, um $\text{-C}_0\text{-C}_1$ alquilenoheterociclo, um grupo $\text{-O-C}_1\text{-C}_6$ alquila ou um grupo $\text{-S-C}_1\text{-C}_6$ alquila, todos podendo ser substituídos,

15 cada M^1 representa independentemente um átomo de hidrogênio, um cátion farmacologicamente aceitável ou um grupo farmacologicamente aceitável, que pode ser hidrolisado in vivo.

2. Inibidor da metalo- β -lactamase de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de

20 R^1 ser um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, um grupo $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquila, um grupo hidroximetila, um grupo benzila, um grupo fenetila, um $\text{-C}_0\text{-C}_1$ alquilenoheterociclo, em que o heterociclo representa tetrahydrofurano, piridina ou piperidina, um grupo $\text{-O-C}_1\text{-C}_6$ alquila ou um grupo $\text{-S-C}_1\text{-C}_6$ alquila, todos podendo ser substituídos,

25 R^2 representar um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, um grupo $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquila, um grupo hidroximetila, um grupo benzila, um grupo fenetila, um $\text{-C}_0\text{-C}_1$ alquilenoheterociclo, em que o heterociclo representa

tetraidropirano, piridina, ou piperidina, um grupo $-O-C_1-C_6$ alquila, ou um grupo $-S-C_1-C_6$ alquila, todos podendo ser substituídos,

os dois M^1 , que podem ser iguais ou diferentes, representarem um átomo de hidrogênio, um cátion farmaceuticamente aceitável, ou um grupo farmaceuticamente aceitável, que pode ser hidrolisado in vivo.

3. Inibidor da metalo- β -lactamase de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de

R^1 representar

um grupo C_2-C_6 alquila,

um grupo C_3-C_7 cicloalquila, em que dito ciclo pode ser substituído por um grupo hidroxila ou fundido com uma arila,

um grupo hidroximetila,

um grupo $-C_1-C_3$ alquilenofenila, em que dito grupo fenila pode ser substituído por

um grupo hidroxila,

um grupo C_1-C_6 alquila,

um grupo hidroximetila,

um grupo $-COOM$, em que M representa um átomo de hidrogênio ou um cátion farmaceuticamente aceitável,

um grupo $-CO-NR^{22}R^{23}$, em que R^{22} e R^{23} , que podem ser os mesmos ou diferentes, representa um átomo de hidrogênio ou um grupo C_1-C_6 alquila, em que dito grupo alquila pode ser ainda substituído por um grupo aminocarbonila, ou R^{22} e R^{23} , juntos com o átomo de nitrogênio a que R^{22} e R^{23} são ligados, podem formar um anel heterocíclico saturado de cinco ou seis

membros, compreendendo átomos de 1-2 oxigênio ou nitrogênio, preferivelmente um grupo morfonila, um grupo piperazila ou um grupo piperidila e o heterociclo pode ser substituído por um grupo hidroxila ou um grupo C_1-C_6 alcanolóxi, um grupo $-O-R^{24}$, em que R^{24} representa um grupo C_1-C_6 alquila, em que o grupo alquila representa $-COOM$, em que M

- representa um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila ou um cátion farmaceuticamente aceitável, um grupo aminocarbonila, um grupo amino, um grupo guanidino ou um heterociclo insaturado de cinco ou seis membros, tendo 1 - 2 átomos de nitrogênio, ou um heterociclo saturado de cinco ou seis
- 5 membros, tendo 1 - 2 átomos de nitrogênio, preferivelmente pirrolidina, um $-C_{0-1}$ alquilenio-heterociclo, em que dito heterociclo representa um heterociclo saturado ou insaturado de cinco ou seis membros, contendo um átomo de nitrogênio ou oxigênio e pode ser substituído por um grupo hidroxila,
- 10 um grupo $-O-C_1-C_6$ alquila, ou um grupo $-S-C_1-C_6$ alquila e R^2 representa um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_3-C_7 cicloalquila, em que dito ciclo pode ser
- 15 substituído por um grupo hidroxila ou pode ser fundido com uma arila, um grupo hidroximetila, um grupo $-C_1-C_3$ alquilenio-fenila, um grupo $-C_1-C_3$ alquilenio-fenila, em que dito grupo fenila pode ser substituído por um grupo hidroxila,
- 20 um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo hidroximetila, um grupo $-COOM$, em que M representa um átomo de hidrogênio ou um cátion farmaceuticamente aceitável, um grupo $-CO-NR^{22}R^{23}$, em que R^{22} e R^{23} , que podem ser
- 25 iguais ou diferentes, representa um átomo de hidrogênio ou um grupo C_1-C_6 alquila, em que dito grupo alquila pode ser ainda substituído por um grupo aminocarbonila, ou R^{22} e R^{23} , juntos com o átomo de nitrogênio a que R^{22} e R^{23} são ligados, podem formar um anel heterocíclico saturado de cinco ou seis membros, compreendendo 1- 2 átomos de oxigênio ou nitrogênio,

preferivelmente um grupo morfonila, um grupo piperazila, ou um grupo piperidila e o heterociclo pode ser substituído por um grupo hidroxila ou um grupo C₁-C₆ alcanoilóxi, um grupo -O-R²⁴, em que R²⁴ representa um grupo C₁-C₆ alquila, em que o grupo alquila representa -COOM, em que M

5 representa um átomo de hidrogênio, um grupo C₁-C₆ alquila ou um cátion farmaceuticamente aceitável, um grupo aminocarbonila, um grupo amino, um grupo guanidino, ou um heterociclo de cinco ou seis membros insaturado, tendo 1 - 2 átomos de nitrogênio, ou um heterociclo saturado de cinco ou seis membros, tendo 1 - 2 átomos de nitrogênio, preferivelmente pirrolidina,

10 um -C₀-C₁ alquilenio-heterociclo, em que dito heterociclo representa um heterociclo saturado ou insaturado de cinco ou seis membros, contendo um átomo de nitrogênio ou oxigênio e pode ser substituído por um grupo hidroxila,

um grupo -O-C₁-C₆ alquila ou

15 um grupo -S-C₁-C₆ alquila.

4. Inibidor da metalo-β-lactamase de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de

R¹ representar

um grupo C₂-C₆ alquila,

20 um grupo C₃-C₇ cicloalquila, em que dito ciclo pode ser substituído por um grupo hidroxila ou fundido com uma arila,

um grupo hidroximetila,

um grupo -C₁-C₃ alquilenio-fenila, em que dito grupo fenila pode ser substituído por

25 um grupo hidroxila,

um grupo C₁-C₆ alquila,

um grupo hidroximetila,

um grupo -COOM, em que M representa um átomo de hidrogênio ou um cátion farmaceuticamente aceitável,

um grupo $-\text{CO}-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, em que R^{22} e R^{23} , que podem ser os mesmos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, preferivelmente um grupo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila, mais preferivelmente um grupo $\text{C}_1\text{-C}_2$ alquila, em que o grupo alquila pode ser ainda substituído por um grupo aminocarbonila, ou R^{22} e R^{23} , juntos com o átomo de nitrogênio a que R^{22} e R^{23} são ligados, podem formar um anel heterocíclico saturado de cinco ou seis membros, compreendendo 1 - 2 átomos de oxigênio ou nitrogênio, preferivelmente um grupo morfonila, um grupo piperazila ou um grupo piperidila e o heterociclo pode ser substituído por um grupo hidroxila ou um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcanolóxi, um grupo $-\text{O}-\text{R}^{24}$, em que R^{24} representa um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, em que o grupo alquila representa $-\text{COOM}$, em que M representa um átomo de hidrogênio, um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila ou um cátion farmacologicamente aceitável, um grupo aminocarbonila, um grupo amino, um grupo guanidino ou um heterociclo insaturado de cinco ou seis membros, tendo 1 - 2 átomos de nitrogênio, ou um heterociclo saturado de cinco ou seis membros, tendo 1 - 2 átomos de nitrogênio;

um $-\text{C}_{0-1}$ alquilenio-heterociclo, em que dito heterociclo representa um heterociclo saturado ou insaturado de cinco ou seis membros, contendo um átomo de nitrogênio ou oxigênio e pode ser substituído por um grupo hidroxila;

um grupo $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, ou

um grupo $-\text{S}-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila.

5. Inibidor da metalo- β -lactamase de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de R^1 e R^2 representarem um grupo $\text{C}_2\text{-C}_4$ alquila.

6. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto representado pela fórmula geral (I), definida na reivindicação 1, e um veículo farmacologicamente aceitável.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6,

caracterizada pelo fato de ser usada como um inibidor da metalo- β -lactamase.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de ser administrada concomitante ou seqüencialmente com um antibiótico de β -lactama.

5 9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de ser administrada concomitante ou seqüencialmente com inibidores da deidropeptidase e/ou β -lactamase que não o composto de fórmula geral (I).

10 10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de dito antibiótico de β -lactama ser um antibiótico de carbapenem.

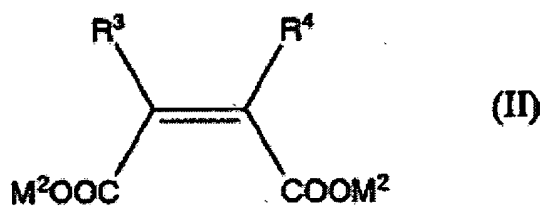
15 11. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um inibidor da metalo- β -lactamase como definido na reivindicação 1, um antibiótico de β -lactama e, opcionalmente, um veículo farmaceuticamente aceitável.

12. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 11, caracterizada pelo fato de ser usada como um antibiótico.

20 13. Processo para tratar infecções bacterianas, caracterizado pelo fato de compreender co-administrar um antibiótico de β -lactama e um inibidor da metalo- β -lactamase como definido na reivindicação 1.

14. Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de dito antibiótico de β -lactama ser antibiótico de carbapenem.

25 15. Composto caracterizado pelo fato de ser da seguinte fórmula geral ou um sal ou solvato:



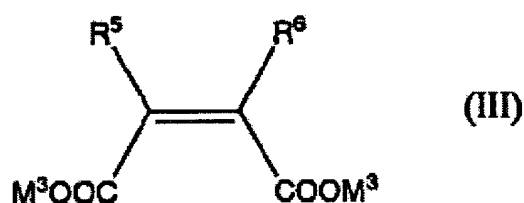
em que

R^3 representa um grupo C_2-C_6 alquila, um grupo C_3-C_7 cicloalquila ou um grupo hidroximetila, todos podendo ser substituídos

R^4 representa um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_3-C_7 cicloalquila, todos podendo ser substituídos,

5 cada M^2 representa independentemente um átomo de hidrogênio, um cátion farmaceuticamente aceitável ou um grupo farmaceuticamente aceitável, que pode ser hidrolisado in vivo.

16. Composto, caracterizado pelo fato de ser representado pela seguinte fórmula geral (III) ou um sal ou solvato do mesmo:

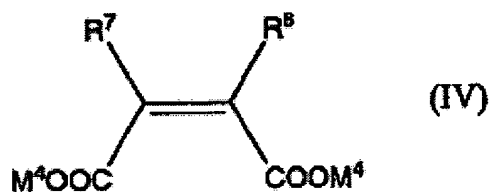


10 em que

R^5 representa um grupo etila,

R^6 representa um grupo C_1-C_3 alquila linear, os dois grupos M^3 , que podem ser iguais ou diferentes, representam um cátion farmaceuticamente aceitável ou um grupo farmaceuticamente aceitável, que
15 pode ser hidrolisado in vivo.

17. Composto caracterizado pelo fato de ser representado pela seguinte fórmula geral (IV) ou um sal ou solvato do mesmo:



em que

R^7 representa um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_3-C_7 cicloalquila, um grupo $-C_1-C_3$ alquilenofenila, um $-C_1$ alquilenofenil, um grupo $-O-C_1-C_6$ alquila ou um grupo $-S-C_1-C_6$ alquila, todos podendo ser substituídos,
20

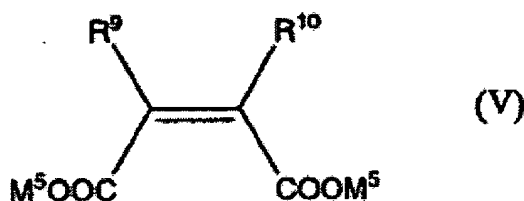
R^8 representa um grupo $-C_1-C_3$ alquilenos-fenila, um $-C_0-C_1$ alquilenos-anel A, um grupo $-O-C_1-C_6$ alquila, ou um grupo $-S-C_1-C_6$ alquila, todos podendo ser substituídos,

o anel A representa um anel heterocíclico mono ou bicíclico de cinco a dez membros, tendo 1 - 4 hetero átomos selecionados de átomos nitrogênio, oxigênio e enxofre,

cada M^4 representa independentemente um átomo de hidrogênio, um cátion farmacologicamente aceitável ou um grupo farmacologicamente aceitável, que pode ser hidrolisado in vivo, desde que, quando R^7 for um grupo C_1-C_6 alquila, R^8 exclua diidrofurano.

18. Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato do anel A representar tetraidrofurano, furano, pirrolidina, piperidina, pirazolidina, imidazolidina, piperazina, morfina, tiomorfina, pirrol, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazol, tetrazol, tiadiazol, azetidina, tiazolina, quinuclidina, triazina, isobenzofurano, indol, indolizina, cromeno, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, purina, pteridina ou um sal ou solvato do mesmo.

19. Composto caracterizado pelo fato de ser da seguinte fórmula geral (IV) ou um sal ou solvato do mesmo:



em que

R^9 representa um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_3-C_7 cicloalquila, um grupo $-C_1-C_3$ alquilenos-fenila, um $-C_0-C_1$ alquilenos-anel B, um grupo $-O-C_1-C_6$ alquila ou um grupo $-S-C_1-C_6$ alquila, todos podendo ser substituídos,

R^{10} representa um grupo $-C_1-C_3$ alquilenos-fenila, um $-C_0-C_1$

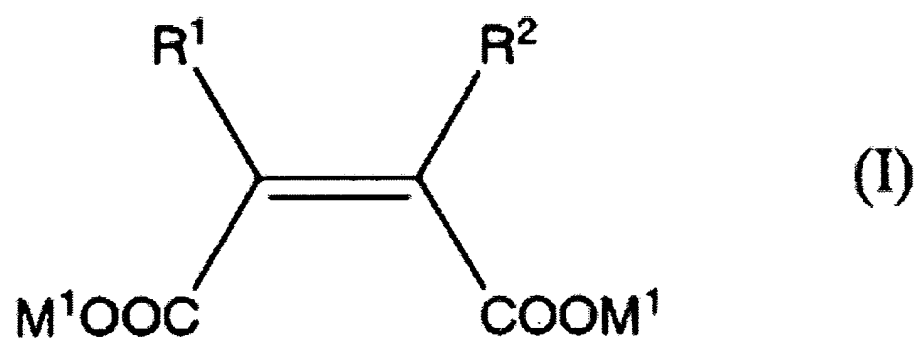
alquilenno-anel B, um grupo $-O-C_1-C_6$ alquila ou um grupo $-S-C_1-C_6$ alquila, todos podendo ser substituídos,

o anel B representa piridina, piperidina ou tetraidropirano,

5 cada M^5 representa independentemente um átomo de hidrogênio, um cátion farmaceuticamente aceitável ou um grupo farmaceuticamente aceitável, que pode ser hidrolisado in vivo, desde que o caso em que R^9 e R^{10} representam piridínio seja excluído.

10 20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 19, caracterizado pelo fato de dito cátion farmaceuticamente aceitável ser um cátion metálico ou um cátion amônio.

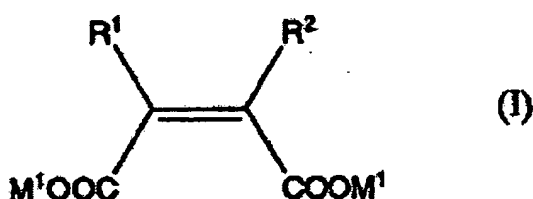
21. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e 15 a 20, caracterizado pelo fato de ser para prevenir ou tratar infecções bacterianas.



RESUMO

“INIBIDOR DA METALO- β -LACTAMASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA TRATAR INFECÇÕES BACTERIANAS, COMPOSTO, E, USO DO MESMO”

5 É descrito um inibidor da metalo- β -lactamase, que pode inativar um antibiótico de β -lactama e recuperar a atividade anti-bacteriana do antibiótico de β -lactama. Um derivativo do ácido maleico, tendo uma estrutura de fórmula geral (I)



10 tem uma atividade inibitória contra metalo- β -lactamase. O uso do composto (I), em combinação com um antibiótico de β -lactama, possibilita a recuperação da atividade anti-bacteriana do antibiótico de β -lactama, contra uma bactéria capaz de produzir metalo- β -lactamase.