

94.129



MERCK FROSST CANADA, INC.

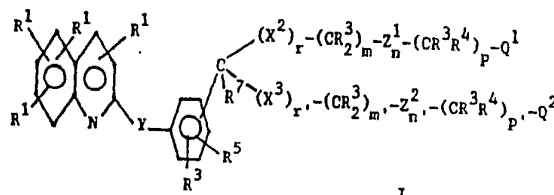
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DIACIDOS DE DIARIL-ESTIRILQUINOLINA"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

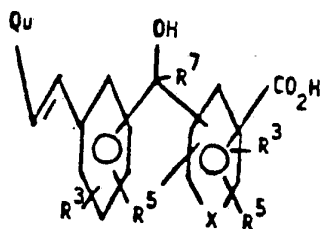
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos com a fórmula:



em que R^1 é, por exemplo, H ou halogénio; R^2 é, por exemplo, H ou R^2 ; R^4 e R^5 são, por exemplo, H, halogénio ou $-NO_2$; R^7 é H ou C_1-C_4 alquilo; m e m' são 0-8; n e n' são 0 ou 1, mas não são ambos 0; p e p' são 0-8; r e r' são 0 ou 1; Q^1 e Q^2 são, por exemplo, $-COOR^3$ ou tetrazole; X^2 e X^3 são, por exemplo, O, S, S(O) ou S(O)₂; Y é, por exemplo, $-CR^3=CR^3-$ ou $-C\equiv C-$; Z^1 e Z^2 são, por exemplo, $-CONR^3-$; e dos seu sais farmacêuticamente aceitáveis.

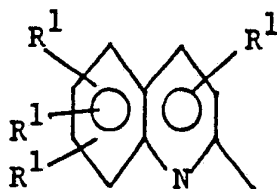
Estes compostos são antagonistas de leucotrienos e inibidores da biossíntese dos leucotrienos, sendo úteis como agentes anti-asmáticos, anti-alérgicos, anti-inflamatórios e citoprotectores.

O processo de preparação consiste, por exemplo, em se fazer reagir um álcool de fórmula (V):

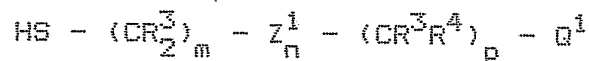


V

em que Qu representa:



com um tiol de fórmula:





FUNDAMENTOS DO INVENTO

Os leucotrienos e as suas actividades biológicas, especialmente o seu papel desempenhado em várias situações e condições patológicas têm sido descritos. Por exemplo, ver a Patente dos E.U.A. No. 4.683.325 (28 de Julho, 1987), que é aqui incorporada como referência.

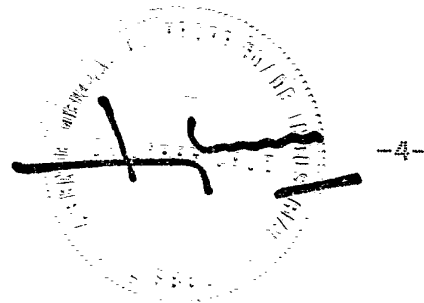
Várias classes de compostos apresentam capacidade para antagonizar a acção dos leucotrienos em mamíferos, especialmente nos seres humanos. Ver por exemplo: Patentes do Reino Unido Nos. 2.058.785 e 2.094.301; e Patentes Europeias Nos. 56.172, 61.800. e 68.739.

A Patente Europeia No. 110.405 (13 de Junho, 1984) descreve benzenos substituídos anti-inflamatórios e anti-alérgicos que são apresentados como inibidores do leucotrieno, isto é, são inibidores da via da 5-lipoxigenase.

SUMARIO DO INVENTO

O presente invento relaciona-se com compostos apresentando actividade como antagonistas do leucotrieno ou de SRS-A ou inibidores da biossíntese dos leucotrienos, com métodos para a sua preparação, com intermediários úteis para a sua preparação e com métodos e formulações farmacêuticas para a utilização destes compostos em mamíferos (especialmente seres humanos).

Devido à sua actividade como antagonistas do leucotrieno ou inibidores da biossíntese, os compostos do presente invento são úteis como agentes anti-asmático, anti-alérgico, e anti-inflamatório e são úteis no tratamento da rinite alérgica e da bronquite crónica e para a melhoria de doenças de pele tais

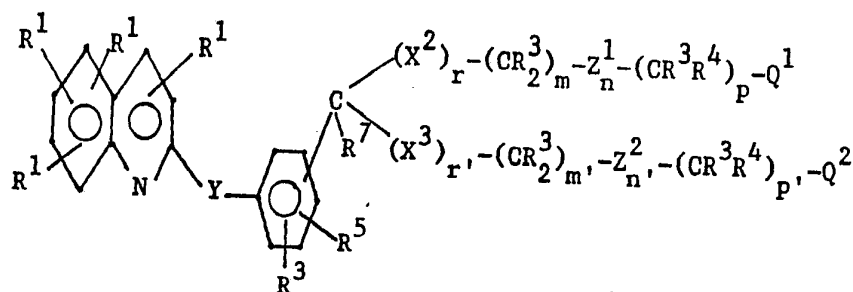


como psoríase e eczema atópico. Estes compostos são também úteis para antagonizar ou inibir as acções patológicas do leucotrieno sobre os sistemas cardiovascular e vascular por exemplo, acções essas que resultem em angina. Os compostos do presente invento são úteis no tratamento de doenças inflamatórias e alérgicas do olho, incluindo a conjuntivite alérgica. Os compostos são também úteis como agentes citoprotectores.

Assim, os compostos do presente invento podem também ser usados para o tratamento ou prevenção de situações patológicas dos mamíferos (especialmente do ser humano) tais como gastrite erosiva; esofagite erosiva, doença inflamatória do intestino; erosões hemorrágicas induzidas pelo etanol; isquémia hepática; lesão ou necrose do tecido hepático, pancreático, renal, ou miocárdico induzida por um agente nocivo; lesão do parênquima hepático causada por agentes hepatotóxicos tais como CCl_4 e D-galactosamina; insuficiência renal isquémica; lesão hepática induzida por doença; lesão pancreática ou gástrica induzida por sal biliar; lesão celular induzida por traumatismo ou por stress; e insuficiência renal induzida pelo glicerol.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Os compostos deste invento são melhor realizados pela Fórmula I



I

em que:

R^1 é H, halogénio, C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alquenilo, C_2-C_8 alquinilo, $-CF_3$, $-SR^2$, $-S(O)R^2$, $-S(O)_2R^2$, $-NR^3R^3$, $-OR^3$, $-COOR^3$, $-(C=O)R^3$, $-C(OH)R^3R^3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, fenilo substituído ou não substituído, benzilo substituído ou não substituído, 2-fenetilo substituído ou não substituído, ou piridilo substituído ou não substituído;

R^2 é C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alquenilo, C_2-C_8 alquinilo, $-CF_3$, fenilo substituído ou não substituído, benzilo substituído ou não substituído, ou 2-fenetilo substituído ou não substituído;

R^3 é H ou R^2 ;

R^4 é H, halogénio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, NR^3R^3 , ou C_1-C_8 alquilo;

CR^3R^4 pode ser o radical de um amino ácido ocorrendo naturalmente;

R^5 é H, halogénio, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SR^2$, $-NR^3R^3$, $-OR^3$, C_1-C_8 alquilo, $-(C=O)R^3$, ou $-S(O)_2R^2$;

R^6 é $-(CH_2)_5-C(R^7R^7)-(CH_2)_5-R^B$ ou $-CH_2CONR^{12}R^{12}$;

R^7 é H ou C_1-C_4 alquilo;

-6-

R^8 é A) um radical heterocíclico monocíclico ou bicíclico contendo de 3 a 12 átomos de carbono nuclear e 1 ou 2 heteroátomos nucleares seleccionados de entre N, S ou O e com cada anel no radical heterocíclico sendo formado por 5 ou 6 átomos, ou

B) o radical $W-R^9$;

R^9 contém até 21 átomos de carbono e é (1) um radical hidrocarboneto ou (2) um radical acilo de um ácido carboxílico acíclico ou monocíclico contendo não mais do que 1 heteroátomo no anel;

R^{10} é $-SR^{11}$, $-OR^{12}$, ou $-NR^{12}R^{12}$;

R^{11} é C_1-C_6 alquilo, $-(C=O)R^{14}$, fenilo substituído ou não substituído, ou benzilo substituído ou não substituído;

R^{12} é H, R^{11} , adamantilo, naftilo, halogénio- C_1-C_6 alquilo substituído, C_1-C_6 alquilenó- OR^3 , ou dois grupos R^{12} ligados ao mesmo N podem formar um anel de 5 ou 6 membros contendo até dois heteroátomos escolhidos de entre O, S ou N;

R^{13} é C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alquenilo, C_2-C_8 alquinilo, $-CF_3$, ou fenilo não substituído, benzilo, ou 2-fenetilo;

R^{14} é H ou R^{13} ;

R^{15} é R^3 ou halogénio;

R^{16} é H, C_1-C_4 alquilo, ou DH ;

R^{17} é C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alquenilo, C_2-C_8 alquinilo, ou fenilo substituído ou não substituído, benzilo, ou n-fenetilo;

R^{18} é C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alquenilo, C_2-C_8 alquinilo, $-CF_3$, ou fenilo substituído ou não substituído, benzilo, ou 2-fenetilo;

R^{19} é C_4-C_8 alquilo, C_2-C_8 alquenilo, C_2-C_8 alquinilo, $-CF_3$, fenilo substituído, ou fenilo não substituído, benzilo, ou 2-fenetilo;

R^{20} é H ou R^{17} ;

m e m' são independentemente 0-8;

n e n' são independentemente 0 ou 1 mas não ambos 0;

p e p' são independentemente 0-8;

$m + n + p$ é 1-10 quando X^2 é O, S, S(O), ou S(O)₂;

$m + n + p$ é 0-10 quando X^2 é CR³R¹⁶;

$m + n + p$ é 1-10 quando X^3 é O, S, S(O), ou S(O)₂;

$m + n + p$ é 0-10 quando X^3 é CR³R¹⁶;

r é 0 ou 1 quando Z^1 é HET (-R³, -R⁵);

r é 1 quando Z^1 é -CONR³ ou quando $n=0$;

r é 0 ou 1 quando Z^2 é HET(-R³, -R⁵);

r é 1 quando Z^2 é CONR³ ou quando $n=0$;

s é 0-3;

Q^1 e Q^2 são independentemente -COOR³, tetrazole, metilte-
trazole, -COOR⁶, -CONHS(O)₂R¹³, -CN, -CONR¹²R¹², -CHO, -CH₂OH,
-COCH₂OH, -NR⁷S(O)₂R¹³, -C(O)R¹⁹, -NR²⁰C(O)OR¹⁷,
-NR¹²C(O)NR¹²R¹², -NR⁷C(O)R¹⁸, -OC(O)NR¹²R¹², S(O)₂R¹⁸,
-OC(O)NR¹²R¹², -S(O)₂R¹⁸, -S(O)R¹⁸, -S(O)₂NR¹²R¹², -NO₂, fenilo
substituido em S,

NR¹²

R¹³

"

"

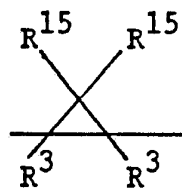
-C-NR¹²R¹², -C=NOH; ou se Q^1 ou Q^2 é COOH e R^4 é -OH, -SH, ou
-NHR³ então Q^1 ou Q^2 e R^4 e os carbonos através dos quais eles
estão ligados formam um anel heterocíclico por perda de água;

W é O, S, ou NR³;

X^1 é O, S, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR³, ou -CR³R³-;

X^2 e X^3 são independentemente O, S, S(O), S(O)₂, ou CR³R¹⁶;

Y é -CR³=CR³-, -C≡C-, -CR³R³-X¹-, -X¹-CR³R³-, -CR³R³-X¹-CR³R³-,

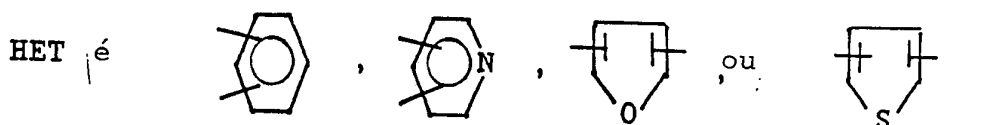


O O

" "

C=O, -NR³-C-, -C-NR³-, O, S, ou NR³;

Z^1 e Z^2 são independentemente $-CONR^3-$ ou $HET(-R^3, -R^5)-$, contanto que pelo menos um deles seja $-HET(-R^3, -R^5)-$;



e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Fretende-se que alquilo, alqueno e alquino incluam estruturas lineares, ramificadas e cíclicas e suas combinações.

Tal com é aqui usada, a expressão "alquilo" inclui "alquilo inferior" e estende-se de modo a cobrir fragmentos de carbono tendo até 20 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquilo incluem octilo, nonilo, norbornilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, eicosilo, 3,7-etil-2,2-metil-4-propilnonilo, ciclododecilo, adamantilo, etc.

Tal como é aqui usada a expressão "alquilo inferior" inclui os grupos alquilo de 1 a 7 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquilo inferiores incluem metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- e terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, etc.

Grupos alqueno incluem vinilo, alilo, isoprenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, etc.

Tal como é aqui usada, a expressão "alcoxi" inclui os grupos alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono com uma configuração linear, ramificada ou cíclica. Exemplos de grupos alcoxi incluem metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropoxi, etc.

Fenilo, benzilo, 2-fenetilo e piridilo substituídos incluem 1 ou 2 substituintes no anel aromático seleccionados de entre C_1-C_6 alquilo, R^{10} , NO_2 , SCF_3 , halogénio, $-COR^7$, $-COR^{10}$, CN, e CF_3 .

Halogénio inclui F, Cl, Br e I.

Os ésteres de Q pró-droga (isto é, quando $Q = -COOR^6$) pretendem incluir os ésteres tais como os descritos por Saari et al., J. Med. Chem., 21, No. 8, 746-753 (1978), Sakamoto et al., Chem. Pharm. Bull., 32, No. 6, 2241-2248 (1984) e Bundgaard et al., J. Med. Chem., 30, No. 3, 451-454 (1987).

Quando Q e R^4 e os carbonos através dos quais eles estão ligados formam um anel, os aneis assim formados incluem lactonas, lactams, e tiolactonas.

Pretende-se que as definições de qualquer substituinte (por exemplo, R^1 , R^2 , m, Q, X, etc.) numa molécula particular sejam independentes das suas definições em qualquer outro local da molécula. Assim, $-NR^3R^3$ representa $-NHH$, $-NHCH_3$, $-NHC_6H_5$, etc.

Os heterociclos formados quando dois grupos R^{12} se unem através de N incluem pirrolidina, piperidina, morfolino, tiamorfolino, piperazina e N-metilpiperazina.

Os amino ácidos que ocorrem naturalmente, cujos radicais podem ser CR^3R^4 , incluem alanina, asparagina, ácido

aspártico, arginina, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofan, tirosina e valina.

Alguns dos compostos aqui descritos contêm um ou mais centros de assimetria e podem assim dar origem a diastereoisômeros e a isômeros ópticos. O presente invento pretende compreender esses diastereoisômeros possíveis assim como as suas formas racêmicas e separadas, ópticamente activas. Os isômeros (R) e (S) ópticamente activos podem ser separados usando técnicas convencionais.

Alguns dos compostos aqui descritos contêm duplas ligações olefinicas, e a não ser que especificado de um modo diferente, pretendem incluir ambos os isômeros E e Z geométricos.

Compostos preferidos com a Fórmula I são aqueles em que:

- R^1 é H, halogénio, C_1-C_8 alquilo, $-CF_3$, $-SR^2$, $-S(O)R^2$, $-S(O)_2R^2$, $-OR^3$, ou $-CN$;
- R^2 é C_1-C_8 alquilo ou $-CF_3$;
- R^3 é H ou R^2 ;
- R^4 é H, $-OR^3$, $-SR^3$, NR^3R^3 , ou C_1-C_8 alquilo;
- CR^3R^4 pode ser o radical ou um amino ácido ocorrendo naturalmente;
- R^5 é H, halogénio, $-CN$, $-SR^2$, $-OR^3$, C_1-C_8 alquilo, ou $-(C=O)R^3$;
- R^6 é $-(CH_2)_5-C(R^7R^7)-(CH_2)_5-R^8$ ou $-CH_2CONR^{12}R^{12}$;
- R^7 é H ou C_1-C_4 alquilo;
- R^8 é A) um radical heterocíclico monocíclico ou bicíclico contendo de 3 a 12 átomos de carbono nuclear e 1 ou 2

heteroátomos nucleares seleccionados de entre N, S ou O e com cada anel no radical heterocíclico sendo formado por 5 ou 6 átomos, ou

B) o radical $W-R^9$;

R^9 contém até 21 átomos de carbono e é (1) um radical hidrocarbônico ou (2) um radical acilo de um ácido carboxílico acíclico ou monocíclico contendo não mais do que 1 heteroátomo no anel;

R^{10} é $-SR^{11}$, $-OR^{12}$, ou $-NR^{12}R^{12}$;

R^{11} é C_1-C_6 alquilo, $-(C=O)R^{14}$, fenilo não substituído, ou benzilo não substituído;

R^{12} é H, R^{11} , ou dois grupos R^{12} reunidos ao mesmo N podem formar um anel com 5 ou 6 membros contendo até dois heteroátomos escolhidos de entre O, S ou N;

R^{13} é C_1-C_8 alquilo, $-CF_3$, ou fenilo não substituído, benzilo, ou 2-fenetilo;

R^{14} é H ou R^{13} ;

R^{15} é R^3 ou halogênio;

R^{16} é H, C_1-C_4 alquilo, ou OH;

m e m' são independentemente 0-4;

n e n' são independentemente 0 ou 1 mas não ambos 0; p e p' são independentemente 0-4;

m + n + p é 1-10 quando X^2 é O ou S;

m + n + p é 0-10 quando X^2 é CR^3R^{16} ;

m' + n' + p' é 1-10 quando X^3 é O ou S;

m' + n' + p' é 0-10 quando X^3 é CR^3R^{16} ;

r é 1 quando Z^1 é HET ($-R^3$, $-R^5$);

r é 1 quando Z^1 é $-CONR^3$;

r' é 0 ou 1 quando Z^2 é HET ($-R^3$, $-R^5$);

r' é 1 quando Z^2 é $CONR^3$;

s é 0-3;

Q^1 e Q^2 são independentemente $-COOR^3$, tetrazole, $-COOR^6$, $-CONHS(O)_2R^{13}$, $-CONR^{12}R^{12}$, $-NHS(O)_2R^{13}$; ou se Q^1 ou Q^2 é COOH e R^4 é $-OH$, $-SH$, ou $-NHR^3$ então Q^1 ou Q^2 e R^4 e os carbonos através

dos quais eles estão ligados podem formar um anel heterocíclico por perda de água;

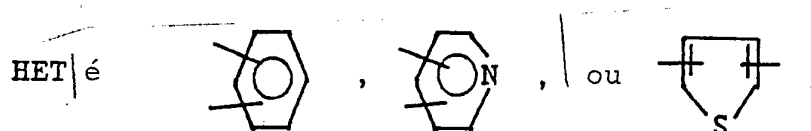
W é O, S, ou NH;

X¹ é O, S, -NR³, ou -CR³R³;

X² e X³ são independentemente O, S, ou CR³R¹⁶;

Y é -CR³=CR³-, -C≡C-, -CR³R³-X¹-, ou -X¹-CR³R³-;

Z¹ e Z² são independentemente -CONR³ ou -HET(-R³-R⁵)- desde que pelo menos um de entre eles seja -HET(-R³, -R⁵)-;



e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Compostos mais preferidos com a Fórmula I são aqueles em que:

CR³R⁴ não é o radical de um amino ácido ocorrendo naturalmente;

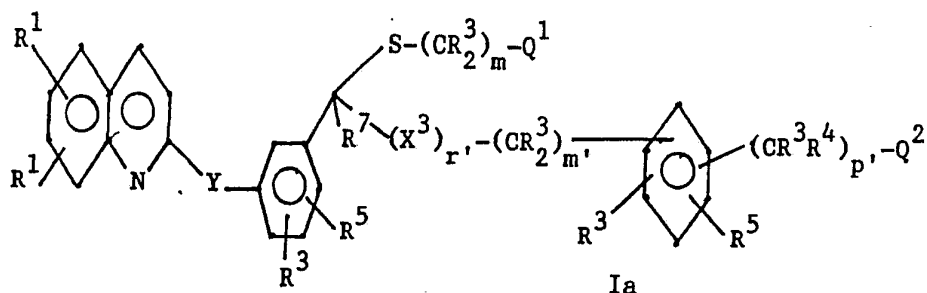
Q¹ e Q² são independentemente -COOR³, tetrazole ou -CONR¹²R¹²;

Y é -CH=CH-;

Z¹ e Z² são -HET(-R³, -R⁵)-;

e as restantes definições são tais como na apresentação preferida anterior.

Um outro grupo mais preferido de compostos com a Fórmula I é constituído pelos que têm a Fórmula Ia:



em que:

R^4 é H ou C_1-C_8 alquilo;

CR^3R^4 não é o radical de um amino ácido ocorrendo naturalmente;

m é 1-4;

m' é 0-4;

p é 0-4;

r' é 0 ou 1;

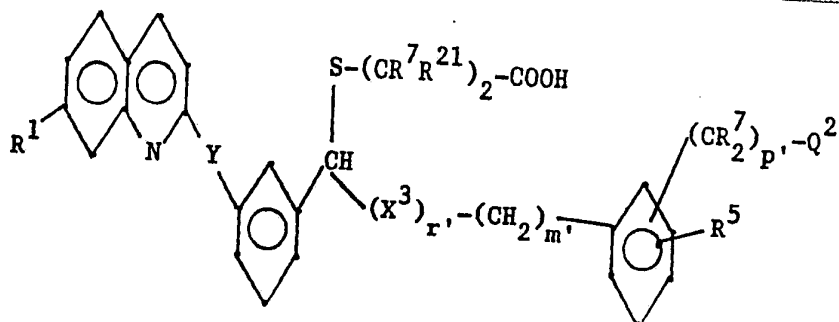
Q^1 e Q^2 são independentemente $-COOR^3$, tetrazole, $-CONHS(O)_2R^{13}$, ou $-CONR^{12}R^{12}$;

X^3 é S ou CR^3R^{16} ;

Y é $-CH=CH-$ ou $-CH_2O-$;

e as restantes definições são tal como na apresentação preferida anterior.

Uma outra apresentação preferida do invento é constituída por compostos com a Fórmula I ou com a Fórmula Ib:



Ib

em que

- R^1 é halogénio,
- R^5 é H, halogénio, $-\text{CN}$, $-\text{SR}^2$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^2$, ou $-\text{OR}^2$;
- R^7 é H ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo;
- R^{21} é R^7 ou $-\text{O-C}_1\text{-C}_4$ alquilo;
- r é 0 ou 1;
- m é 0-2;
- p é 0 ou 1;
- Q^2 é tal como foi definido para a Fórmula I;
- X^3 é S ou CH_2 ; e
- Y é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{CH}_2\text{O}-$.

Será tomado em consideração que na discussão de métodos de tratamento que se segue, as referências a compostos com a Fórmula I pretendem incluir também sais farmacêuticamente aceitáveis e as formas lactona, lactam e tiolactona.

Os compostos com a Fórmula I são activos como antagonistas de SRS-A e especialmente do leucotrieno D_4 . Estes compostos apresentam também uma actividade inibidora modesta sobre a

biossíntese do leucotrieno mas são principalmente terapêuticamente interessantes como antagonistas. A actividade dos compostos com a Fórmula I pode ser detectada e avaliada por métodos conhecidos nesta técnica. Ver por exemplo, Kadin, Patente dos E.U.A. No. 4.296.129.

A capacidade dos compostos com a Fórmula I para antagonizarem os efeitos dos leucotrienos e para inibirem a biossíntese dos leucotrienos torna-os úteis para a inibição de sintomas induzidos pelos leucotrienos no ser humano. Os compostos são assim valiosos na prevenção e no tratamento de situações patológicas nas quais os leucotrienos sejam o factor causativo, por exemplo afecções da pele, rinite alérgica, e doenças por obstrução das vias respiratórias. Os compostos são particularmente úteis na prevenção e tratamento da asma brônquica alérgica. São também eficazes no tratamento de doenças inflamatórias do olho.

A actividade citoprotectora de um composto pode ser observada tanto nos animais como no ser humano verificando a resistência aumentada da mucosa gastrointestinal em relação aos efeitos nocivos dos agentes irritativos fortes, por exemplo, os efeitos ulcerogénicos da aspirina e da indometacina. Para além de diminuir o efeito das drogas anti-inflamatórias não esteroides sobre o tracto gastrointestinal, os estudos animais revelam que os compostos citoprotectores vão evitar lesões gástricas induzidas pela administração oral de ácidos fortes, bases fortes, etanol, soluções salinas hipertónicas, etc.

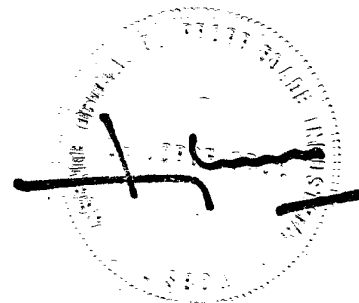
Foram usados dois ensaios para medir a capacidade citoprotectora. Estes ensaios são constituídos por: (A) um ensaio de lesão induzida por etanol e (B) um ensaio de úlcera induzida por indometacina e são descritos na Patente dos E.U.A. No. 4.683.325 (28 de Julho, 1987).

As propriedades do antagonista do leucotrieno dos compostos deste invento foram avaliadas usando os ensaios que se seguem.

Preparação do íleo de Cobaia para Avaliação
de Antagonistas do leucotrieno D₄
e Outros Mediadores

Tecido:

Foram retiradas secções de íleo de cobaias macho da estirpe Hartley (Charles River, E.U.A.) com 300 a 500 g que foram sacrificadas por meio de uma pancada na cabeça e que foram sangradas. Foi removido o íleo terminal, que foi limpo com solução de Tyrode aquecida sendo então dividido em segmentos de aproximadamente 1,5-2,0 cm cada. Os segmentos de íleo foram então montados sob uma tensão de 1 g em 20 ml de um banho para órgãos contendo 10 ml de solução de Tyrode com a composição que se segue (mM): NaCl, 137; KCl, 2,7; MgSO₄·7H₂O, 0,8; CaCl₂, 1,8; NaH₂PO₄, 0,42; NaHCO₃, 11,9; Dextrose, 5,6. A solução para banho foi arejada continuamente com 95% de O₂ e 5% de CO₂ e a temperatura do banho foi mantida a 37°C. O bloqueador do adrenoceptor-beta, timolol (0,5µg/ml) e o agente antimuscarínico atropina (1,0 µM) encontravam-se presentes na solução de Tyrode. As alterações na tensão isométrica foram registadas usando transdutores de deslocamento de força Grass FTD3 (Grass Instrument G., Quincy, Mass.) relacionados com um Dinógrafo Beckman Tipo R. Os sinais de saída (analog) de todos os canais do Dinógrafo de Beckman foram convertidos em sinais digitais (DL-12 data Logger, Buxco Electronics). Estes sinais foram subsequentemente introduzidos num computador IBM-XT para armazenamento e subsequente análise (Buxco Electronics Custom Software). A fim de lavar o tecido, a solução

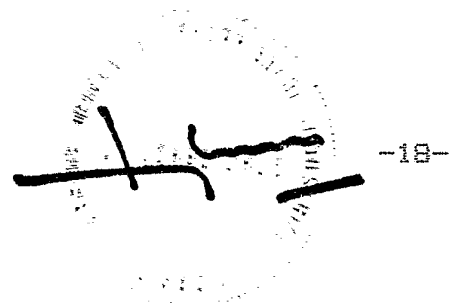


do banho foi automaticamente aspirada e substituída com um volume constante (10 ml) de solução recente por meio de válvulas solenoides controladas por cronómetro.

Teste Antagonista:

Depois dos tecidos ficarem estáveis adicionou-se repetidamente uma dose padrão de 0,3 ng/ml de LTD₄ 8100 G1) (Bomba de Harvard controlada por cronómetro) ao banho de 4,5 em 4,5 minutos (1 minuto de contacto, 30 segundos de lavagem, 3 minutos de repouso) até se obter uma resposta consistente (mínimo de 4 respostas). A adição de LTD₄ foi realizada automaticamente com Aparelho de Bombas com <seringa de Harvard com 4 canais que forneceu 100µl (concentração final do banho 0,3 ng/ml) de agonista simultaneamente a todos os tecidos de 4,5 em 4,5 minutos. A seguir a cada adição de LTD₄ o tecido foi lavado com solução de Tyrode até se restabelecer a tensão da linha de base. Depois de se terem obtido respostas consistentes os tecidos foram usados para avaliar os compostos.

Usualmente, 10 µl de uma solução 10 mg/ml do composto a ser testado foram adicionados ao banho 30 segundos antes da adição de LTD₄. O composto e LTD₄ permaneceram em contacto com o tecido até se desenvolver uma tensão máxima (1 minuto) e em seguida o tecido foi lavado repetidamente até se restabelecer a linha de base. A inibição percentual relativa em relação à resposta de controlo imediatamente anterior foi computada num IBM-XT para cada dose do composto do teste (Buxco Electronics Custom Software). Se o composto for activo (inibição superior a 50%) serão então realizados testes com diluições seriadas até 10 vezes até a inibição ser inferior a 50%. Logo que a resposta foi inibida em menos de 20%, o tecido foi usado imediatamente a fim de avaliar um outro composto. Quando a resposta foi inibida num



nível superior a 20%, foram adicionados ciclos de LTD₄ isoladamente até se re-estabelecer uma resposta consistente.

A fim de determinar a especificidade dos compostos activos, estes foram testados em relação à sua acção contra contracções induzidas por uma dose padrão de histamina (50 ng/ml) usando um protocolo semelhante ao descrito anteriormente (1/2 minuto de tempo de contacto, 30 segundos de lavagem e 2 minutos de repouso).

Ligação a LTD₄:

Os resultados para a ligação a LTD₄ foram determinados pelo método de S.S. Pong e R.N. DeHaven, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 80, 7415-7419 (1983).

Compostos com a fórmula I foram testados usando o ensaio que se segue para determinar a sua actividade inibidora em relação à biossíntese do leucotrieno dos mamíferos.

Ensaio dos Leucocitos Polimorfonucleares (PMN) Peritoneais do Rato

Ratos anestesiados com éter são injectados (i.p.) com 8 ml de uma suspensão de caseinato de sódio (6 gramas em cerca de 50 ml de água). Após 15-24 horas os ratos são sacrificados (CO₂) e as células da cavidade peritoneal são recuperadas por lavagem com 20 ml de tampão (Eagles MEM contendo HEPES 30 mM ajustado para pH 7,4 com NaOH). As células são reunidas em pílula (350 x g, 5 minutos), re-suspensas em tampão com agitação vigorosa, filtradas através de papel de lentes, re-centrifugadas e finalmente suspensas num tampão com uma concentração de 10 células/ml.

Uma porção alíquota de 500 µl de suspensão de PMN e o composto do teste são pré-incubados durante 2 minutos a 37°C, seguindo-se a adição de A-23187 10 µM. A suspensão é agitada durante 4 minutos adicionais sendo então bioensaiada quanto ao conteúdo de LTB₄ adicionando uma porção alíquota a uma segunda porção alíquota de 500 µl dos PMN a 37°C. O LTB₄ produzido na primeira incubação leva a agregação dos segundos PMN, a qual é medida como uma alteração na transmissão da luz. O tamanho da porção alíquota de ensaio é escolhida de modo a proporcionar uma alteração da transmissão submáxima (usualmente -70%) para o controlo não tratado. A inibição percentual da formação de LTB₄ é calculada a partir da relação entre a alteração da transmissão na amostra e a alteração da transmissão no controlo sem composto.

Os ensaios que se seguem podem ser usados para avaliar compostos que são ou antagonistas do leucotrieno ou são inibidores da biossíntese do leucotrieno ou que possuem uma combinação destas duas propriedades.

Ensaio "in vitro" de Reacção ao Antígeno

Cobaias machos pesando 300-350 g são sensibilizadas injectando (intraperitonealmente) 0,5 ml de uma suspensão contendo 0,4 mg de albumina do ovo (Ovalbumina, Grau V, Sigma Chemical Co.) e 4,0 g de hidróxido de alumínio em 19,6 ml de solução salina. São permitidas duas semanas para que ocorra a sensibilização.

Estas cobaias sensibilizadas são submetidas a pancada na cabeça e são sangradas. As traqueias são removidas, libertadas de tecidos aderentes e divididas longitudinalmente por corte através do tecido cartilágneo em direcção oposta à inserção do



tecido muscular. Cada traqueia aberta é então cortada transversalmente entre cada duas cartilagens. Quatro das seções de corte são ligadas entre si, extremidade a extremidade, numa série com fio de seda No. 7 assegurando que os músculos da traqueia fiquem todos no mesmo plano vertical. Assim, cada cadeia consiste em tecido de três animais diferentes.

A cadeia assim formada é então suspensa sob 1 g de tensão (por meio de fios de seda em cada extremidade) num banho para órgãos com 20 ml contendo 10 ml de solução tampão de Krebs-Henseleit modificada¹ gaseificada com 95% de O_2 e 5% de CO_2 a $37^\circ C$. Mepiramina (7×10^{-6} M), atropina (1×10^{-7} M) e indometacina ($1,4 \times 10^{-6}$ M) são adicionadas ao tampão a fim de bloquear a resposta aos produtos libertados histamina, acetilcolina e ciclooxigenase.

¹ solução de Krebs modificada em gramas/litro e (mM): NaCl - 6,67 (120); glucose - 2,1 (11); $NaHCO_3$ - 2,1 (25); KCl - 0,32 (4,72); $CaCl_2$ - 0,28 (2,5); $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ - 0,11 (0,5); KH_2PO_4 - 0,16 (1,2); pH da solução do banho = $7,35 \pm 0,05$. Para registrar as respostas, uma extremidade da cadeia traqueal é ligada a um transdutor de deslocamento de força Gould-Statham UC-2 que é ligado a um Dinógrafo Beckman Tipo R. Deixa-se que as preparações se equilibrem durante uma hora período durante o qual os tecidos são automaticamente lavados (deslocamento de volume de 10 ml) de 6 em 6 minutos.

Após o período de equilíbrio os tecidos são providos com metacolina (10 $\mu g/ml$), lavados e deixados recuperar até à linha de base. Os tecidos são tratados de novo com uma segunda dose de metacolina, lavados, deixados regressar à linha de base e lavados duram uma hora adicional.



São usadas duas cadeias como um controlo. Estas são incubadas numa concentração de albumina do ovo (0,1 µg/ml) suficiente para induzir uma contracção média de 50-80% da resposta à metacolina.

Cada composto a ser testado é adicionado (com uma concentração final do banho de 10µg/ml) 20 minutos antes de provocar o tecido com albumina do ovo.

A resposta do tecido desafiado é expressa como uma percentagem do máximo de metacolina. A inibição percentual para cada composto é então calculada. Os compostos que a 10µg/ml (concentração final) inibem a resposta à albumina do ovo em 50% ou mais são de novo testados com uma concentração mais baixa.

Ensaio do rato Asmático

Os ratos são obtidos a partir de uma linhagem consanguínea de ratos asmáticos. São usados ratos tanto fêmeas (190-250 g) como machos (260-400 g).

A albumina do ovo (EA), grau V, cristalizada e liofilizada, é obtida a partir de Sigma Chemical Co., St. Louis. Obtem-se hidróxido de alumínio a partir de Regis Chemical Company, Chicago. Bimaleato de metisergide é fornecido pela Sandoz Ltd., Basel.

O desafio e subsequentes registos são realizados numa caixa de plástico transparente com dimensões internas de 10 x 6 x 4 polegadas. O topo da caixa é removível; ao ser utilizada é mantida firmemente no seu lugar por meio de quatro ganchos e um selo herméticamente fechado é mantido por meio de uma gaxeta de borracha mole. Através do centro de cada extremidade da câmara é

inserido um nebulizador Devilbiss (No. 40) por meio de um selo herméticamente fechado e cada extremidade da caixa tem também uma saída. Um pneumotacógrafo Fleisch No. 0000 é inserido numa extremidade da caixa e é acoplado a um transdutor de pressão volumétrica de Grass (PT5-A) que é então ligado a um Dinógrafo Beckman Tipo R através de acopladores apropriados. Enquanto se transforma o antigénio em aerosol, as saídas são abertas e o pneumotacógrafo é isolado da câmara. As saídas são encerradas e o pneumotacógrafo e a câmara são ligados durante o registo dos padrões respiratórios. Para desafio, 2 ml de uma solução a 3% de antigénio em solução salina são colocados em cada nebulizador e o aerosol é gerado com ar a partir de uma pequena bomba de diafragma Potter a 10 psi e com um fluxo de 8 litros/minuto.

Os ratos são sensibilizados injectando (subcutâneamente) 1 ml de uma suspensão contendo 1 mg de EA e 200 mg de hidróxido de alumínio em solução salina. Os ratos são utilizados entre os dias 12 e 24 após a sensibilização. A fim de eliminar o componente serotonina da resposta, os ratos são prétratados intravenosamente 5 minutos antes do desafio com 3,0 µg/kg de metisergide. Os ratos são então expostos a um aerosol de 3% de EA em solução salina durante exactamente 1 minuto, sendo então os seus perfis respiratorios registados durante mais 30 minutos. A duração da dispneia contínua é medida a partir dos registos respiratórios.

Os compostos são geralmente administrados quer oralmente 1-4 horas antes do desafio ou intravenosamente 2 minutos antes do desafio. Eles são ou dissolvidos em solução salina ou metocel a 1% ou suspensos em metocel a 1%. O volume injectado é 1 ml/kg (intravenosamente) ou 10 ml/kg (oralmente). Antes do tratamento oral os ratos são submetidos a jejum durante a noite. A sua actividade é determinada em termos da sua capacidade para fazer

diminuir a duração dos sintomas de dispneia em comparação com um grupo de controlos tratados com o veículo. Usualmente, um composto é avaliado com uma série de doses e determina-se um ED_{50} . Este é definido como a dose (mg/kg) que vai inibir em 50% a duração dos sintomas.

A magnitude de uma dose profilática ou terapêutica de um composto com a Fórmula I variará, evidentemente, com a natureza da gravidade da situação a ser tratada e com o particular composto com a Fórmula I e com a sua via de administração. Variará também de acordo com a idade, peso e resposta do doente individual. Em geral, a variação da dose diária para utilização anti-asmática, anti-alérgica ou anti-inflamatória e geralmente, utilizações diferentes da citoprotecção, situa-se entre cerca de 0,001 mg e cerca de 100 mg por kg do peso corporal de um mamífero, de preferência entre 0,01 mg e cerca de 10 mg por kg, e com a maior preferência entre 0,1 e 1 mg por kg, em doses únicas ou divididas. Por outro lado, pode ser necessário utilizar dosagens para além destes limites em certos casos.

A quantidade exacta de um composto com a Fórmula I a ser usada como um agente citoprotector dependerá de, inter alia, se ele é administrado para curar células lesadas ou para evitar futuras lesões, da natureza das células lesadas (por exemplo, ulcerações gastrointestinais vs. necrose nefrótica), e da natureza do agente causador. Um exemplo da utilização de um composto com a Fórmula I para evitar uma futura lesão consiste na co-administração de um composto com a Fórmula I com uma droga anti-inflamatória não esteroide (NSAID) que poderia de outro modo causar uma tal lesão (por exemplo, indometacina). Para essa utilização, o composto com a Fórmula I é administrado desde 30 minutos antes até 30 minutos depois da administração de NSAID. De preferência é



administrado antes de ou simultaneamente com o NSAID (por exemplo, numa forma de dosagem combinada).

O nível de dosagem diária eficaz para compostos com a Fórmula I induzindo citoprotecção em mamíferos, especialmente humanos, variará geralmente entre cerca de 0,1 mg/kg e cerca de 100 mg/kg, de preferência entre cerca de 1 mg/kg e cerca de 100 mg/kg. A dosagem pode ser administrada em doses individuais simples ou divididas.

As composições farmacêuticas do presente invento compreendem um composto com a Fórmula I como um ingrediente activo ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e pode também conter um veículo farmacêuticamente aceitável e facultativamente outros ingredientes terapêuticos. A expressão "sais farmacêuticamente aceitáveis" refere-se a sais preparados a partir de bases ou ácidos não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis incluindo bases ou ácidos inorgânicos e bases ou ácidos orgânicos.

Os sais derivados de bases inorgânicas incluem sais de alumínio, amónio, cálcio, cobre, ferrico, ferroso, lítio, magnésio, mangânico, mangaboso, potássio, sódio, zinco, etc. Particularmente preferidos são os sais de amónio, cálcio, magnésio, potássio, e sódio. Os sais derivados de bases não tóxicas orgânicas farmacêuticamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas ocorrendo naturalmente, aminas cíclicas e resinas permutadoras de iões básicas, tais como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N'-dibenziletilenediamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenediamina, N-etilmorfolino, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidr Abramina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolino, piperazina, piperidina, resinas poliamina,



procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, etc.

Quando o composto do presente invento é básico, os sais podem ser preparados a partir de ácidos não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis, incluindo ácidos inorgânicos e orgânicos. Esses ácidos incluem ácido acético, benzenessulfônico, benzoico, canforsulfônico, cítrico, etanessulfônico, fumárico, glucônico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanessulfônico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico e p-toluenessulfônico, etc. Particularmente preferidos são os ácidos bromídrico, clorídrico, fosfórico e sulfúrico.

As composições incluem composições apropriadas para administração oral, rectal, tópica, parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inalação nasal ou bucal), ou administração nasal, embora a via mais apropriada em qualquer caso dependa da natureza e da gravidade das situações a serem tratadas e da natureza do ingrediente activo. Podem ser convenientemente apresentadas sob uma forma de unidade de dosagem e preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica farmacêutica.

As formas de dosagem incluem comprimidos, trociscos, dispersões, suspensões, soluções, cápsulas, cremes, unguentos, aerossóis, etc.

Quando se utiliza uma composição para administração intravenosa, uma dosagem apropriada para utilização anti-asmática, anti-inflamatória ou anti-alérgica varia entre cerca de 0,001 mg e cerca de 10 mg (de preferência entre cerca de 0,01 mg e cerca de 1 mg) de um composto com a Fórmula I por kg do peso

corporal por dia e para utilização citoprotectora a dosagem varia entre cerca de 0,1 mg e cerca de 100 mg (de preferência entre cerca de 1 mg e cerca de 100 mg e com maior preferência entre cerca de 1 mg e cerca de 10 mg) de um composto com a fórmula I por kg do peso corporal por dia.

No caso em que se utiliza uma composição oral, uma dosagem apropriada para utilização anti-asmática, anti-inflamatória ou anti-alérgica varia entre, por exemplo, cerca de 0,01 mg e cerca de 100 mg de um composto com a Fórmula I por kg do peso corporal por dia, de preferência entre cerca de 0,1 mg e cerca de 10 mg por kg e para utilização citoprotectora entre cerca de 0,1 mg e cerca de 100 mg (de preferência entre cerca de 1 mg e cerca de 100 mg e com maior preferência entre cerca de 10 mg e cerca de 100 mg) de um composto com a Fórmula I por kg de peso corporal por dia.

Para administração por inalação, os compostos do presente invento são convenientemente administrados sob a forma de uma pulverização de aerosol a partir de embalagens pressurizadas ou a partir de um nebulizador, ou sob a forma de um pó que pode ser formulado como uma carga a partir da qual a composição em pó pode ser inalada com o auxílio de um dispositivo apropriado. O sistema de administração preferido para inalação é constituído por um aerosol com dose de inalação medida (MDI), o qual pode ser formulado sob a forma de uma suspensão ou solução em propulsores de fluorocarboneto.

Formulações tópicas apropriadas do Composto I incluem dispositivos transdérmicos, aerosóis, cremes, unguentos, loções, pós para polvilhar, etc.

Para o tratamento de doenças do olho, podem ser usadas preparações oftálmicas para administração ocular compreendendo 0,001-1% em peso de soluções ou suspensões dos compostos com a Fórmula I numa formulação oftálmica aceitável.

Na prática, os compostos com a Fórmula I podem ser combinados como o ingrediente activo em mistura íntima com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencionais. O veículo pode apresentar-se sob uma série de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração, por exemplo, oral ou parentérica (incluindo intravenosa). Ao preparar as composições para forma de dosagem oral, pode-se utilizar qualquer um dos meios farmacêuticos usuais, tais como, por exemplo, glicóis aquosos, óleos, alcoóis, agentes de aromatização, preservativos, agentes de coloração, etc. no caso de preparações líquidas orais, tais como, por exemplo, suspensões, elixires e soluções; ou veículos tais como amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, agentes de ligação, agentes de desintegração, etc. no caso de preparações sólidas orais tais como, por exemplo, pós, cápsulas e comprimidos, sendo as preparações orais sólidas preferidas às preparações líquidas. Devido à facilidade da sua administração, os comprimidos e as cápsulas representam a forma de unidade de dosagem oral mais vantajosa, caso esse em que são obviamente utilizados veículos farmacêuticos sólidos. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos por meio de técnicas aquosas ou não aquosas padrão.

Para além das formas de dosagem comuns indicadas anteriormente, os compostos com a Fórmula I podem também ser administrados por meios de libertação controlada e/ou dispositivos de administração tais como os descritos nas Patentes dos E.U.A. Nos. 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 3.630.200



e 4.008.719, cujas apresentações são aqui incorporadas como referência.

As composições do presente invento apropriadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades descontínuas tais como cápsulas, saquinhos ou comprimidos contendo cada um deles uma quantidade prédeterminada do ingrediente activo, sob a forma de um pó ou de grânulos ou sob a forma de uma solução ou suspensão num líquido aquoso, um líquido não aquoso, ou uma emulsão óleo-em-água ou uma emulsão líquida água-em-óleo. Essas composições podem ser preparadas por qualquer um dos métodos farmacêuticos mas todos os métodos incluem o passo de levar o ingrediente activo a associar-se com o veículo o qual constitui um ou mais ingredientes necessários. Em geral, as composições são preparadas misturando uniformemente e intimamente o ingrediente activo com veículos líquidos ou com veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e então, se necessário, modelando o produto na apresentação desejada. Por exemplo, um comprimido pode ser preparado por compressão ou moldagem, facultativamente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos prensados podem ser preparados por compressão numa máquina apropriada, apresentando-se o ingrediente activo sob uma forma fluindo livremente tal como pó ou grânulos, misturado facultativamente com um agente de ligação, lubrificante, diluente inerte, agente tensio-activo ou de dispersão. Os comprimidos moldados podem ser feitos por moldagem numa máquina apropriada, sendo uma mistura do composto em pó humidificada com um diluente líquido inerte. Desejavelmente, cada comprimido contém de cerca de 2,5 mg a cerca de 500 mg do ingrediente activo e cada saquinho ou cápsula contém de cerca de 2,5 a cerca de 500 mg do ingrediente activo.

Os que se seguem são exemplos de formas de dosagem farmacêuticas representativas para os compostos com a Fórmula I:



<u>Suspensão Injectável (I.M.)</u>	<u>mg/ml</u>
Composto com a Fórmula I	10
Celulose metílica	5,0
Tween 80	0,5
Alcool benzílico	9,0
Cloreto de benzalcónio	1,0
Água para injeção até um volume total de 1 ml	

<u>Comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
Composto com a Fórmula I	25
Celulose Microcristalina	415
Providona	14,0
Amido Prégelatinizado	43,5
Estearato de Magnésio	<u>2,5</u>
	500

<u>Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
Composto com a Fórmula I	25
Pó de Lactose	573,5
Estearato de Magnésio	<u>1,5</u>
	600

Pra além dos compostos com a Fórmula I, as composições farmacêuticas do presente invento podem também conter outros ingredientes activos, tais como inibidores da ciclooxigenase, drogas anti-inflamatórias não esteroides (NSAIDs), agentes analgésicos periféricos tais como zomepirac, diflunisal, etc. A relação em peso do composto com a Fórmula I em relação ao segundo ingrediente activo pode variar e dependerá da dose eficaz de cada

ingrediente. Geralmente, será usada uma dose eficaz de cada. Assim, por exemplo, quando um composto com a Fórmula I é combinado com um NSAID a relação em peso entre o composto com a Fórmula I e a NSAID variará geralmente entre cerca de 1.000:1 e cerca de 1:1.000. As combinações de um composto com a Fórmula I e outros ingredientes activos variarão também geralmente dentro dos limites anteriormente referidos, mas em cada caso, deve ser usada uma dose eficaz de cada ingrediente.

Os NSAIDs podem ser caracterizados em cinco grupos:

- (1) os derivados do ácido propiônico;
- (2) os derivados do ácido acético;
- (3) os derivados do ácido fenâmico;
- (4) os derivados do ácido bifenilcarboxílico; e
- (5) os oxicams

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Os NSAIDs que se encontram no âmbito deste invento são os indicados na Patente dos E.U.A. No. 4.683.325 (28 de Julho, 1987).

As composições farmacêuticas compreendendo os compostos com a Fórmula I podem também conter inibidores da biossíntese dos leucotrienos tal como são indicados na Patente dos E.U.A. No. 4.666.907 (9 de Abril, 1987), Patente dos E.U.A. No. 4.663.307 (5 de Maio, 1987), Patente dos E.U.A. No. 4.611.056 (9 de Setembro, 1986), e Patente dos E.U.A. No. 4.634.766 (6 de Janeiro, 1987), que são aqui incorporadas como referência.

Os compostos com a Fórmula I podem também ser usados em combinação com antagonistas do leucotrieno tais como os indicados na P.E. No. 106.565 (25 de Abril, 1984) e P.E. No. 104.885 (4 de Abril, 1984) que são aqui incorporadas como referência e com

outros conhecidos na técnica tais como os que são indicados na P.E. No. 56.172 (21 de Julho, 1982), e Patente dos E.U.A. No. 4.424.231 (3 de Janeiro, 1984); e na Especificação da Patente do R.U. No. 2.058.785, que são aqui incorporadas como referência.

As composições farmacêuticas compreendendo os compostos com a Fórmula I podem também conter como o segundo ingrediente activo antagonistas da prostaglandina (incluindo tromboxano) tais como os indicados na patente dos E.U.A. No. 4.536.507 (20 de Agosto, 1985), Patente dos E.U.A. No. 4.237.160 (2 de Dezembro, 1980), P.E. No. 166.597 (1 de Janeiro, 1986), e P.E. No. 234.708 (2 de Setembro, 1987). Podem também conter inibidores da descarboxilase histidina tais como α -fluorometilhistidina, descrita na Patente dos E.U.A. No. 4.325.961. Os compostos com a Fórmula I podem também ser vantajosamente combinados com um antagonista do receptor H_1 ou H_2 , tal como por exemplo benadril, dramamina, histadil, fenegan, terfenadine, acetamazole, cimetidine, ranitidine, famotidine, aminotiadiazóis apresentados na P.E. No. 40.696 (2 de Dezembro, 1981) e compostos afins, tais como os descritos nas Patentes dos E.U.A. Nos. 4.283.408; 4.362.736; e 4.394.508. As composições farmacêuticas podem também conter um inibidor da K^+/H^+ ATPase tal como omeprazole, apresentado na Patente dos E.U.A. No. 4.255.431, etc. Uma outra composição farmacêutica útil compreende os compostos com a Fórmula I em combinação com antagonistas da serotonina tais como metisergide, os antagonistas da serotonina apresentados em Nature, vol. 316, páginas 126-131, 1985, etc. Cada uma das referências indicadas neste parágrafo é aqui incorporada como referência.

Quando o segundo ingrediente activo nas composições deste invento é um inibidor da sintetase do tromboxano, esse inibidor pode ser tal como foi descrito na Patente do R.U. No. 2.038.821 (por exemplo, UK-37248 e clorohidreto de dazoxiben),

Patente dos E.U.A. 4.217.357 (por exemplo, UK-34787), Patente dos E.U.A. No. 4.444.775 (por exemplo, CBS 13080), Patente dos E.U.A. No. 4.226.878 (por exemplo, ONO 046), Patente dos E.U.A. No. 4.495.357 (por exemplo, U63557A), Patente dos E.U.A. No. 4.273.782 (por exemplo, UK-38485), ou P.E. No. 98.690 (por exemplo, CV-4151).

As composições de combinação podem ser administradas oralmente ou por outra via não oral; por exemplo, parentérica-
ment, por insuflação, tópicamente, por via rectal, etc.; usando formas de dosagem apropriadas; por exemplo, comprimidos, cápsulas, suspensões, soluções, etc., para administração oral; suspensões, emulsões, etc., para administração parentérica; soluções para administração intravenosa; e unguentos, pensos transdermicos, etc., para administração tópica. Estas composições são formuladas de um modo semelhante ao das composições discutidas anteriormente.

Será tomado em consideração, contudo, que o nível de dosagem específico para qualquer doente em particular dependerá de uma série de factores incluindo a actividade do composto específico utilizado, a idade, o peso corporal, o estado geral de saúde, o sexo, a dieta, o tempo de administração, a via de administração, a taxa de excreção, a combinação de drogas e a gravidade da doença particular submetida a terapêutica.

Os compostos do presente invento podem ser preparados de acordo com os métodos que se seguem. As temperaturas são indicadas em graus Celsius.



MÉTODO A

O derivado II da quinaldina é condensado com aldeído IIa na presença de um catalisador apropriado tal como ZnCl_2 a temperaturas superiores a 120°C ou por aquecimento com um agente de desidratação tal como anidrido acético para dar origem ao aducto III. O ácido bromo IV é tratado com 2 equivalentes de uma base tal como n-butilítio num solvente apropriado tal como THF a -100°C e em seguida a -78°C com III para proporcionar álcool V. O álcool V é feito reagir com tiol VI na presença de um catalisador apropriado tal como BF_3 ou AlCl_3 para dar origem ao aducto VII.

Método B

Alternativamente o aducto V pode ser transformado em VIII, onde Z é um grupo separável apropriado tal como Cl, usando condições de reacção tais como CCl_4 /trioctilfosfina. VIII é feito reagir com tiol VI na presença de uma base apropriada tal como K_2CO_3 para dar origem ao aducto VII.

MÉTODO C

Com referência ao método C, é preparado um derivado da quinolina com a estrutura IX a partir de II usando um reagente apropriado tal como N-bromosuccinimida. IX é então feito reagir com um composto com a fórmula X na presença de uma base apropriada tal como NaOH, NaH, K_2CO_3 ou NaOMe num solvente inerte tal como THF com aquecimento se necessário a fim de proporcionar o aducto XI. Usando as reacções descritas nos Métodos A ou B o aducto é transformado em XII.

MÉTODO D

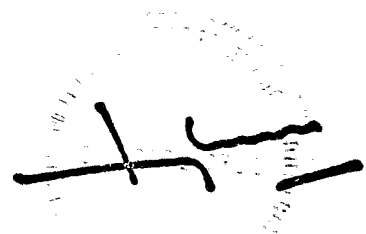
Com referência ao método D, o derivado XIII do bromo pode ser tratado com PPh_3 num solvente apropriado tal como tolueno ou CH_3CN com aquecimento se necessário a fim de proporcionar sal de fosfônio XIV. O sal de fosfônio XIV é tratado com n-butillítio e em seguida com lactol XV para proporcionar o aducto estireno XVI. O álcool XVI é transformado no éster XVII usando métodos convencionais tais como CrO_3 /piridina seguindo-se MnO_2 /NaCN/AcOH/MeOH. O aducto estireno XVII é condensado com tiol VI na presença de um catalisador apropriado tal como AlCl_3 para dar origem a éter tiol XVIII.

Quando $A = \text{CN}$, XVIII é reduzido com um reagente tal como SnCl_2/HCl para dar origem ao aldeído XIX. O derivado da quinaldina IX é tratado com PPh_3 num solvente apropriado tal como tolueno para dar origem a sal fosfônio XX. O sal fosfônio XX é tratado com n-butillítio e em seguida com aldeído XIX para dar origem a estiril quinolina XXI.

Quando $A = \text{OMe}$, XVIII é dimetilado usando um reagente apropriado tal como BBr_3 para dar origem a derivado do fenol XXII. O fenol XXII é condensado com derivado da quinaldina IX usando um catalisador apropriado tal como K_2CO_3 para proporcionar o aducto XXIII.

MÉTODO E

Com referência ao método E, o derivado da quinaldina II é tratado em primeiro lugar com derivado bromo XXIV para proporcionar o aducto XXV. O derivado ciano XXV é reduzido obtendo-se aldeído XXVI com um reagente tal como SnCl_2/HCl . Usando a metodologia descrita no Método A ou B XXVI é convertido em XXVII.



Método F

A reacção do estiraldeído III com um ácido alcanoico ou tetrazole substituído com um grupo tiol ou hidroxil num solvente inerte tal como benzeno na presença de um catalisador apropriado tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}$ proporciona o derivado estiroquinolina XXX.

Os grupos Q^1 e Q^2 podem ser modificados por hidrólise de um grupo éster, remoção de um grupo de bloqueio, ou conversão de um nitrilo numa amida ou tetrazole por aquecimento com azida de tributilestano, proporcionando desse modo exemplos de antagonistas do leucotrieno do presente invento. O composto XXX é representativo do composto com a estrutura I.

Método G

Podem ser preparados outros compostos com a Fórmula I tal como é indicado no Método G. Assim o derivado éster XXXI pode ser reduzido produzindo o álcool XXXII por hidreto de alumínio e lítio ou por outros agentes redutores apropriados. O álcool XXXII pode então ser oxidado e dar origem a um aldeído XXXII por clorocromato de piridínio ou por outros agentes de oxidação apropriados. Ácidos carboxílicos com a Fórmula XXXIa podem ser convertidos no cloreto ácido XXXIV (podem também ser usados o brometo ácido ou um anidrido carbonato misturados) o qual quando reagido com diazometano proporciona a diazocetona XXXV. O composto XXXV, após reacção com ácido aquoso, de preferência um ácido nucleofílico tal como ácido sulfúrico ou ácido p-toluenessulfónico, é convertido na hidroximetil cetona XXXVI.

O cloreto ácido XXXIV, após reacção com uma sulfonamida, $\text{R}^{13}\text{SO}_2\text{NH}_2$, na presença de uma base fraca proporciona a acil-sulfonamida XLII. A reacção de XXXIV com uma amina,



$R^{12}R^{12}NH$, proporciona amida XXXVII. A amida XXXVII pode ser reduzida sequencialmente, para dar origem a amina XXXVIII, com diborano ou hidreto de alumínio e lítio, e sulfonilada com $R^{13}SO_2Cl$ para produzir sulfonamida XXXIX. A amida XXXVII (quando ambos os substituintes R^{12} são hidrogénio)) podem ser desidratados por meio de reagentes padrão para dar origem ao nitrilo XL, o qual é convertido em tetrazole XLI por reacção com azida de sódio, tri-n-butilestanho ou por outros métodos apropriados.

MÉTODO H

O composto XI é convertido no sal fosfónio XLII pela sequência de reacções que se segue: 1) redução do grupo carbonilo num álcool por meio de um agente de redução apropriado tal como $NaBH_4$ ou $LiBH_4$; 2) conversão do álcool num brometo com uma combinação de reagentes apropriados tais como 1,2-bis(difenilfosfino)etano/ CBR_4 ; 3) reacção do brometo com trifenilfosfina. Uma reacção de olefinação de Wittig entre XV e XLII, usando uma base tal como hexametildisilazida de potássio (KHMDs), proporciona o composto XLIII. O álcool XLIII é convertido na amida XLIV pela sequência: 1) oxidação no aldeído usando MnO_2 em EtDAc; 2) conversão oxidativa do aldeído no éster metílico usando $MnO_2/NaCN/AcOH/MeOH/THF$; 3) tratamento do éster resultante com uma amina $HNR^{12}R^{12}$ ou uma amida de alumínio tal como $(CH_3)_2AlNR^{12}R^{12}$ proporciona amida XLIV. A reacção de XLIV e VI tal como foi descrito no Método D proporciona então o composto XLV.

MÉTODO I

O composto XVII é convertido na amida XLVI por um dos métodos descritos nos Métodos G e H. A hidratação da dupla ligação em XLVI é realizada pelo tratamento sequencial com



$\text{Hg}(\text{OAc})_2$ e NaBH_4 para dar origem ao composto XLVII. A reação de XLVII com álcool XLIX, usando um catalisador tal como ZnCl_2 proporciona então o composto L. Um síntese alternativa de XLVII envolve, em primeiro lugar a hidratação de XVII a XLVIII, seguindo-se formação de amida. O composto L pode também ser preparado pela adição catalisada por ácido de XLIX à dupla ligação em XLVI. Os métodos de hidratação e da adição de álcool às duplas ligações são descritos em J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd. ed., John Wiley & Sons, New York, 1985, pp. 681-687.

Deve ser tomado em consideração que o intermediário XLVIII pode formar um anel lactona com sete membros entre o grupo álcool e o grupo éster. Essa lactona pode também ser usada para formar a amida XLVII.

O composto L é transformado nos compostos LI ou LII pela metodologia descrita no Método D.

MÉTODO J

Os grupos funcionais, representativos de Q^1 ou Q^2 , que se encontram presentes em intermediários V, XVI, XVII, XVIII, XIX, XXII, XLIII, XLIV, XLVI, XLVII, XLVIII e L podem ser transformados em outros representativos de Q^1 ou Q^2 pela metodologia descrita no Método G. Estes intermediários transformados podem também ser utilizados, de acordo com os métodos referidos anteriormente, a fim de preparar compostos com a Fórmula I.

Será evidente para os especialistas nesta técnica que os métodos descritos anteriormente devem ser compatíveis com os outros grupos funcionais presentes nas moléculas. Quando necessário, essa compatibilidade é conseguida por meio de técnicas apropriadas de protecção e de desprotecção (ver por exemplo, T.W.

Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley Sons, New York, 1981).

MÉTODO K

O acetato de enol de LIII é obtido por aquecimento de LIII em acetato de isopropenilo na presença de um ácido. A ozolise deste éster enólico proporciona o aldeído LIV. Começando a partir de um bromofenol, protecção do álcool e adição de um reagente tal como butillítio, lítio ou magnésio proporciona o produto organometálico LV, o qual é feito reagir com LIV para dar origem ao hidroxiácido LVI. Neste ponto, o ácido pode ser convertido num éster (R^2I /base), uma amida (a partir do éster por tratamento com $Me_2AlNR^{12}R^{12}$), um nitrilo (formação de $RCONH_2$ e desidratação com anidrido trifluoroacético/piridina) ou uma cetona (adição de R^2Li a $0^\circ C$ e arrefecimento brusco com $TMSCl$). é então realizada a desprotecção do fenol usando um reagente tal como fluorato de tetrabutylamónio no caso de éter silílico ou p-toluenessulfonato de piridínio quando P é um grupo 2-tetrahidropiraniolo. A reacção do fenol com um derivado da 2-(bromoetil)quinolina (IX) na presença de K_2CO_3 proporciona a hidroxiketona LVII. O álcool benzílico é então reagido com cloreto de metanessulfonilo na presença de uma base tal como trietilamina e o mesilato assim obtido é deslocado pelo tiolato de sódio ou de cézio de VI para proporcionar LVIII. Alternativamente, o álcool benzílico LVII pode ser deslocado pelo tiol VI na presença de um ácido de Lewis tal como $BF_3 \cdot Et_2O$ ou $AlCl_3$ para dar origem a LVIII. Finalmente, os grupos Q^1 e Q^2 de LVIII podem ser convertidos em outros grupos tal como nos métodos G ou J como se segue: um éster pode ser hidrolisado no ácido; um nitrilo pode ser reagido com azida de tributilestanho para proporcionar um tetrazole; uma oxima pode ser obtida a partir de uma cetona por tratamento com clorohidreto de hidroxilamina; uma amida pode ser obtida a partir de um ácido

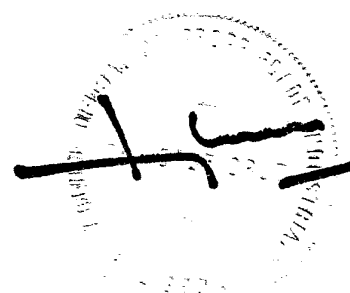
tal como já foi descrito ou a partir de éster por reacção com $\text{NR}^{12}\text{R}^{12}\text{AlMe}_2$; um nitrilo pode ser obtido a partir de um éster por tratamento com Me_2AlNH_2 a cerca de 80°C .; um carbamato pode ser obtido a partir de ácido benzoico por reacção com azida de difenilfosforilo e R^{17}OH ; e uma anilina amida ou uma sulfonamida pode ser obtida formando primeiro a anilina a partir de um ácido benzoico por reacção com azida de difenilfosforilo/ Et_3N ou cloroformato de isobutilo/azida de sódio e em seguida acilação ou sulfonilação deste derivado da anilina com R^{18}COCl ou com anidrido sulfónico.

MÉTODO L

O hidroxiácido LVI é ciclizado para dar origem à lactona LIX usando um reagente tal como cloreto de 2-cloro-N-metilpiridínio. A desprotecção do fenol e o acoplamento com IX tal como no Método K proporciona lactona LIX. A lactona pode ser convertida num hidroxiácido (hidrólise com NaOH), uma hidroxi-amida (reacção com $\text{Me}_2\text{AlNR}^{12}\text{R}^{12}$), um hidroxinitrilo (reacção com Me_2AlNH_2 a cerca de 80°C) ou um hidroxiéster (reacção com R^2ONa). Estes derivados do álcool benzílico são feitos reagir com o tiol VI tal como no método K para proporcionar LVIII. Alternativamente, a lactona LIX pode ser reagida com VI na presença de um ácido de Lewis tal como uma combinação de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e ácido trifluoroacético para proporcionar LVIII. Os grupos Q em LVIII podem ser transformados tal como foi descrito nos Métodos G, J e K.

MÉTODO M

O aldeído LX (representado em compostos III, XI, e XXVI) é feito reagir com um reagente organometálico $\text{R}^7\text{CH}_2\text{M}$ e o álcool benzílico assim obtido é oxidado para dar origem a LXI com



um oxidante tal como dióxido de manganésio activado. LXI é então feito reagir com o iodeto LXII na presença de uma base tal como diisopropilamida de lítio para proporcionar o produto da adição LXIII. Muitos iodetos LXII são conhecidos na técnica e podem ser preparados tal como foi descrito para os iodetos 1 e 2. A redução com borohidreto de sódio ou adição de um reagente organometálico proporciona o álcool benzílico LXIV, o qual é então tratado tal como no Método K para dar origem ao tioéter LXV.

MÉTODO N

O enolato da cetona LXVI, obtido por tratamento de LXVI com uma base tal como KH ou NaH, é feito reagir com carbonato de dimetilo para proporcionar o cetoéster LXVII. LXVII é enolizado com uma base tal como NaH e tratado com o iodeto benzílico LXII. O aducto assim obtido é então descarboxilado usando condições tais como aquecimento com HCl em ácido acético para proporcionar a cetona LXVIII. Nos casos em que Q^2 é um éster, obtem-se uma mistura de cetoácido e de cetoéster.; A reesterificação da mistura com diazometano ou R^2I/K_2CO_3 proporciona LXVIII. Finalmente, LXVIII é tratado tal como nos Métodos M ou O para proporcionar LXIX, o seu isómero ou LXVa, todos eles representativos da estrutura I.

MÉTODO O

O hidroxiácido LVI é esterificado usando condições tais como aquecimento com MeI e K_2CO_3 ou reacção com diazometano. O tratamento deste hidroxiéster com um oxidante tal como clorocromato de piridínio ou dióxido de manganésio activado proporciona o cetoéster LXXI. A cetona é então reduzida usando a oxazaborolidina quiral LXXII (ver J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 7925-6) na presença de complexo boro-THF. A desprotecção do fenol e a



reação com IX tal como no Método L deu origem ao álcool benzílico quiral LXXIII. O grupo Q^2 de LXXIII pode ser transformado num nitrilo, uma amida ou uma cetona tal como é descrito no Método K. O centro quiral de LXXIII pode ser invertido para dar origem a LXXIV usando condições tais como: 1) tratamento com trifenilfosfina, azodicarboxilato de dietilo e um ácido tal como ácido R-(-)- α -metoxifenilacético (um ácido quiral parece melhorar a separação); e 2) hidrólise do éster assim obtido com uma base tal como NaOH. A formação do mesilato, deslocamento pelo tiol VI e transformação dos grupos Q tal como no Método K proporcionam LXXV e LXXVI, ambos representativos da estrutura I.

Método P

O método P é complementar do Método F para a síntese de ditioacetais. A um benzaldeído LX adiciona-se um equivalente de cada um dos ácido tiolacético e tiol VI na presença de um ácido de Lewis tal como $BF_3 \cdot Et_2O$ ou ácido trifluoroacético. O ditioacetal misturado LXXVII assim formado é então tratado com metóxido de sódio em metanol a $-20^\circ C$ e reagido com um brometo ou um iodeto para proporcionar LXXVIII, que é um análogo da estrutura XXX. A transformação dos grupos Q pode ser realizada tal como no Método K para proporcionar outros derivados, todos eles representativos da estrutura I.

Método Q

LXXIX é obtido a partir da adição de brometo de vinil-magnésio ao benzaldeído LX. LXXIX é então feito reagir com um equivalente de um composto arilo contendo um grupo separável tal como triflato, um iodeto ou um brometo na presença de 0,03 equivalente de $Pd(DAc)_2$, 0,09 equivalente de trifenilfosfina e 1,25 equivalente de $NaHCO_3$ em dimetilformamida a $100^\circ C$ para

proporcionar LXXX, o qual é então tratado tal como no Método M ou O para proporcionar LXXXI como um composto quiral ou como uma mistura de isômeros.

MÉTODO R

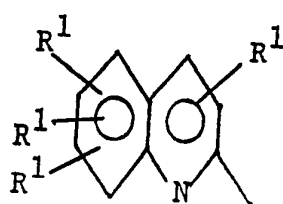
O benzaldeído LX é tratado tal como no método H para proporcionar o estireno LXXXII. O carbamato LXXXIII é então obtido por meio de um rearranjo de Curtius do ácido com azida de difenilfosforilo e trietilamina na presença de um álcool. Alternativamente, o derivado da anilina pode ser formado primeiro por tratamento com azida de difenilfosforil/ $\text{Et}_3\text{N}/\text{H}_2\text{O}$ ou com cloroformato de isobutilo/ $\text{NaN}_3/\text{H}_2\text{O}$. Então, a alquilação da anilina com um cloroformato na presença de uma base tal como trietilamina proporciona o carbamato. LXXXIII é finalmente tratado tal como no Método D ou K para proporcionar LXXXIV.

MÉTODO S

O composto LVIII em que o grupo Q^2 é uma sulfona é obtido como se segue. Em primeiro lugar, obtém-se um tiofenol a partir de alilfenol LXXXV por reação com hidreto de sódio e cloreto de dimetiltiocarbamoilo, rearranjo do produto intermediário para dar origem ao S-dimetilcarbamoitioato por aquecimento sob refluxo em 1,2,4-triclorobenzeno e hidrólise com metóxido de sódio. A alquilação do tiofenol deu origem a LXXXVI, o qual é oxidado para dar origem à sulfona com um oxidante tal como ácido meta-cloroperbenzoico. A ozonólise do grupo alilo proporcionou LXXXVII, o qual é transformado em LVIII tal como é descrito no Método K para a conversão de LIV e LVIII.

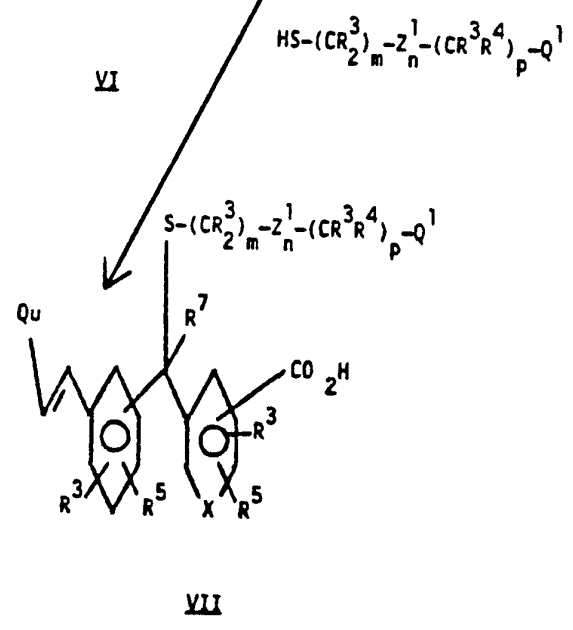
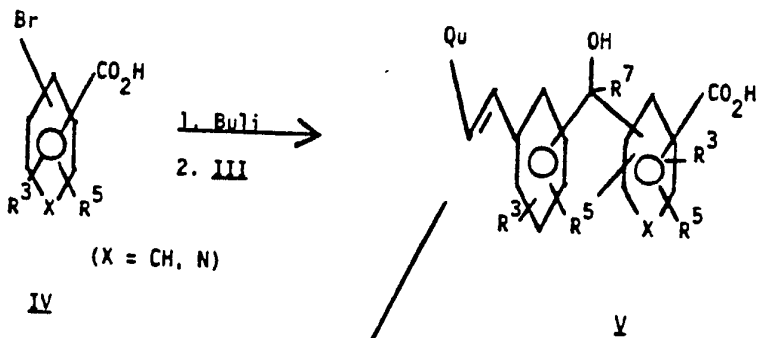
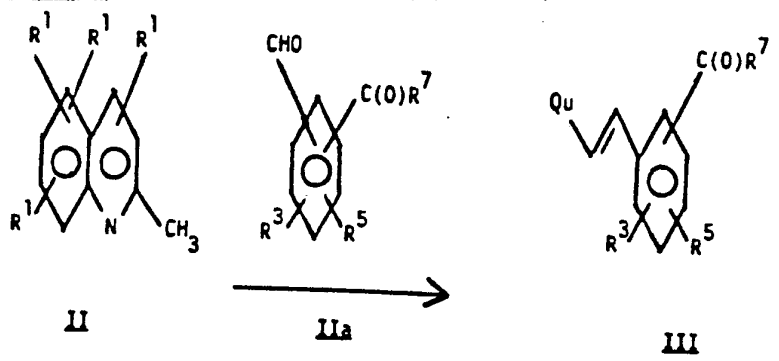
[Handwritten signature]

No esquema que se segue, Ou representa



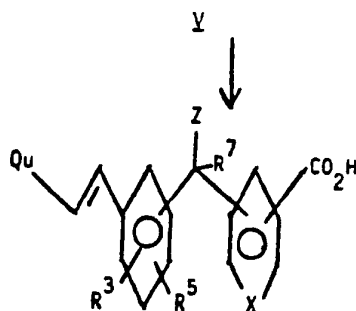
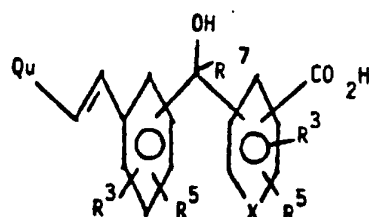
~~SECRET~~

METHOD A



Handwritten signature

RECORD B



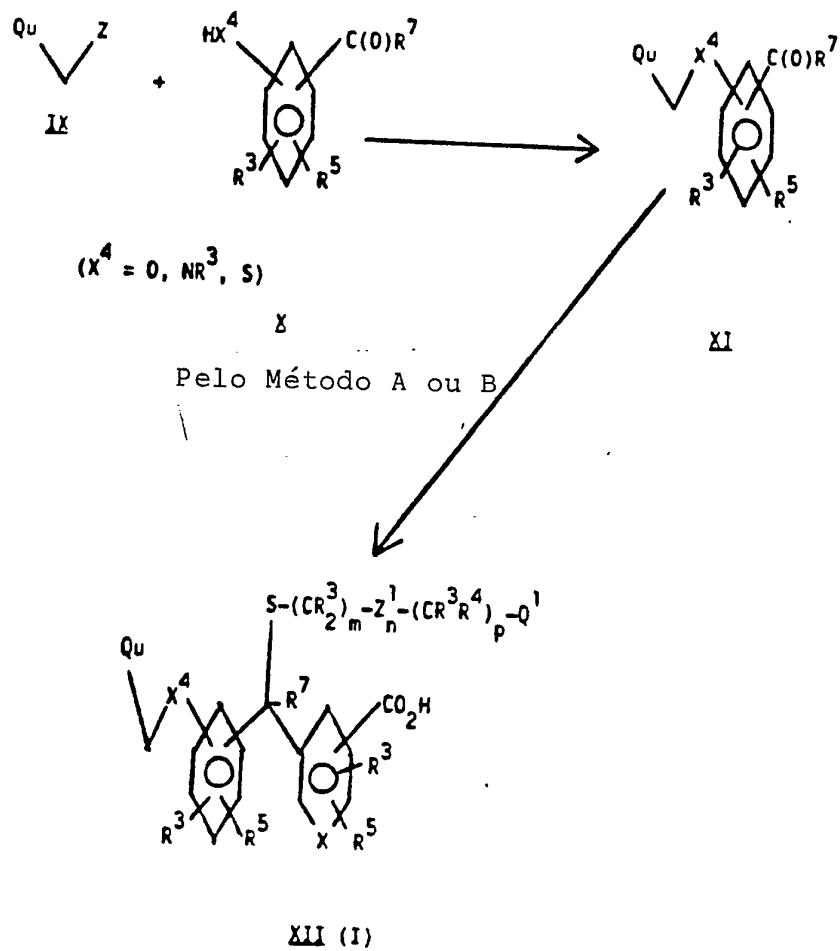
VIII

VI

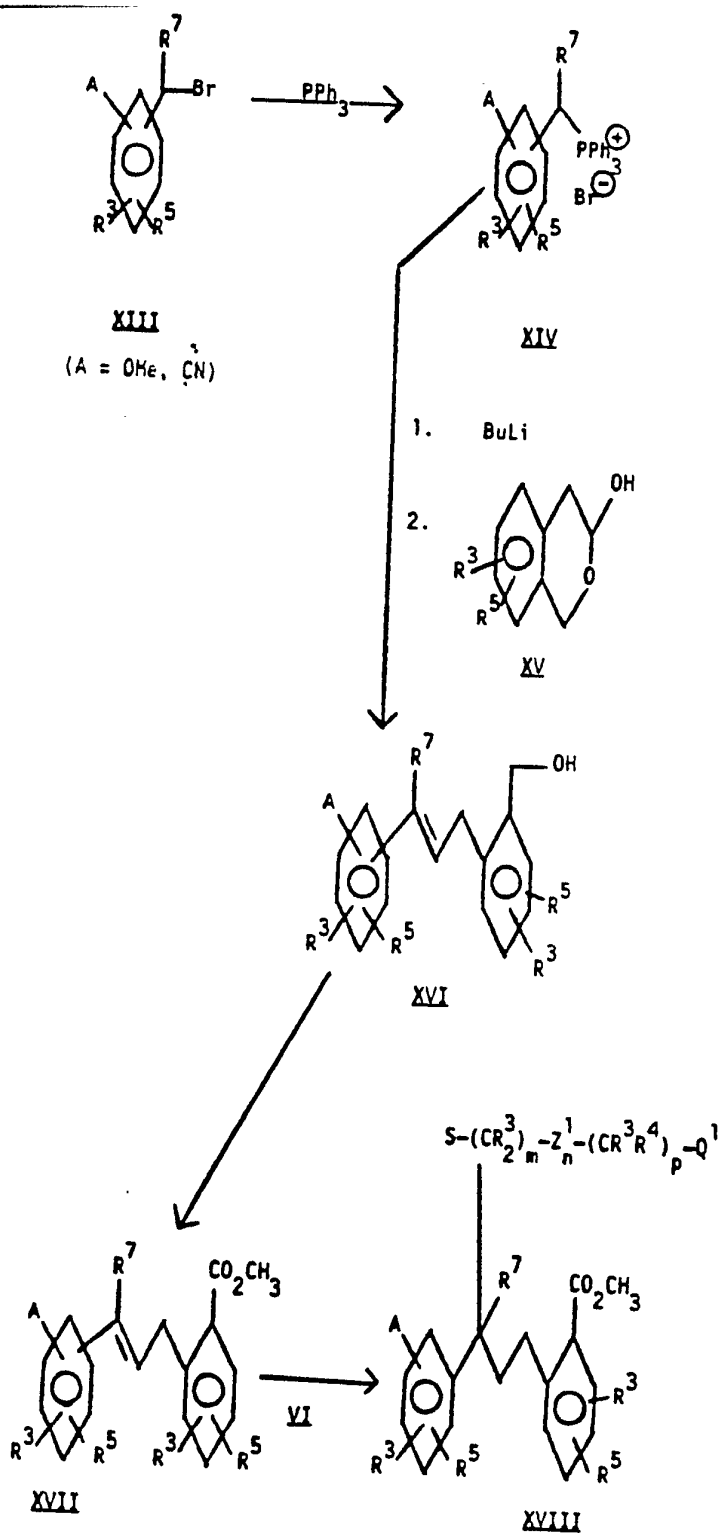
VII (I)

~~Handwritten scribbles~~

Método C

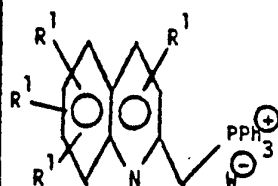
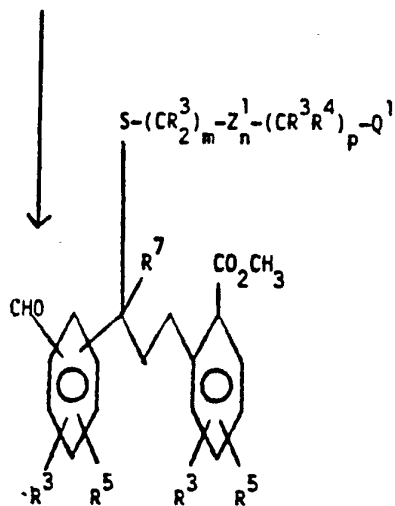


METODO D



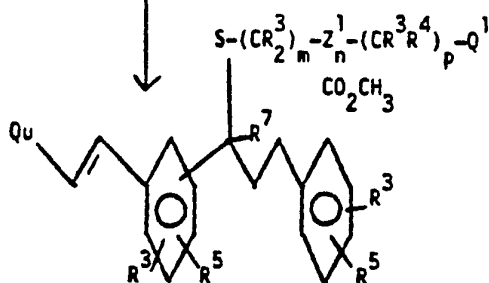
METHOD B (Cont.)

XVIII (A = CN)



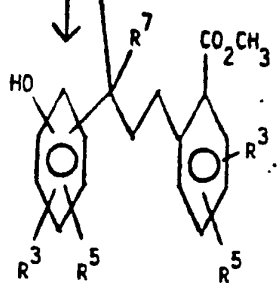
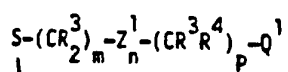
PPh_3

BuLi

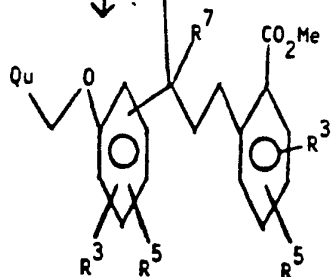
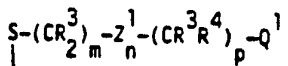


METHOD D (cont.)

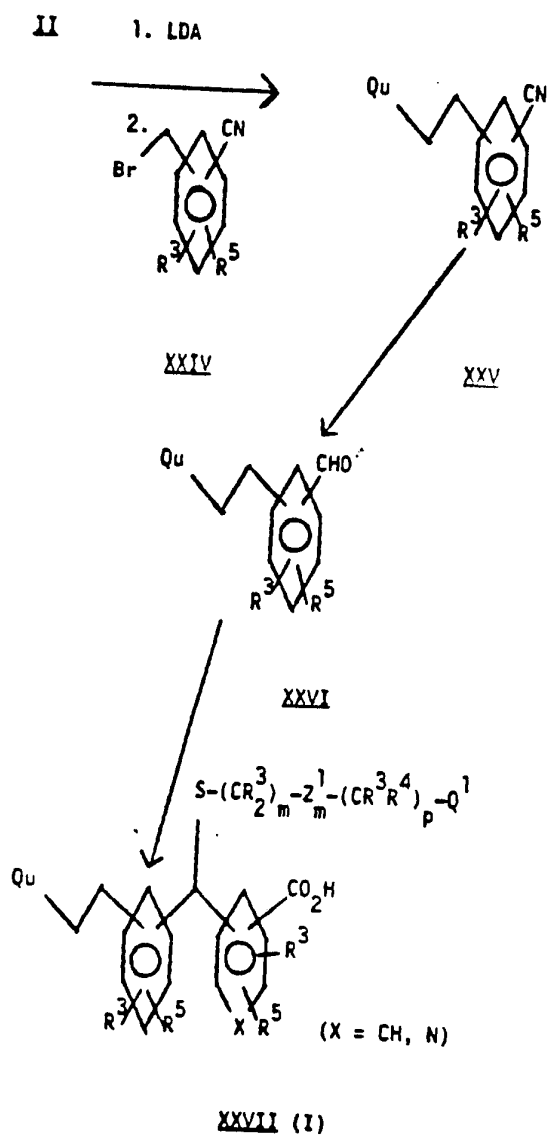
XVIII (A = OMe)



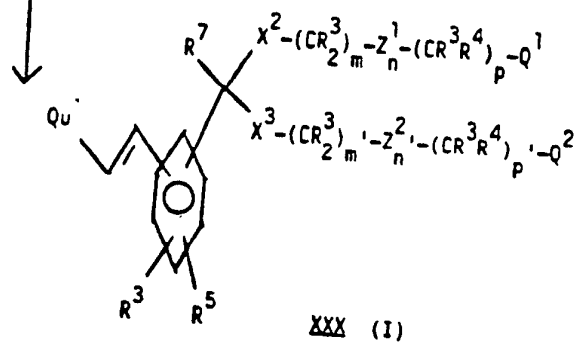
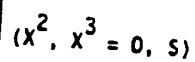
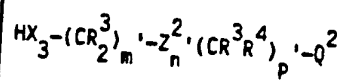
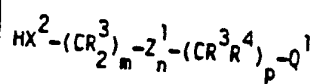
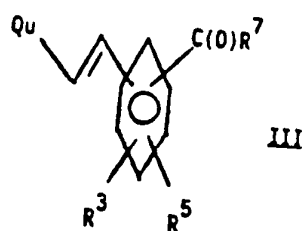
IX



METHOD E

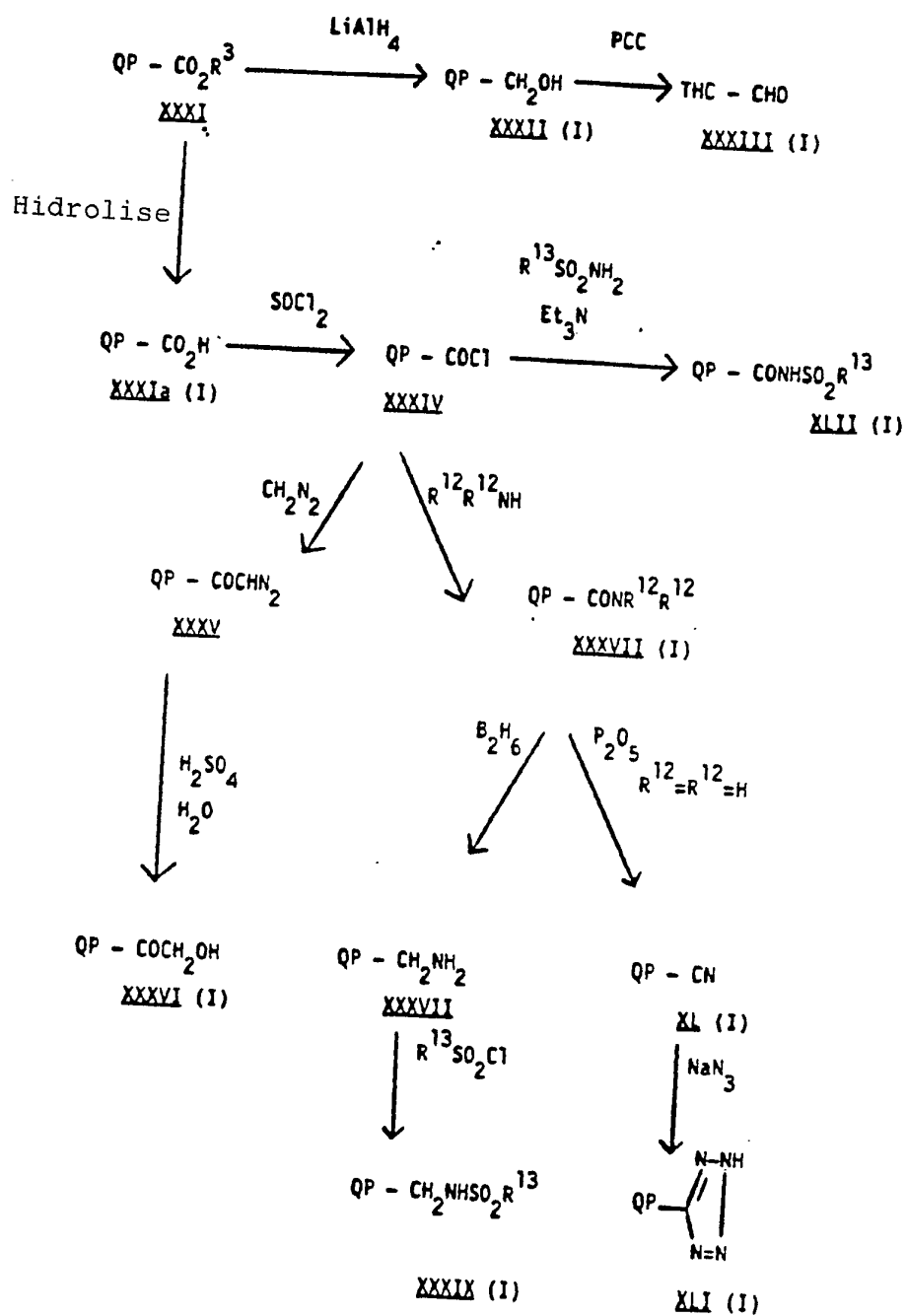


METHOD F



METODO G

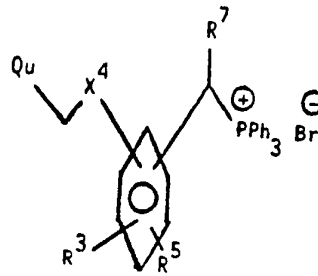
QP a seguir representa a estrutura residual de VII, XII, XXIII, XXVII ou XXX em que Q¹ ou Q² foi CO₂R³ (XXXI)



MÉTODO H

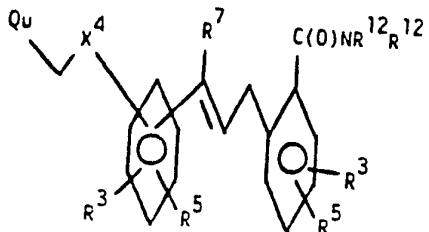
XI

- 1) redução
- 2) brominação
- 3) Ph_3P



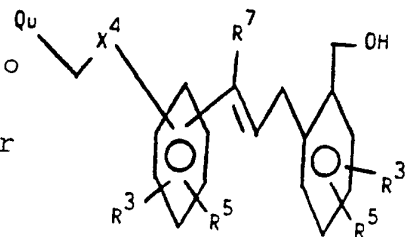
XIII

- 1) base
- 2) XV



XIV

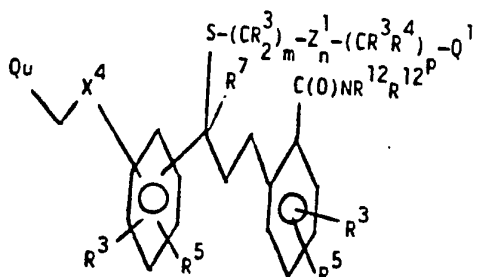
- 1) Oxidação
- 2) Formato de ester



XIII

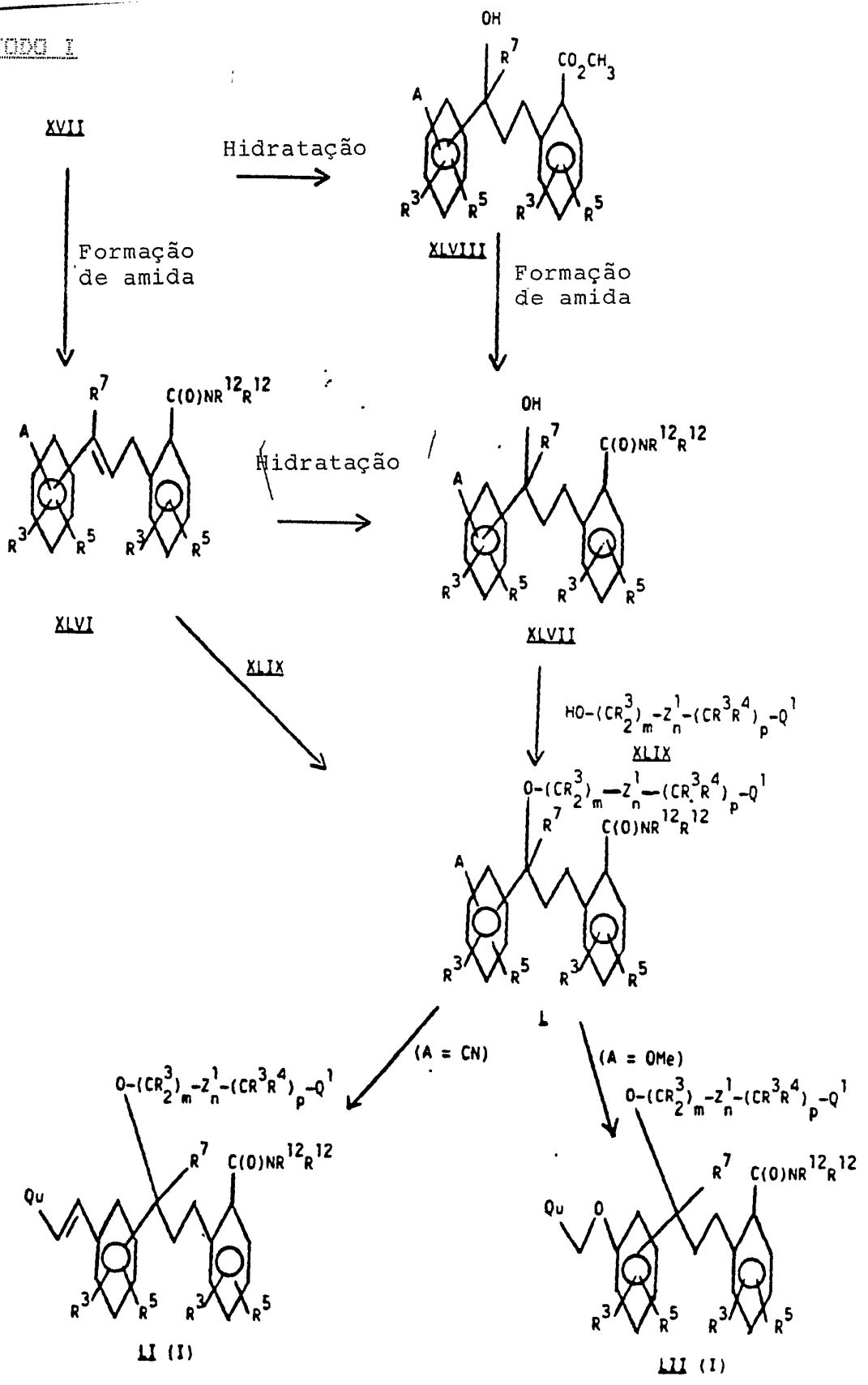
- 3) formação de amida

VI

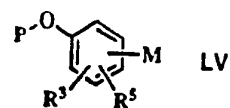
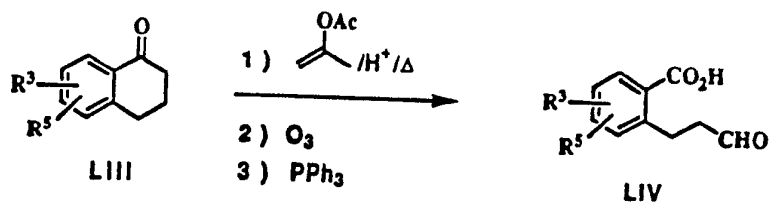


XV (I)

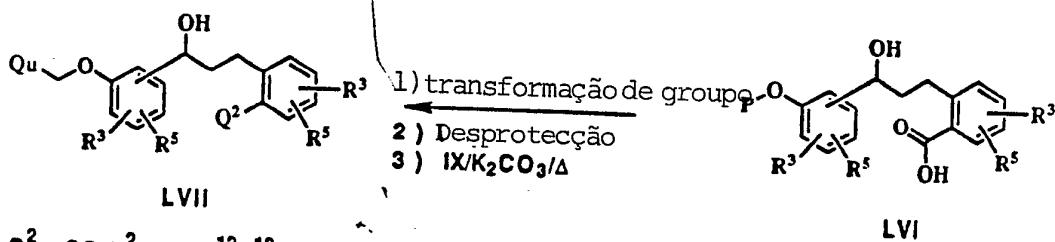
METODO I



NETCOO K



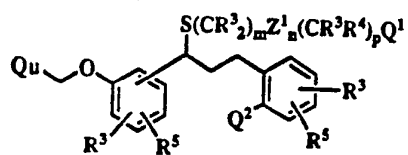
$\text{P} = \text{THP}, \text{Si}(\text{tBu})\text{Ph}_2$
 $\text{M} = \text{MgBr}, \text{Li}$



$\text{Q}^2 = \text{CO}_2\text{R}^2, \text{CONR}^{12}\text{R}^{12}, \text{CN}, \text{COR}$

1) VI

2) transformação de grupo

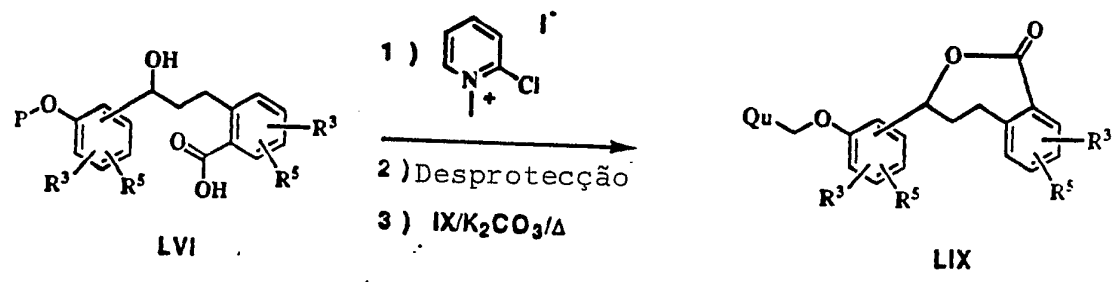


$\text{Q}^1 = \text{CO}_2\text{H}, \text{CN}, \text{CN}_4\text{H}, \text{CONR}^{12}\text{R}^{12}$

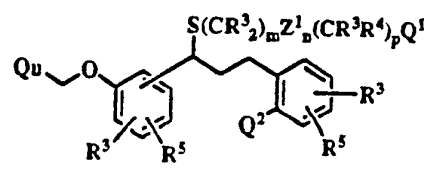
$\text{Q}^2 = \text{CO}_2\text{H}, \text{CN}, \text{CN}_4\text{H}, \text{CONR}^{12}\text{R}^{12}, \text{CONHSO}_2\text{R}^{13}, \text{NHCO}_2\text{R}^{17},$
 $\text{NHCOR}^{18}, \text{C(R}^2\text{)=NOH}, \text{NHSO}_2\text{R}^{13}$

~~Handwritten signature~~

METODO L



- 1) Transformação do grupo
 2) VI

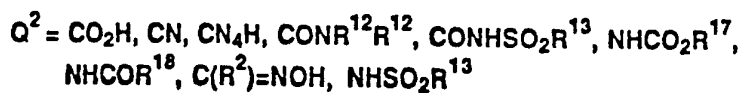
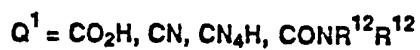
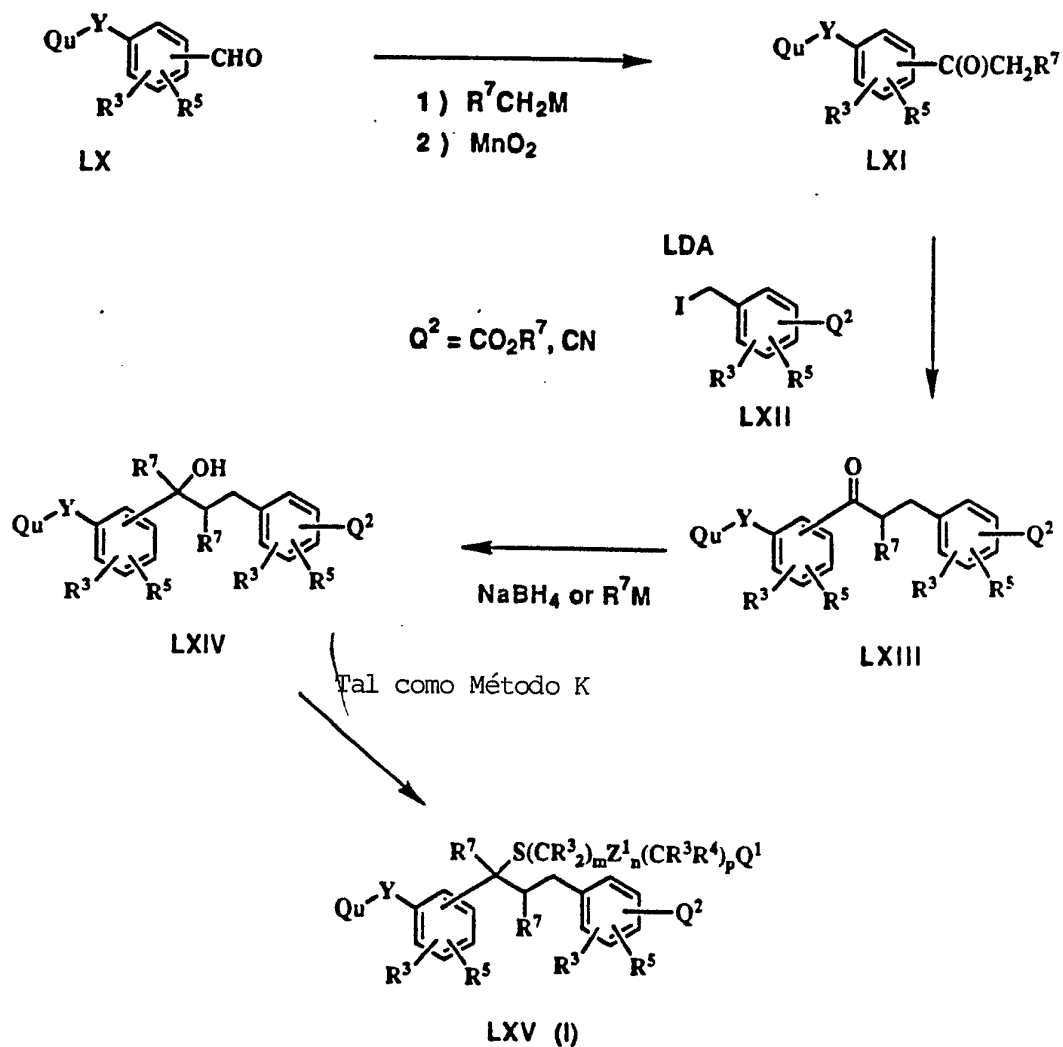


LVIII (I)

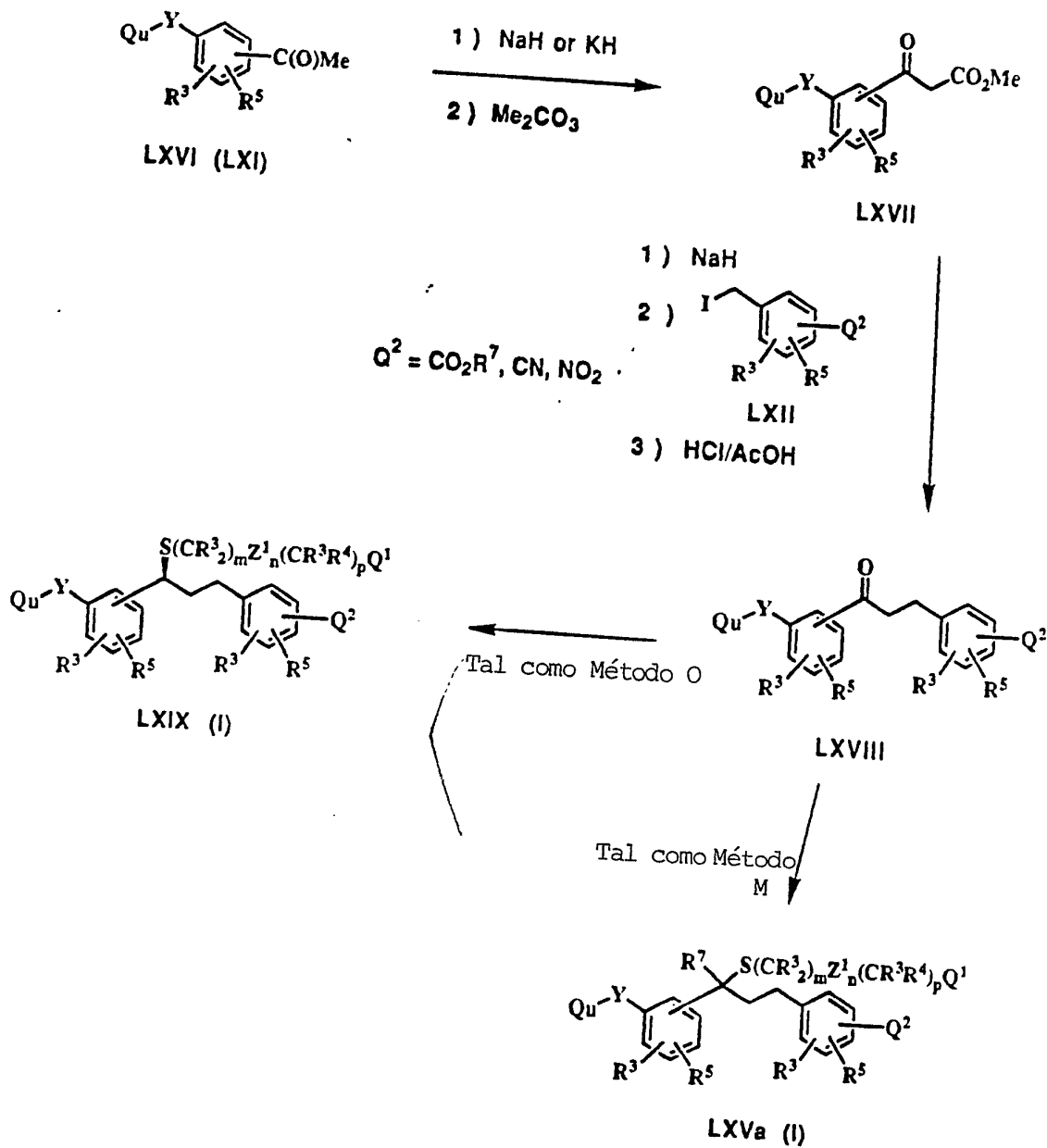
$Q^1 = \text{CO}_2\text{H}, \text{CN}, \text{CN}_4\text{H}, \text{CONR}^{12}\text{R}^{12}$

$Q^2 = \text{CO}_2\text{H}, \text{CN}, \text{CN}_4\text{H}, \text{CONR}^{12}\text{R}^{12}, \text{CONHSO}_2\text{R}^{13}, \text{NHCO}_2\text{R}^{17},$
 $\text{NHCOR}^{18}, \text{C(R}^2\text{)=NOH}, \text{NHSO}_2\text{R}^{13}$

Método N



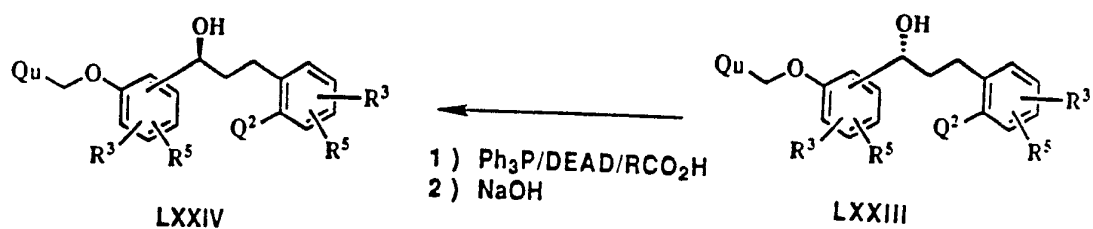
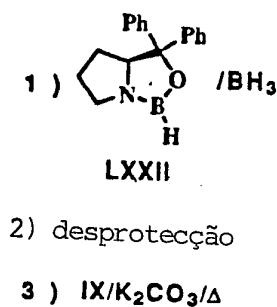
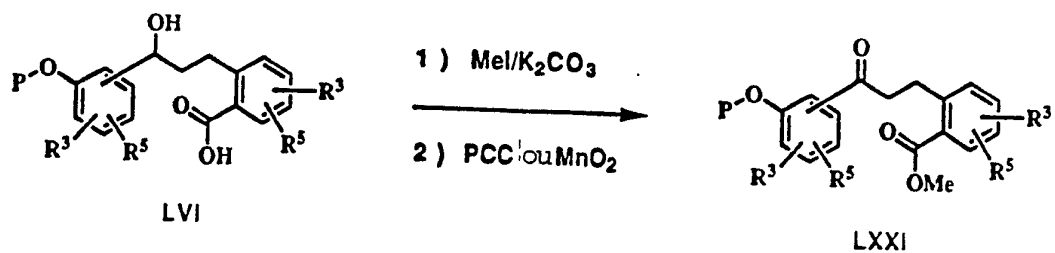
MÉTODO N



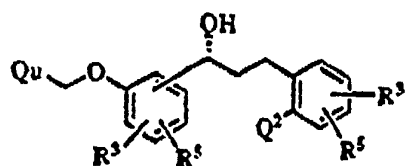
Q¹ = CO₂H, CN, CN₄H, CONR¹²R¹²

Q² = CO₂H, CN, CN₄H, CONR¹²R¹², CONHSO₂R¹³, NHCO₂R¹⁷,
 NHCOR¹⁸, C(R²)=NOH, NO₂, NHSO₂R¹³

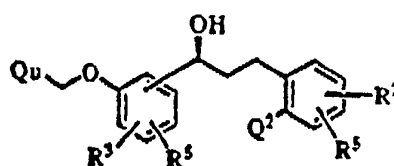
~~SECRET~~



METODO O (cont.)

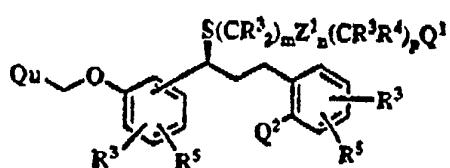


LXXIII

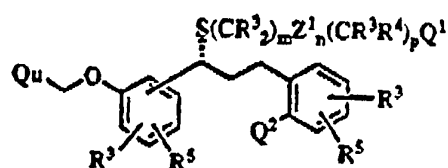


LXXIV

- 1) MsCl/Et₃N
- 2) IX /NaH or Cs₂CO₃
- 3) Transformação do grupo



LXXV (I)

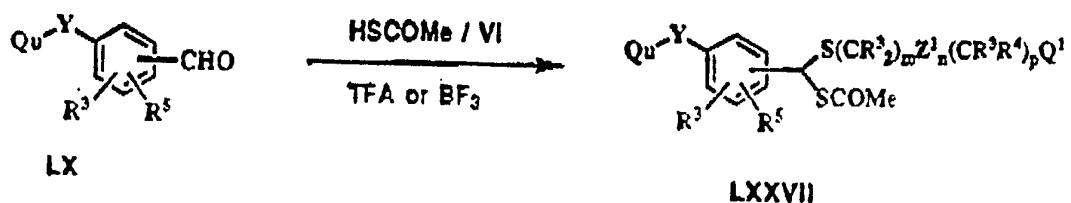


LXXVI (I)

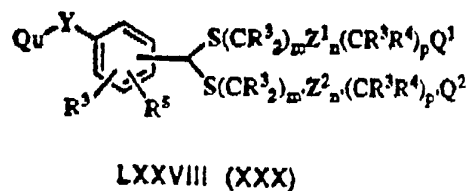
$Q^1 = CO_2H, CN, CN_4H, CONR^{12}R^{12}$

$Q^2 = CO_2H, CN, CN_4H, CONR^{12}R^{12}, CONHSO_2R^{13}, NHCO_2R^{17},$
 $NHCO_2R^{18}, C(R^2)=NOH, NHSO_2R^{13}$

METODO F

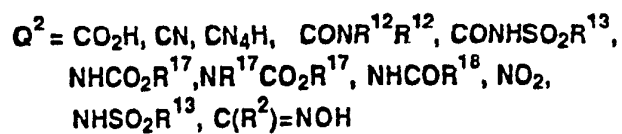
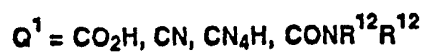
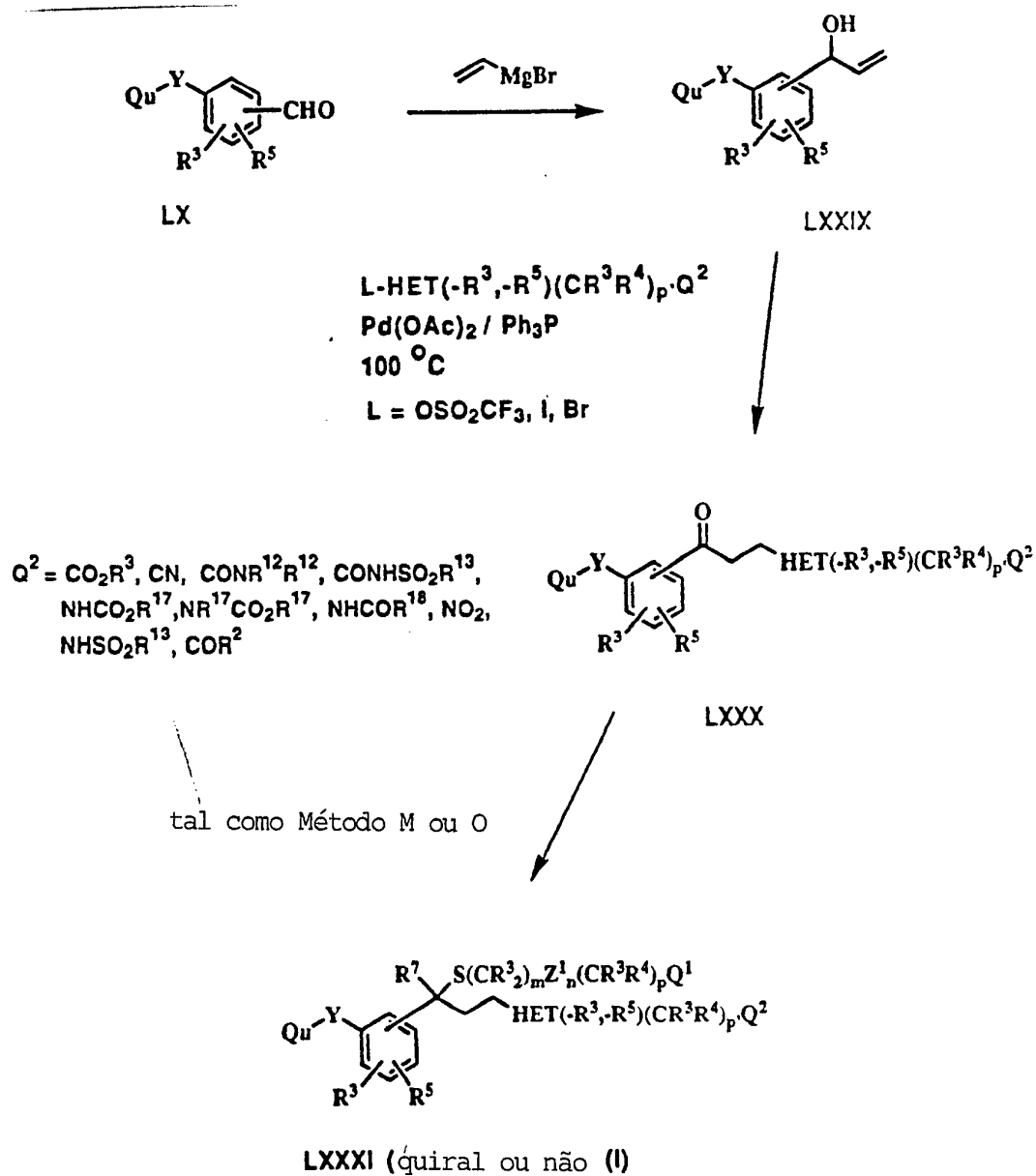


- 1) MeONa
- 2) $\text{L}(\text{CR}^3)_m \text{Z}^2_n (\text{CR}^3\text{R}^4)_p \text{Q}^2$
 $\text{L} = \text{Br, I}$
- 3) transformação do grupo



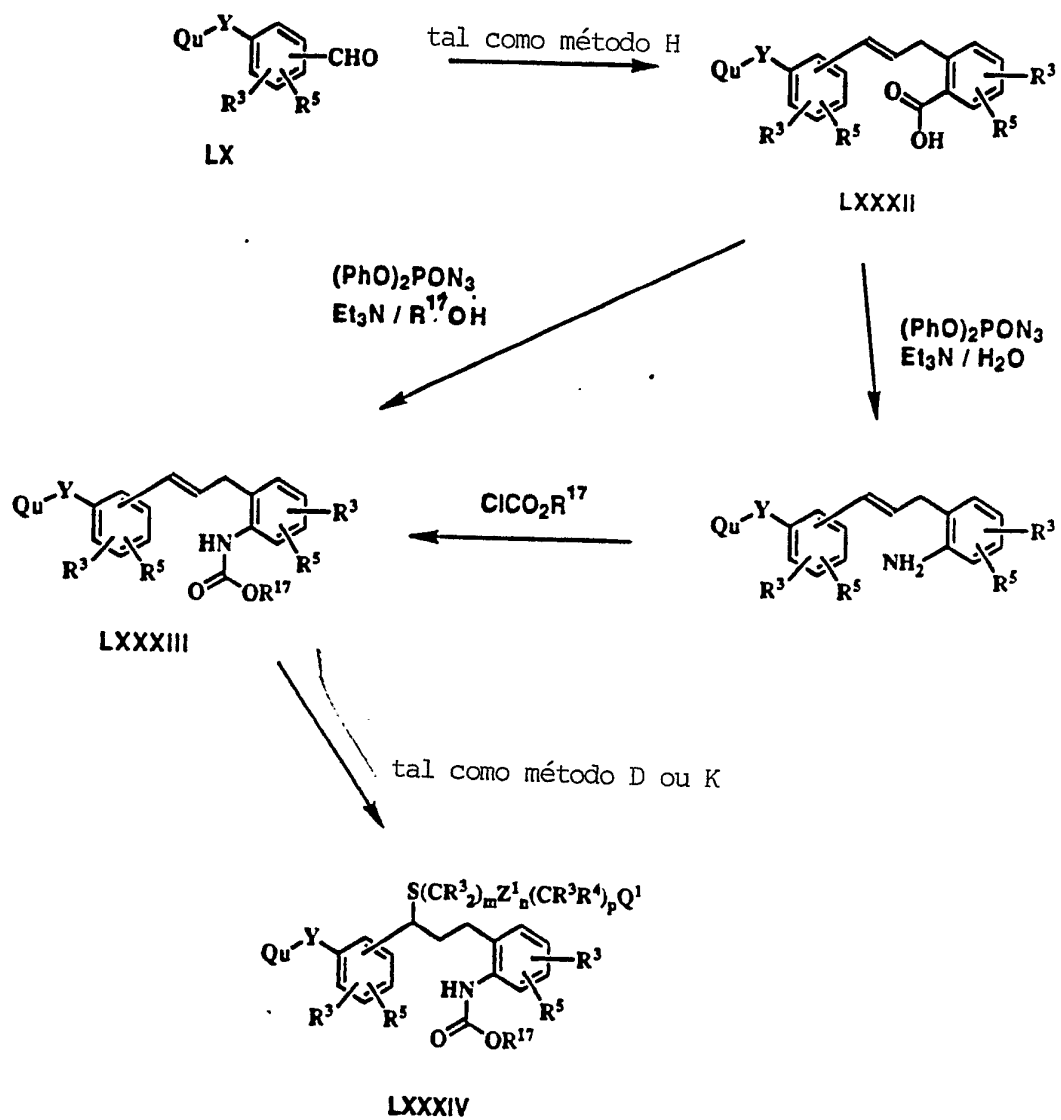
Q^1 e $\text{Q}^2 = \text{CO}_2\text{H}, \text{CN}, \text{CN}_4\text{H}, \text{CONR}^{12}\text{R}^{12}, \text{CONHSO}_2\text{R}^{13}$

Método Q



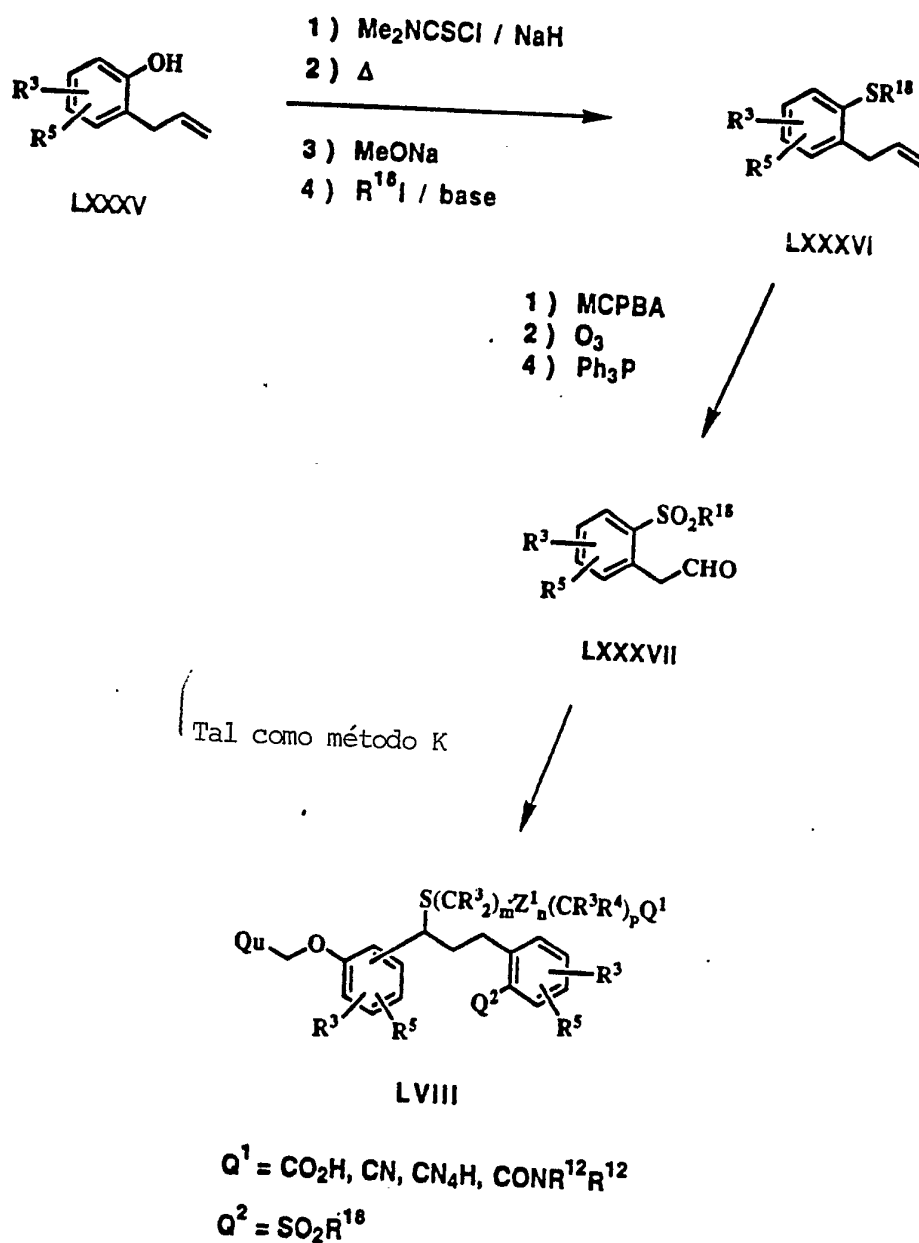
~~_____~~

METODO R



$\text{Q}^1 = \text{CO}_2\text{H}, \text{CN}, \text{CN}_4\text{H}, \text{CONR}^{12}\text{R}^{12}$

METODO G



INTERMEDIARIOSIODETOSIodeto 1 2-(Iodometil)benzoato de metilo

Seguindo o processo em Tetrahedron, 22, 2107, (1966) o ftaleto foi convertido em ácido 2-(bromometil)benzoico usando HBr em HOAc. O éster metílico foi preparado por uma metodologia bem conhecida.

Uma mistura de NaI (180 g) e 2-(bromometil)benzoato de metilo (82,44 g, 360 mmol) em acetona (500 mL) foi agitada à t.a. durante 2 horas. A acetona foi evaporada e o produto foi redissolvido em EtOAc. Foi lavado com NH₄OAc aquoso a 25% seguindo-se 10% de NaHCO₃ aquoso a 10%, uma solução de bissulfito de sódio e solução salina. A evaporação até à secura proporcionou 100 g (rendimento de 100%) do iodeto do título.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 3,95 (3H, s), 4,93 (2H, s), 7,32 (1H, m), 7,43 (2H, m), 7,94 (1H, d).

Iodeto 2 5-Cloro-2-(iodometil)benzoato de metiloPasso 1 6-Cloro-3-hidroxiftaleto

Num frasco de fundo redondo com 3 gargalos de 5 L uma solução de N,N,N'-trimetiletilenediamina (101,6 mL, 0,78 mol) em THF (1 L, seco sobre crivos moleculares de 3Å) foi arrefecida até -20°C. Sob uma atmosfera de azoto adicionou-se n-butillítio 10,0 M em hexanos (75 mL, 0,75 mol) durante 15 minutos mantendo-se a temperatura a de -20°C a -25°C. A mistura foi envelhecida a -20°C durante 15 minutos. Uma solução de 4-clorobenzaldeído (100 g, 0,71 mol) em THF (1 L) foi adicionada durante 20 minutos à

mistura de amido de lítio mantendo a temperatura a de -25 a -20°C . A mistura foi envelhecida a -20°C durante 30 minutos. Adicionou-se N,N,N',N'-tetrametiletilenediamina (118 mL, 0,824 mol), seguindo-se a adição de n-butillítio (78,4 mL de 10,0 M em hexano, 0,78 mol) mantendo-se a temperatura a -25 a -20°C . A mistura foi agitada a -20°C durante 2 horas.

Num outro frasco com 3 gargalos de 5 L equipado com um termómetro, agitador mecânico, tubo de entrada de gás, e saída para libertação da pressão, uma solução de 1,3-dimetilimidazolidinona (100 mL) e THF (1 L) foi arrefecida até -30°C . A pasta do aniló foi adicionada por meio de uma cânula durante 45-60 minutos mantendo-se a temperatura entre -30 e -20°C . Simultaneamente, adicionou-se CO_2 seco a partir de um tanque com uma taxa de fluxo suficiente para fornecer 15-20 equivalentes de dióxido de carbono (CO_2) durante o tempo da adição. A adição de CO_2 foi mantida durante 5 minutos após a adição da mistura de aril lítio ficar completa. A mistura foi agitada a -20°C durante 30-60 minutos e foi arrefecida bruscamente com HCl aquoso 6 N (860 mL). A temperatura foi deixada subir para $5-10^{\circ}\text{C}$ durante a adição. A mistura foi agitada a esta temperatura durante 30 minutos. Adicionou-se água (860 mL) e o produto foi extraído com acetato de isopropilo (1 x 2 L; 1 x 1 L). O produto foi extraído a partir de camadas de acetato de isopropilo combinadas com NaHCO_3 aquoso a 5% (1 x 2 L; 2 x 1 L). As camadas aquosas combinadas foram acidificadas com HCl aquoso 6N (400 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de isopropilo (1 x L; 3 x 400 mL). As camadas combinadas foram lavadas com solução salina (400 mL) e secas (Na_2SO_4). A solução filtrada foi concentrada até 1 L, altura em que os cristais começaram a formar-se. Adicionou-se ciclohexano (1 L), e a pasta foi concentrada até 800 mL; este processo foi repetido mais uma vez. Adicionou-se à pasta resultante ciclohexano (500 mL) e a mistura foi arrefecida a 10°C durante 1 hora. O sólido amarelo

claro foi filtrado, lavado com ciclohexano frio (500 mL), e seco sob vácuo (117,4 g, 89% de rendimento). Uma amostra analítica do composto foi obtida por recristalização a partir de ciclohexano-/EtOAc: p.f. 135,5-37°C.

^1H RMN (CD_3SOCD_3) δ : 8,3 (br s, 1 H), 7,90 (d, $J = 1,85$ Hz), 7,85 (dd, $J = 1,85$ e 7,86 Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,86$ Hz, 2 H), 6,7 (br s, 1 H).

Anal. calc. para $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_3\text{Cl}$: C, 52,05; H, 2,73.

Encontrados: C, 52,12; H, 2,75.

Passo 2 6-Cloroftaleto (ou 6-cloro-1-(3H)-isobenzofuranona)

A uma solução de NaBH_4 (1,9 g) em DMF (10 mL) a 0°C adicionou-se gota a gota uma solução do 3-hidroxiftaleto do Passo 1 (9,2 g) em DMF (100 mL). Depois da adição ficar completa, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se gota a gota à mistura da reação HCl 6N (20 mL) durante um período de tempo de 15 minutos. Formou-se um sólido branco e a mistura foi aquecida a 70°C durante 1 hora. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com H_2O (100 mL) e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com H_2O (3 x 100 mL), secas sobre Na_2SO_4 e evaporadas até à secura para dar origem ao produto do título (8,2 g, 97% de rendimento); p.f. 108 - 109°C.

Passo 3

Usando o processo descrito para o Iodeto 1 e a sua referência, 6-cloroftaleto foi convertido no composto do título.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 3,95 (3H, s), 4,89 (2H, s), 7,37 (1H, s), 7,4 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 2$ Hz).

IV (KBr) 1725 cm^{-1} .

Iodeto 3 3,4-Dicloro-6-(iodometil)benzoato de metilo

Este iodeto foi obtido usando o processo do Iodeto 1, a partir de 5,6-dicloroftaleto.

CETOÉSTERES

Cetoéster 1 3-(3-(2-(7-Cloro-2-quinolinil))-
etenil(fenil)-3-oxopropanoato de metilo

O cetoéster foi preparado tal como no Exemplo 402, Passo 2.

Cetoéster 2 3-(3-((7-Cloro-2-quinolinil)metoxi-
fenil)-3-oxopropanoato de metilo

Uma suspensão de NaH a 60% em óleo (11,2 g, 0,28 mol) foi lavada com duas porções de 50 mL de hexano. A suspensão foi então suspensa em 58 mL de THF e 19,6 mL (0,23 mol) de carbonato de dimetilo. Adicionou-se então lentamente (Com CUIDADO) metanol (3,75 mL, 0,092 mol) e a mistura foi aquecida até um refluxo suave. A cetona descrita no Exemplo 379, Passo 1, (28,8 g, 0,092 mol) em solução em 87 ml de THF foi adicionada à suspensão de NaH gota a gota, durante 50 minutos, após o que a mistura foi submetida a refluxo durante mais 15 minutos. A mistura foi arrefecida até 0°C e foi cuidadosamente arrefecida bruscamente com 82 mL de HOAc 3M, seguindo-se 110 mL de solução salina. A pasta foi extraída 4 vezes com CHCl_3 , sendo a fase orgânica seca e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia luminosa sobre uma coluna de gel de sílica com 100 mm de diâmetro x 200 mm de altura eluída com 1 L de cada EtOAc a 7%, 8%, 9% e 10% em tolueno. As

fracções reunidas foram evaporadas para dar origem a um sólido preto que foi cristalizado duas vezes a partir de tolueno:hexano 2:1 para proporcionar 24,3 g (72%) de um sólido bege. Os dados de RMN sugerem uma mistura ceto-enol. ^1H RMN (CDCl_3) δ : 3,68 (2,4H, s), 3,80 (0,6H, s), 4,12 (1,6H, s), 4,96 (2H, br s), 5,86 (0,2H, s), 7,2 - 7,7 (5H, m), 7,77 (1H, d), 8,05 (2H, m), 8,43 (1H, d).

Cetoéster 3 3-(3-(2-(7-Cloro-2-quinolinil)etil)-
fenil)-3-oxopropanoato de metilo

Passo 1 1-(3-(2-(7-Cloro-2-quinolinil)etil)-
fenil)etanona

A uma suspensão arrefecida do nitrilo do Exemplo 3, Passo 1 (44 g, 0,15 mol) em 300 mL de tolueno a -78°C adicionaram-se 225 mL de Me_3Al em tolueno lentamente por meio de uma seringa. Durante a adição de Me_3Al , o nitrilo foi parcialmente dissolvido na solução. A reacção foi agitada a -78°C durante 15 minutos sendo então aquecida até à t.a. Após 10 minutos, a mistura da reacção foi aquecida até refluxo durante 16 horas. Foi então arrefecida até à t.a., sendo vertida para uma mistura de 600 mL de H_2O , 150 mL de HCl concentrado e excesso de gelo. A mistura foi agitada à t.a. durante 1,5 horas e o sólido amarelo foi recolhido por filtração, lavado com tolueno e em seguida com H_2O . O sólido foi dividido entre EtOAc e uma solução de tartrato de NaK. A fase orgânica foi separada e lavada uma vez com solução salina. Depois da remoção do solvente, o residuo foi cristalizado a partir de EtOAc:hexano 4:1 para dar origem a 29 g (62%) da cetona do título.

Passo 2

Usando o processo descrito para a formação do cetoéster 2, obteve-se o Cetoéster 3 a partir da cetona do Passo 1.

QUINOLINAS

Quinolina 1 2-(Bromometil)-6,7-dicloroquinolina

Passo 1 6,7-Dicloro-2-metilquinolina

Usando o processo de Leir (J. Org. Chem, 42, 911 (1977)), mas começando a partir de 3,4-dicloroanilina, obteve-se o composto do título.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 2,5 (3H, s), 7,45 (1H, d), 8,14 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,35 (1H, d).

Passo 2

Usando o mesmo processo que foi descrito para a Quinolina 3, Passo 2, mas começando a partir do produto do Passo 1, obteve-se o composto do título.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 4,80 (2H, s), 7,75 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,4 (1H, d).

Quinolina 2 2-(Clorometil)quinolina

Esta quinolina encontra-se comercializada.

Quinolina 3 2-(Bromometil)-7-(metilsulfonyl)-
quinolina

Passo 1 2-Metil-7-(metilsulfonyl)quinolina

A uma suspensão de 60% de NaH em óleo (32,0 g, 0,800 mol) em THF (1 L) adicionou-se 3-mercaptopanilina (100 g) em THF (200 mL) e a mistura foi agitada à t.a. durante 1 hora. Adicionou-se então MeI (140 g) e a mistura da reacção foi agitada durante a noite a 60°C. A mistura foi filtrada e destilada para dar origem a um tioéter de metilo crú, p.e. 80-100°C/0,5 mm Hg. Ao tioéter crú em HCl 6N (500 mL) a 100° adicionou-se gota a gota crotonaldeído (35 g) durante 30 minutos. A mistura da reacção foi arrefecida, neutralizada com NH₄OH e extraída com acetato de etilo. Cromatografia luminosa do extracto usando EtOAc:tolueno 15:85 proporcionou a quinaldina (85% pura, 15% do isómero-5).

A esta quinaldina (14 g) em CH₂Cl₂ (200 mL) a 0°C adicionou-se MCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico) (22 g) em CH₂Cl₂ (100 mL). Após 2 horas, adicionou-se mais MCPBA (5 g). A mistura da reacção foi agitada durante 1 hora à t.a., arrefecida até 0°C e adicionou-se Ca(OH)₂ (30 g). Trinta minutos mais tarde a mistura foi filtrada e evaporada. A cromatografia luminosa usando 30-40% EtOAc/tolueno proporcionou a sulfona do título.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ: 2,75 (3H, s), 3,25 (3H, s), 7,7 (2H, s), 7,95 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,5 (1H, br d).

Passo 2

A sulfona do passo 1 (6,5 g) em CCl₄ (200 mL) adicionou-se NBS (N-bromosuccinimida) (6,5 g) e peróxido de benzoilo



(0,2 g). A mistura da reacção foi aquecida durante 6 horas, arrefecida e evaporada. A cromatografia de coluna luminosa usando 10-20% de EtOAc/tolueno proporcionou o composto do título.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 3,4 (3H, s), 4,95 (2H, s), 7,9 (1H, d), 8,1 (1H, dd), 8,3 (1H, d), 8,52 (1H, d), 8,6 (1H, d).

Quinolina 4 2-(Bromometil)-6-metoxiquinolina

Passo 1 2-(Hidroximetil)-6-metoxiquinolina

A 6-metoxi-2-metilquinolina (8,5 g, preparada de acordo com o processo geral de Leir, (J. Org. Chem., 42, 911 (1977)) em THF a 0°C adicionou-se LDA(diisopropilamida de lítio) (50 mmol). A mistura da reacção foi agitada durante 30 minutos. Esta solução foi adicionada por meio de uma cânula a uma solução de N-(fenil-sulfonyl)-3-feniloxaziridina) em THF (30 mL) a 0°C durante 15 minutos. Após agitação durante 15 minutos a 0°C, adicionou-se tampão fosfato pH 7. A mistura foi extraída com EtOAc, seca e evaporada- A cromatografia luminosa usando 20-40% de EtOAc/tolueno proporcionou o composto do título.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 3,9 (3H, s), 4,65 (1H, br t), 4,80 (2H, br d), 7,25 (1H, d), 7,3 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,9 (1H, d), 8,2 (1H, d).

Estireno 4 2-(3-(3-(2-(7-cloro-
2-quinolinil)ciclopropil)fenil)-2-
propenil)benzoato de metilo

O aldeído de 3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)benzal-deído (ver P.E. No. 233.763, exemplo 24, Passo 1) foi protegido como um acetal por aquecimento sob refluxo em benzeno durante 18 horas, usando um aparelho de Dean-Stark, com 1,2 equivalentes de

etilene glicol e 0,5 equivalentes de ácido p-toluenessulfônico. Manipulação aquosa e extração com EtOAc deram origem ao acetal puro. A ciclopropanação foi realizada com 1,9 equivalentes do anião obtido a partir de iodeto de trimetilsulfoxônio e NaH em DMSO (dimetilsulfóxido) tal como foi descrito em J. Am. Chem. Soc., 87, 1353 (1965). Então, o acetal foi desbloqueado por aquecimento até refluxo em THF:HOAc:H₂O 6:2:1 durante 5 horas para dar origem a 3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)ciclopropil)benzaldeído, o qual foi convertido em Estireno 4 usando o processo do Exemplo 29, Método B, Passos 1-6.

Estireno 5 7-Cloro-2-((3-(3-(2-(metilsulfonil)-
fenil)-1-propenil)fenoxi)metil)-
quinolina

Passo 1 S-(2-(2-Propen-1-il)fenil)dimetil-
 carbamotioato

2-Alilfenol foi tratado com cloreto de dimetiltiocarbamoilo e NaH, sendo então aquecido em 1,2,4-triclorobenzeno sob refluxo tal como no Exemplo B, Passos 5-6, para proporcionar o composto do título.

Passo 2 2-(2-Propen-1-il)tiofenol

Uma solução do produto do Passo 1 (2,00 g, 9,04 mmol) em MeOH (50 mL) foi adicionada a uma solução de MeONa (832 mg de Na, 36 mmol) em MeOH (60 mL) contendo BHT (2,6-di-terc-butil-4-metilfenol, 100 mg). A mistura resultante foi então aquecida a 50°C durante 18 horas e arrefecida até à t.a. A mistura foi vertida para 10% de HCl frio sob N₂ e extraída com Et₂O. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O composto desejado foi purificado por cromatografia

luminosa sobre ácido silícico com hexano a fim de proporcionar 1,00 g (75%) do composto do título sob a forma de um óleo incolor.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 3,42 (2H, d), 4,08 (1H, s), 5,05 (2H, m), 5,93 (1H, m), 7,00-7,41 (4H, m).

Passo 3 1-(Metiltio)-2-(2-propen-1-il)benzeno

A uma solução de tiol do Passo 2 (1,00 g, 6,71 mmol) em DMF (22 mL) contendo BHT (10 mg) e MeI (209 mg, 8,72 mmol) a 0°C adicionou-se NaH (20,9 mg, 8,7 mmol). Após 1 hora à t.a., a mistura da reação foi arrefecida bruscamente pela adição de NH_4OAc aq a 25% e extraída com EtOAc do modo usual. O tioéter do título foi isolado (770 mg, 80%) por cromatografia luminosa sobre sílica com hexano.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 2,41 (3H, s), 3,41 (2H, d), 5,01 (2H, m), 5,95 (1H, m), 6,95 - 7,33 (4H, m).

Passo 4 1-(Metilsulfonil)-2-(2-propen-1-il)-benzeno

A uma solução de tioéter do Passo 3 (110 mg, 0,674 mmol) em MeOH (2,2 mL) a 0°C adicionou-se uma suspensão de oxono (1,24 g, 2,01 mmol) em H_2O . Após 0,5 hora à t.a., adicionou-se água até à obtenção de uma solução homogênea. Após alguns minutos, o produto desejado foi extraído com EtOAc, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e evaporado. O composto do título foi purificado por cromatografia luminosa para dar origem a 56 mg (42%) de material.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 3,16 (3H, s), 3,91 (2H, d), 5,12 (2H, m), 6,08 (1H, m), 7,50 (2H, m), 7,66 (1H, m), 8,01 (1H, m).

Passo 5

2-(metilsulfonyl)fenilacetaldeído foi obtido a partir de ozonólise (Exemplo 366, Passo 2) da sulfona do passo 4. Foi então transformado no estireno do título usando os processos do Exemplo 29, Método B, Passo 4.

Estireno 6 ((2-(3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)-metoxi)fenil)-2-propenil)-fenil)-amino)carboxilato de etilo

Usando o processo do Exemplo 29, Método A, Passo 3, o estireno 1 foi hidrolisado até se obter o ácido, o qual foi então transformado no carbamato do título tal como no Exemplo 178, Passo 1.

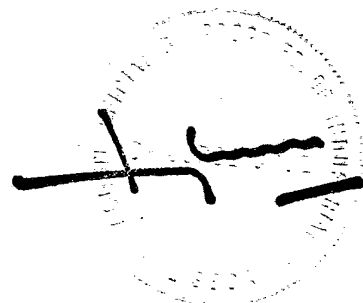
Estireno 7 ((2-(3-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etil)fenil)-2-propenil)fenil)-amino)carboxilato de etilo

Este estireno foi obtido a partir do Estireno 2 tal como foi descrito para o Estireno 6.

Estireno 8 7-Cloro-2-(2-(3-(3-(2-(((trifluorometil)sulfonyl)amino)fenil-1-propenil)fenil)etil)quinolina

Passo 1 2-(3-(2-(7-Cloro-2-quinolinil)etil)-2-propenil)anilina

Usando o processo do Exemplo 29, Método A, Passo 3, o Estireno 2 foi hidrolisado até se obter o ácido. Este Ácido (1,65 g, 3,9 mmol), trietilamina (1,1 mL, 7,7 mmol) e azida de



difenilfosforilo (1,7 g, 6,2 mmol) foram misturados entre si em dioxano (75 mL) e a solução foi agitada 2 horas à t.a. seguindo-se 10 minutos a 60°C. Adicionou-se água (2 mL) e a mistura foi aquecida a 90°C durante 2 horas. A evaporação do solvente deu origem a um óleo cru o qual foi submetido a cromatografia luminosa (EtOAc:Hexano:Tolueno) para dar origem ao produto desejado (875 mg).

Passo 2

O produto do Passo 1 (415 mg, 1,0 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (40 mL) contendo trietilamina (304 μL , 2,2 mmol) a -78°C. Adicionou-se gota a gota anidrido trifluorometanessulfónico (193 μL , 1,1 mmol) e a mistura da reacção foi agitada 3 horas com aquecimento lento até 0°C seguindo-se 2 horas adicionais a esta temperatura. Adicionou-se água (15 mL), a fase orgânica foi decantada e a fase aquosa foi extraída com EtOAc e CH_2Cl_2 . Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução salina, secos sobre MgSO_4 , e evaporados in vacuo. A cromatografia luminosa do resíduo (10% a 30% de EtOAc em hexano com 0,05% de ácido fórmico) deu origem ao produto do título (370 mg) juntamente com uma certa porção de bis(trifluorometilsulfonamida) (136 mg) podendo este ser hidrolisado até se obter a desejada mono trifluorometilsulfonamida com KOH aquoso numa mistura de MeOH e THF.

Estireno 9 1-((2-(3-(3-(2-(7-Cloro-2-quinolinil))-
etil)fenil)-2-propenil)fenil)amino)-
2,2-dimetil-1-propano

Usando o processo do Exemplo 3B1, mas usando cloreto de trimetilacetilo em vez de cloreto de acetilo, o precursor da anilina do Estireno 8 (Passo 1) foi transformado no estireno do título.

TIQIS

Tiol 1 3-Mercaptopropanoato de metilo

O tiol encontra-se comercializado.

Tiol 2 Acido 3-mercaptopropanoico

O tiol encontra-se comercializado

Tiol 3 3-Mercaptopropanamida de N,N-dimetilo

O tiol foi preparado tal como na Patente dos E.U.A. No. 4.851.409, Exemplo 27, Passo 4.

Tiol 4 3-Mercapto-2-metilpropanoato de etilo

O tiol foi preparado tal como no Exemplo 372, Passo 1.

Tiol 5 Acido 3-mercapto-2-metilpropanoico

O tiol foi preparado tal como no Exemplo 372, Passo 1.

Tiol 6 2-Etil-3-mercaptopropanoato de etilo

O tiol foi preparado tal como no Exemplo 113, Passo 2.

Tiol 7 Ácido 2,2-dimetil-3-mercaptopropanoico

Usando o processo descrito em Chem. Abstr., 58, 11490b,c, (1963) este tiol foi obtido a partir de ácido 3-bromo-2,2-dimetilpropanoico (J. Am. Chem. Soc. 3016 (1955)) por substituição do brometo por KSH.

Tiol 8 Ácido 2,2-di-*is*etil-3-mercaptopropanoico

Usando o processo descrito para Tiol 7 e as referências ali feitas, 2-etilbutiraldeído foi convertido no tiol do título.

Tiol 9 1-(Mercaptometil)ciclopropanecarboxilato de etilo

Passo 1 1,1-Ciclopropanedimetanol

A uma suspensão de LiAlH_4 (15,0 g, 395 mmol) em THF (500 mL) a 0°C adicionou-se gota a gota, a fim de manter a temperatura abaixo de 55°C, uma solução de 1,1-ciclopropanediacarboxilato de dietilo (50,0 g, 268 mmol) em THF (250 mL). Quando a reação ficou completa, adicionou-se sucessivamente H_2O (15 mL), NaOH a 15% (15 mL) e H_2O (45 mL). A mistura foi filtrada em celite e lavada com THF. O filtrado foi evaporado até à secura e o óleo resultante foi destilado a 110°C/5 mm Hg para dar origem a 17,7 g (66%) do diol do título.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 0,41 (4H, s), 2,30 (2H, t), 2,58 (4H, d).

Passo 2 1-(Bromometil)ciclopropane-
carboxilato

O diol do Passo 1 foi oxidado com KMnO_4 (tal como foi descrito em Chem. Ber., 2254 (1973) para dar origem a ácido 1-(hidroximetil)ciclopropanecarboxílico, que foi esterificado com diazometano. Usando $\text{CBr}_4/\text{DIPNOS}$ (Exemplo 29, Método B, Passo 2), o álcool foi convertido no brometo do título.

Passo 3

A uma solução do brometo do passo 2 (460 mg, 2,39 mmol) em $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ 3:1 (5,5 mL) a 0°C foram adicionados, sob um fluxo de azoto, K_2CO_3 (182 mg) e NaSH (282 mg, 5,03 mmol). Após 10 horas à t.a., a reacção foi arrefecida bruscamente pela adição de HCl a 10% e a mistura resultante foi extraída com EtOAc , seca com Na_2SO_4 e evaporada. O tiol foi purificado por cromatografia luminosa (20% EtOAc /Hexano) para dar origem a 150 mg (43%) do composto do título.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 0,88 (2H, m), 1,16 (2H, m), 2,70 (2H, d), 3,58 (3H, s).

Tiol 10 4-Mercaptobutanoato de etilo

O tiol foi preparado tal como em Chem. Abstr., 58, 11490b,c (1963).

Tiol 11 4-Mercapto-2-metilbutanoato de metilo

Usando o processo descrito em Chem. Abstr., 58, 11490b, c (1963) este tiol foi obtido a partir de 4-bromo-2-metilbutanoato de metilo (Helv. Chim. Acta, 63, 2508 (1980)).

Tiol 12 3-Mercapto-2-propilpropanoato de etilo

Começando a partir de 2-propilpropanedioato de dietilo e seguindo o processo de Arch. Pharm., 313, 846 (1980) e Exemplo 113, Passos 1 e 2, foi preparado o composto do título.

Tiol 13 Acido 2-etil-3-mercaptopropanoico

A hidrólise do Tiol 6 tal como no Exemplo 1, Passo 8 deu origem ao composto do título.

Tiol 14 Alfa-(mercaptometil)-
ciclopropaneacetato de etilo

Passo 1 Ciclopropaneacetetonitrilo

Uma solução de 16,7 g (0,34 mol) de NaCN em 200 mL de DMSO foi aquecida até 70°C, e adicionaram-se 40 g (0,296 mol) de (bromometil)ciclopropano. Após 2 horas a esta temperatura, um sólido pesado interrompeu a agitação. A mistura foi arrefecida até à t.a. e o sólido foi tornado menos firme com água. A mistura foi dividida entre 1 L de água e 400 mL de Et₂O, e a camada aquosa foi reextraída duas vezes com Et₂O. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e evaporadas. A destilação proporcionou 20,75 g (87%) do composto do título sob a forma de um líquido incolor; p.e. 34,5°-36,5°C/15 mm Hg.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,34 (2H, m), 0,67 (2H, m), 1,1 (1H, m), 2,38 (2H, d).

Passo 2 Alfa-cianociclopropaneacetato

A uma suspensão de 13 g (0,54 mol) de NaH em 150 mL de THF adicionaram-se 76 mL (0,625 mol) de carbonato de dietilo. Esta mistura foi aquecida até refluxo suave, e adicionou-se com cuidado 0,5 mL (9 mmol) de etanol. Isto foi seguido pela adição de uma solução de 14,6 g de nitrilo do Passo 1 em 40 mL de THF, durante um período de tempo de 2 horas. Após adição, a mistura foi submetida a refluxo durante 45 minutos adicionais antes de arrefecimento em gelo. A adição cuidadosa de 200 mL de HOAc 3M, seguida por 250 mL de solução salina tornou menos firme qualquer sólido. Esta mistura foi extraída duas vezes com CH_2Cl_2 , a fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e evaporada. A destilação proporcionou 21,26 g (77%) do composto do título sob a forma de um óleo incolor; p.e. 57°C/0,2 mm Hg.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 0,57 (2H, m), 0,77 (2H, m), 1,35 (4H, m), 3,24 (1H, d), 4,28 (2H, q)

Passo 3 Ciclopropilpropanedioato de dietilo

A 10°C, 100 mL de EtOH foram saturados com HCl gasoso. Uma solução de 25,03 g (0,164 mol) do cianoéster do passo 2 em 100 mL de EtOH foi então adicionada, e esta solução foi aquecida até 60°C num frasco tapado com um septo de borracha durante 15 horas. A mistura foi então vertida para 600 mL de gelo e agitada até atingir a t.a. Extração com éter, secagem com Na_2SO_4 e evaporação proporcionaram um óleo que foi destilado para dar origem a 28,7 g (88%) do composto do título sob a forma de um óleo incolor; p.e. 55°C/0,05 mm Hg.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 0,33 (2H, br q), 0,68 (2H, br q), 1,30 (6H, t), 1,35 (1H, m), 2,61 (1H, d), 4,24 (4H, q).



Passo 4 2-Ciclopropil-2-propenoato de etilo

Usando o processo descrito em Arch. Pharm. 313, 846 (1980), foi obtido o composto do título a partir do malonato do passo 3.

Passo 5 Alfa-((Acetiltio)metil)
ciclopropaneacetato

Uma solução de 14,1 g (0,100 mol) do acrilato do Passo 4 em 57 mL (0,40 mol) de trietilamina foi diluída com 21,5 mL (0,30 mol) de ácido tiolacético. Esta solução foi aquecida a 70°C durante 8 horas e deixada à t.a. durante 15 horas. A adição de um volume de Et₂O deu origem a duas fases, que foram separadas. A fase do fundo foi reextraída com Et₂O. As fases orgânicas foram lavadas duas vezes com NH₄OAc aquoso a 25%, uma vez com NH₄OAc aquoso a 10%, secas sobre MgSO₄ e evaporadas. A destilação Kugelrohr a 120°C/0,25 mm Hg deu origem a 14,89 g (69%) do composto do título sob a forma de um óleo c/ de laranja.

¹H RMN (CDCl₃) δ; 0,38 (2H, m), 0,57 (2H, m), 0,96 (1H, m), 1,28 (3H, t), 1,85 (1H, m), 2,33 (3H, s), 3,21 (2H, m), 4,18 (2H, m).

Passo 6

A hidrólise do tioéster do Passo 5 usando o processo do Exemplo 113, Passo 2, proporcionou o tiol do título.

Tíol 15 3-Mercapto-2-hidroxi-2-metilpropanoato
de metilo

Passo 1 2-Metil-2-oxiranecarboxilato de etilo

A uma solução de 85% de m-CPBA (ácido meta-cloroperbenzoico, 42,0 g, 244 mmol) em 1,2-dicloroetano (500 mL) contendo BHT (500 mg) adicionou-se numa porção metacrilato de etilo (10 g, 174 mmol). Após 2 horas a 70°C, a mistura da reacção foi filtrada e o sólido foi lavado com CH_2Cl_2 . O filtrado foi então parcialmente evaporado e diluído com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi sucessivamente lavada com NaHCO_3 saturado, KI aquoso, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e NaHCO_3 . A fase orgânica foi então seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e evaporada. O epóxido desejado foi destilado a 72°C/16 mm Hg para dar origem a 16,0 g (70%) do material do título.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 1,35 (3H, t), 1,61 (3H, s), 2,91 (1H, d), 3,16 (1H, d), 4,33 (2H, q).

Passo 2 3-(Benziltio)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de etilo

A uma solução do epóxido do Passo 1 (5,0 g, 38 mmol), em EtOH (22 mL) a 0°C adicionou-se uma solução de EtOH contendo NaOH (1,55 g) e mercaptan de benzilo (4,2 g, 38 mmol). Após 1 hora, a mistura da reacção foi arrefecida bruscamente pela adição de NH_4OAc aquoso a 25% e o tioéter foi extraído com EtOAc. Após secagem sobre NaSO_4 , evaporação e cromatografia do frasco, foram obtidos 8,8 g (70%) do material do título.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 1,25 (3H, t), 1,38 (3H, s), 2,70 (2H, AB), 3,41 (1H, s), 3,58 (2H, AB), 4,15 (2H, q), 7,13 - 7,33 (5H, m).

Passo 3

Usando o processo do Exemplo 229, Passos 3-5, o composto do Passo 2 foi convertido no tiol do título.

Tiol 16 Acido 2-(mercaptometil)benzoico

Acido 2-(iodometil)benzoico, um precursor de Iodeto 1, foi substituído com ácido tiolacético (1,2 equivalentes) na presença de K_2CO_3 em DMF a 60°C durante uma hora a fim de dar origem a tioacetato, o qual foi hidrolisado com NaOH para dar origem ao tiol do título.

Tiol 17 Acido 5-cloro-2-(mercaptometil)benzoico

Este tiol foi obtido a partir de Iodeto 2 tal como foi descrito para o Tiol 16.

Tiol 18 3-Mercapto-2-metoxipropanoato de metilo

O tiol foi obtido tal como no Exemplo 229, Passo 5.

Exemplo 46

Acido 3-(((3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-
(3-(2-dimetilamino-2-oxoetil)fenil)metil)tio)-
propanoico, sal de sódio

Passo 1 3-(((3-((7-cloro-2-quinolinil)-
 metoxi)fenil)formil)fenil)acetato

O álcool secundário do produto do Exemplo 44, Passo 1, foi oxidado para dar origem à cetona tal como no Exemplo 29, Método B, Passo 5. O álcool benzílico foi então desprotegido (Exemplo 44, Passo 4) e o nitrilo foi formado (Exemplo 44, Passo 5). O tratamento deste nitrilo com HCl em MeOH num tubo selado durante 6 horas a 65°C proporcionou o éster metílico do título.

Passo 2

O éster foi reagido com $\text{Me}_2\text{NalMe}_2$ (Exemplo 366, Passo 10) para proporcionar a dimetilamida. A redução da cetona com NaBH_4 (Exemplo 29, Método B, Passo 1, deu origem a álcool benzílico, o qual foi reagido com cloreto de metanessulfonilo e trietilamina em diclorometano a -40°C, e em seguida à t.a. cerca de 3 horas para proporcionar o cloreto. O cloreto foi então substituído por 3-mercaptopropanoato de metilo na presença de Cs_2CO_3 (Exemplo 44, Passo 3). Finalmente, hidrólise do éster usando o processo do Exemplo 42, Passo 2 proporcionou o composto do título.

Anal. calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{SO}_4\text{Na}\cdot\text{Hf}2\text{O}$:
 C, 61,12; H, 5,09; N, 4,75.

Encontrados: C, 60,99; H, 4,96; N, 4,73.

Exemplo 109

Acido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(4-cloro-2-(dimetilaminocarbonil)fenil)propil)-tio)propanoico

Passo 1 1-Acetoxi-7-cloro-3,4-dihidronaftaleno

A uma solução de 7-clorotetralona (Pat. Can. 974997) (100 g) em acetato de isopropenilo (400 mL) adicionou-se H_2SO_4 concentrado (1 mL) e a mistura foi submetida a refluxo durante 16 horas sendo então arrefecida até à temperatura ambiente e evaporada até à secura sob pressão reduzida. O resíduo foi feito passar através de um tampão feito de celite (100 g) e $NaHCO_3$ (100 g) usando EtOAc; o filtrado foi concentrado in vacuo e feito passar através de um tampão de SiO_2 (12 cm x 12 cm) usando EtOAc a 30% em hexanos, e as fracções contendo o produto foram combinadas e evaporadas até à secura para proporcionar o composto do título sob a forma de um óleo (114 g, 93%), homogêneo por ^1H RMN.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 2,30 (3H, s), 2,35 - 2,45 (2H, m), 2,75 - 2,85 (2H, m), 5,80 (1H, t), 7,1 (1H, br s*), 7,2 (2H, br s).
*br s = singeleto largo

Passo 2 Acido 2-(3-oxopropil)-5-clorobenzoico

A uma solução fria ($-78^\circ C$) do acetato de enol crú do Passo 1 (57 g) em CH_2Cl_2 (250 mL) adicionou-se MeOH (50 mL) e a solução foi tratada com uma mistura de ozono/oxigénio a partir de um ozonador T-23 a $-78^\circ C$ até persistir uma cor azul claro (ou até cromatografia de placa delgada não revelar mais material de partida). O ozono em excesso foi então eliminado por sopro com N_2 e uma solução de CH_2Cl_2 8200 mL) em PPh_3 (80 g) foi adicionada a

-78° e mantida a -78° durante 2 horas; a mistura foi então deixada aquecer até à t.a. e os solventes foram removidos num aparelho rotovap. O residuo foi dividido em duas partes e cada porção foi dissolvida em THF (500 mL)-MeOH (150 mL) sendo então tratada a 0°C com HCl 1N (150 mL) durante 4 horas. Uma manipulação usando NaHCO₃ a 10% e Et₂O proporcionou, após acidificação (HCl 6N) a 0°C e extracção para EtOAc, o composto do titulo sob a forma de semi-sólido (39,3 g, rendimento combinado de 67%).

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ: 2,80 (-2,90 (2H, t), 3,25 - 3,35 (2H, t), 7,45 - 7,65 (2H, m), 7,95 (1H, d), 9,80 (1H, CHO, s).

Passo 3 3-(t-Butildifenilsiloxi)bromobenzeno

A uma solução de 3-bromofenol (377 g) em CH₂Cl₂ (2,6 mL) adicionou-se Et₃N (422 mL) e cloreto de t-butildifenilsililo (611 g). A reacção foi agitada à t.a. durante 3 dias, vertida para 4 L de NH₄OAc (25%), extraída com Et₂O, seca e evaporada. A cromatografia luminosa do residuo usando 5% de EtOAc/hexano proporcionou 716 g (80%) do composto do titulo.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,07 (9H, s), 6,59 (1H, d), 6,90 (1H, t), 7,00 (2H, m), 7,33 - 7,48 (6H, m), 7,71 (4H, m).

Passo 4 Acido 5-cloro-2-(3-hidroxi-3-(3-t-butildifenil-siloxi)fenil)propil)benzoico

A uma suspensão de Mg (19,9 g, 0,77 mol) em THF (800 mL) adicionou-se o brometo do Passo 3 (26 g, 64 mmol) e 1,2-dibromoetano (1 mL). A mistura foi aquecida a fim de iniciar a reacção. O restante brometo (239 g, 0,58 mol) em THF (250 mL) foi adicionado gota a gota durante 1 hora. A reacção foi agitada durante a noite à t.a. A solução de Grignard foi decantada, usando uma cânula, a partir do restante Mg e usada como tal.



A solução de Grignard a 0°-5° adicionou-se gota a gota o aldeído do Passo 2 (45 g, 0,26 mol) em THF (250 mL). Após 1 hora a reação foi vertida para NH_4Cl (250 g em 2 L de H_2O) e extraída com EtOAc, seca (Na_2SO_4) e evaporada. A cromatografia luminosa do resíduo, usando 20% EtOAc em hexano a 40% EtOAc-5% HOAc em hexano, proporcionou 120 g (92%) do composto do título.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 1,05 (9H, s), 1,80 (2H, q), 2,95 (2H, m), 4,95 (1H, t), 6,60 (1H, dd), 6,90 (2H, m), 7,05 (1H, t), 7,20 - 7,40 (1H, m), 7,35 - 7,50 (7H, m), 7,70 - 7,80 (4H, m), 7,90 (1H, d).

Passo 5 8-Cloro-4,5-dihidro-3-(3-(t-butildifenil-siloxi)fenil)-2-benzoxepin-1(3H)-ona

Ao hidroxílico do Passo 4 (28 g, 51,4 mmol) e trietil-amina (14 mL, 100 mmol) em 250 mL de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{CN}$ 4:1 a 0°C, adicionou-se iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio (26,0 g, 100 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 0°C durante 2,5 horas. Adicionou-se então 25% de NH_4OAc aquoso e a lactona do título foi extraída com EtOAc, seca sobre Na_2SO_4 e purificada para dar origem a 24,00 g (89%) por cromatografia luminosa sobre sílica com EtOAc:hexano 15:85.

Passo 6 8-Cloro-4,5-dihidro-3-(3-hidroxi fenil)-2-benzoxepin-1(3H)-ona

A 0°C, adicionou-se Bu_4NF 1,0 M (fluoreto de tetrabutílamônio, 55 mL) a uma solução da lactona do Passo 5 (24,00 g, 45,5 mmol) e HOAc (7,0 mL, 122 mmol) em 250 mL de THF anidro e a mistura resultante foi agitada a 0°C durante 2 horas. Adicionou-se então 25% de NH_4OAc aquoso e o fenol do título foi extraído com EtOAc, seco sobre Na_2SO_4 e purificado para proporcionar 10,5

g, (80%) por cromatografia luminosa sobre sílica com EtOAc:hexanos 3:10.

Passo 7

8-Cloro-3-(3-((7-cloro-quinolinil)-metoxi(fenil)-4,5-dihidro-2-benzoxepin-1-3(H)-ona

Usando o processo do Exemplo 25, Passo 10, o produto do Passo 6 foi convertido no composto do título. Rendimento: 90%.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 2,35 (2H, m), 3,00 (2H, m), 5,15 (1H, dd), 5,47 (2H, s), 7,00 (2H, m), 7,23 (1H, d), 7,29 (1H, t), 7,40 (1H, d), 7,60 (3H, m), 7,75 (1H, d), 8,00 (2H, m), 8,40 (1H, d).

Passo 8

N,N-Dimetil-5-cloro-2-(3-hidroxi-3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-propil)benzamida

A uma solução de lactona (46,4 g, 100 mmol) do Passo 7 em tolueno (250 mL) a 0°C adicionou-se $\text{Me}_2\text{AlNMe}_2$ 0,95 M em tolueno (210 mL, 200 mmol) e a mistura foi aquecida até 60°C durante 1 hora. Foi então arrefecida, vertida lentamente para HCl (800 mL). Adicionou-se EtOAc (300 mL) e a mistura foi agitada até se obter uma clara separação das camadas. O pH da fase aquosa foi ajustado para 6 com NaOH e a camada aquosa foi extraída duas vezes de novo com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução salina e os solventes foram removidos para proporcionar o composto do título puro o qual foi usado como tal no passo seguinte.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 1,8 - 2,0 (2H, m), 2,5 - 2,75 (2H, m), 2,8 (3H, s), 3,0 (3H, s), 4,55 (1H, bt), 5,35 - 5,45 (2H, bs), 6,9 - 8,9 (12H, m).

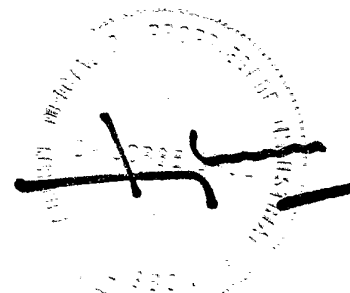
Passo 9 N,N-Dimetil-5-cloro-2-(3-metanessul-
foniloxi-3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)-
fenil)propil)benzamida

A uma solução de 11,2 g (22 mmol) de amida do Passo 8 e 5,1 mL (37 mmol) de trietilamina em 200 mL de CH_2Cl_2 adicionou-se gota a gota 2,2 mL (28 mmol) de cloreto de metanessulfonilo a -40°C . A reação foi agitada a esta temperatura durante 15 minutos, aquecida até -10°C no espaço de 30 minutos e agitada a -10°C durante 1 hora. A reação foi então arrefecida bruscamente ao ser vertida para NaHCO_3 aquoso-gelo e extraída duas vezes com CH_2Cl_2 . Após remoção do solvente o composto do título cru foi usado para o passo seguinte.

Passo 10 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)-metoxi)-
fenil)-3-(4-cloro-2-(dimetilaminocarbonil)-
fenil)propil)tio)propanoato de metilo

O mesilato cru (cerca de 22 mmol) do Passo 9 foi dissolvido em 300 mL de acetonitrilo. A solução, que foi desgaseificada fazendo borbulhar argão através dela durante alguns minutos, adicionaram-se 6,1 mL (55 mmol) de 3-mercaptopropanoato de metilo, seguindo-se 24,3 g (75 mmol) de Cs_2CO_3 . A mistura foi agitada à t.a. durante 1 hora. O sólido foi filtrado, a reação foi diluída com CH_2Cl_2 e lavado duas vezes com solução saturada de NH_4Cl . A purificação cromatográfica com tolueno:EtOAc 4:1 proporcionou 9,7 g do composto do título (72%).

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 2,0 - 2,2 (2H, m), 2,3 - 3,0 (12H, m), 3,55 (3H, s), 3,8 - 3,95 (1H, t), 5,5 (2H, s), 6,9 - 8,4 (12H, m).



Passo 11

A uma solução de 9,0 g de éster do Passo 10 em 200 mL de MeOH, adicionaram-se 50 mL de solução aquosa (1 M) de K_2CO_3 . A mistura foi agitada sob azoto à t.a. durante 15 horas. O MeOH foi parcialmente evaporado, e a reação foi neutralizada por adição de 5 mL de HOAc. O produto foi então dividido entre NH_4Cl aquoso e EtOAc contendo 2% de HOAc. O produto cru foi purificado sobre gel de sílica para dar origem a 7,6 g do ácido do título (87%).

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 2,0 - 3,0 (8H, m), 2,75 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,95 (1H, t), 5,45 (2H, s), 6,95 - 8,05 (11H, m), 8,4 (1H, d).

Anal. calc. para $C_{31}H_{29}Cl_2N_2O_4SNA \cdot H_2O$:

C, 58,40; H, 4,90; N, 4,39

Encontrados: C, 58,40; H, 4,95; N, 4,41.

Passo 12

A uma solução de ácido livre em EtOH, adicionou-se 1 equivalente de NaOH. A mistura foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em H_2O e seco por congelação para proporcionar o sal de sódio do composto do título.

Exemplo 110

2-(3-(3-((7-Cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-
3-((2-(1H-tetrazol-5-il)etil)tio)propil)-
benzamida de N,N-dimetilo, sal de sódio

Usando o método do Exemplo 29, Método A, Passo 1, adicionou-se ácido 3-mercaptopropânico a Estireno 1. O ácido foi convertido na amida usando o processo do Exemplo 35, Passo 2, mas substituindo terc-butilamina por amônia. Esta amida foi desidratada dando origem ao nitrilo com anidrido trifluoroacético (1,1 equivalente) e piridina (6 equivalentes) em THF (concentração 0,1 M) a -10°C durante 30 minutos. Finalmente, o composto do título foi obtido por tratamento com Bu_3SnN_3 tal como no Exemplo 40, Passo 3.

Anal. calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{SNa}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

C, 57,39; H, 5,30; N, 12,93

Encontrados: C, 57,45; H, 4,92; N, 12,60.

Exemplo 111

2-(3-(3-(2-(7-Cloro-2-quinolinil)etil)fenil)-
3-((2-(1H-tetrazol-5-il)propil)tio)propil)-
benzamida de N,N-dimetilo, sal de sódio

Usando o processo do exemplo 110, mas substituindo ácido 3-mercaptopropânico por Tiol 5 e começando a partir de Estireno 2, foi obtido o produto do título.

Anal. calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{SNa}_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$:

C, 59,49; H, 5,90; N, 12,61

Encontrados: C, 59,22; H, 5,55; N, 12,56.

Exemplo 113

Acido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-
3-(2-(dimetilaminocarbonil)fenil)propil)tio)-2-
etilpropanoico, sal de sódio

Passo 1 3-(Acetiltio)-2-etilpropanoato de etilo

2-Etil-2-propenoato de etilo (Arch. Pharm., 313, 846 (1980)) (5 g, 39 mmol) foi diluido com 5,6 mL (78 mmol) de ácido tiolacético e agitado a 65°C durante 36 horas. A mistura foi então diluida com Et₂O, lavada com água, e a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄. A evaporação até à secura proporcionou o material do título sob a forma de um óleo cõr de laranja o qual foi usado como tal para o passo seguinte.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,96 (3H, t), 1,26 (3H, t), 1,70 (3H, m), 2,35 (3H, s), 3,10 (2H, m), 4,18 (2H, q).

Passo 2 2-Etil-3-mercaptopropanoato de etilo

A uma solução de tioéster do Passo 1 (5,00 g, 24,5 mmol) em MeOH (15 mL) a 0°C, sob azoto, adicionou-se K₂CO₃ (9,67 g, 73,5 mmol). A mistura resultante foi agitada a 0°C durante meia hora, adicionando-se então HOAc (8,82 g, 147 mmol) e 25% de NH₄OAc aquoso. O tiol do título foi extraido com EtOAc, seco sobre Na₂SO₄ e purificado por destilação num aparelho de Kugelrohr (200°C/760 mm Hg). Rendimento: 1,700 g (45%).

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ: 0,86 (3H, t), 1,25 (3H, t), 1,65 (2H, quintet), 1,78 (1H, t), 2,45 (1H, quintet) 2,68 (2H, m), 4,15 (2H, q).

Passo 3

Usando o processo do Exemplo 43, mas substituindo 3-mercaptopropionato de metilo pelo tiol do Passo 2 no Passo 2, foi preparado o composto do título.

Anal. calc. para $C_{33}H_{34}ClN_2O_4SNa$:

C, 64,63; H, 5,58; N, 4,56

Encontrados: C, 64,48; H, 5,45; N, 4,39.

Exemplo 151

3-((1-(3-(2-(7-Cloro-2-quinolinil)etil)fenil)-3-(2-(1H-tetrazol-5-il)fenil)propil)tio)-2-etil-propanoico, sal dissódico

O composto do título foi obtido a partir do ácido do Exemplo 343 usando o processo do Exemplo 40, Passo 3.

Anal. calc. para $C_{32}H_{32}ClN_5O_4SNa_2$:

C, 57,80; H, 5,04; N, 10,37

Encontrados: C, 57,86; H, 4,86; N, 10,54.

Exemplo 152

Acido 3-((1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etil)fenil)-
3-(2-((4-metilfenilsulfonilaminocarbonil)fenil)-
propil)tio)-2-etilpropanoico, sal monossódico

Passo 1 Acido 2-(3-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etil)-
 fenil)-3-((3-etoxi-2-etil-3-oxopropil)-
 tio)-propil)benzoico

O éster do Exemplo 36, Passo 1, foi hidrolisado dando origem ao ácido usando o processo do Exemplo 29, Método A, Passo 3. Foi então adicionado 2-etil-3-mercaptopropanoato de etilo (Exemplo 113, Passo 2) ao estireno usando o processo do Exemplo 29, Método A, Passo 1, para proporcionar o composto do título.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ: 0,78 (3H, 2q, mistura de diastereoisômeros), 1,20 (3H, q), 1,52 (2H, m), 2,14 (2H, m), 2,2 - 2,6 (3H, m), 2,72 (2H, m), 3,2 (2H, m), 3,35 (2H, m), 3,87 (1H, q), 4,10 (2H, 2q), 7,0 - 7,55 (9H, m), 7,91 (2H, d), 8,03 (1H, s), 8,28 (1H, d).

Passo 2 3-((1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etil)-
 fenil)-3-(2-((4-metilfenilsulfonil)-aminocarbonil)
 fenil)propil)tio)-2-etilpropanoato

O ácido do Passo 1 (645 mg, 1,4 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (50 mL) sob uma atmosfera de azoto e foram adicionados clorohidreto de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etilcarbodiimida (340 mg, 1,8 mmol), p-toluenessulfonamida (260 mg, 1,5 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (220 mg, 1,8 mmol). A mistura foi agitada durante 4 horas à temperatura ambiente sendo vertida para HCl 1N. Extração com EtOAc e CH₂Cl₂, secagem sobre MgSO₄ anidro e evaporação in vacuo deu origem ao produto do título cru (900 mg), o qual foi usado como tal para o passo seguinte (hidrólise).

Quando se realizou a reacção numa escala mais pequena, o composto do título foi purificado por cromatografia de placa delgada preparativa fazendo-se a eluição com uma mistura de EtOAc:hexano:MeOH:HOAc (20:70:10:1).

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 0,78 (3H, 2t, uma mistura de diastereoisómeros), 1,20 (3H, 2t), 1,48 (2H, m), 1,86 (2H, m), 2,2 - 2,6 (5H, m), 2,46 (3H, s), 2,90 (1H, NH, br s), 3,15 - 3,35 (4H, m), 3,6 (1H, q), 4,1 (2H, dq), 7,0 - 7,55 (13H, m), 7,88 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,98 (1H, s), 8,20 (1H, d).

Passo 3

Usando o processo do Exemplo 29, Método A, Passo 3, mas usando 2 equivalentes de KOH em vez de 10 equivalentes de NaOH, o éster do Passo 2 foi hidrolisado dando origem ao ácido que foi purificado por cromatografia luminosa (tolueno:acetona:metanol) seguindo-se cromatografia de fase reversa (coluna Delta prep., 65% de metanol em tampão fosfato aquoso com pH:7,0). Foi então convertido no composto do título usando o processo do exemplo 14, Passo 2, exceptuando o facto de se utilizar apenas um equivalente de NaOH.

^1H RMN do ácido (CD_3COCD_3) δ : 0,82 (3H, dt), 1,53 (2H, m), 1,87 (2H, m), 2,25 - 2,60 (5H, m), 2,43 (3H, s), 2,90 (1H, NH, br s), 3,15 - 3,35 (4H, m), 3,61 (1H, m), 7,05 - 7,55 (13H, m), 7,90 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,98 (1H, s), 8,21 (1H, d).



Exemplo 155

Ácido 3-((1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etil)fenil)-3-(2-(N-metil*-1H-tetrazol-5-il)fenil)propil)-tio)-2-etilpropanoico, sal dissódico

O Ácido-tetrazole do Exemplo 151 foi tratado com diazometano em metanol para proporcionar um éster-N-metiltetrazole. O éster foi então hidrolisado, tal como no Exemplo 152, Passo 3, para proporcionar o sal de sódio do título.

¹H RMN do ácido (CD₃COCD₃) δ: 0,7 - 0,9 (3H, m), 1,4 - 1,6 (2H, m), 1,9 - 2,1 (2H, m), 2,2 - 2,7 (3H, m), 2,8 (1H, m), 2,95 (1H, m), 3,2 - 3,45 (4H, m), 3,9 (1H, t), 4,4 (3H, s), 7,2 - 7,5 (9H, m), 7,8 (1H, d), 7,9 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,15 (1H, d).

* mistura de isômeros-2 e -3.

Exemplos 160 e 354

Usando o processo do Exemplo 35, mas substituindo ácido 3-mercaptopropanoico por Tiol 13 e terc-butilamina por dimetilamina e amônia respectivamente, foram obtidos os compostos que se seguem.

Exemplo 160:

Acido 2-(3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi(fenil)-3-((2-etil-3-
-(dimetilamino)-3-oxopropil)tio)propil)benzoico, sal de sódio

Anal. calc. para $C_{33}H_{34}ClN_2O_4SNa \cdot 3,7H_2O$:

C, 58,30; H, 6,14; N, 4,12

Encontrados: C, 58,30; H, 6,10; N, 4,07.

Exemplo 354: Ácido 2-(3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-((3-amino-2-etil-3-oxopropil)tio)propil)benzoico, sal de sódio

Anal. calc. para $C_{31}H_{30}ClN_2O_4SNa \cdot 0,5H_2O$:

C, 62,67; H, 5,26; N, 4,72

Encontrados: C, 62,97; H, 5,41; N, 4,66.

Exemplo 17B

Ácido 3-((1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etil)fenil)-3-(2-((etoxicarbonil)amino)fenil)propil)tio)-2-etilpropanoico, sal de sódio

Passo 1 3-((1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)-etil)fenil)-3-(2-((etoxicarbonil)amino)-fenil)-propil)tio)-2-etilpropanoato

Ao ácido do Exemplo 152, Passo 1, (650 mg, 1,1 mmol) dissolvido em tolueno (30 mL) foram adicionados trietilamina (173 µl, 1,24 mmol) e azida de difenilfosforil (372 mg, 1,35 mmol). A mistura da reacção foi aquecida durante 30 minutos a 95°C antes da adição de EtOH (300 µl). Após 14 horas de aquecimento, a solução foi concentrada in vacuo. Foram adicionados Et₂O e EtOAc e a fase orgânica foi lavada sucessivamente com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ e com solução salina. Secagem sobre MgSO₄ seguida por evaporação dos solventes in vacuo deu origem ao produto cru o qual foi purificado por cromatografia luminosa (8 a 15% de acetona em tolueno) para dar origem a 391 mg do composto do título.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ: 0,78 (3H, 2t, uma mistura de diastereoisómeros) 1,22 (3H, t), 1,24 (3H, t), 1,50 (2H, m), 2,0 - 2,75 (8H, m), 3,20 (2H, m), 3,30 (2H, m), 3,81 (1H, m), 4,10 (4H, 2q), 7,05

- 7,30 (6H, m), 7,41 (1H, d), 7,52 (2H, m), 7,72 (1H, br s), 7,88 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,20 (1H, d).

Passo 2

Usando o processo do Exemplo 152, Passo 3, foi obtido o sal de sódio do título.

Anal. calc. para $C_{34}H_{36}ClN_2O_4SNa \cdot H_2O$:

C, 63,30; H, 5,94; N, 4,34

Encontrados: C, 63,30; H, 5,84; N, 4,24.

Exemplo 228

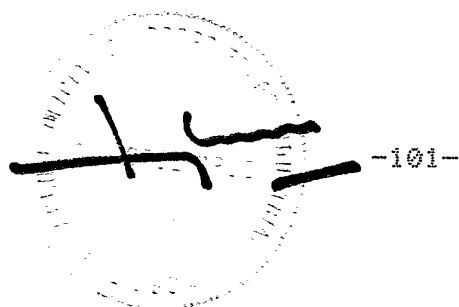
Ácido 3-(((3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-
((2-(dimetilaminocarbonil)fenil)metil)tio)metil)-
tio)propanoico, sal de sódio

Usando o processo do Exemplo 14, Passo 1, mas substituindo 3-mercaptopropionato de metilo por uma mistura 1:1 de 3-mercaptopropionato de metilo e ácido 2-(mercaptometil)benzoico, formou-se um ditioacetal misto. O ácido foi então reagido com 1,1 equivalentes de 1,1'-carbonildiimidazole à t.a. em CH_2Cl_2 ou THF durante uma hora, e em seguida com dimetilamina à t.a. durante uma hora para dar origem a dimetilamida. Finalmente, a hidrólise do éster tal como no Exemplo 14, Passo 2, proporcionou o composto do título.

Anal. calc. para $C_{30}H_{28}ClN_2O_4S_2Na \cdot H_2O$:

C, 58,01; H, 4,87; N, 4,51

Encontrados: C, 57,73; H, 4,82; N, 4,73.



Exemplo 229

Ácido 3-((3-(2-(aminocarbonil)fenil)-1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)tio)-2-metoxi-propanoico, sal de sódio

Passo 1 2-Metoxi-2-propenoato de metilo

O dimetil acetal do piruvato de metilo foi preparado usando piruvato de metilo, ortoformato de trimetilo, metanol e ácido p-toluenessulfônico de acordo com o método de Wermuth (Bull. Chem. Soc. Jp., 2987 (1970)). Piruvato de metilo dimetil-acetal 850 g), ácido p-toluenessulfônico (1,34 g) e hidroquinona (1,90 g) foram aquecidos num banho de óleo ($\approx 150^\circ\text{C}$) e metanol e deixou-se metanol separar-se lentamente por destilação (≈ 10 mL). O resíduo foi então destilado para proporcionar 32 g (81%) do éster do título; p.e. $\approx 50^\circ\text{C}/20\text{mm Hg}$.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 3,67 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,65 (1H, d, $J = 2$ Hz), 5,48 (1H, d, $J = 2$ Hz).

Passo 2 3-(Benziltio)-2-metoxi-propanoato de metilo

A uma solução de propenoato do Passo 1 (26,93 g, 0,23 mol) em THF (20 mL) a 0°C adicionou-se mercaptan de benzilo (23,0 mL, 0,23 mol) seguindo-se solução em THF 1M de Bu_4NF (20 mL). A mistura foi agitada à t.a. durante 1 hora. A reação foi vertida para H_2O e extraída com EtOAc, lavada com solução salina, seca e concentrada para proporcionar 24,89 g (48%) do composto do título; p.e. $115^\circ\text{--}130^\circ\text{C}/1\text{ mm Hg}$.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,76 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,96 (1H, dd), 7,34 (5H, m).



Passo 3 Ácido 3-(benziltio)-2-metoxipropanoico

A uma solução do éster (210 mg, 0,875 mmol) do Passo 2 em MeOH:H₂O 5:1 (6 mL) adicionou-se K₂CO₃ (210 mg). Após 18 horas, a reação foi arrefecida bruscamente pela adição de 25% de NH₄OAc aquoso. Após acidificação até pH 4 com 10% de HCl, o produto foi extraído com EtOAc. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada para proporcionar 180 mg, (91%) do composto do título.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ: 2,73 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,95 (1H, q), 7,16 - 7,36 (5H, m).

passo 4 Ácido 3-mercaptop-2-metoxipropanoico

O ácido do Passo 3 (1,3 g, 5,7 mmol) foi dissolvido em amônia líquida a -30°C e foram adicionadas pequenas porções de Na (469 mg, 20,4 mmol) até à obtenção de uma coloração azul persistente. Após 20 minutos, a amônia foi removida por meio de um fluxo de N₂ e H₂O (20 mL) e adicionou-se 10% de HCl até à obtenção de pH ≈3,5. O tiol foi então extraído com EtOAc, seco sobre Na₂SO₄ e evaporado a fim de proporcionar 700 mg (89%) do material do título.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ: 1,88 (1H, t), 2,80 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,86 (1H, t).

Passo 5 3-Mercapto-2-metoxipropanoato de metilo

A uma solução etérea do ácido do Passo 4 adicionou-se CH₂N₂ a 0°C. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida para dar origem ao composto do título.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ: 1,93 (1H, t), 2,83 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,91 (1H, t).

Passo 6 4,5-Dihidro-3-(3-(difenil(2-metil-2-propil)siloxi)fenil-2-benzoxepin-1(3H)-ona

O ácido -(3-hidroxi-3-(3-(terc-butildifenilsiloxi)fenil)propil)benzoico (preparado a partir de α -tetralona tal como no Exemplo 366, Passo 1-4) (25,58 g, 50,09 mmol) e trietilamina (22 mL, 158 mmol) em 250 mL de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{CN}$ 4:1 a 0°C, adicionou-se iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio (20,35 g, 79,7 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 0°C durante 2,5 horas. Adicionou-se então 25% de NH_4OAc aquoso e a lactona do título foi extraída com EtOAc, seca sobre Na_2SO_4 e purificada por cromatografia luminosa sobre sílica com EtOAc:hexano 10:90 e 15:85. Rendimento: 23,00 g, 93%.

Passo 7 4,5-Dihidro-3-(3-hidroxifenil)-2-benzoxepin-1(3H)-ona.

A 0°C, adicionou-se Bu_4NF 1,0 M (fluoreto de tetrabutilamônio, 60 mL) a uma solução da lactona do Passo 6 (23,00 g, 46,7 mmol) e HOAc (7,0 mL, 122 mmol) em 250 mL de THF anidro e a mistura resultante foi agitada a 0°C durante 2 horas. Adicionou-se então 25% de NH_4OAc aquoso e o fenol do título foi extraído com EtOAc, seco sobre Na_2SO_4 e purificado por cromatografia luminosa sobre sílica com EtOAc:tolueno 10:90 e 15:85. Rendimento: 11,45 g, (96%).

Passo 8 3-(3-((7-Cloro-2-quinolinil)metoxi)-fenil)-4,5-dihidro-2-benzoxepin-1(3H)-ona

Usando o processo do Exemplo 25, Passo 10, o produto do Passo 7 foi convertido no composto do título. Rendimento: 90%.

^1H RMN (CD_3COCD_3) - CD_3SOCD_3) δ : 2,16 - 2,45 (2H, m), 2,86 - 3,10 (2H, m), 5,11 (1H, dd), 5,38 (2H, s), 7,01 - 7,12 (2H, m), 7,24 (1H, br s), 7,30 (1H, dd), 7,39 - 7,50 (2H, m), 7,57 - 7,70 (3H, m), 7,74 (1H, d), 8,04 (1H, s), 8,07 (1H, d), 8,47 (1H, d).

Passo 9 Ácido 2-(3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)-metoxi)fenil)-3-((2,3-dimetoxi-3-oxopropil)tio)propil)benzoico

A lactona do Passo 8 (500 mg, 1,20 mmol) e ao tiol do Passo 5 (270 mg, 1,80 mmol) em 1,2-dicloroetano (12 mL) a 0°C adicionou-se $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (920 mL, 7,20 mmol). A temperatura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente para dar origem a uma suspensão. A mistura foi então arrefecida até 0°C seguindo-se a adição de ácido trifluoroacético (1 mL). Após 15 minutos, o banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada até a cromatografia de placa delgada revelar que a reacção se encontrava completa ($\text{EtOAc}:\text{Hexano}$ 1:1). Nessa altura, a reacção foi arrefecida bruscamente pela adição de 25% de NH_4OAc aquoso a 0°C . O produto desejado foi extraído com EtOAc , seco sobre Na_2SO_4 e purificado por cromatografia luminosa sobre sílica usando acetona:tolueno 20:80 para dar origem a 630 mg (84%) do material do título.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 2,11 (2H, quintet), 2,56 (2H, m), 2,75 - 3,06 (2H, m), 3,23 e 3,28 (3H, 2s, mistura de diastereómeros), 3,64 (3H, 2s), 3,73 (1H, m), 3,94 (1H, m), 5,38 (2H, s), 6,94 (1H, m), 7,11 - 7,28 (6H, m), 7,39 (1H, m), 7,56 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,83 - 8,04 (2H, m), 8,30 (1H, d).

Passo 10

Usando o processo do Exemplo 35, Passo 2, mas substituindo terc-butilamina por amónia, o ácido do Passo 9 foi

convertido em amida. A função éster foi então hidrolisada, usando o processo do Exemplo 42, Passo 2, para dar origem ao sal de sódio do título.

Anal. calc. para $C_{30}H_{28}ClN_2O_5Na \cdot 1,5H_2O$:

C, 58,68; H, 5,09; N, 4,56

Encontrados: C, 58,34; H, 4,94; N, 4,47.

Exemplo 343

Ácido 3-((1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etil)fenil)-3-(2-cianofenil)propil)tio)-2-etilpropanoico, sal de sódio

Usando o processo do Exemplo 40, Passos 1-2, mas substituindo 3-mercaptopropanamida de N,N-dimetilo por Tiol 13 e começando a partir de 2-(3-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etil)fenil)-2-propenil)benzaldeído (um precursor de Estireno 2), foi obtido o composto do título.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 0,87 (3H, 2t, mistura de diastereómeros), 1,61 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,30 - 2,52 (2H, m), 2,52 - 2,93 (3H, m), 3,20 (2H, t), 3,33 (2H, t), 3,95 (1H, 2t), 7,12 - 7,45 (7H, m), 7,49 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,69 (1H, d), 7,87 (1H, d), 8,06 (1H, br s), 8,21 (1H, d).

Exemplo 356

Ácido 3-((3-(4-cloro-2-(metilaminocarbonil)fenil)-1-(3-(7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)tio)-propanoico

Usando o processo do Exemplo 229, Passo 9, mas substituindo o tiol do Passo 5 por 3-mercaptopropanoato de metilo, o tioéter foi obtido a partir da lactona do Exemplo 377, Passo 3. A amida de metilo foi então obtida tal como no Exemplo 35, Passo 2,



e o éster foi hidrolisado tal como no Exemplo 42, Passo 2 para proporcionar o composto do título.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 2,00 - 2,80 (11H, m), 3,80 (1H, t), 5,40 (2H, s), 6,90 (2H, d), 7,05 - 7,30 (4H, m), 7,55 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 8,00 (2H, m), 8,10 (1H, m), 8,40 (1H, d).

Exemplo 362

Acido 5-cloro-2-(3-((2-carboxietil)tio)3-3(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)benzoico

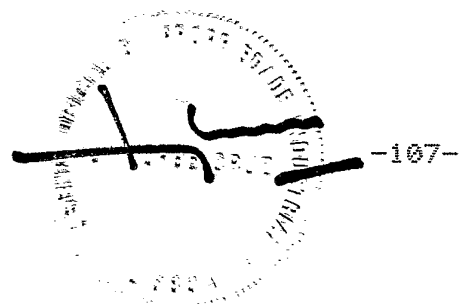
Passo 1 5-Cloro-2-(3-(3-(7-cloro-2-quinolinil)-metoxi(fenil)-3-hidroxipropil) benzoato de metilo

Adicionou-se metóxido de sódio (243 mg, 4,5 mmol) a uma suspensão fria (-5°C) da lactona do Exemplo 377, Passo 3, (1,4 g, 3 mmol) em MeOH (7 ml) e THF (7 mL). Após 15 minutos a mistura da reacção foi aquecida até à t.a. e foi obtida uma solução. Após 1 hora a mistura foi vertida para NH_4Cl saturado aquoso e o produto foi extraído com EtOAc, seco sobre Na_2SO_4 , e os solventes foram removidos in vacuo para proporcionar 1,48 g (100%) do composto do título.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 1,95 (2H, m), 2,90 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,4 (1H, OH), 5,70 (1H, t), 5,40 (2H, s), 6,95 - 8,05 (11H, m), 8,30 (1H, d).

Passo 2

Usando o processo do Exemplo 366, Passos 11-12 e Exemplo 14, Passo 2, o éster do Passo 1 foi convertido no diácido do título.



^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 2,0 - 2,2 (2H, m), 2,4 - 2,6 (4H, m), 2,70 - 3,1 (2H, m), 3,9 - 4,0 (1H, t), 5,4 (2H, s), 6,9 - 8,05 (11H, m), 8,4 (1H, d).

Exemplo 364

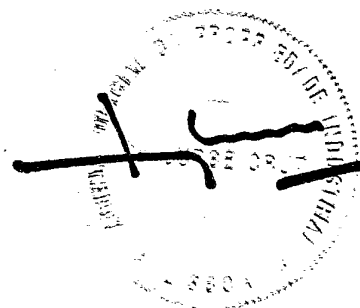
Ácido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(2-(1-(hidroxiimino)etil)fenil)propil)tio)-2-metilpropandico, sal de sódio

Passo 1 3-(2-Acetilfenil)-1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propanol

Usando o processo descrito em J. Org. Chem., 48, 1550, (1983), adicionou-se MeLi a ácido 2-(3-hidroxi-3-(3-(terc-butil-difenilsiloxi)fenil)propil)benzoico (Exemplo 229, Passo 6) a 0°C em THF e a mistura foi agitada a 0°C durante 2 horas e foi arrefecida bruscamente com clorotrimetilsilano para proporcionar a cetona metilica. O éter silílico foi então hidrolisado e formou-se o éter 2-quinolinilmetílico formado tal como no Exemplo 229, Passos 7-8, para proporcionar o composto do título.

Passo 2

Usando o processo do Exemplo 229, Passo 9, o álcool benzílico do Passo 1 foi feito reagir com Tiol 4. O éster foi então hidrolisado (Exemplo 42, Passo 2) e a oxima foi formada por tratamento com clorohidreto de hidroxilamina (3 equivalentes) em piridina a 60°C durante 2 horas. A formação do sal de sódio proporcionou o material do título.



Anal. calc. para $C_{31}H_{30}ClN_2O_4Na \cdot 0,2H_2O$:
C, 63,25; H, 5,21; N, 4,76
Encontrados: C, 63,25; H, 5,20; N, 4,69.

Exemplo 365

Ácido (+)-3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)-
fenil)-3-(4-cloro-2-dimetilaminocarbonil)fenil)-
propil)tio)propanoico, sal de sódio

O éster do Exemplo 366, Passo 7, foi convertido na amida correspondente pela metodologia do Exemplo 366, Passo 10. O álcool secundário na amida foi invertido por uma reacção de Mitsunobu (ver Synthesis, 1-28 (1981)) e hidrólise. Usando os processos do Exemplo 366, Passos 8, 9, 11, 12 e 13 no álcool invertido, o composto do título foi obtido sob a forma do ácido livre; $[\alpha]_D = +74,9^\circ$ (EtOH, c = 3,30).

O composto do título foi preparado seguindo o processo do Exemplo 366, Passo 14.

EXEMPLO 366

Ácido (-)-3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)-
fenil)-3-(4-cloro-2-(dimetilaminocarbonil)fenil)-
propil)tio)-propanoico, sal de sódio

Passo 1 1-acetoxi-7-cloro-3,4-dihidronaftaleno

A uma solução de 7-clorotetralona (Patente Canadiana No. 974997, 23 de Setembro, 1975) (100 g) em acetato de

isopropenilo (400 mL) adicionou-se H_2SO_4 concentrado (1 mL) e a mistura foi submetida a refluxo durante 16 horas sendo então arrefecida até à temperatura ambiente (t.a.) e evaporada até à secura sob pressão reduzida. O resíduo foi feito passar através de um tampão feito de celite (100 g) e NaHCO_3 (100 g) usando acetato de etilo; o filtrado foi concentrado in vacuo e feito passar através de um tampão de SiO_2 (12 cm x 12 cm) usando 30% de EtOAc em hexanos, e as fracções contendo o produto foram combinadas e evaporadas até à secura para proporcionar o composto do título sob a forma de um óleo (114 g, 93%), homogéneo por ^1H RMN. ^1H RMN (CD_3COCD_3) δ (ppm): 2,30 (s, 3H, CH_3), 2,35 - 2,45 (m, 2H, CH_2), 2,75 - 2,85 (m, 2H, CH_2), 5,80 (t, 1H, CH), 7,1 (brs*, 1H, Ar), 7,2 (brs, 2H, Ar).

*brs 0 singlet amplo

Passo 2 Ácido 2-(3-oxopropil)-5-clorobenzoico

A uma solução fria (-78°C) do acetato de enol crú do Passo 1 (57 g) em CH_2Cl_2 (250 mL) adicionou-se MeOH (50 mL) e a solução foi tratada com uma mistura de ozono/oxigénio a partir de um ozonador Welsbach T-23 a -78°C até persistir um câr azul claro. O ozono em excesso foi então eliminado por sopro com N_2 e adicionou-se uma solução de PPh_3 (80 g) em CH_2Cl_2 (200 mL) a -78° e que foi mantida a -78° durante 2 horas; a mistura foi então deixada aquecer até à t.a. e os solventes foram removidos num rotovap. O resíduo foi dividido em duas partes e cada porção foi dissolvida em THF (500 mL)-MeOH (150 mL) sendo então tratada a 0°C com HCl 1N (150 mL) durante 4 horas. Uma manipulação com ácido/base usando 10% de NaHCO_3 e Et_2O proporcionou, após acidificação (HCl 6N) a 0uC e extracção para EtOAc, o composto do título sob a forma de um resíduo semi-sólido (39,3 g, 67% de rendimento combinado).

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ (ppm): 2,80 - 2,90 (t, 2H, CH_2), 3,25 - 3,35 (t, 2H, CH_2), 7,45 - 7,65 (m, 2H, Ar), 7,95 (d, 1H, Ar), 9,80 (s, 1H, CHO).

Passo 3 3-(t-Butildifenilsiloxi)bromobenzeno

A uma solução de 3-bromofenol (377 g) em CH_2Cl_2 (2,6 L) adicionou-se Et_3N (424 mL) e cloreto de t-butildifenilsililo (611 g). A reação foi agitada à t.a. durante 3 dias, vertida para 4 L de NH_4OAc aquoso (25%), extraída com Et_2O , seca e evaporada. A cromatografia luminosa do resíduo usando 5% de EtOAc/hexano proporcionou 716 g (80%) do composto do título.

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1,09 (s, 9H), 6,59 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,33 - 7,48 (m, 6H), 7,71 (m, 4H).

Passo 4 Acido 5-cloro-2-(3-hidroxi-3-(3-(t-butildi-fenilsiloxi)fenil)propil)benzoico

A uma suspensão de Mg (19,9 g, 0,77 mol) em THF (800 mL) adicionou-se o brometo do Passo 3 (26 g, 64 mmol) e 1,2-dibromoetano (1 mL). A mistura foi aquecida a fim de iniciar a reação. O brometo restante (239 g, 0,58 mol) em THF (250 mL) foi adicionado gota a gota durante 1 hora. A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A solução de Grignard foi decantada, usando uma cânula, a partir do magnésio remanescente e usado como tal.

A solução de Grignard a 0°-5° adicionou-se gota a gota o aldeído do Passo 2 (45 g, 0,26 mol) em THF (250 mL). Após 1 hora a reação foi vertida para NH_4Cl (250 g em 2 L de H_2O) e extraída com EtOAc, seca (Na_2SO_4) e evaporada. A cromatografia luminosa do resíduo, usando 20% de EtOAc em hexano a 40% de

EtoAc-5% HOAc em hexano, proporcionou 120 g (92%) do composto do título.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ (ppm): 1,05 (s, 9H), 1,80 (q, 2H), 2,95 (m, 2H), 4,95 (t, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,20 - 7,40 (m, 1H), 7,35 - 7,50 (m, 7H), 7,70 - 7,80 (m, 4H), 7,90 (d, 1H).

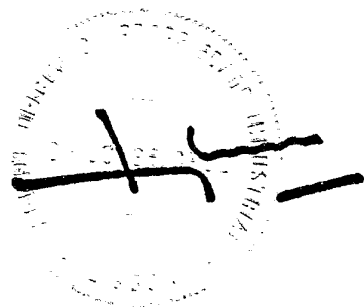
Passo 5 5-Cloro-2-(3-hidroxi-3-(3-(t-butildifenil-siloxi)fenil)propil)benzoato de metilo

A uma suspensão de hidroxi ácido (Passo 4) (95 g) em acetona (1 L) e K_2CO_3 (55 g, 2 eq) adicionou-se CH_3I (129 mL, 2 eq.) e a mistura foi aquecida até refluxo durante 16 horas. A mistura da reacção foi arrefecida, adicionou-se EtOAc (1 L), e a reacção foi filtrada. A evaporação dos solventes proporcionou o composto do título (93 g).

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ (PPM): 1,10 (s, 9H), 1,80 (m, 2H), 2,80 - 3,00 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,80 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,30 - 7,50 (m, 7H), 7,70 - 7,90 (m, 5H).

Passo 6 5-Cloro-2-(3-oxo-3-(3-t-butildifenil-siloxi)fenil)propil)benzoato de metilo

Uma solução de álcool do Passo 5 (93 g, 0,18 mol) em CH_2Cl_2 (0,3 L) foi adicionada gota a gota a uma suspensão de clorocromato de piridínio (PCC) (69 g, 0,3 mol) e crivos moleculares em pó de $4\text{\AA}$ (94 g) em CH_2Cl_2 (1 L) a aprox. 10°C . A mistura da reacção foi agitada durante 2 horas. Adicionou-se então éter (1 L) e a mistura foi feita passar através de uma camada de SiO_2 . A camada foi lavada com Et_2O (2 L) e EtOAc:hexano 1:1 (2 L). Os filtrados combinados foram combinados e evaporados. A



cromatografia luminosa do resíduo usando 10% de EtOAc em hexano proporcionou 81 g (87%) do composto do título.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ (ppm): 1,15 (s, 9H), 3,10 - 3,30 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 9H), 7,55 (s, 1H), 7,70 - 7,85 (m, 4H), 7,95 (s, 1H).

Passo 7 5-Cloro-2-(3-hidroxi-3-(3-(t-butildifenil-siloxi)fenil)propil)benzoato de (+) metilo

A uma solução de 44 g (82 mmol) de cetona a partir do Passo 6 em 180 mL de THF adicionou-se 1 g de (S)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrolol[1,2c]-[1,3,2]oxazaborole (J. Am. Chem. Soc. 109, 7925-6 (1987) a t.a. A solução foi arrefecida até -20° , e adicionaram-se gota a gota 60 ml de solução de borane-THF (1 M). A adição ficou completa em cerca de 20 minutos, e a solução foi agitada a -20°C durante 10 minutos após a adição. A reação foi então arrefecida bruscamente por adição lenta de 120 ml de HCl 1 N sendo então dividida entre EtOAc e NaCl aq. A secagem, evaporação e cromatografia do resíduo sobre SiO_2 com hexano:EtOAc 4:1 proporcionou 39 g do composto do título (89%). $[\alpha]_D = +9,4^\circ$ (THF, c = 4,4).

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (s, 9H), 1,87 (m, 2H, CH_2), 2,60 (d, 1H, OH), 2,91 (t, 2H, CH_2), 3,86 (s, 3H, CH_3), 4,53 (t, 1H, CH), 6,63 (d, 1H, aromático), 6,78 (s, 1H, aromático), 6,88 (d, 1H, aromático), 7,00 - 7,12 (m, 2H, aromático), 7,38 (m, 7H, aromático), 7,72 (d, 4H, aromático), 7,90 (d, 1H, aromático).

Passo 8 5-Cloro-2-(3-hidroxi-3-(3-hidroxi-fenil)propil)benzoato de metilo separado

A uma solução de 39 g (71 mmol) do éster do Passo 7, e 8 mL de HOAc em 600 mL de acetonitrilo adicionou-se lentamente



100 mL de fluoreto de tetrabutilamônio em THF (1 M) à t.a. A reação foi agitada durante 2 horas à t.a. sendo então dividida entre EtOAc e solução salina. A purificação cromatográfica sobre Si_2O com CH_2Cl_2 :EtOAc 2:1 deu origem a 22 g do composto do título cristalino (93%). A recristalização a partir do hexano:EtOAc = 2:1 deu origem a 15,7 g de cristais incolores semelhantes a agulhas. A partir do líquido mãe foram recuperados mais 5,5 g do produto por concentração do solvente.

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 2,02 (m, 2H, CH_2), 3,00 (s, 1H, OH), 3,02 (t, 2H, CH_2), 3,88 (s, 3H, CH_2), 4,65 (t, 1H, CH), 5,51 (s, 1H, OH), 6,74 (dd, 1H, aromático), 6,78 (m, 2H, aromático), 7,20 (m, 2H, aromático), 7,40 (dd, 1H, aromático).

Passo 9 5-Cloro-2-(3-hidroxi-3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)-benzoato

A uma solução de 14,5 g (45 mmol) de fenol a partir do Passo 8 e 14 g (54 mmol) de 2-(bromometil)-7-cloroquinolina em 600 mL de acetonitrilo adicionaram-se 30 g de K_2CO_3 à t.a. A mistura foi então aquecida a 70° durante 3 horas. Após arrefecimento, o sólido foi filtrado, o acetonitrilo foi parcialmente evaporado e a reação foi dividida entre EtOAc e NH_4Cl aquoso. A secagem, evaporação e cristalização a partir do tolueno proporcionaram 14,2 g do composto do título. O líquido mãe foi purificado sobre SiO_2 com tolueno:EtOAc 4:1 para dar origem a outros 7,5 g do composto do título. Rendimento: 21,7 g (97%). $[\alpha]_D = +3,47^\circ$ (THF, c = 1,76).

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 2,00 (m, 2H, CH_2), 2,74 (d, 1H, OH), 2,98 (t, 2H, CH_2), 3,89 (s, 3H, CH_2), 4,68 (m, 1H, CH), 5,38 (s, 2H, CH_2), 6,90 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,15 (d, 1H).

Passo 10 (+)-N,N-Dimetil-5-cloro-2-(3-hidroxi-3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-propil)benzamida

Em 100 mL de tolueno e 30 mL de 1,2-dicloroetano foram dissolvidos 14 g (28,2 mmol) de éster a partir do Passo 9 por aquecimento. Adicionaram-se a esta solução 110 mL de $\text{Me}_2\text{NAlMe}_2$ em tolueno (cerca de 0,4 M) a 30°. A reação foi agitada a cerca de 70° durante 2 horas e vertida para NH_4Cl aquoso frio. O produto foi extraído com EtOAc. Após purificação cromatográfica sobre gel de sílica com tolueno:EtOAc 1:1, foram isolados 13,9 g (96%) do composto do título. $[\alpha]_D^{25} = +15,4^\circ$ (THF, c = 0,91).

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 2,10 (m, 2H, CH_2), 2,71 (t, 2H, CH_2), 2,89 (s, 3H, CH_3), 3,15 (s, 3H, CH_3), 4,53 (bt, 1H, CH), 5,38 (s, 2H, CH_2), 6,90 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,18 - 7,38 (m, 4H), 7,35 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,18 (d, 1H).

Passo 11 N,N-dimetil-5-cloro-2-(3-metanesulfoniloxi-3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)-metoxi)fenil)propil)benzamida separada

A uma solução de 10 g (20 mmol) de amida a partir do Passo 10 e 8 mL (56 mmol) de trietilamina em 260 mL de CH_2Cl_2 adicionaram-se gota a gota 2,2 mL (28 mmol) de cloreto de metanesulfonilo a -40°C. A reação foi agitada a esta temperatura durante 15 minutos, aquecida até -10° no espaço de 30 minutos e agitada a -10° durante 1 hora. A reação foi arrefecida bruscamente vertendo-a para NaHCO_3 aquoso-gelo e extraída duas vezes com CH_2Cl_2 . Após a remoção do solvente o composto do título cru foi usado para o passo seguinte.

Passo 12 (+) Metil-3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)-metoxi)fenil)-3-(4-cloro-2-(dimetil-aminocarbonil)fenil)propil)tio)propanoato

O mesilato cru (cerca de 20 mmol) a partir do Passo 11 foi dissolvido em 200 ml de acetonitrilo. A solução, que foi desgaseificada fazendo borbulhar argão através dela durante alguns minutos, adicionaram-se 7,2 ml (60 mmol) de 3-mercaptopropanoato de metilo, seguindo-se 13,7 g (42 mmol) de Cs_2CO_3 . A mistura foi agitada à t.a. durante 1 hora. O sólido foi filtrado, a reacção foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada duas vezes com solução de NH_4Cl saturada. A purificação cromatográfica com tolueno:EtOAc 4:1 proporcionou 11 g (90%) do composto do título. $[\alpha]_D = -73^\circ$ (THF, c = 3,5).

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 2,06 (b, 2H, CH_2), 2,36 - 2,57 (m, 6H, 3CH_2), 2,74 (s, 3H, CH_3), 3,00 (s, 3H, CH_3), 3,66 (s, 3H, CH_3), 3,75 (t, 1H, CH), 5,38 (s, 2H, CH_2), 6,92 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,03 - 7,30 (m, 5H), 7,51 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,18 (d, 1H).

Passo 13

A uma solução de 15,9 g do éster do Passo 12 em 300 mL de metanol, adicionaram-se 80 mL de solução aquosa de K_2CO_3 (1 M). A mistura foi agitada sob azoto à t.a. durante 15 horas. O metanol foi parcialmente evaporado, e a reacção foi neutralizada pela adição de 5 ml de HOAc. O produto foi então dividido entre NH_4Cl aquoso e EtOAc contendo 2% de HOAc. O produto cru foi purificado sobre gel de sílica com tolueno:isopropanol 10:1 e em seguida com tolueno:isopropanol:ácido acético 10:1:0,1 para dar origem a 14,8 g (94%) do ácido do título. $[\alpha]_D = -75,1^\circ$ (THF, c = 4,41)

^1H RMN (CDCl_3) δ : (ppm): 2,07 (b, 2H, CH_2), 2,42 - 2,60 (m, 6H, 3CH_2), 2,75 (s, 3H, CH_3), 3,03 (s, 3H, CH_3), 3,77 (t, 1H, CH), 5,39 (s, 2H, CH_2), 6,90 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,06 - 7,27 (m, 5H), 7,50 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,18 (d, 1H).

Passo 14

A uma solução do ácido livre em etanol, adicionou-se 1 equivalente de NaOH. A mistura foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em H_2O e seco por congelação para proporcionar o composto do título.

Exemplo 367

Ácido 3-((3-(4-cloro-2-((etoxicarbonil)amino)-
fenil)-1-(3-((7-cloro-2-quinolinilmetoxi)fenil)-
propil)tio)propanoico, sal de sódio

Adicionou-se 3-mercaptopropanoato de metilo à lactona do Exemplo 377, Passo 3 (tal como no Exemplo 229, Passo 9), para proporcionar um tioéter benzílico. A função ácido foi então convertida na amina tal como foi descrito na preparação do estireno 8, Passo 1. Obteve-se, então, o carbamato por reacção com cloroformato de etilo e N-metilmorfolino em CH_2Cl_2 à t.a. na presença de uma quantidade catalítica de 4-(dimetilamino)piridina. Finalmente, o éster foi hidrolisado tal como no Exemplo 42, Passo 2, para proporcionar o sal de sódio do título.

Anal. calc. para $C_{31}H_{29}Cl_2N_2O_5Na \cdot 0,5H_2O$:
 C, 57,77; H, 4,69; N, 4,35
 Encontrados: C, 57,93; H, 4,58; N, 4,15.

Exemplo 368

Acido 3-((3-(2-cloro-6-(dimetilaminocarbonil)fenil)-
1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)tio)-
propanoico

Começando a partir de 5-cloro-1-tetralona (Pat. Can. No. 048.579) e usando o processo do Exemplo 366, Passos 1-5 e 8-13, foi obtido o composto do título.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 1,90 - 3,10 (15H, m), 4,00 (1H, t), 5,35 - 5,55 (2H, AB), 6,95 - 8,05 (11H, m), 8,40 (1H, d).

Exemplo 369

Acido 3-((3-(4-cloro-2-(dimetilaminocarbonil)-
fenil)-1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-
propil)sulfinil)propanoico, sal de sódio

A uma solução do composto do título do Exemplo 109 (300 mg, 0,502 mmol) em CH_2Cl_2 (2,5 mL) a 0°C adicionou-se uma solução de 85% de m-CPBA (ácido meta-cloroperbenzoico) (96 mg, 0,555 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL). Quando a reação ficou completa (tal como é indicado por cromatografia de placa delgada com 40% de acetona em tolueno), adicionou-se 25% de NH_4OAc aquoso. O produto foi extraído com EtOAc, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e evaporado sob pressão reduzida. A mistura resultante foi purificada por cromatografia luminosa a fim de proporcionar 220 mg (73%) do ácido do



título, o qual foi convertido no seu sal de sódio (Exemplo 366, Passo 13).

^1H RMN (CD_3SOCD_3) δ : 1,9 - 2,6 (8H, m), 2,63, 2,65, 2,85 e 2,90 (6H, 4s), 3,80 (1H, m), 5,40 (2H, s), 6,90 (1H, m), 7,15 (2H, m), 7,20 - 7,40 (4H, m), 7,65 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 8,05 (2H, m), 8,50 (1H, d).

Exemplo 370

Ácido 3-((3-(3-cloro-2-(dimetilaminocarbonil)fenil)-1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)tio)-propanoico, sal de sódio

Passo 1 2-Cloro-6-(3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)-metoxi)fenil)-3-oxo-1-propenil)benzamida de N,N-dimetilo

Usando o processo do Exemplo 366, Passo 10, adicionou-se $\text{Me}_2\text{AlNMe}_2$ a 7-cloro-3-hidroxi-1-(3H)-isobenzofuranona (J. Org. Chem., 49, 1078 (1984) para dar origem a 2-cloro-6-formil-benzamida de N,N-dimetilo. Este aldeído foi então reagido com o produto produzido no Exemplo 379, Passo 3 tal como no Exemplo 379, Passo 5 a fim de proporcionar o composto do título.

Passo 2 2-Cloro-6-(3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)-metoxi)fenil)-3-oxopropil)benzamida de N,N-dimetilo

A uma solução à t.a. da olefina do Passo 1 (1,37 g, 2,71 mmol) em MeOH (10 mL) adicionou-se cloreto de tris(trifenil-fosfina)ródio (I) (200 mg) e a reacção foi colocada sob uma atmosfera de H_2 durante 16 horas. A reacção foi filtrada através

de celite, sendo o solvente removido in vacuo e o resíduo feito passar sobre um tampão de SiO_2 com EtOAc:hexanos 1:1. A totalidade da operação foi repetida a fim de proporcionar 700 mg do composto do título.

^1H RMN (C_6D_6) δ : 2,25 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,80 - 3,20 (3H, m), 3,35 - 3,75 (1H, m), 5,10 (2H, s), 6,70 - 7,50 (10H, m), 7,85 (1H, br d), 8,30 (1H, br d).

Passo 3

Usando os processos do Exemplo 29, Método B, Passo 1 do exemplo 346, Passos 11-13, foi obtido o composto do título.

Anal. calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{SNa}\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$:

C, 57,59; H, 4,99; N, 4,33

Encontrados: C, 57,47; H, 5,03; N, 4,40.

Exemplo 372

Ácido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)-
fenil)-3-(2-(1H-tetrazol-5-il)fenil)propil)tio)-
2-metilpropanoico, sal dissódico

Passo 1 Ácido 3-mercapto-2-metilpropanoico

Usando o processo do Exemplo 113, Passos 1-2, obteve-se 3-mercapto-2-metilpropanoato de etilo a partir de metacrilato de etilo. O éster foi então hidrolisado tal como no Exemplo 1, Passo 8, para dar origem ao tiol do título, o qual foi purificado por destilação; p.e. $\approx 100^\circ\text{C}/0,5$ mm Hg.

Passo 2

Usando o processo do Exemplo 40, mas substituindo 3-mercaptopropanamida de N,N-dimetilo por ácido 3-mercaptopropanoico no Passo 2 e usando 2 equivalentes de NaOH para a formação do sal de sódio no Passo 3, foi preparado o composto do título.

Anal. calc. para $C_{30}H_{26}ClN_5O_3SNa_2 \cdot 6H_2O$:

C, 49,62; H, 5,27; N, 9,64

Encontrados: C, 49,48; H, 5,29; N, 9,51.

Exemplo 373

Ácido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)-
fenil)-3-(2-(aminocarbonil)fenil)propil)tio)-2-
metilpropanoico, sal de sódio

2-(3-(3-((7-Cloro-2-quinolinil)-metoxi)fenil)-2-propenil)benzoato de metilo (Exemplo 29, Método B, Passo 6) foi hidrolisado até se obter o ácido usando o processo do Exemplo 29, Método A, Passo 3. usando o processo do Exemplo 35, Passo 2, mas substituindo terc-butilamina por amônia, foi obtida a amida. Adicionou-se então, ácido 3-mercaptopropanoico (Exemplo 372, Passo 1) tal como no Exemplo 29, Método A, Passo 1. O sal de sódio do título foi finalmente obtido com um equivalente de NaOH tal como no Exemplo 14, Passo 2.

Anal. calc. para $C_{30}H_{28}ClN_2O_4SNa \cdot H_2O$:

C, 61,17; H, 5,13; N, 4,76; Cl, 6,02

Encontrados: C, 61,27; H, 4,94; N, 4,93; Cl, 6,28.

Exemplo 374

Ácido (+) 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)-
metoxi)fenil)-3-(2-(dimetilaminocarbonil)fenil)-
propil)tio)propanoico, sal de sódio

Passo 1 2-(3-hidroxi-3-(3-terc-butildifenil-siloxi)fenil)propil)benzamida

Começando a partir de α -tetralona e usando o processo do Exemplo 366, Passos 1-6, foi preparado 2-(3-oxo-3-(3-terc-butildifenilsiloxi)fenil)propil)benzoato de metilo. A cetona foi reduzida tal como no Exemplo 366, Passo 7, para proporcionar o álcool quiral. Finalmente, o éster foi reagido com $\text{Me}_2\text{AlNMe}_2$ tal como no Exemplo 366, Passo 10, para dar origem ao composto do título.

$[\alpha]_D +14,9$ (c = 0,75, THF)

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,1 (9H, s), 1,9 (2H, m), 2,65 (2H, t), 2,8 (3H, s), 3,1 (3H, s), 4,35 (1H, m), 6,55 (1H, d), 6,75 (1H, s), 6,8 (1H, d), 7,0 (1H, t), 7,2 (4H, m), 7,4 (6H, m), 7,7 (4H, m).

Passo 2

O álcool secundário do Passo 1 foi invertido usando uma reacção de Mitsunobu (ver Synthesis, 1 (1981)) e hidrólise tal como no Exemplo 1, Passo 8 para proporcionar 2-(3-(3-hidroxifenil)-3-hidroxipropil)benzamida de (-) N,N-dimetil $[\alpha]_D -34,1$ (c = 1,10, THF). Finalmente, usando o processo do Exemplo 366, Passos 9, 11-13, o fenol foi convertido no ácido do título. $[\alpha]_D + 72,9$ (c = 1,5, EtOH).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,1 (2H, m), 2,45 - 2,6 (6H, m), 2,75 (3H, s), 3,1 (3H, s), 3,8 (1H, t), 5,38 (2H, s), 6,91 (2H, m), 7,05 (1H, s), 7,1 - 7,3 (5H, m), 7,5 (1H, dd), 7,7 (1H, d), 7,8 (1H, d), 8,1 (1H, s), 8,2 (1H, d).

Para o sal de sódio do título:

Anal. calc. para $C_{31}H_{30}ClN_2O_4Na \cdot 0,3H_2O$:

C, 63,06; H, 5,22; N, 4,74

Encontrados: C, 63,03; H, 5,15; N, 4,66.

Exemplo 375

Ácido (-) 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)-metoxi)fenil)-3-(2-(dimetilaminocarbonil)fenil)-propil)tio)propanoico, sal de sódio

Usando o processo do Exemplo 374, mas omitindo a inversão do álcool benzílico quiral, foi obtido o composto do título. $[\alpha]_D$ do ácido -68° (c = 1,10, EtOH)

Anal. calc. para $C_{31}H_{30}ClN_2O_4Na \cdot H_2O$:

C, 62,78; H, 5,27; N, 4,72

Encontrados: C, 62,55; H, 5,25; N, 4,62.

Exemplo 376

Ácido 5-bromo-2-(3-((2-carboxietil)tio)-3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)benzoico, sal dissódico

Usando os processos do Exemplo 366, Passos 1-5, 8, 9, 11, 12 e exemplo 14, Passo 2, 7-bromo-1-tetralona foi convertida no composto do título.

Anal. calc. para $C_{29}H_{23}NO_5SClBrNa_2 \cdot 1H_2O$:

C, 51,46; H, 3,72; N, 2,07; Br, 11,8

Encontrados: C, 51,02; H, 3,47; N, 1,98; Br, 11,35.

Exemplo 377

Acido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)-
fenil)-3-(4-cloro-2-(dimetilaminocarbonil)fenil)-
propil)tio)butanoico, sal de sódio

Passo 1 3-(Acetiltio)butanoato de metilo

Uma mistura de ácido tiolacético (15,2 g, 199 mmol) e crotonato de metilo (10,0 g, 100 mmol) foi aquecida a 70°C. Após 2 dias, a mistura da reação foi deixada arrefecer até à t.a. Adicionou-se 25% de NH_4OAc aquoso e o produto foi extraído com EtOAc, seco sobre Na_2SO_4 e evaporado sob pressão reduzida. O composto do título foi destilado (75°C/0,5 mm Hg) sob a forma de um óleo amarelo (14,8 g, 90,0%).

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 1,35 (3H, d), 2,26 (3H, s), 2,63 (2H, m), 3,65 (3H, s), 3,85 (1H, m).

Passo 2 3-Mercaptobutanoato de metilo

A uma solução do éster do Passo 1 (5,0 g, 28,4 mmol) em MeOH (140 mL) a 0°C adicionou-se K_2CO_3 (32,0 g, 231 mmol). Após 15 minutos, a reação foi arrefecida bruscamente pela adição de 25% de NH_4 aquoso e o composto do título foi extraído com EtOAc, seco com Na_2SO_4 e evaporado. O tiol do título foi obtido sob a forma de um óleo incolor (3,00 g, 79%).

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 1,30 (3H, d), 2,13 (1H, d), 2,55 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,62 (3H, s).

Passo 3 8-Cloro-3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)-metoxi)fenil)-4,5-dihidro-2-benzoxepin-1-(3H)-ona

Usando o processo do Exemplo 229, passos 6-8, o hidroxíácido do Exemplo 366, Passo 4, foi convertido na lactona do título

^1H RMN (CD_3OD) δ : 2,35 (2H, m), 3,00 (2H, m), 5,15 (1H, dd), 5,47 (2H, s), 7,00 (2H, m), 7,23 (1H, d), 7,29 (1H, t), 7,40 (1H, d), 7,60 (3H, m), 7,75 (1H, d), 8,00 (2H, m), 8,40 (1H, d).

Passo 4

Usando o processo do Exemplo 229, Passo 9, o tiol do Passo 2 foi adicionado à lactona do Passo 3. Usando então o processo do exemplo 229, Passo 10, mas substituindo a dimetilamina por amônia, foi obtido o composto do título.

Anal. calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}\cdot\text{H}_2\text{O}$:

C, 59,03; H, 5,06; N, 4,30

Encontrados: C, 59,38; H, 5,05; N, 4,33.

Exemplo 379

Acido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-
3-(5-(dimetilaminocarbonil)-2-furanil)propil)tio)-
propanoico, sal de sódio

Passo 1 1-(3-((7-Cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-
 etanona

A 3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)benzaldeído, adicionou-se MeMgBr (em THF a 0°C) para dar origem a um etanol, o qual foi oxidado para dar origem ao composto do título tal como no Exemplo 29, Método B, Passo 5.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 2,56 (s, 3H, CH_3CO), 5,44 (s, 2H, OCH_2), 7,34 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,5 - 7,7 (m, 3H), 7,72 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,95 - 8,10 (m, 2H), 8,41 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz)

Passo 2 1-Bromo-1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)-
 metoxi)fenil)etanona

Uma solução de cetona do Passo 1 (10,9 g, 35 mmol) em HOAc (210 mL) foi tratada com NaBrO_3 (1,75 g, 11,7 mmol) em H_2O (35 mL), sendo então adicionado gota a gota 48% de HBr (35 mL). A suspensão amarela foi agitada durante 5 minutos, sendo então o frasco transferido para um banho em óleo pré-aquecido até 105°C.- Em 11 minutos, o sólido foi dissolvido. Após agitação a 105°C durante mais 5 minutos, a mistura da reacção foi arrefecida num banho de gelo antes da recolha do bromohidreto do produto.

A base livre foi isolada por basificação com NaHCO_3 e extracção com EtOAc. O sólido foi transformado em pasta com éter

diisopropílico, separado por filtração e seco para dar origem a 9,08 g (66%) do composto do título, p.f. 110-112°C.

Passo 3 1-(3-((7-Cloro-2-quinolinil)metoxi)-
fenil)-2-(trifenilfosforanilidina)-
etanona

Uma solução de bromocetona do Passo 2 (8,78 g, 22,5 mmol) e trifenilfosfona (5,90 g, 22,5 mmol) em CH_2Cl_2 (45 mL) foi deixada repousar à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se NaOH 1 N (66 mL), e a mistura foi agitada vigorosamente durante 2 horas. A adição de tolueno e a evaporação do CH_2Cl_2 deu origem a 11,44 g (89%) do produto do título sob a forma de um sólido, p.f. 187 - 188°C.

Anal. calc. para $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{ClNO}_2\text{P}$:
C, 75,59; H, 4,76; N, 2,45; P, 5,41
Encontrados: C, 75,42; H, 4,75; N, 2,61; P, 5,03.

Passo 4 N,N-Dimetil-5-formil-2-furan-carboxamida

N,N-Dimetil-2-(2-furanil)imidazolina (A.J. Carpenters and D.J. Christwick, Tetrahedron, 41, 3803 (1985)) (8,25 g, 50 mmol) em THF seco (125 mL) foi litiada com n-butil lítio 1,6 M (33 mL). Após 2 horas a -78°C, a solução foi transferida por meio de uma cânula para uma solução agitada de cloreto de dimetilcarbamoilo (5,0 mL, 54,5 mmol) em THF (10 mL) a -100°C. A agitação a -100°C foi mantida durante 15 minutos, deixando-se então a mistura atingir a temperatura ambiente. Após outras 2 horas, adicionou-se H_2SO_4 1 M (150 mL) e a mistura foi agitada durante uma hora. A extração com EtOAc (5 x 100 mL) deu origem a um produto cru que foi purificado por cromatografia de coluna (200 g de gel de sílica eluído com EtOAc:hexano 1:2 contendo 10% de

terc-butanol) para dar origem a 5,45 (65%) do produto do título, p.f. 75 - 76°C.

Anal. Calc. para $C_8H_9NO_3$:

C, 57,48; H, 5,43; N, 8,38

Encontrados: C, 57,57; H, 5,18; N, 8,07.

Passo 5 N,N-Dimetil 5-(3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-oxo-1-propenil)-2-furancarboxamida

Uma mistura do furancarboxaldeído do Passo 4 (1,25 g, 7,5 mmol), o fosforanilideno do Passo 3 (4,29 g, 7,5 mmol) e tolueno (43 mL) foi aquecida a 80°C durante 4 horas. Quando fria, foi separada por filtração uma pequena quantidade de material insolúvel, e a solução foi evaporada sobre gel de sílica (30 g). O sólido foi colocado no topo de uma coluna de gel de sílica (300 g), e eluído com ácido fórmico:terc-butanol:acetato de etilo:tolueno 1:10:100:100 para proporcionar 4,78 g de uma mistura. A recristalização deste sólido a partir do acetonitrilo (25 mL) deu origem ao produto do título 2,52 g (73%), p.f. 141-142°C.

Anal. Calc. para $C_{26}H_{21}ClN_2O_4$:

C, 67,75; H, 4,59; Cl, 7,69; N, 6,08

Encontrados: C, 67,49; H, 4,49; Cl, 7,88; N, 6,13.



Passo 6 N,N-Dimetil-5-(3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-oxopropil)-2-furancarboxamida

Dissolveu-se telúrio (650 mg, 5 mmol) em EtOH (20 mL) contendo NaBH_4 (450 mg, 11,8 mmol). A reação teve um início espontâneo, e ficou completa por aquecimento sob refluxo durante 30 minutos. A cetona não saturada do Passo 5 (920 mg, 2 mmol) foi adicionada, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 7 horas. Adicionou-se metanol (20 mL), e a solução foi filtrada através de celite. Após evaporação, o produto foi isolado por divisão entre uma mistura de Et_2O , EtOAc e H_2O , seguindo-se cromatografia de coluna (gel de sílica eluída com EtOAc:hexano 1:2 contendo 10% de terc-butanol) para proporcionar 246 g (27%), p.f. 129-131°C.

Passo 7

Usando os processos do exemplo 29, Método B. Passos 1 e 2, a cetona do Passo 6 foi convertida no brometo benzílico, o qual foi reagido com 3-mercaptopropanoato na presença de Cs_2CO_3 em acetonitrilo. Finalmente, a hidrólise do éster tal como no Exemplo 29, Método A, Passo 3 com 2 equivalentes de NaOH proporcionou o produto do título.

Anal. Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{Na}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

C, 57,00; H, 5,28; N, 4,54

Encontrados: C, 57,37; H, 4,93; N, 4,28.

Exemplo 381

Acido 3-((3-(2-(acetilamino)-4-clorofenil)-1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)tio)-propanoico

A anilina preparada como um intermediário no Exemplo 367 (440 mg, 0,8 mmol), dissolvida em CH_2Cl_2 à temperatura ambiente foram adicionados trietilamina (660 μL , 4,8 mmol), cloreto de acetilo (170 μL , 2,4 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (10 mg, 0,08 mmol). A solução foi agitada 5 horas antes da adição de uma solução aquosa saturada de NH_4Cl . A extração com CH_2Cl_2 seguida por secagem sobre MgSO_4 e evaporação do solvente in vacuo deu origem ao produto cru sob a forma de um sólido. A amida pura (267 mg) foi obtida juntamente com uma fracção impura (217 mg) simplesmente batendo-a em $\text{Et}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ 95:5 seguindo-se filtração e secagem. O éster foi então hidrolisado tal como no Exemplo 42, Passo 2 para dar origem ao ácido do título.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 2,02 (3H, s), 2,10 (2H, m), 2,35 - 2,80 (6H, m), 3,88 (1H, dd), 5,40 (2H, s), 6,95 - 7,35 (6H, m), 7,60 (1H, dd), 7,75 (2H, br d), 8,0 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,55 (1H, br s, NH).

Exemplo 382

Acido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)-fenil)-3-(4-cloro-2-((metilsulfonil)amino)-carbonil)fenil)propil)tio)propanoico, sal dissódico

Adicionou-se 3-mercaptopropanoato de metilo à lactona do Exemplo 377, Passo 3 (tal como no Exemplo 229, Passo 9) para

proporcionar um tioéter benzílico. Usando o processo do Exemplo 152, Passos 2-3, mas substituindo metilsulfonamida por p-toluenesulfonamida no Passo 2, foi obtido o composto do título.

Anal. calc. para $C_{30}H_{26}Cl_2N_2O_5S_2Na_2$:

C, 52,10; H, 3,79; N, 4,05

Encontrados: C, 52,20; H, 3,69; N, 4,77.

Exemplos 383, 384 e 388

Usando o processo do Exemplo 229, Passo 9 e Exemplo 42, Passo 2, a lactona do Exemplo 377, Passo 3, foi convertida nos compostos que se seguem. Para os Exemplos 383 e 384, os Tiois 5 e 13 foram usados em vez de 3-mercaptopropionato de metilo.

Exemplo 383: Ácido 5-cloro-2-(3-((2-carboxibutil)tio)-3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)benzoico, sal dissódico.

Anal. calc. para $C_{31}H_{27}Cl_2NO_5SNa_2 \cdot 5H_2O$:

C, 57,15; H, 4,33; N, 2,15

Encontrados: C, 57,00; H, 4,32; N, 2,11.

Exemplo 384: Ácido 5-cloro-2-(3-(82-carboxipropil)tio)-3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)benzoico, sal dissódico.

Anal. calc. para $C_{30}H_{25}Cl_2NO_5Na_2 \cdot 0,5H_2O$:

C, 56,52; H, 4,11; N, 2,20

Encontrados: C, 56,73; H, 4,13; N, 2,18

Exemplo 388: Ácido 5-cloro-2-(3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(2-carboxi-2-metoxietil)-tio)propil)benzoico, sal dissódico.

Anal. calc para $C_{30}H_{25}Cl_2NO_6Na_2 \cdot 0,5H_2O$:

C, 55,14; H, 4,01; N, 2,14

Encontrados: C, 54,71; H, 3,72; N, 2,05.

Exemplo 395

Ácido 2-(3-((2-carboxietil)-3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)-5-fenilbenzoico

O diácido do Exemplo 376 (380 mg, 0,6 mmol) e ácido fenilborónico (295 mg, 2,4 mmol) foram colocados num frasco com 2 gargalos o qual foi expurgado durante 5 minutos com azoto. Foram introduzidos tolueno (6 mL) e Na_2CO_3 2 M (1,2 mL) e o frasco foi expurgado de novo por meio de 3 ciclos de vácuo e esguicho de azoto. Adicionou-se tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (45 mg, 0,06 mmol) e a mistura resultante foi submetida a refluxo durante 4 horas com exclusão cuidadosa de ar. A mistura foi então arrefecida até à temperatura ambiente, adicionou-se HCl 1 M e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas

foram secas sobre MgSO_4 e concentradas in vacuo. O residuo foi purificado por cromatografia luminosa sobre SiO_2 (EtOAc:tolueno:-acetona 17:80:3) para dar origem ao composto do título (340 mg). ^1H RMN do diácido (CD_3COCD_3) δ : 2,18 (2H, m), 2,43 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,88 (1H, m), 3,05 (1H, m), 3,98 (1H, dd), 5,42 (2H, s), 7,0 (2H, m), 7,15 - 7,8 (11H, m), 7,98 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,40 (1H, d).

Exemplo 400

Acido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)-fenil)-3-(2-dimetilaminocarbonil)-3-piridinil)-propil)tio)propanoico, sal de sódio

Fez-se reagir cetoéster 2 com 3-(bromometil)-2-piridine-carboxilato de 2-propil (J. Med. Chem., 1989, 32, 827) tal como no Exemplo 402, Passo 3, exceptuando o facto de se ter evitado o tratamento com $\text{MeI/K}_2\text{CO}_3$, para dar origem ao cetoéster. A cetona foi reduzida com NaBHf_4 (Exemplo 402, Passo 4), o éster foi hidrolisado com NaOH , e o hidroxilácido foi lactonizado (Exemplo 229, Passo 6). O produto do título foi obtido a partir da lactona tal como no Exemplo 366, Passos 10-13.

Anal. calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClNf}_3\text{O}_4\text{SNa}$:

C, 61,48; H, 4,99; N, 7,17

Encontrados: C, 61,62; H, 5,18; N, 7,06.

Exemplo 402

Acido 3-((3-(4-cloro-2-(dimetilaminocarbonil))-
fenil)-1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)-
fenil)propil)tio)propanoico

Passo 1 1-(3-(2-(7-Cloro-2-quinolinil)etenil)-
fenil)etanona

A 3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)benzaldeido,
adicionou-se MeMgBr (em THF a 0°C) para dar origem a um derivado
do etanol, o qual foi oxidado para dar origem ao composto do
título tal como no Exemplo 29, Método B, Passo 5.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ: 2,68 (3H, s), 7,55 - 7,68 (3H, m), 7,89 -
8,05 (4H, m), 8,36 (2H, m).

Passo 2 3-(3-(2-(7-Cloro-2-quinolinil)etenil)-
fenil)-3-oxopropanoato de metilo

Num frasco de 500 mL equipado com um condensador foram
suspensos a cetona do Passo 1 (57,05 g, 185 mmol) e carbonato de
dimetilo (13,70 mL, 2,5 equiv.) em THF (230 mL). Adicionou-se 80%
de NaH (16,70 g, 3 equiv.) fraccionadamente durante alguns
minutos e a reacção foi iniciada através da adição de MeOH (370
/l). A mistura foi agitada à t.a. Os sólidos dissolveram-se
gradualmente e quando cessou a libertação de hidrogénio, a
mistura foi aquecida a 70°C durante 1 hora. Após arrefecimento
até à t.a., a mistura foi vertida para 25% de NH₄OAc aquoso frio.
O sólido foi recolhido e seco ao ar e batido em EtOH (600 mL)
contendo EtOAc (50 mL) durante 18 horas. O composto do título foi
recolhido sob a forma de um sólido bege claro, 60,3 g, 89%.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ: 3,70 (s, 3H); 3,73 (pico pequeno, OCH₃ da
forma enol); 7,45 - 7,70 (m, 6H); 7,80 - 8,10 (m, 3H), 8,36 (d,
2H).

Passo 3 2-(3-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)-
fenil)-3-oxopropil)benzoato de metilo

A uma solução do β -cetoéster do Passo 2 (50,0 g, 0,136 mol) e o iodeto 1 (41,5 g, 1,1 equiv.) em DMF a 0°C adicionou-se 80% de NaOH (4,51 g, 1,1 equiv.). O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada à t.a. Após 2 h, quando já não permanecia qualquer material de partida, a mistura da reacção foi vertida para 25% de NH_4OAc aquoso frio. O sólido recolhido foi batido em EtOH (60 mL) durante a noite a fim de proporcionar 60,0 g (897%) do aducto puro.

O material atrás referido foi suspenso em mistura EtOAc/HCl conc. (1,2 L/ 240 mL) e aquecido a 90°C durante 4 horas. Depois de ter sido arrefecido até à t.a., foi vertido para NH_4Cl aquoso frio. O sólido foi recolhido e seco ao ar.

A mistura atrás referida (contendo o éster do título e o seu ácido) foi suspensa em acetona (500 mL) contendo MeI (4,25 mL) e K_2CO_3 em pó (18 g). A mistura foi aquecida a 50°C durante 3 horas até a metilação ficar completa. A mistura da reacção foi dividida entre EtOAc e H_2O . A fase aquosa foi extraída com EtOAc (x2) e a fase orgânica combinada foi lavada com solução salina, seca e concentrada. O resíduo resultante foi recristalizado a partir de EtOAc:hexano 1:1 para proporcionar 37,7 g (53%) do composto do título.

Passo 4 2-(3-(3-(2-(7-Cloro-2-quinolinil)etenil)-
fenil)-3-hidroxipropil)benzoato de metilo

A uma solução de cetona do Passo 3 (4,24 g, 9,31 mmol) em THF (60 mL) e MeOH (20 mL) a 0°C adicionou-se numa porção

NaBH_4 (460 mg, 1,3 equiv.). A mistura foi agitada durante 30 minutos à t.a. e a reacção foi arrefecida bruscamente pela adição de acetona ($\approx$ 1 mL). O solvente foi removido e o resíduo foi dividido entre EtOAc e H_2O . Um tratamento convencional da fase orgânica deu origem a um resíduo que foi purificado por cromatografia luminosa (EtOAc:hexano 1:3 e 1:2) para dar origem a 3,84 g (90%) do composto do título sob a forma de uma espuma.

Passo 5

Usando o processo do Exemplo 366, Passo 10 - 13, foi obtido o composto do título.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 2,20 (2H, m), 2,45 - 2,75 (6H, m), 2,78 (3H, s), 2,97 (3H, s), 4,03 (1H, t), 7,19 (1H, s), 7,33 (2H, s), 7,39 - 7,55 (4H, m), 7,65 (1H, m), 7,77 (1H, s), 7.85 - 8,02 (4H, m), 8,33 (1H, d).

Exemplo 403

Ácido 3-(((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)-fenil)-3-(4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)fenil)propil)-tio)propanoico, sal dissódico

Usando o processo do Exemplo 366, Passo 10, mas usando Me_2AlNH_2 a 75°C , a lactona do Exemplo 377, Passo 3, foi aberta para dar origem ao hidroxinitrilo. Então, usando os processos do Exemplo 366, Passos 11-12, Exemplo 41, Passo 4 e Exemplo 366, Passo 13, foi obtido o tetrazole do título.

^1H RMN (sal dissódico) (CD_3COCD_3 : CD_3SOCD_3) δ 1,95 - 2,30 (4H, m), 2,40 - 2,60 (2H, t), 2,75 - 2,90 (1H, m), 3,10 - 3,30 (1H, m),

3,85 - 3,95 (1H, t), 5,40 (2H, s), 6,90 - 7,30 (7H, m), 7,60 - 8,10 (4H, m), 8,5 (1H, d).

Anal. calc. para $C_{29}H_{23}Cl_2N_5O_3SNa_2 \cdot 3H_2O$:
C, 50,30; H, 4,22; N, 10,11
Encontrados: C, 50,54; H, 4,24; N, 10,12.

Exemplo 404

Ácido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)-
fenil)-3-(2-cianofenil)propil)tio)-2-metil-
propanoico, sal de sódio

O ácido do composto do título foi obtido como o último intermediário na síntese do produto do Exemplo 372 (antes do tratamento com Bu_3SnN_3). O sal de sódio foi obtido tal como no Exemplo 372 exceptuando o facto de se usar um equivalente de NaOH.

Anal. calc. para $C_{30}H_{26}ClN_2O_3SNa \cdot 0,7H_2O$:
C, 63,70; H, 4,88; N, 4,95
Encontrados: C, 63,71; H, 4,83; N, 4,74.

Exemplos do Quadro 2

Usando o processo dos Exemplos 43, 113, 373 e Método B, foram obtidos os compostos do Quadro 2 a partir dos Estirenos 1-9 e 2-(3-(3-((6-metoxi-2-quinolinil)metoxi)fenil)-2-propenil)benzoato de metilo (obtido a partir de Quinolina 4 e de 3-hidroxi-benzaldeído, usando os processos do Exemplo 366, Passo 9 e Exemplo 29, Método B, Passos 1-6), Tiois 1-12 e as aminas que se

seguem: amônia, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, terc-butilamina, iso-butilamina, piperidina, pirrolidina e morfolino.

Quadro 2

Ex.	Formula	Calculado			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
54	$C_{30}H_{28}ClN_2O_4Na \cdot 1.5H_2O$	60.24	5.22	4.68	60.56	5.31	4.53
65	$C_{32}H_{34}N_2O_4S$	dados de RMN a seguir					
68	$C_{34}H_{34}ClN_2O_4Na \cdot 0.5H_2O$	64.40	5.56	4.42	64.19	5.46	4.35
69	$C_{33}H_{32}ClN_2O_5Na \cdot H_2O$	61.42	5.23	4.34	61.22	5.25	4.23
75	$C_{32}H_{32}ClN_2O_4Na \cdot 1.7H_2O$	61.03	5.67	4.45	60.90	5.41	4.35
91	$C_{32}H_{32}ClN_2O_3Na \cdot 1.5H_2O$	62.99	5.78	4.59	62.99	5.58	4.48
92	$C_{33}H_{34}ClN_2O_3Na \cdot 0.5H_2O$	65.39	5.82	4.62	65.96	6.45	4.39
95	$C_{33}H_{34}ClN_2O_4Na \cdot 0.3H_2O$	64.08	5.64	4.53	64.16	5.68	3.94
97	$C_{32}H_{30}ClN_2O_3Na$	dados de RMN a seguir					
99	$C_{31}H_{29}ClN_2O_3S$	dados de RMN a seguir					
100	$C_{33}H_{34}ClN_2O_4Na \cdot H_2O$	62.75	5.78	4.43	62.90	5.64	4.30
103	$C_{34}H_{36}ClN_2O_3Na \cdot 0.5H_2O$	65.75	6.15	4.67	65.85	6.01	4.52
104	$C_{33}H_{34}ClN_2O_4Na \cdot 0.5H_2O$	63.70	5.67	4.5	0.30		
106	$C_{33}H_{32}ClN_2O_4Na \cdot 0.5H_2O$	63.90	5.32	4.51	64.02	5.42	4.39
107	$C_{33}H_{32}ClN_2O_4Na \cdot 0.5H_2O$	63.91	5.36	4.52	63.65	5.40	4.40
108	$C_{34}H_{34}ClN_2O_3Na \cdot H_2O$	65.11	5.79	4.47	64.77	5.92	4.12
112	$C_{33}H_{32}ClN_2O_3Na \cdot 0.5H_2O$	65.60	5.51	4.64	65.70	5.59	4.42
114	$C_{31}H_{30}ClN_2O_3Na \cdot H_2O$	63.41	5.49	4.77	63.50	5.21	4.68
115	$C_{32}H_{32}ClN_2O_3Na \cdot 2H_2O$	62.08	5.86	4.52	62.50	5.79	4.36
116	$C_{31}H_{28}ClNO_4Na_2 \cdot 1.5H_2O$	60.14	5.05	2.26	60.17	4.89	2.22
118	$C_{32}H_{32}ClN_2O_4Na \cdot 1.5H_2O$	61.38	5.63	4.47	61.58	5.55	4.27
119	$C_{33}H_{34}ClN_2O_4Na \cdot 0.6H_2O$	63.51	5.68	4.48	63.40	5.76	4.29
120	$C_{31}H_{30}ClN_2O_4Na \cdot 1.2H_2O$	61.36	5.34	4.61	61.33	5.33	4.39
121	$C_{34}H_{36}ClN_2O_4Na \cdot 0.6H_2O$	64.00	5.83	4.34	64.12	5.91	4.23
122	$C_{32}H_{32}ClN_2O_4Na \cdot 0.5H_2O$	63.20	5.47	4.61	63.08	5.53	4.38
126	$C_{32}H_{32}ClN_2SO_3Na \cdot 1.5H_2O$	63.04	5.65	4.58	63.38	5.66	4.52

Quadro 2 (Cont.)

Ex.	Formula	C	H	N	C	H	N
154	$C_{31}H_{30}ClN_2O_4SNa \cdot 0.7H_2O$	62.30	5.30	4.69	62.32	5.17	4.63
157	$C_{32}H_{32}ClN_2O_4SNa \cdot 5H_2O$	55.77	6.14	4.06	55.33	6.11	4.53
159	$C_{36}H_{36}ClN_2O_4SNa \cdot 4H_2O$	58.40	6.34	4.01	58.31	6.26	3.81
174	$C_{32}H_{32}ClN_2O_5SNa \cdot 0.5H_2O$	61.58	5.33	4.49	61.83	5.27	4.39
176	$C_{33}H_{34}ClN_2O_4SNa \cdot 0.5H_2O$	63.71	5.67	4.50	63.89	5.62	4.46
180	$C_{33}H_{35}ClN_2O_5S$	dados de RMN a seguir					
231	$C_{32}H_{30}ClF_3N_2O_4S_2Na_2 \cdot 6H_2O$	47.03	5.18	3.43	47.32	5.07	3.64
255	$C_{31}H_{31}ClNO_5S_2Na$	dados de RMN a seguir					
309	$C_{36}H_{40}ClN_2O_3SNa \cdot 4H_2O$	60.79	6.80	3.94	60.65	6.86	4.12
344	$C_{31}H_{28}ClNO_2SNa \cdot 1.5H_2O$	58.62	4.88	2.20	58.75	5.09	2.15
355	$C_{33}H_{32}ClN_2O_3SNa \cdot 1.5H_2O$	63.70	5.67	4.50	63.80	5.66	4.35
361	$C_{29}H_{27}ClNO_5S_2Na \cdot H_2O$	57.09	4.79	2.30	57.12	4.71	2.25
363	$C_{32}H_{31}Cl_2N_2O_3SNa \cdot 2.5H_2O$	58.01	5.48	4.23	57.92	5.31	3.98
378	$C_{34}H_{37}ClN_2O_3S$	Dados de RMN a seguir					

Exemplo 65 (Ácido)

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 2,10 (2H, m), 2,30 - 2,60 (6H, M), 2,70 (3H, s), 2,90 (3H, s), 3,90 (1H, t), 3,90 (3H, s), 5,30 (2H, s), 6,90 (1H; dd), 7,00 - 7,40 (9H, m), 7,65 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,20 (1H, d).

Exemplo 99 (Ácido)

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 2,2 - 2,4 (2H, m), 2,5 - 2,7 (4H, m), 2,7 - 3,0 (2H, m), 2,9 (3H, d), 4,0 (1H, t), 7,20 - 7,95 (14H, m), 8,05 (1H, br d), 8,35 (1H, d).

Exemplo 180 (Ácido)

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 0,8 (3H, 2t, uma mistura de diastereoisómeros), 1,20 (3H, t), 1,50 (2H, m), 2,05 - 3,0 (7H, m), 3,88 (1H, q), 4,10 (2H, 2q), 5,40 (2H, s), 6,95 - 7,35 (6H, m), 7,52 (1H, br d), 7,59 (1H, dd), 7,75 (2H, d), 8,00 (1H, d), 8,03 (1H, d), 8,40 (1H, d).

Exemplo 255 (sal de sódio)

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 0,71 (3H, m, mistura de diastereómeros), 1,46 (2H, m), 2,05 - 3,16 (10H, m), 3,91 (1H, 2t), 5,33 (2H, s), 6,83 - 7,05 (2H, m), 7,16 (2H, m), 7,33 (2H, m), 7,53 (2H, m), 7,70 (1H, d), 7,91 (2H, t), 8,00 (1H, br s), 8,33 (1H, d).

Exemplo 378 (ácido)

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 0,82 (3H, m, mistura de diastereómeros), 1,5 (2H, m), 2,06 (1H, m), 2,3 - 2,7 (6H, m), 2,85 (3H, 2s), 2,97 (3H, 2s), 3,14 (2H, m), 3,78 (2H, m), 3,84 (1H, m), 7,1 - 7,3 (8H, m), 7,41 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 7,87 (1H, d), 8,0 (1H, s), 8,20 (1H, d).

Exemplos do Quadro 3

O estireno-éster do Exemplo 28, Passo 1, foi transformado numa amida usando $\text{Me}_2\text{AlNMe}_2$ ou $\text{Me}_2\text{AlNHtBu}$ tal como no Exemplo 366, Passo 10. Foi então convertido no produto final tal como no Exemplo 28, Passos 2 e 3. Nalguns casos, foram usadas Quinolinas 1-3 em vez de 2-(bromometil)-7-cloroquinolina.

Quadro 3

Ex.	Formula	Calculado			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
62	$C_{31}H_{31}N_2O_4SNa \bullet 1.5H_2O$	64.46	5.93	4.85	64.40	6.04	4.78
63	$C_{31}H_{29}ClN_2O_4SNa \bullet H_2O$	58.40	4.90	4.39	58.94	4.71	4.36
64	$C_{32}H_{33}N_2O_6S_2Na \bullet 2.3H_2O$	57.35	5.66	4.18	57.20	5.77	4.01
67	$C_{33}H_{34}ClN_2O_4SNa \bullet 3.2H_2O$	59.09	6.07	4.18	58.99	6.11	3.96

Exemplos do Quadro 4

Começando com as lactonas do Exemplo 377, Passo 3 e exemplo 229, Passo 8, e usando os processos do Exemplo 366, Passos 10-13, foram obtidos os compostos do Quadro 4. Foram usados nas suas sínteses tipos 1, 4, 6, 14 e 15 e Me_2AlNMe_2 e Me_2AlNH_2 (a 65°C).

Quadro 4

Ex.	Formula	Calculado			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
123	$C_{31}H_{29}Cl_2N_2O_4SNa \cdot 1.5H_2O$	57.58	4.94	4.33	57.37	4.97	4.21
124	$C_{29}H_{25}Cl_2N_2O_4SNa \cdot 3H_2O$	53.95	4.84	4.34	53.61	4.80	4.59
230	$C_{30}H_{28}Cl_2N_2O_5SNa \cdot 1.5H_2O$	58.69	5.05	4.56	58.67	4.99	4.55
358	$C_{33}H_{33}Cl_2N_2O_4SNa \cdot 4H_2O$	55.07	5.74	3.84	55.32	5.73	3.88
359	$C_{34}H_{34}Cl_2O_4SNa \cdot 2H_2O$	61.76	5.79	4.24	61.85	5.85	4.11
360	$C_{32}H_{32}Cl_2N_2O_4SNa \cdot 3H_2O$	55.81	5.56	4.07	55.80	5.47	4.03
380	$C_{30}H_{27}Cl_2N_2O_4SNa \cdot 3H_2O$	54.63	5.04	4.25	54.85	4.94	4.33

Exemplos do Quadro 5

Processo geral para formação de ditioacetal misto:

3-((Acetiltio(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil))-etenil)fenil)metil)tio)propanamida de N,N-dimetilo

A uma solução de 3-(2-(7-cloro-2-quinolinil))-etenil)benzaldeído (10,74 g, 36,6 mmol) em 35 mL de TFA (ácido trifluoroacético) à t.a. foi adicionado ácido acético (3,34 g, 3,14 mL, 43,9 mmol) seguindo-se N,N-dimetil-3-mercaptopropanamida (5,84 g, 43,9 mmol) em 5 mL de TFA. A mistura foi agitada durante 5 minutos, sendo então vertida para tampão NH_4OAc arrefecido pelo gelo (500 mL). A camada aquosa foi extraída com $EtOAc$ (4 x 250 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NH_4OAc (250 mL), solução salina (250 mL) e secas sobre $MgSO_4$. Filtração através de bujão usando $EtOAc$:hexano:MeOH 10:10:1 deu origem a 10,6 g (rendimento de 60%) do produto do título.

Usando o processo geral descrito anteriormente, os processos dos Exemplos 14, 33 e 228, Tipos 1, 3, 16 e 17, Iodetos 1 e 2, e 2-(bromometil)benzonitrilo, foram sintetizados os compostos do Quadro 5. Os tetrazois (Exemplos 405 e 406) são obtidos a partir dos derivados do nitrilo usando o processo do Exemplo 40, Passo 3.

Quadro 5

Ex.	Formula	Calculado			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
386	$C_{29}H_{22}ClNO_4S_2Na_2 \cdot 1.5H_2O$	56.08	4.06	2.26	55.98	4.10	2.20
387	$C_{29}H_{21}ClNO_4S_2Na_2 \cdot 1.5H_2O$	53.14	3.69	2.14	52.92	3.95	2.42
390	$C_{31}H_{29}ClN_2O_3S_2Na \cdot H_2O$	60.33	4.90	4.54	60.18	4.97	4.58
391	$C_{31}H_{28}ClN_2O_3S_2$						
405	$C_{29}H_{24}ClN_5O_2S_2$						
406	$C_{31}H_{29}ClN_6O_5S_2$	dados de RMN a seguir					
407	$C_{34}H_{26}ClNO_4S_2$	dados de RMN a seguir					
408	$C_{34}H_{24}ClN_3O_4S_2$						
409	$C_{31}H_{29}ClN_2O_3S_2$						
410	$C_{31}H_{28}ClN_2O_3S_2$	dados de RMN a seguir					

Exemplo 391 (ácido):

^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 2,69 - 3,15 (4H, m), 2,91 (3H, s), 3,03 (3H, s), 4,10 - 4,35 (2H, m), 5,09 (1H, s), 7,30 - 8,05 (13H, m), 8,35 (1H, d).

Exemplo 407 (diácido):

^1H RMN (CDCl_3) δ : 4,10 (4H, m), 4,68 (1H, s), 6,95 - 8,10 (18H, m), 8,43 (1H, d), 12,75 (2H, br s).

Exemplo 408 (diácido):

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 4,20 (4H, m), 4,74 (1H, s), 7,10 - 8,15 (16H, m), 8,38 (1H, d).

Exemplo 410 (ácido):

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,56 - 2,95 (4H, m), 2,85 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,70 - 3,96 (2H, m), 4,89 (1H, s), 7,10 - 7,75 (12H, m), 8,05 - 8,18 (2H, m).

Exemplos do Quadro 6

Usando o processo geral do Exemplo 402, foram sintetizados os compostos do Quadro 6. Foram usados cetoésteres 1-3, Tiois 1, 3 e 18, Iodetos 1-3, 2-(bromometil)nitrobenzeno, e 2-propil-3-bromometil-2-piridinecarboxilato (J. Med. Chem., 32, 827(1989)). Nalguns casos a formação da amida com Me_2AlNR_2 foi evitada; noutros casos, foram usados $\text{Me}_2\text{AlNHtBu}$, Me_2AlNH_2 (a 65°C). Para o Exemplo 426, o nitrilo foi obtido com Me_2AlNH_2 a 80°C e foi transformado no tetrazole (tal como no Exemplo 40, Passo 3).

Quadro 4

Ex.	Formula	Calculado			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
385	$C_{29}H_{22}Cl_3NO_5Na_2 \cdot 1.5H_2O$	51.53	3.73	—	51.24	3.95	—
389	$C_{30}H_{27}Cl_2NO_4S$	dados de RMN a seguir					
392	$C_{28}H_{33}Cl_2NO_5Na_2 \cdot 1.5H_2O$	53.72	4.51	4.47	53.51	4.32	4.54
393	$C_{30}H_{27}ClNO_4S$	dados de RMN a seguir					
394	$C_{34}H_{35}ClNO_4S$	dados de RMN a seguir					
396	$C_{30}H_{23}Cl_2NO_4Na_2 \cdot 2.5H_2O$	54.97	4.31	2.14	55.08	3.89	1.95
397	$C_{32}H_{29}Cl_2N_2O_3Na_2H_2O$	60.66	4.93	4.42	60.50	4.51	4.16
398	$C_{30}H_{25}Cl_2N_2O_3Na_2 \cdot 1.5H_2O$	58.64	4.59	4.56	58.22	4.03	4.32
399	$C_{30}H_{25}Cl_2N_2O_4S$	dados de RMN a seguir					
401	$C_{34}H_{34}Cl_2N_2O_3S$	dados de RMN a seguir					
411	$C_{29}H_{27}Cl_2NO_5S$	dados de RMN a seguir					
412	$C_{31}H_{28}ClNO_5S$	dados de RMN a seguir					

Exemplo 389 (diácido):

^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 2,12 (2H, q), 2,42 - 2,56 (4H, m), 2,70 - 2,82 (1H, m), 2,90 - 3,23 (3H, m), 3,32 - 3,50 (2H, m), 3,80 (1H, t), 6,55 (1H, d), 6,94 - 7,17 (2H, m), 7,18 (1H, m), 7,32 - 7,48 (4H, m), 7,72 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,06 (1H, d), 8,18 (1H, d).

Exemplo 393 (ácido):

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 2,28 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,63 (2H, m), 2,75 - 3,00 (2H, m), 4,02 (1H, dd), 6,86 (1H, br s), 7,20 - 7,65 (10H, m), 7,75 - 8,05 (5H, m), 8,32 (1H, d).

Exemplo 394 (ácido):

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 1,41 (9H, s), 2,25 (2H, m), 2,48 (2H, m), 2,60 (2H, m), 2,68 - 2,93 (2H, m), 4,02 (1H, m), 6,93 (1H, br s), 7,20 - 7,30 (4H, m), 7,48 - 7,70 (5H, m), 7,76 - 8,05 (5H, m), 8,33 (1H, d).

Exemplo 399 (ácido):

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 2,22 (2H, t), 2,45 - 2,5 (1H, m), 2,5 (1H, d), 2,55 - 2,62 (1H, m), 2,6 (1H, d), 2,9 - 3,0 (1H, m), 3,0 - 3,1 (1H, m), 4,0 - 4,1 (1H, m), 7,38 (2H, t), 7,45 - 7,6 (4H, m), 7,62 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,8 - 8,0 (4H, m), 8,05 (1H, s), 8,35 (1H, d).

Exemplo 401 (ácido):

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 1,42 (9H, s), 2,25 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,60 (2H, m), 2,79 (2H, m), 4,02 (1H, t), 7,12 (1H, s, NH), 7,28 (3H, m), 7,41 - 7,55 (4H, m), 7,65 (1H, m), 7,79 - 8,03 (5H, m), 8,35 (1H, d).

Exemplo 411 (ácido):

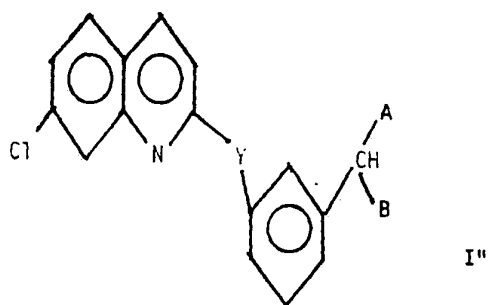
^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 1,05 - 1,10 (3H, 2d, mistura de diastereómeros), 2,07 - 3,00 (7H, m), 3,96 (1H, 2t), 5,43 (2H, s), 6,96 (2H, m), 7,15 - 7,30 (2H, m), 7,45 (2H, m), 7,60 (2H, m), 7,75 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,00 (2H, m), 8,40 (1H, d).

Exemplo 412 (diácido):

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ : 2,25 (2H, m), 2,72 (2H, m), 2,95 (1H, m), 3,02 (1H, m), 3,34 - 3,37 (3H, 2s, mistura de diastereoisômeros), 3,88 (1H, m), 4,17 (1H, m), 7,05 - 7,70 (9H, m), 7,70 - 8,05 (5H, m), 8,35 (1H, d).

Quadro 7

Os compostos que se seguem situam-se no âmbito do invento:



Ex	Y	A	B
97	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
98	-CH ₂ -CH ₂ -	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
99	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHCH ₃
100	-CH ₂ O-	-SCH ₂ C(CH ₃) ₂ COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
101	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
102	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₂ CH ₃) ₂
103	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ C(CH ₃) ₂ COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
104	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHCH ₂ CH(CH ₃) ₂
105	-CH ₂ O-	-SCH ₂ C(CH ₂ CH ₃) ₂ COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
106	-CH ₂ O-	-SCH ₂ C(CH ₂ CH ₂)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
107	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₂) ₄
108	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ C(CH ₂ CH ₂)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
109	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
110	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CN ₄ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
111	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₃)CN ₄ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
112	-CH(CH ₂)CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
113	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂

Quadro 7 (cont.)

Ex	Y	A	B
114	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂
115	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHCH ₃
116	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COOH
117	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COOH
118	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₃ COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
119	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHCH ₂ CH ₃
120	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂
121	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH((CH ₂) ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHCH ₂ CH ₃
122	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH((CH ₂) ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂
123	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CONH ₂
124	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CONH ₂
125	-CH ₂ O-	-SCH ₂ C(CH ₃) ₂ COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CONH ₂
126	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂
127	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)CN ₄ H
128	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)SO ₂ N(CH ₃) ₂
129	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)CON(CH ₃) ₂
130	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
131	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)N(CH ₃)CO ₂ CH ₃
132	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)NHCO ₂ (4-Cl-Ph)
133	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)CN
134	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)COCF ₃
135	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)COPh
136	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)SO ₂ Ph
137	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)SO ₂ CF ₃
138	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)NHCOC(CH ₃) ₃
139	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)COOH
140	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)CN ₄ H
141	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)SO ₂ N(CH ₃) ₂
142	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)CON(CH ₃) ₂

Quadro 7 (cont.)

Ex	Y	A	B
143	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,3\text{-Phe})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
144	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,3\text{-Phe})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$
145	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,3\text{-Phe})\text{NHCO}_2(4\text{-Cl-Ph})$
146	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,3\text{-Phe})\text{CN}$
147	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,3\text{-Phe})\text{COCF}_3$
148	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,3\text{-Phe})\text{COPh}$
149	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,3\text{-Phe})\text{SO}_2\text{Ph}$
150	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,3\text{-Phe})\text{SO}_2\text{CF}_3$
151	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,2\text{-Phe})\text{CN}_4\text{H}$
152	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,2\text{-Phe})\text{CONHSO}_2(4\text{-CH}_3\text{-Ph})$
153	$-\text{CH}_2\text{O}-$	$-\text{SCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,2\text{-Phe})\text{CONH}_2$
154	$-\text{CH}_2\text{O}-$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,2\text{-Phe})\text{CONH}_2$
155	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,2\text{-Phe})\text{CN}_4\text{CH}_3$
156	$-\text{CH}_2\text{O}-$	$-\text{SCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,2\text{-Phe})\text{CN}_4\text{H}$
157	$-\text{CH}_2\text{O}-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,2\text{-Phe})\text{CONHCH}_3$
158	$-\text{CH}_2\text{O}-$	$-\text{SCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,2\text{-Phe})\text{CN}_4\text{H}$
159	$-\text{CH}_2\text{O}-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}((\text{CH}_2)_2\text{CH}_3)\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,2\text{-Phe})\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
160	$-\text{CH}_2\text{O}-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	$-(\text{CH}_2)_2-(1,2\text{-Phe})\text{COOH}$
162	$-\text{CH}_2\text{O}-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	$-(\text{CH}_2)_2-(1,2\text{-Phe})\text{CN}_4\text{H}$
163	$-\text{CH}_2\text{O}-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	$-(\text{CH}_2)_2-(1,2\text{-Phe})\text{CONH}(\text{SO}_2\text{Ph})$
164	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	$-(\text{CH}_2)_2-(1,2\text{-Phe})\text{COOH}$
165	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	$-(\text{CH}_2)_2-(1,2\text{-Phe})\text{CN}_4\text{H}$
166	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	$-(\text{CH}_2)_2-(1,2\text{-Phe})\text{CONH}(\text{SO}_2\text{Ph})$
167	$-\text{CH}_2\text{O}-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	$-(\text{CH}_2)_2-(1,2\text{-(4-Cl-Ph)})\text{COOH}$
168	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	$-(\text{CH}_2)_2(1,2\text{-(4-Cl-Ph)})\text{COOH}$
169	$-\text{CH}_2\text{O}-$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,2\text{-Phe})\text{NHCO}_2\text{CH}_3$
170	$-\text{CH}_2\text{O}-$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,2\text{-Phe})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
171	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,2\text{-Phe})\text{NHCO}_2\text{CH}_3$
172	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$	$-(\text{CH}_2)_2(1,2\text{-Phe})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

Quadro 7 (cont.)

Ex	Y	A	B
173	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₃
174	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
175	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₃
176	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
177	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₃
178	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
179	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₃
180	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
181	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH(CH ₂) ₄
182	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ Ph
183	-CH ₂ -CH ₂	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH(CH ₂) ₄
184	-CH ₂ -CH ₂	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ Ph
185	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH(CH ₂) ₄
186	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ Ph
187	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH(CH ₂) ₄
188	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ Ph
189	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH(CH ₂) ₄
190	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ Ph
191	CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH(CH ₂) ₄
192	CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ Ph
193	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
194	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COOH
195	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COOH
196	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
197	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
198	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ Ph
199	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ CF ₃
200	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ CH ₃
201	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ Ph

Quadro 7 (cont.)

Ex	Y	A	B
202	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ CF ₃
203	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ CH ₃
204	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ Ph
205	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ CF ₃
206	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ CH ₃
207	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ Ph
208	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ CF ₃
209	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ CH ₃
210	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-(3-Cl-Ph))COOH
211	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-(3-Cl-Ph))COOH
212	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(3-Cl-Ph))COOH
213	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-(3-Cl-Ph))COOH
214	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-(3-Cl-Ph))COOH
215	-CH ₂ -CH ₂	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(3-Cl-Ph))COOH
216	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
217	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
218	-CH ₂ O-	-SCH ₂ C(CH ₃)(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
219	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ C(CH ₃)(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
220	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2,-Phe)COOH
221	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ C(CH ₃)(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2,-Phe)COOH
222	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
223	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
224	-CH ₂ O-	-SCH ₂ C(CH ₃)(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
225	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ C(CH ₃)(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
226	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
227	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ C(CH ₃)(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
228	-CH ₂ O	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-SCH ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
229	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂
230	-CH ₂ O-	-SCH ₂ C(CH ₃)(OH)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂

Quadro 7 (cont.)

<u>Ex</u>	<u>Y</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
231	-CH ₂ CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHSO ₂ CF ₃
232	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COCF ₃
233	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COPh
234	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CO(2-Me-Ph)
235	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CHO
236	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CH ₂ OH
237	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COCF ₃
238	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COPh
239	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CO(2-Me-Ph)
240	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CHO
241	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CH ₂ OH
242	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COCF ₃
243	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COPh
244	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CO(2-Me-Ph)
245	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CHO
246	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CH ₂ OH
247	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COCF ₃
248	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COPh
249	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CO(2-Me-Ph)
250	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CHO
251	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CH ₂ OH
252	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ Ph
253	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SOPh
254	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ CF ₃
255	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ CH ₃
256	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SOCH ₃
257	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NO ₂
258	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ Ph
259	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SOPh

Quadro 7 (cont.)

Ex	Y	A	B
260	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ CF ₃
261	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ CH ₃
262	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SOCH ₃
263	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)S(4-Cl-Ph)
264	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ Ph
265	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SOPh
266	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ CF ₃
267	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ CH ₃
268	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SOCH ₃
269	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)S(4-Cl-Ph)
270	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ Ph
271	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SOPh
272	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ CF ₃
273	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ CH ₃
274	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SOCH ₃
275	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)S(4-Cl-Ph)
276	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH ₂
277	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH ₂
278	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₂)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH ₂
279	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₂)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH ₂
280	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂) ₂ CH ₃ COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH ₂
281	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂) ₂ CH ₃ COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH ₂
282	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ N(CH ₃) ₂
283	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ N(CH ₂ CF ₃) ₂
284	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH(4-Cl-Ph)
285	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NHCH ₂ (4-Cl-Ph)
286	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ N(CH ₃) ₂
287	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ N(CH ₂ CF ₃) ₂
288	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH(4-Cl-Ph)

Quadro 7 (cont.)

Ex	Y	A	B
289	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NHCH ₂ (4-Cl-Ph)
290	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ N(CH ₃) ₂
291	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ N(CH ₂ CF ₃) ₂
292	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH(4-Cl-Ph)
293	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NHCH ₂ (4-Cl-Ph)
294	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ N(CH ₃) ₂
295	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ N(CH ₂ CF ₃) ₂
296	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH(4-Cl-Ph)
297	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NHCH ₂ (4-Cl-Ph)
298	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(COPh)
299	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)COPh
300	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(COC(CH ₃) ₃)
301	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)COC(CH ₃) ₃
302	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(COCH ₂ Ph)
303	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(SO ₂ Ph)
304	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)SO ₂ Ph
305	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(SO ₂ CF ₃)
306	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)SO ₂ CF ₃
307	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(COPh)
308	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)COPh
309	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(COC(CH ₃) ₃)
310	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)COC(CH ₃) ₃
311	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(COCH ₂ Ph)
312	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(SO ₂ Ph)
313	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)SO ₂ Ph
314	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(SO ₂ CF ₃)
315	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)SO ₂ CF ₃
316	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(COPh)
317	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)COPh

Quadro 7 (cont.)

Ex	Y	A	B
318	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(COC(CH ₃) ₃)
319	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)COC(CH ₃) ₃
320	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(COCH ₂ Ph)
321	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(SO ₂ Ph)
322	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)SO ₂ Ph
323	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(SO ₂ CF ₃)
324	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)SO ₂ CF ₃
325	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
326	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)CO ₂ (4-Cl-Ph)
327	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)OC(O)N(CH ₃) ₂
328	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)OC(O)N(CH ₂ CF ₃) ₂
329	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)OC(O)NH(CH ₂ (4-Cl-Ph))
330	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
331	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)CO ₂ (4-Cl-Ph)
332	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)OC(O)N(CH ₃) ₂
333	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)OC(O)N(CH ₂ CF ₃) ₂
334	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)OC(O)NH(CH ₂ (4-Cl-Ph))
335	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ (4-Cl-Ph))COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
336	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ (4-Cl-Ph))COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)-COOH
337	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ (4-Cl-Ph))COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
338	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ (4-Cl-Ph))COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
339	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ (4-Cl-Ph))COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
340	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ (4-Cl-Ph))COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)-COOH
341	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ (4-Cl-Ph))COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
342	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ (4-Cl-Ph))COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
343	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN
344	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COOH
345	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH(CH ₂) ₂)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHCH ₃
346	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH(CH ₂) ₂)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHCH ₃

Quadro 7 (cont.)

Ex	Y	A	B
347	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH(CH ₂) ₂)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COOH
348	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH(CH ₂) ₂)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COOH
349	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH(CH ₂) ₂)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
350	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH(CH ₂) ₂)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
351	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH(CH ₂) ₂)COOH	(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
352	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH(CH ₂) ₂)COOH	(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
353	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)COOH
354	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CONH ₂	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CO ₂ H
355	-CH(CH ₂)CH-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂
356	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CONHCH ₃
357	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃)CH ₂ OH
358	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
359	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₂)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
360	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
361	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)S(O) ₂ CH ₃
362	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
363	-CH ₂ CH ₂ -	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
364	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)C(NOH)CH ₃
365	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂ (+)
366	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂ (-)
367	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
368	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(6-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
369	-CH ₂ O-	-S(O)(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
370	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(3-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
371	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CONH(CH ₂) ₂ OH
372	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
373	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂
374	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂ (+)
375	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂ (-)

Quadro 7 (cont.)

Ex	Y	A	B
376	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Br-Phe))CO ₂ H
377	-CH ₂ O-	-SCH(CH ₃)CH ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
378	-CH ₂ CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
379	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (2,5-Fur)CON(CH ₃) ₂ *
380	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CONH ₂
381	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))NHCOCH ₃
382	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHS(O) ₂ CH ₃
383	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
384	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
385	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4,5-diCl-Phe))CO ₂ H
386	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-SCH ₂ (1,2-Phe)CO ₂ H
387	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-SCH ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
388	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(OCH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
389	-CH ₂ CH ₂ -	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
390	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂	-SCH ₂ (1,2-Phe)CO ₂ H
391	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂	-SCH ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
392	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (3,2-Pye)CO ₂ H
393	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂
394	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHC(CH ₃) ₃
395	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Ph-Phe))CO ₂ H
396	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
397	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
398	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CONH ₂
399	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CN ₄ H
400	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (3,2-Pye)CON(CH ₃) ₂
401	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CONHC(CH ₃) ₃
402	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
403	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CN ₄ H
404	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN
405	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-SCH ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H

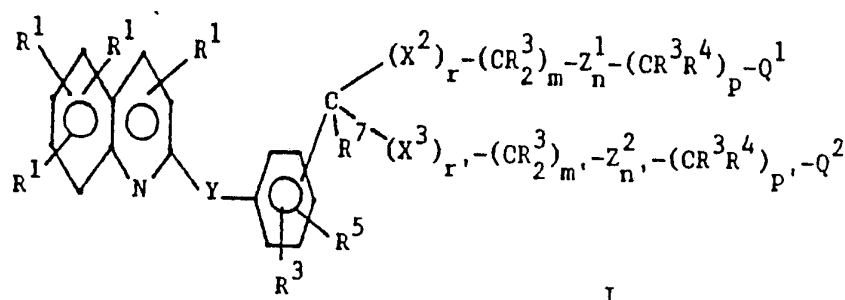
Quadro 7 (cont.)

<u>Ex</u>	<u>Y</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
406	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂	-SCH ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
407	-CH=CH-	-SCH ₂ (1,2-Phe)CO ₂ H	-SCH ₂ (1,2-Phe)CO ₂ H
408	-CH=CH-	-SCH ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H	-SCH ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
409	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-SCH ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
410	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-SCH ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
411	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NO ₂
412	-CH=CH-	-SCH ₂ CH(OCH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CO ₂ H
413	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,4-(2-(CH ₃ O)-Phe))CO ₂ H
414	-CH=CH-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,4-(2-(CH ₃ O)-Phe))CO ₂ H
415	-CH ₂ CH ₂ -	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CH(CH ₃)CO ₂ H
416	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CH(CH ₃)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
417	-CH=CH-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
418	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)C(CH ₃) ₂ CONHS(O) ₂ CH ₃
419	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1-3, Phe)CH(CH ₃)CN ₄ H
420	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)CH(CH ₃)CON(CH ₃) ₂
421	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CH ₂ S(O) ₂ CF ₃
422	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)C(CH ₃) ₂ NHCOC(CH ₃) ₃
423	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CH ₂ S(O)CH ₂ CH ₃

*Fur = Furanediilo

Reivindicações

1a. - Processo para a preparação de um composto com a fórmula:



em que

R^1 é H, halogénio, C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alquênilo, C_2-C_8 alquinilo, $-CF_3$, $-SR^2$, $-S(O)R^2$, $-S(O)_2R^2$, $-NR^3R^3$, $-OR^3$, $-COOR^3$, $-(C=O)R^3$, $-C(OH)R^3R^3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, fenilo substituído ou não substituído, benzilo substituído ou não substituído, 2-fenetilo substituído ou não substituído, ou piridilo substituído ou não substituído;

R^2 é C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alquênilo, C_2-C_8 alquinilo, $-CF_3$, fenilo substituído ou não substituído, benzilo substituído ou não substituído, ou 2-fenetilo substituído ou não substituído;

R^3 é H ou R^2 ;

R^4 é H, halogénio, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, NR^3R^3 , ou C_1-C_8 alquilo;

- CR^3R^4 pode ser o radical de um amino ácido ocorrendo naturalmente;
- R^5 é H, halogénio, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SR^2$, $-NR^3R^3$, $-OR^3$, C_1-C_8 alquilo, $-(C=O)R^3$, ou $-S(O)_2R^2$;
- R^6 é $-(CH_2)_5-C(R^7R^7)-(CH_2)_5-R^8$ ou $-CH_2CONR^{12}R^{12}$;
- R^7 é H ou C_1-C_4 alquilo;
- R^8 é A) um radical heterocíclico monocíclico ou bicíclico contendo de 3 a 12 átomos de carbono no núcleo e 1 ou 2 heteroátomos no núcleo seleccionados de entre N, S ou O e em que cada anel no radical heterocíclico é formado por 5 ou 6 átomos, ou
- B) o radical $W-R^9$;
- R^9 contém até 21 átomos de carbono e é (1) um radical hidrocarboneto ou (2) um radical acilo de um ácido carboxílico acíclico ou monocíclico contendo não mais do que 1 heteroátomo no anel;
- R^{10} é $-SR^{11}$, $-OR^{12}$, ou $-NR^{12}R^{12}$;
- R^{11} é C_1-C_6 alquilo, $-(C=O)R^{14}$, fenilo substituído ou não substituído, ou benzilo substituído ou não substituído;
- R^{12} é H, R^{11} , adamantilo, naftilo, C_1-C_6 alquilo substituído com halogénio, C_1-C_6 alquileno- OR^3 , ou dois grupos R^{12} ligados ao mesmo N podem formar um anel de 5 ou 6 membros contendo até dois heteroátomos escolhidos de entre O, S ou N;

- R^{13} é C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alquenilo, C_2-C_8 alquinilo, $-CF_3$, ou fenilo não substituído, benzilo, ou 2-fenetilo;
- R^{14} é H ou R^{13} ;
- R^{15} é R^3 ou halogênio;
- R^{16} é H, C_1-C_4 alquilo, ou OH;
- R^{17} é C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alquenilo, C_2-C_8 alquinilo, ou fenilo substituído ou não substituído, benzilo, ou n-fenetilo;
- R^{18} é C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alquenilo, C_2-C_8 alquinilo, $-CF_3$, ou fenilo substituído ou não substituído, benzilo, ou 2-fenetilo;
- R^{19} é C_4-C_8 alquilo, C_2-C_8 alquenilo, C_2-C_8 alquinilo, $-CF_3$, fenilo substituído, ou fenilo não substituído, benzilo, ou 2-fenetilo;
- R^{20} é H ou R^{17} ;
- m e m' são independentemente 0-8;
- n e n' são independentemente 0 ou 1 mas não ambos 0;
- p e p' são independentemente 0-8;
- m + n + p é 1-10 quando X^2 é O, S, S(O), ou S(O)₂;
- m + n + p é 0-10 quando X^2 é CR³R¹⁶;

$m' + n' + p'$ é 1-10 quando X^3 é O, S, S(O), ou S(O)₂;

$m' + n' + p'$ é 0-10 quando X^3 é CR³R¹⁶;

r é 0 ou 1 quando Z^1 é HET (-R³, -R⁵);

r é 1 quando Z^1 é -CONR³ ou quando $n=0$;

r' é 0 ou 1 quando Z^2 é HET(-R³, -R⁵);

r' é 1 quando Z^2 é CONR³ ou quando $n'=0$;

s é 0-3;

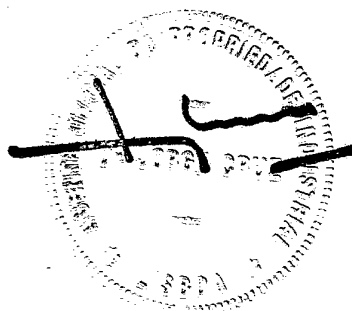
Q^1 e Q^2 são independentemente -COOR³, tetrazole, metiltetrazole, -COOR⁶, -CONHS(O)₂R¹³, -CN, -CONR¹²R¹², -CHO, -CH₂OH, -COCH₂OH, -NR⁷S(O)₂R¹³, -C(O)R¹⁹, -NR²⁰C(O)OR¹⁷, -NR¹²C(O)NR¹²R¹², -NR⁷C(O)R¹⁸, -OC(O)NR¹²R¹², S(O)₂R¹⁸, -OC(O)NR¹²R¹², -S(O)₂R¹⁸, -S(O)R¹⁸, -S(O)₂NR¹²R¹², -NO₂, fenilo substituido em S,

NR¹² R¹³
" "
-C-NR¹²R¹², -C=NOH; ou se Q^1 ou Q^2 é COOH e R^4 é -OH, -SH, ou -NHR³ então Q^1 ou Q^2 e R^4 e os carbonos através dos quais eles estão ligados formam um anel heterocíclico por perda de água;

W é O, S, ou NR³;

X^1 é O, S, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR³, ou -CR³R³-;

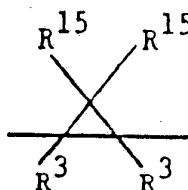
X^2 e X^3 são independentemente O, S, S(O), S(O)₂, ou CR³R¹⁶;



94.129

-164-

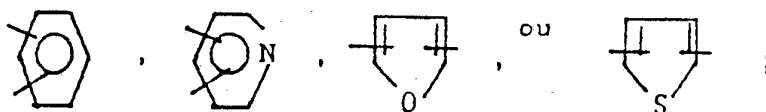
Y é $-\text{CR}^3=\text{CR}^3-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CR}^3\text{R}^3-\text{X}^1-$, $-\text{X}^1-\text{CR}^3\text{R}^3-$,
 $-\text{CR}^3\text{R}^3-\text{X}^1-\text{CR}^3\text{R}^3-$,



$\text{C}=\text{O}$, $-\text{NR}^3-\text{C}-$, $-\text{C}-\text{NR}^3-$, O, S, ou NR^3 ;

Z^1 e Z^2 são independentemente $-\text{CONR}^3-$ ou $\text{HET}(-\text{R}^3, -\text{R}^5)-$, contando que pelo menos um deles seja $-\text{HET}(-\text{R}^3, -\text{R}^5)-$;

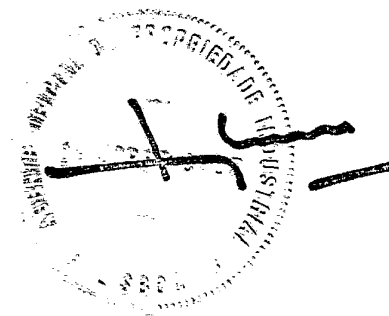
HET é



e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis desde que no composto se verifique, pelo menos, uma das condições que se seguem, nomeadamente:

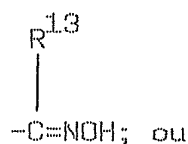
R^{11} seja fenilo substituído ou benzilo substituído; ou

R^{12} seja C_1-C_6 alquilo substituído por halogénio, ou C_1-C_6 alquileno- OR^3 ;

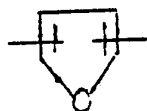


pelo menos um de Q^1 e Q^2

seja metiltetrazole, $NR^7S(O)_2R^{13}$ em que R^7 é C_1-C_4 alquilo, $-C(O)R^{19}$, $-NR^{20}C(O)R^{17}$, $NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-NR^7C(O)R^{18}$, $OC(O)NR^{12}R^{12}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-NO_2$, S-fenilo substituído, $-C-NR^{12}R^{12}$, ou



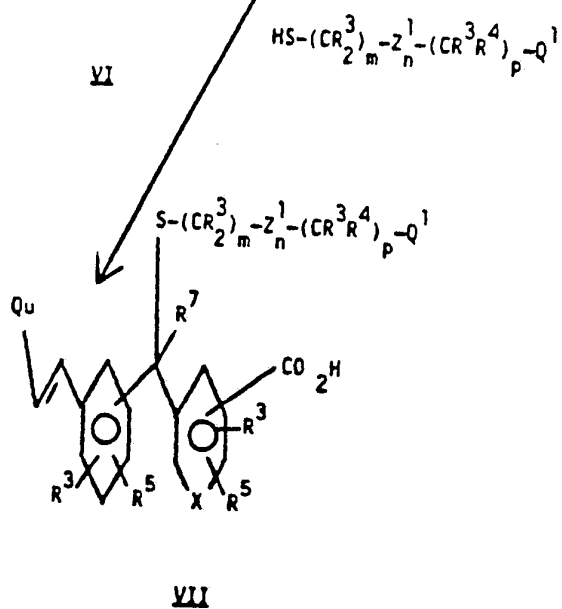
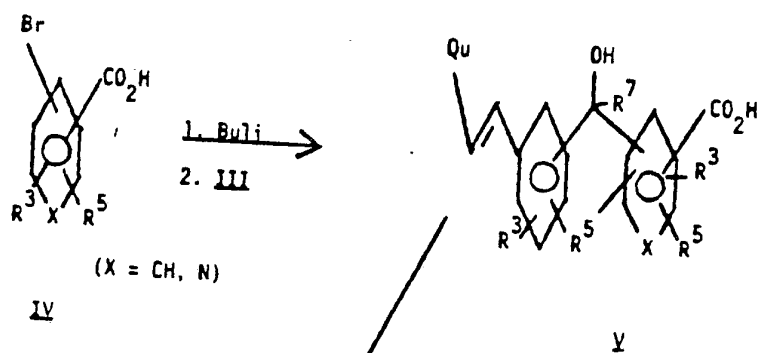
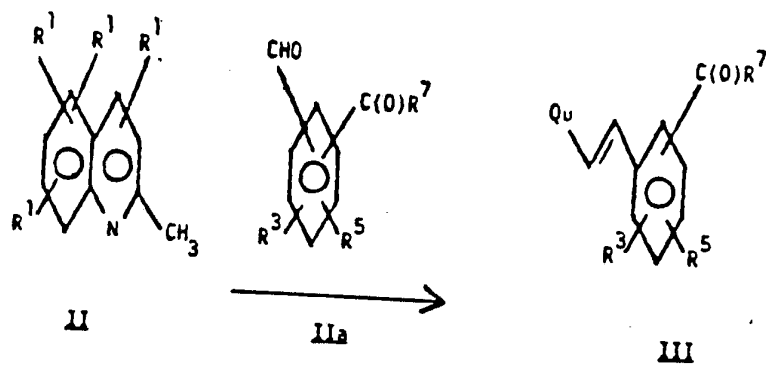
HET seja



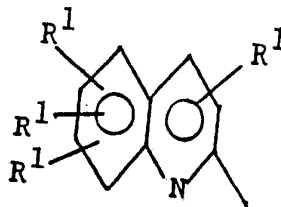
e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis;

caracterizado por:

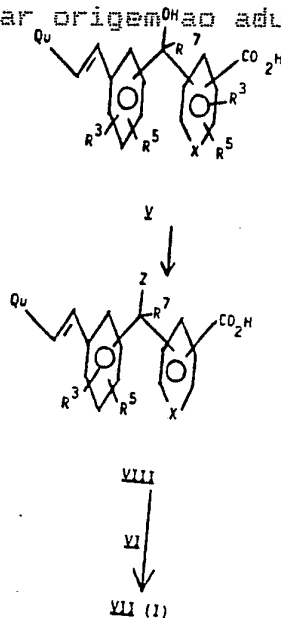
a) se condensar o derivado quinaldina II com o aldeído IIIa para dar origem ao aducto III, seguido de reacção com o bromo-ácido bromo IV para proporcionar o álcool V, que é feito reagir com o tiol VI para dar origem ao aducto VII:



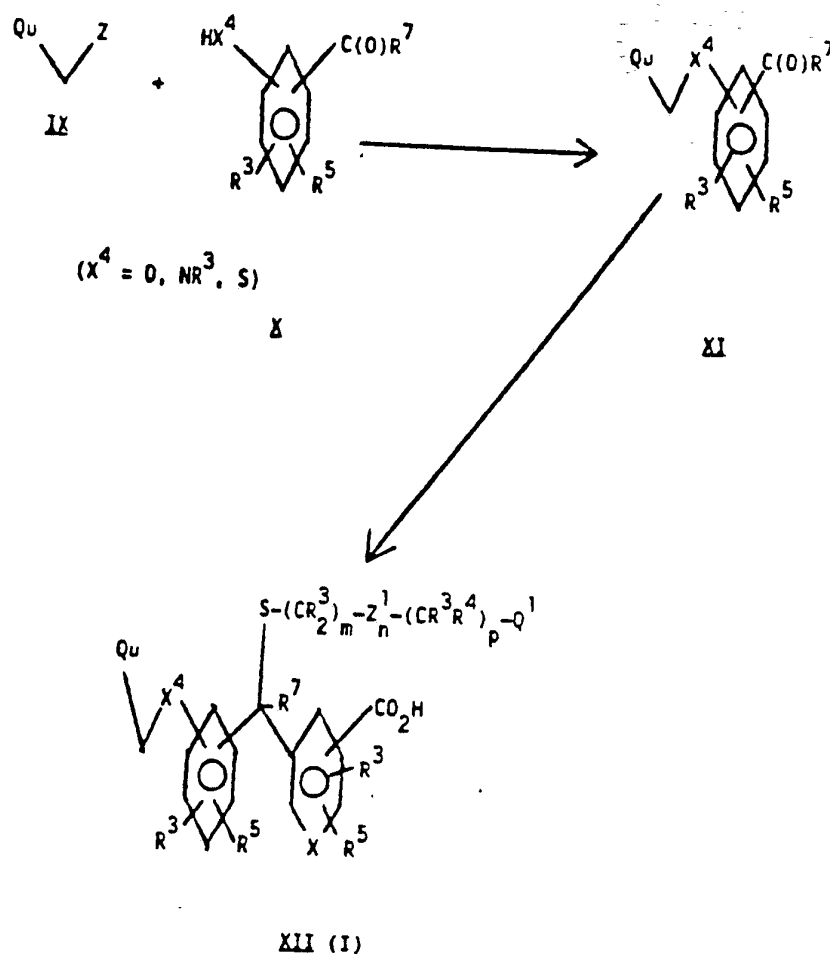
em Qu representa



ou b) alternativamente se transformar o aducto V em VIII, onde Z é um grupo separável apropriado, e se fazer reagir com o tiol VI para dar origem ao aducto VII:



c) se preparar um derivado quinolina com a estrutura IX a partir de II, se fazer reagir com um composto com a fórmula X a fim de proporcionar o aducto XI e se transformar o aducto em XII, como referido em a) ou b):

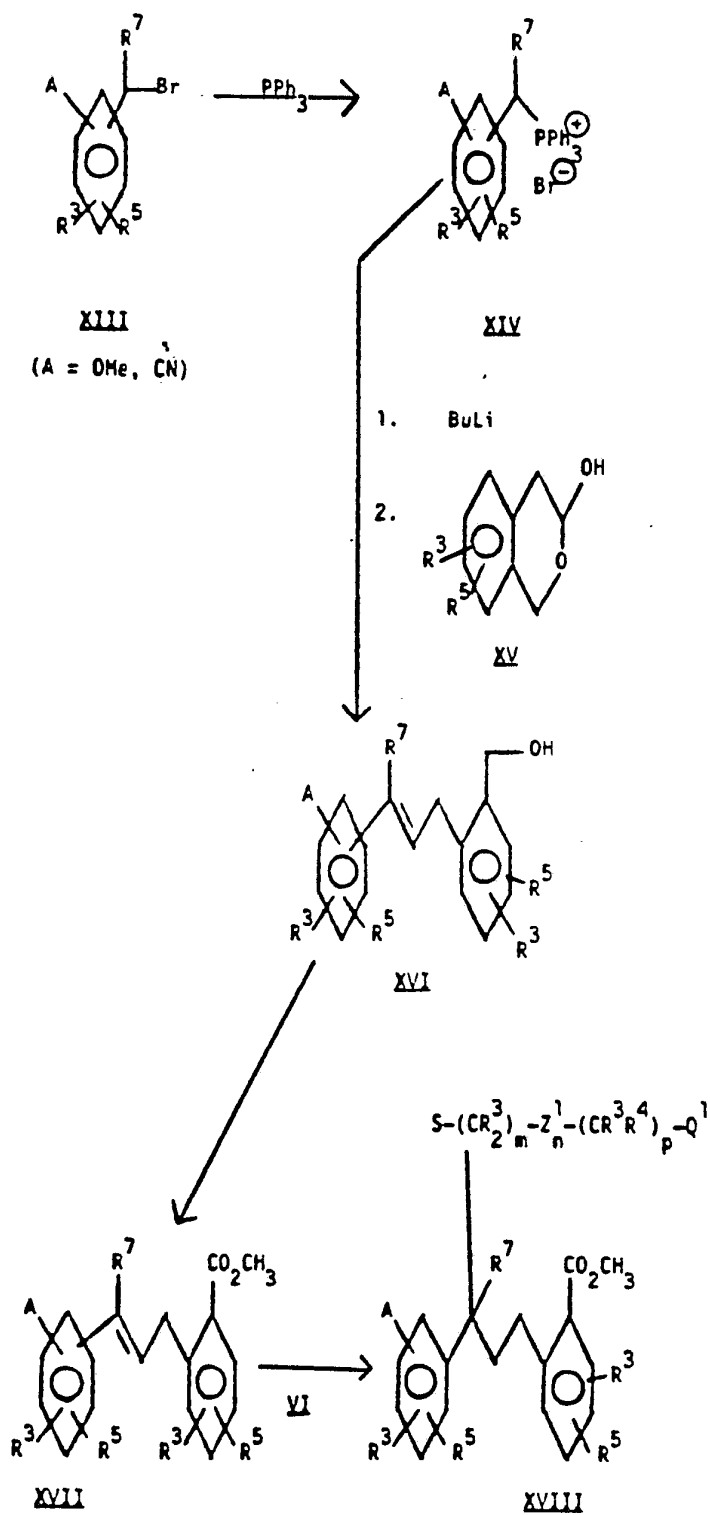


ou d) se tratar o derivado bromo XIII pode ser tratado com PPh_3 a fim de proporcionar o sal de fosfônio XIV, que é tratado com n-butilítio e em seguida com o lactol XV para proporcionar o aducto estireno XVI, que é transformado no éster XVII, o qual é condensado com o tiol VI, para dar origem ao tiol XVII; e

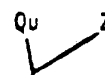
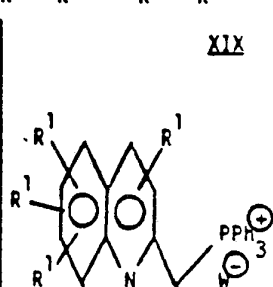
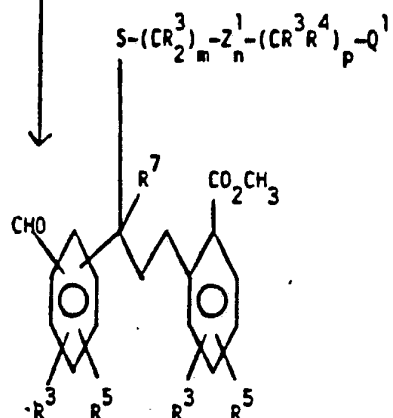
i) quando $A = CN$, se reduzir XVIII para dar origem ao aldeído XIX; se tratar o derivado da quinaldina IX com PPh_3 para dar origem ao sal de fosfônio XX, que é tratado com

n-butillítio e em seguida com o aldeído XIX para dar origem à
estiril-quinolina XXI; ou

ii) quando $A = OMe$, se dimetilar XVIII para dar
origem ao derivado fenol XXII, que é condensado com derivado
quinaidina IX para proporcionar o aducto XXIII:

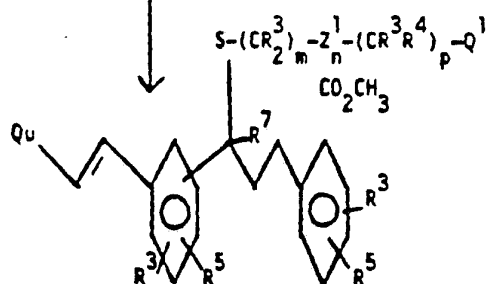


XVIII (A = CN)

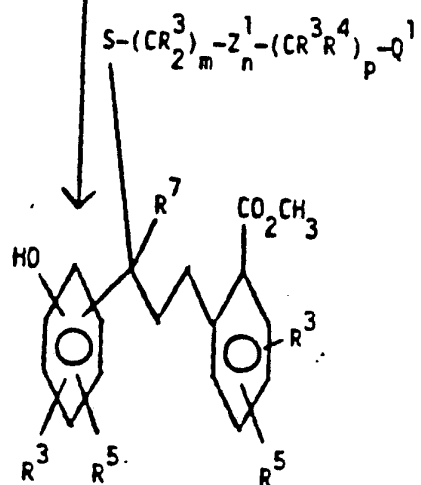


PPh_3

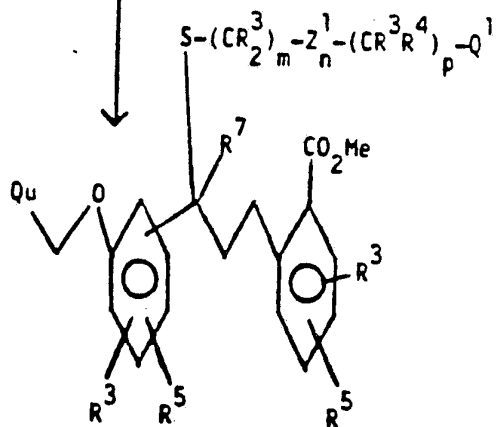
BuLi



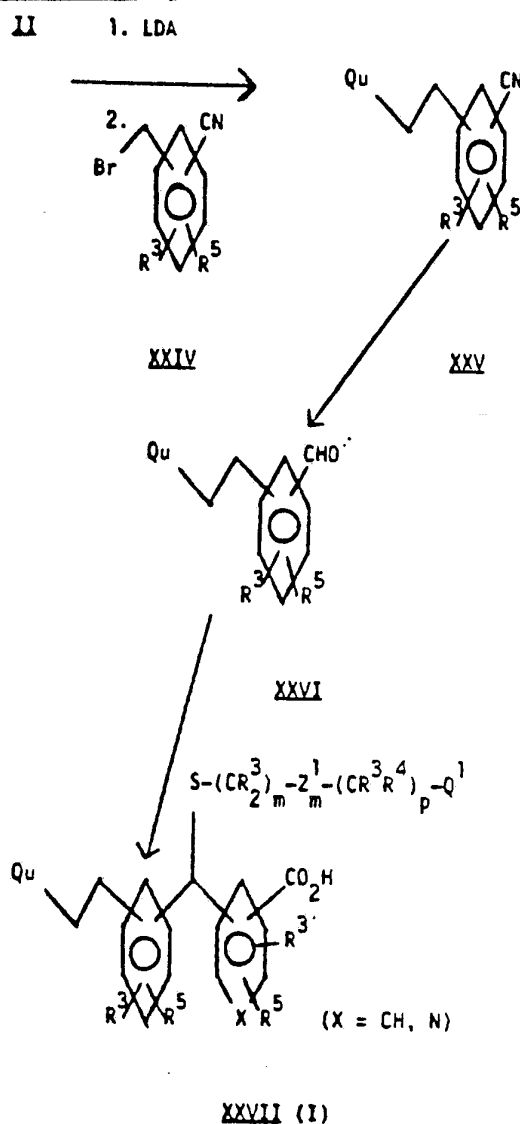
XVIII (A = OMe)



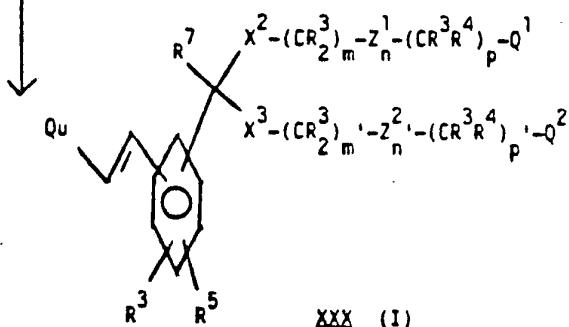
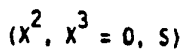
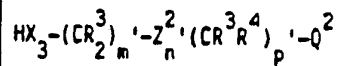
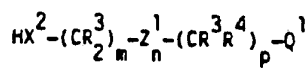
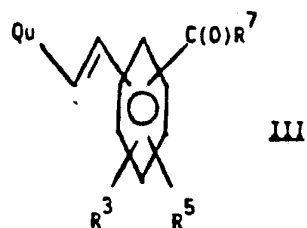
IX



ou e) se tratar o derivado quinaldina II com derivado bromo XXIV para proporcionar o aducto XXV, que é reduzido obtendo-se aldeído XXVI, o qual é convertido em XXVII, utilizando a metodologia referida em a) ou b):



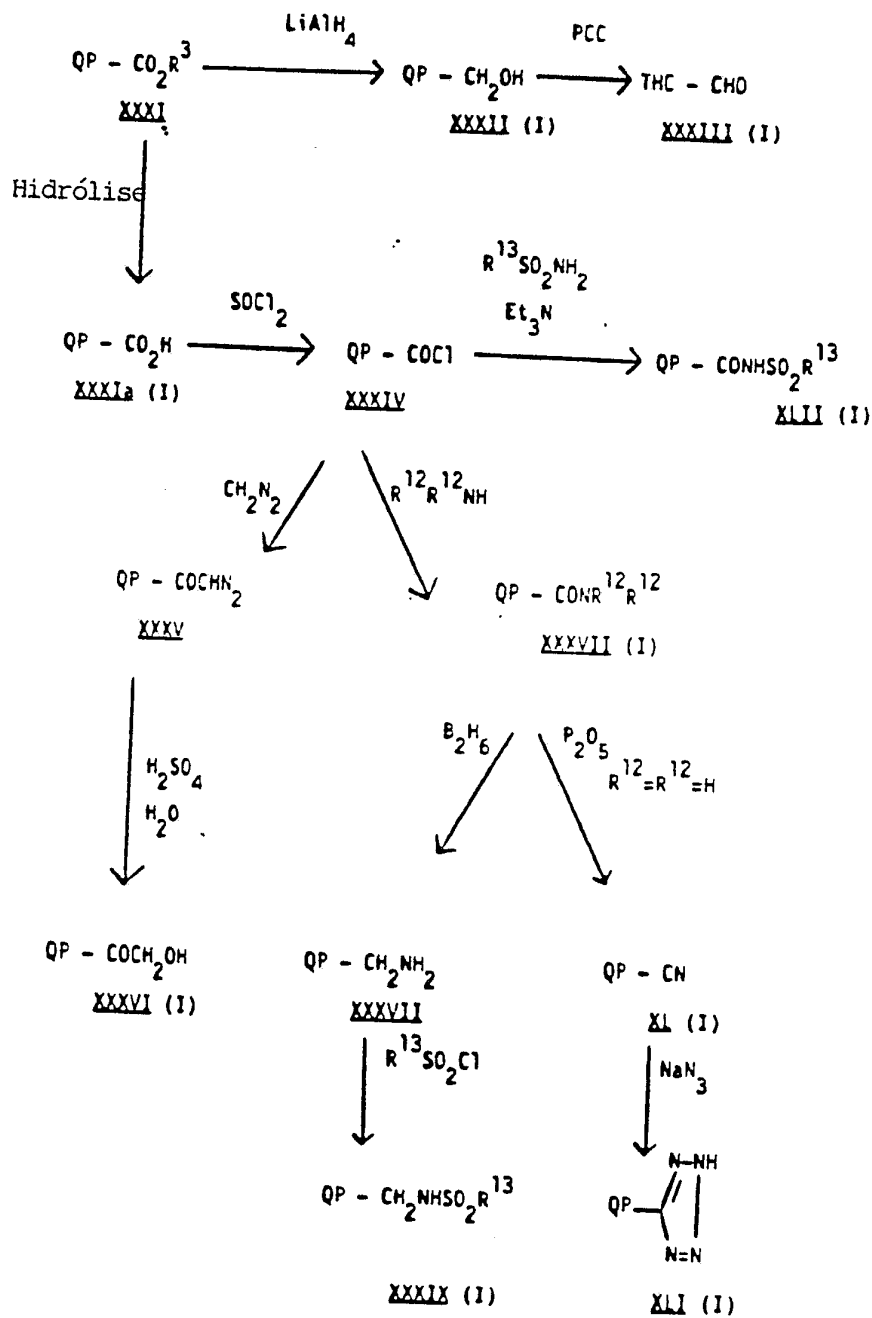
ou f) se fazer reagir o estiraldeído III com um ácido alcenoico ou tetrazole substituído com um grupo tiol ou hidroxí para proporcionar o derivado estiroquinolina XXX, podendo os grupos Q^1 e Q^2 ser modificados proporcionando desse modo outros compostos do presente invento:



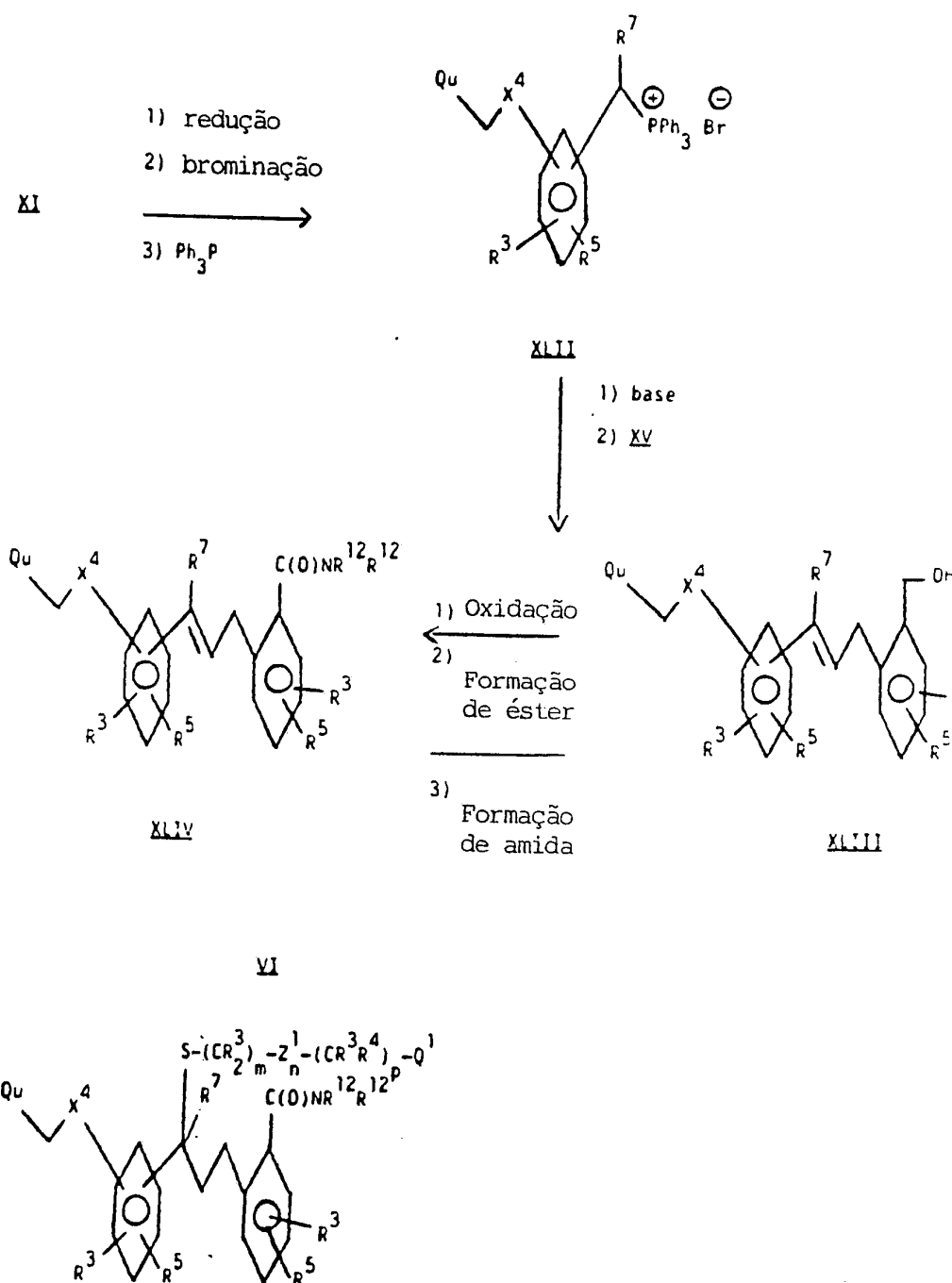


ou g) se reduzir o derivado éster XXXI para se obter o álcool XXXII, que pode então ser oxidado e dar origem a um aldeído XXXII; se converterem ácidos carboxílicos com a Fórmula XXXIa no cloreto de ácido XXXIV (podem também ser usados o brometo ácido ou um anidrido carbonato misto) o qual é feito reagir com diazometano de modo a proporcionar a diazocetona XXXV; a qual, após reacção com ácido aquoso, é convertida na hidroximetil-cetona XXXVI; o cloreto ácido XXXIV, após reacção com uma sulfonamida, proporciona a acil-sulfonamida XLII; a reacção de XXXIV com uma amina proporciona a amida XXXVII, que pode ser reduzida sequencialmente, para dar origem à amina XXXVIII, e sulfonilada para produzir sulfonamida XXXIX; a amida XXXVII (quando ambos os substituintes R^{12} são hidrogénio)) pode ser desidratada para dar origem ao nitrilo XL, o qual é convertido em tetrazole XLI;

QP no esquema a seguir representa a estrutura residual de VII, XII, XXI, XXIII, XXVII ou XXX, na qual Q¹ ou Q² é CO₂R³ (XXXI)



ou. h) se converter o composto XI no sal de fosfônio XLII; se fazer reagir XV e XLII para proporcionar o composto XLIII, que é convertido na amida XLIV a qual é feita reagir com VI tal como foi descrito em d) para proporcionar então o composto XLV:

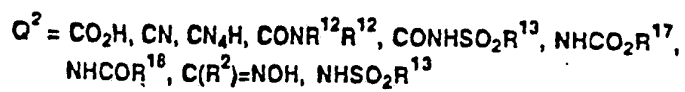
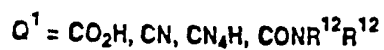
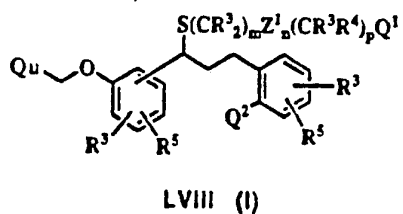
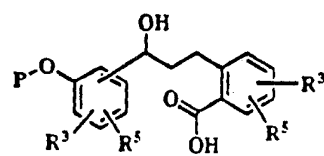
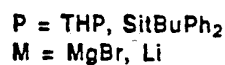
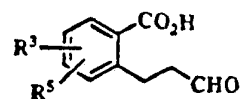


ou i) se converter o composto XVII na amida XLVI como descrito em g) e h); se hidratar a dupla ligação em XLVI para dar origem ao composto XLVII, que é feito reagir com o álcool XLIX, para proporcionar o composto L; ou se hidratar primeiro XVII de modo a obter-se XLVIII, seguindo-se a formação de amida, seguindo-se os mesmos passos para proporcionar L; ou se adicionar XLIX à dupla ligação em XLVI; ou se formar, no intermediário XLVIII, um anel lactona com sete membros entre o grupo álcool e o grupo éster, e se formar a amida XLVII, apartira da lactona, seguindo-se os passos atrás referidos; se transformar o composto L nos compostos LI ou LII pela metodologia descrita em d):

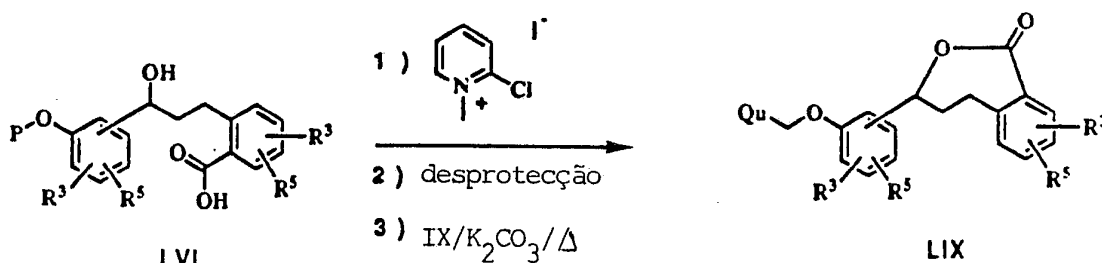


ou j) se converterem os grupos funcionais, representativos de Q^1 ou Q^2 , que se encontram presentes em intermediários V, XVI, XVII, XVIII, XIX, XXII, XLIII, XLIV, XLVI, XLVII, XLVIII e L, em outros representativos de Q^1 ou Q^2 pela metodologia descrita em g), podendo estes intermediários transformados também ser utilizados, de acordo com os métodos referidos anteriormente, a fim de preparar compostos com a Fórmula I:

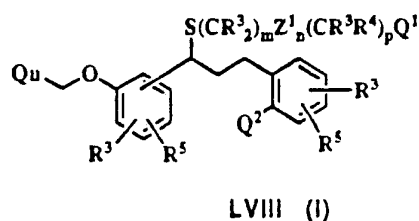
ou k) se converter LIII no aldeído LIV, se transformar este no produto organometálico LV, o qual é feito reagir com LIV para dar origem ao hidroxilácido LVI, que pode ser convertido num éster, numa amida, num nitrilo ou numa cetona, seguido de desprotecção do fenol e de reacção com um derivado 2-(bromoetil)quinolina (IX) de modo a proporcionar a hidroxicetona LVII, seguido de reacção com VI para proporcionar LVIII, podendo os grupos Q^1 e Q^2 de LVIII ser convertidos em outros grupos tal como em g) ou j):



ou 1) se ciclar o hidróxiácido LVI para dar origem à lactona LIX, se desproteger o fenol e se acoplar com IX tal como em k) para proporcionar lactona LIX, que pode ser convertida num hidróxiácido, numa hidróxiâmida, num hidróxinitrilo ou num hidróxiéster, sendo estes derivados feitos reagir com o tiol VI como em k) para proporcionar LVIII; ou se fazer reagir a lactona LIX com VI para proporcionar LVIII; podendo os grupos Q em LVIII ser transformados tal como foi descrito em g), j) e k):



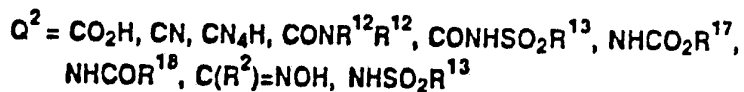
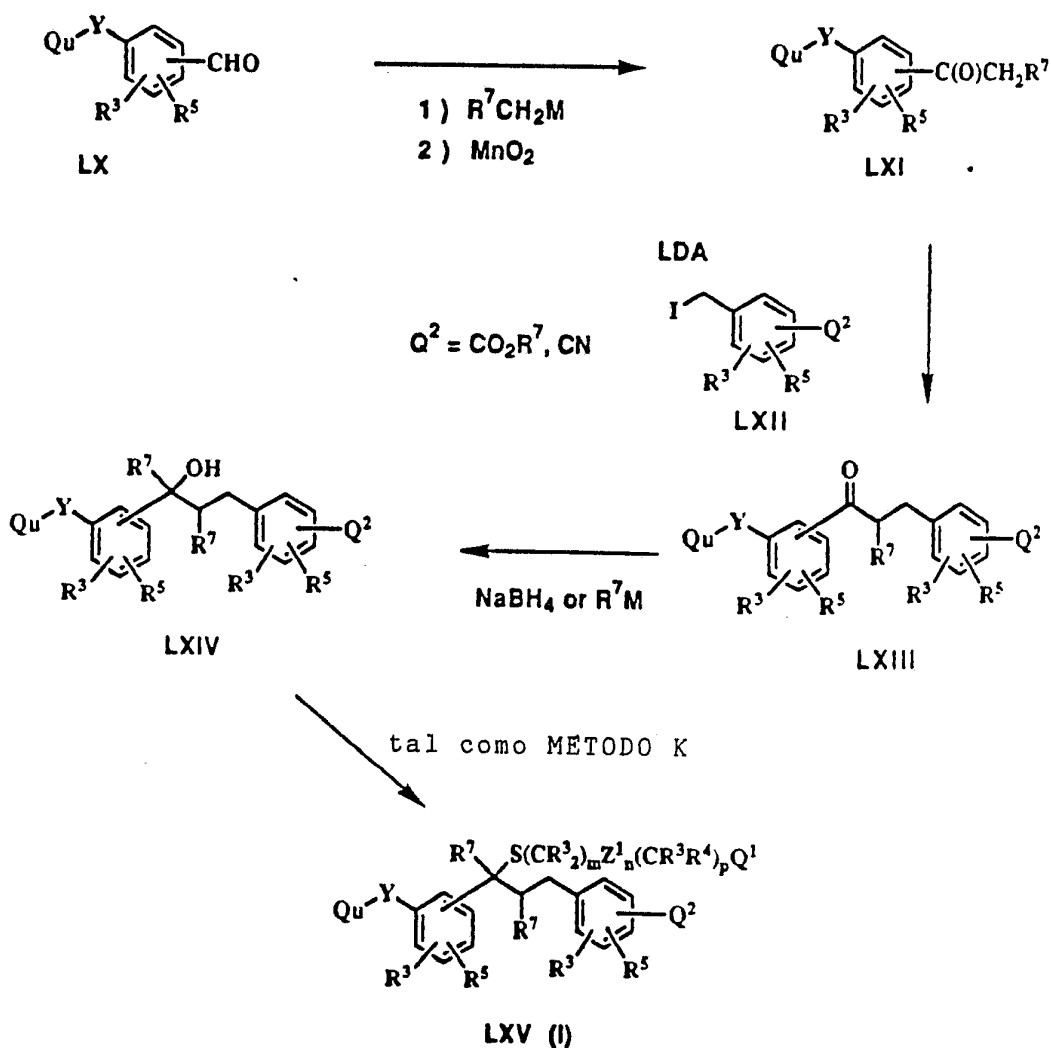
1) transformação de grupo
 2) VI



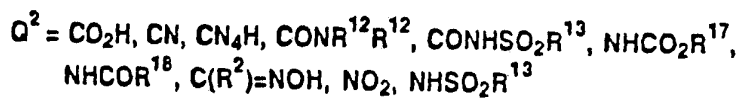
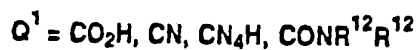
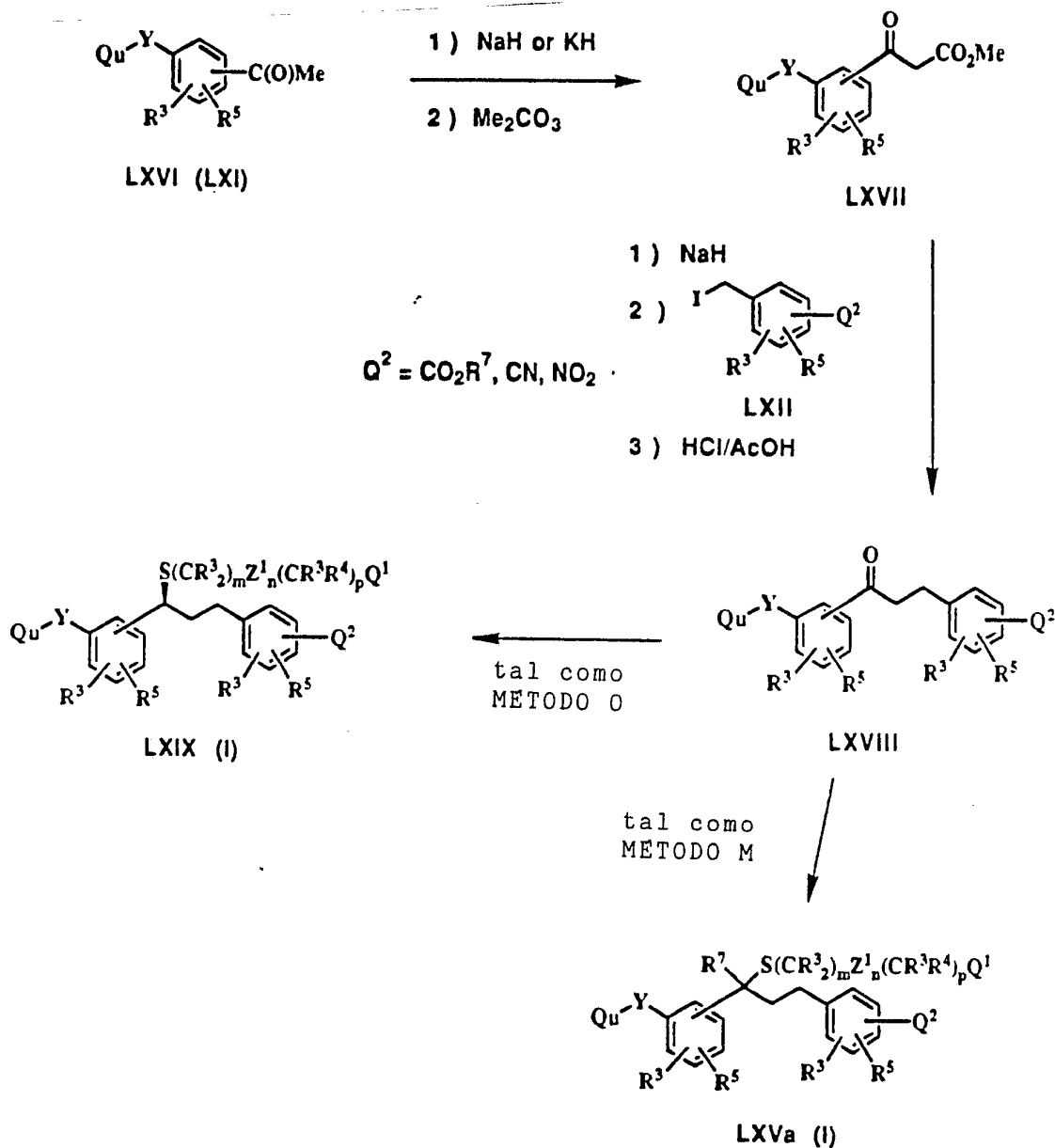
$Q^1 = \text{CO}_2\text{H}, \text{CN}, \text{CN}_4\text{H}, \text{CONR}^{12}\text{R}^{12}$

$Q^2 = \text{CO}_2\text{H}, \text{CN}, \text{CN}_4\text{H}, \text{CONR}^{12}\text{R}^{12}, \text{CONHSO}_2\text{R}^{13}, \text{NHCO}_2\text{R}^{17}, \text{NHCOR}^{18}, \text{C(R}^2\text{)=NOH}, \text{NHSO}_2\text{R}^{13}$

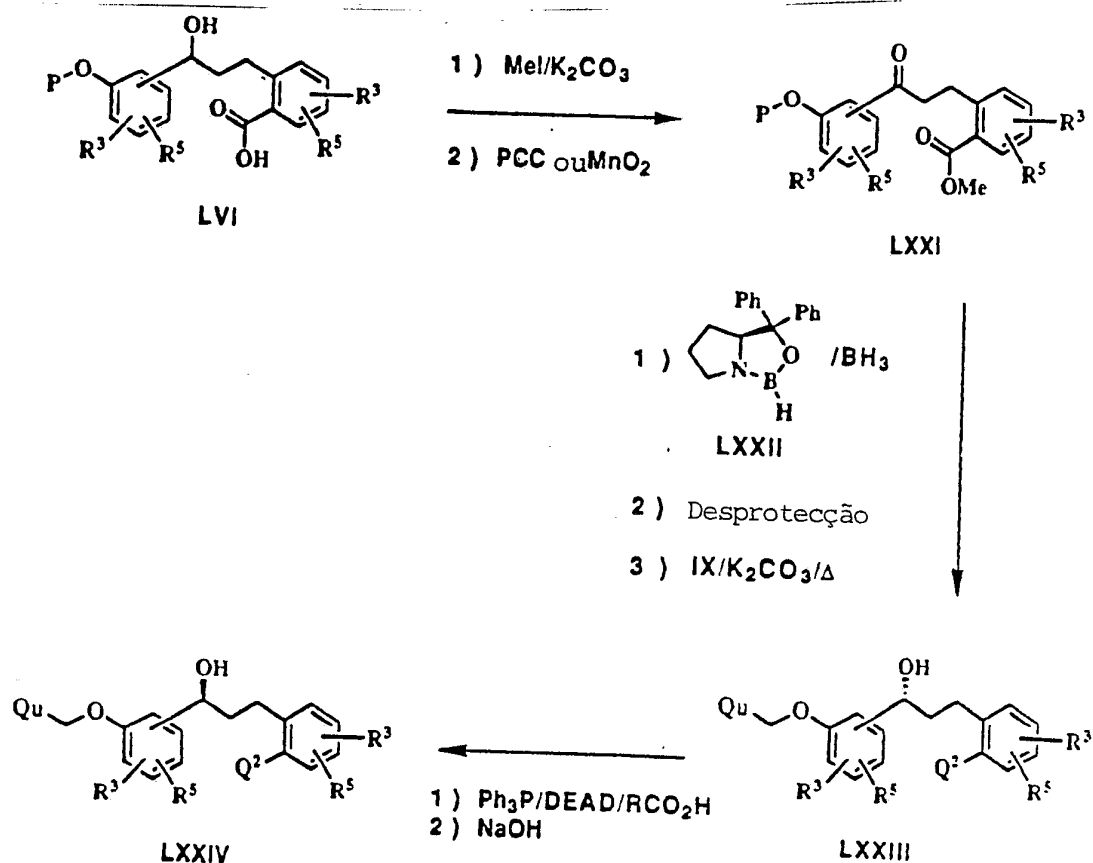
ou m) se fazer reagir o aldeído LX (representado em compostos III, XI, e XXVI) com um reagente organometálico e se oxidar para dar origem a LXI, que é então feito reagir com o iodeto LXII para proporcionar o produto da adição LXIII, seguido de redução ou adição de um reagente organometálico para proporcionar LXIV, o qual é então tratado tal como em k) para dar origem ao tioéter LXV:

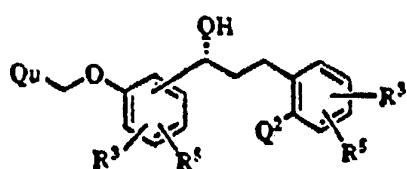


ou n) se converter LXVI no cetoéster LXVII, que é tratado com LXII, seguido de conversão na cetona LXVIII, que é tratada como em m) ou o) para proporcionar LXIX, o seu isômero ou LXVa:

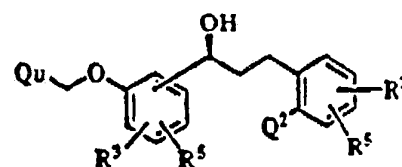


ou o) se esterificar o hidroxilácido LVI, se tratar com um oxidante para proporcionar o cetoéster LXXI, que é então reduzida, utilizando LXXII, seguido de desprotecção do fenol e a reacção com IX como em l) para dar origem a LXXIII, podendo o grupo Q^2 de LXXIII ser transformado num nitrilo, numa amida ou numa cetona como descrito em k) e podendo o centro quiral de LXXIII pode ser invertido para dar origem a LXXIV; se formar o mesilato, se deslocamento pelo tiol VI e se transformar os grupos Q como em K de modo a proporcionar LXXV e LXXVI:



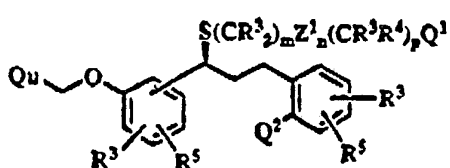


LXXIII

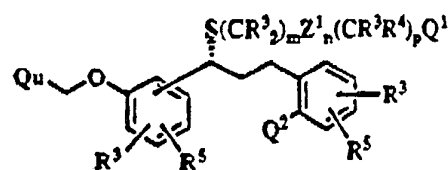


LXXIV

- 1) MsCl/Et₃N
- 2) IX /NaH or Cs₂CO₃
- 3) transformação de grupo



LXXV (I)

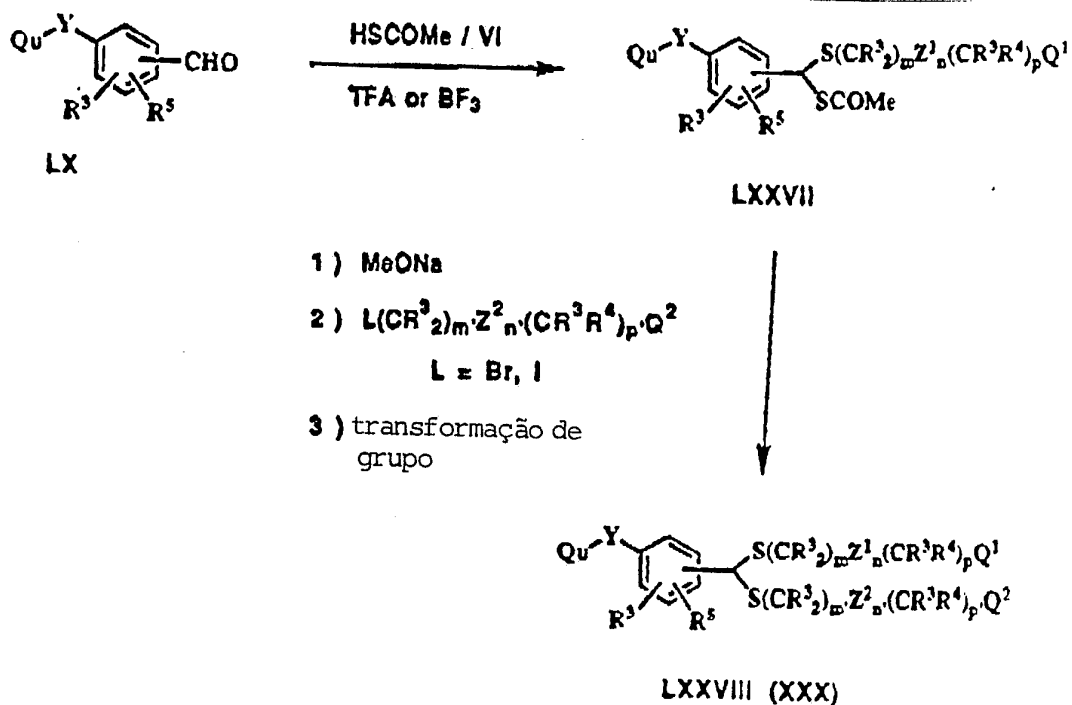


LXXVI (I)

$Q^1 = CO_2H, CN, CN_4H, CONR^{12}R^{12}$

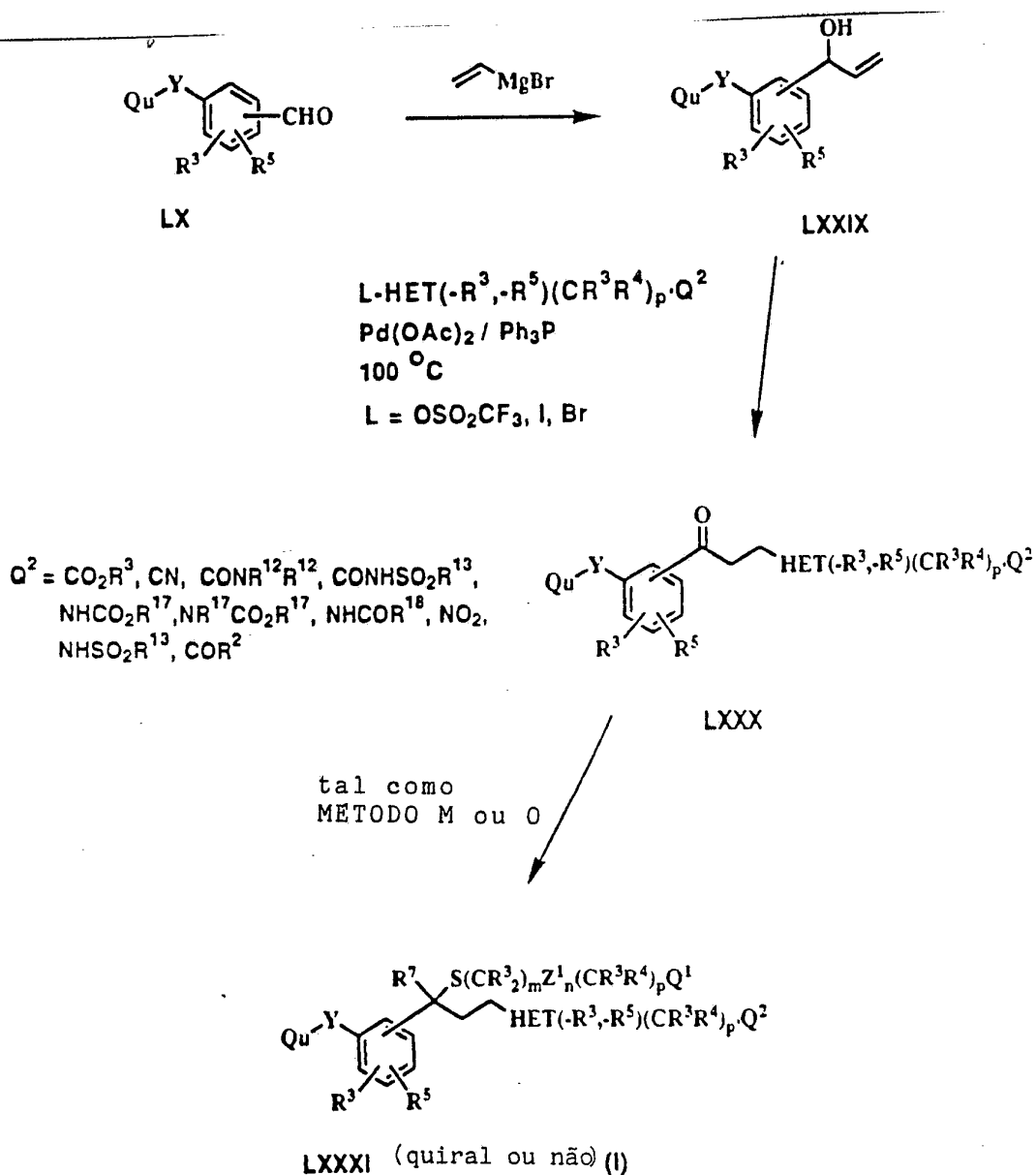
$Q^2 = CO_2H, CN, CN_4H, CONR^{12}R^{12}, CONHSO_2R^{13}, NHCO_2R^{17},$
 $NHCO_2R^{18}, C(R^2)=NOH, NHSO_2R^{13}$

ou p) se adicionar a um benzaldeído LX, ácido tiol-acético e tiol VI, para obter LXXVII que é convertido em LXXVIII, podendo os grupos Q pode ser convertidos como em k) para proporcionar outros derivados:

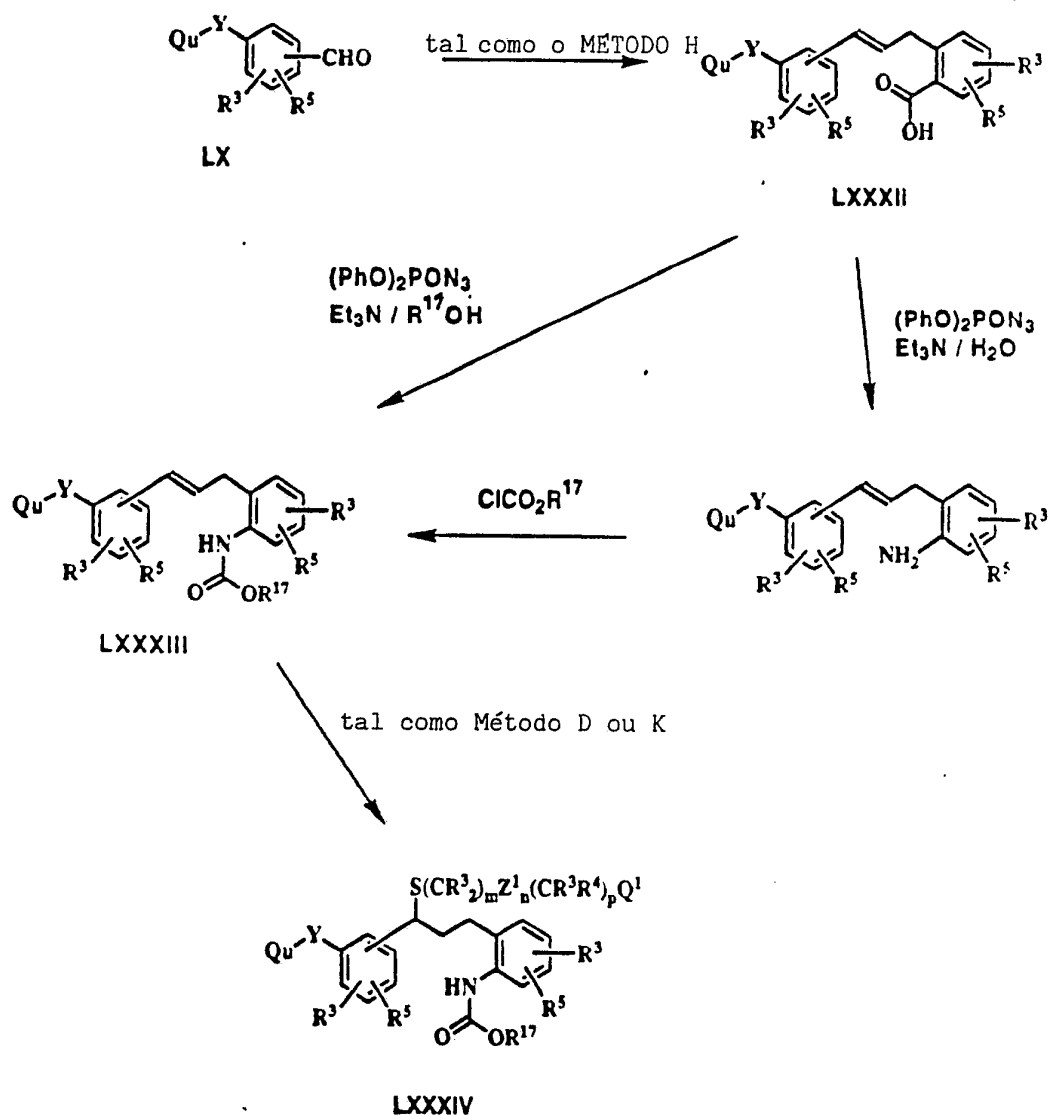


Q^1 e $\text{Q}^2 = \text{CO}_2\text{H}, \text{CN}, \text{CN}_4\text{H}, \text{CONR}^{12}\text{R}^{12}, \text{CONHSO}_2\text{R}^{13}$

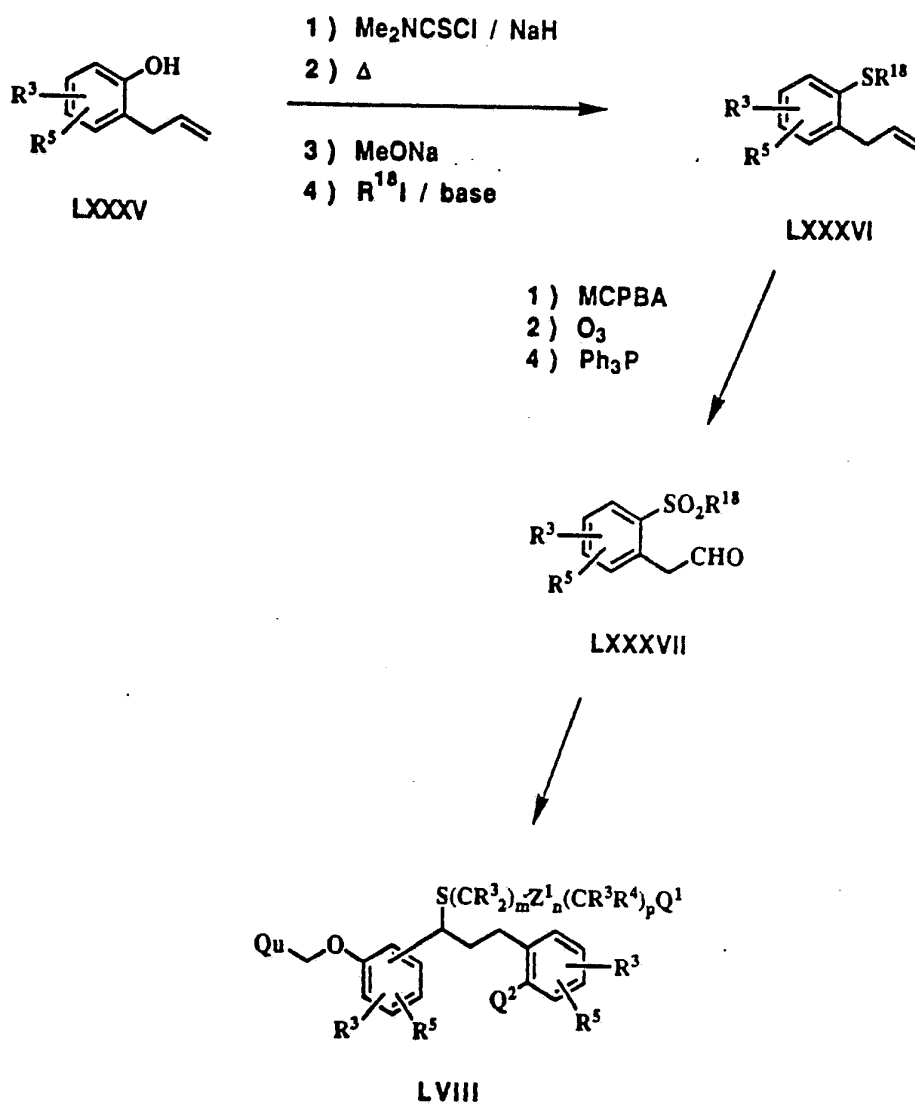
ou q) se converter LX em LXXIX, que é então transformado em LXXX, o qual é tratado como em m) ou o) para proporcionar LXXXI como um composto quiral ou como uma mistura de isômeros:



ou r) se tratar o benzaldeído LX como em h) para proporcionar o estireno LXXXII, que é convertido no carbamato LXXXIII, o qual é finalmente tratado tal como em d) ou k) para proporcionar LXXXIV;

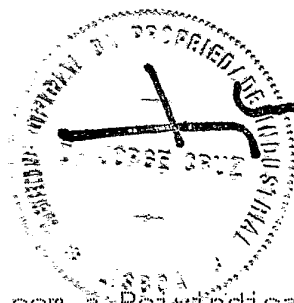


ou s) se converter o alilfenol LXXXV em LXXXVI, o qual é oxidado e submetido a ozonólise para proporcionar LXXXVII, o qual é transformado em LVIII tal como descrito em k):



$\text{Q}^1 = \text{CO}_2\text{H}, \text{CN}, \text{CN}_4\text{H}, \text{CONR}^{12}\text{R}^{12}$

$\text{Q}^2 = \text{SO}_2\text{R}^{18}$



2a. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto que é:

ácido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(4-cloro-2-(dimetilaminocarbonil)fenil)propil)tio)propanoico;

N, N-dimetil-2-(3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-((2-(1H-tetrazol-5-il)etil)tio)propil)benzamida, sal de sódio;

N, N-dimetil-2-(3-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etil)fenil)-3-((2-(1H-tetrazol-5-il)propil)tio)propil)benzamida, sal de sódio;

ácido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(2-(dimetilaminocarbonil)fenil)propil)tio)-2-etilpropanoico, sal de sódio;

ácido 3-((1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etil)fenil)-3-(2-(1H-tetrazol-5-il)fenil)propil)tio)-2-etilpropanoico, sal dissódico;

ácido 3-((1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etil)fenil)-3-(2-((4-metilfenilsulfonilaminocarbonil)fenil)propil)tio)-2-etilpropanoico, sal monossódico;

ácido 3-((1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etil)fenil)-3-(2-(N-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)propil)tio)-2-etilpropanoico, sal dissódico;

ácido 2-(3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-((2-etil-3-(dimetilamino)-3-oxo-propil)tio)propil)benzoico, sal de sódio;

ácido 2-(3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-((3-amino-2-etil-3-oxopropil)tio)propil)benzoico, sal de sódio;



ácido 3-((1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etil)fenil)-3-(2-((etoxi-carbonil)amino)fenil)propil)tio)-2-etilpropanoico, sal de sódio;

ácido 3-(((3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)(((2-(dimetil-aminocarbonil)fenil)metil)tio)metil)tio)propanoico, sal de sódio;

ácido 3-((3-(2-(aminocarbonil)fenil)-1-(3-((7-cloro-2-quinoli-nil)metoxi)fenil)propil)tio)-2-metoxipropanoico, sal de sódio;

ácido 3-((1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etil)fenil)-3-(2-ciano-fe-nil)propil)tio)-2-etilpropanoico, sal de sódio;

ácido 3-((3-(4-cloro-2-(metilaminocarbonil)fenil)-1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)tio)propanoico;

ácido 5-cloro-2-(3-((2-carboxietil)tio)-3-(3-((7-cloro-2-quinoli-nil)metoxi)fenil)propil)benzoico;

ácido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(2-(1-hi-droxiimino)etil)fenil)propil)tio)-2-metilpropanoico, sal de sódio;

ácido (+)-3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(4-clo-ro-2-dimetilaminocarbonil)fenil)propil)tio)propanoico, sal de sódio;

ácido (-)-3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(4-clo-ro-2-(dimetilaminocarbonil)fenil)propil)tio)propanoico, sal de sódio;

ácido 3-((3-(4-cloro-2-((etoxicarbonil)amino)fenil)-1-(3-((7-clo-ro-2-quinolinilmetoxi)fenil)propil)tio)propanoico, sal de sódio;

ácido 3-((3-(2-cloro-6-(dimetilaminocarbonil)fenil)-1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)tio)propanoico;

ácido 3-((3-(4-cloro-2-(dimetilaminocarbonil)fenil)-1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)sulfinil)propanoico, sal de sódio;

ácido 3-((3-(3-cloro-2-(dimetilaminocarbonil)fenil)-1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)tio)propanoico, sal de sódio;

ácido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(2-(1H-tetrazol-5-il)fenil)propil)tio)-2-metilpropanoico, sal dissódico;

ácido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(2-(aminocarbonil)fenil)propil)tio)-2-metilpropanoico, sal de sódio;

ácido (+) 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(2-(dimetilaminocarbonil)fenil)propil)tio)propanoico, sal de sódio;

ácido (-) 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(2-(dimetilaminocarbonil)fenil)propil)tio)propanoico, sal de sódio;

ácido 5-bromo-2-(3-((2-carboxietil)tio)-3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)benzoico, sal dissódico;

ácido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(4-cloro-2-(dimetilaminocarbonil)fenil)propil)tio)butanoico, sal de sódio;

ácido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(5-(dimetilaminocarbonil)-2-furanil)propil)tio)propanoico, sal de sódio;

ácido 3-((3-(2-(acetilamino)-4-clorofenil)-1-(3-(8-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)tio)propanoico;

ácido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(4-cloro-2-
-(((metilsulfonil)amino)carbonil)fenil)propil)tio)propanoico, sal
dissódico;

ácido 5-cloro-2-(3-((2-carboxibutil)tio)-3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)benzoico, sal dissódico;

ácido 5-cloro-2-(3-((2-carboxipropil)tio)-3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)benzoico, sal dissódico;

ácido 5-cloro-2-(3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(2-carboxi-2-metoxietil)tio)propil)benzoico, sal dissódico;

ácido 2-(3-((2-carboxietil)tio)-3-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)propil)-5-fenilbenzoico;

ácido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(2-(dimetilaminocarbonil)-3-piridinil)propil)tio)propanoico, sal de sódio;

ácido 3-((3-(4-cloro-2-(dimetilaminocarbonil)fenil)-1-(3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil)fenil)propil)tio)propanoico;

ácido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)fenil)propil)tio)propanoico, sal dissódico; ou

ácido 3-((1-(3-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil)-3-(2-cianofenil)propil)tio)-2-metilpropanoico, sal de sódio.

3a. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que:



R^1 é H, halogênio, C_1-C_8 alquilo, $-CF_3$, $-SR^2$, $-S(O)R^2$, $-S(O)_2R^2$, $-OR^3$, ou $-CN$;

R^2 é C_1-C_8 alquilo ou $-CF_3$;

R^4 é H, $-OR^3$, $-SR^3$, NR^3R^3 , ou C_1-C_8 alquilo;

CR^3R^4 pode ser o radical de um amino ácido ocorrendo naturalmente;

R^5 é H, halogênio, $-CN$, $-SR^2$, $-OR^3$, C_1-C_8 alquilo, ou $-(C=O)R^3$;

R^{13} é C_1-C_8 alquilo, $-CF_3$, ou fenilo não substituído, benzilo, ou 2-fenetilo;

m e m' são independentemente 0-4;

p e p' são independentemente 0-4;

m + n + p é 1-10 quando X^2 é O ou S;

m' + n' + p' é 1-10 quando X^3 é O ou S;

Q^1 e Q^2 são independentemente $-COOR^3$, tetrazole, $-COOR^6$, $-CONHS(O)_2R^{13}$, $-CONR^{12}R^{12}$, $-NHS(O)_2R^{13}$; ou se Q^1 ou Q^2 é $COOH$ e R^4 é $-OH$, $-SH$, ou $-NHR^3$ então Q^1 ou Q^2 e R^4 e os carbonos através dos quais eles estão ligados podem formar um anel heterocíclico por perda de água;

W é O, S, ou NH;

X^1 é O, S, $-NR^3$, ou $-CR^3R^3$;

X^2 e X^3 são independentemente O, S, ou CR^3R^{16} ;

Y é $-CR^3=CR^3-$, $-C\equiv C-$, $-CR^3R^3-X^1-$, ou $-X^1-CR^3R^3-$;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

4a. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que:

R^1 é H, halogênio, C_1-C_8 alquilo, $-CF_3$, $-SR^2$, $-S(O)R^2$, $-S(O)_2R^2$, $-OR^3$, ou $-CN$;

R^2 é C_1-C_8 alquilo ou $-CF_3$;

R^4 é H, $-OR^3$, $-SR^3$, NR^3R^3 , ou C_1-C_8 alquilo;

CR^3R^4 pode ser o radical de um amino ácido ocorrendo naturalmente;

R^5 é H, halogênio, $-CN$, $-SR^2$, $-OR^3$, C_1-C_8 alquilo, ou $-(C=O)R^3$;

R^{13} é C_1-C_8 alquilo, $-CF_3$, ou fenilo não substituído, benzilo, ou 2-fenetilo;

m e m' são independentemente 0-4;

p e p' são independentemente 0-4;

m + n + p é 1-10 quando X^2 é O ou S;

m' + n' + p' é 1-10 quando X^3 é O ou S;

Q^1 e Q^2 são independentemente $-COOR^3$, tetrazole, ou $-CONR^{12}R^{12}$;

W é O, S, ou NH;

X^1 é O, S, $-NR^3$, ou $-CR^3R^3$;

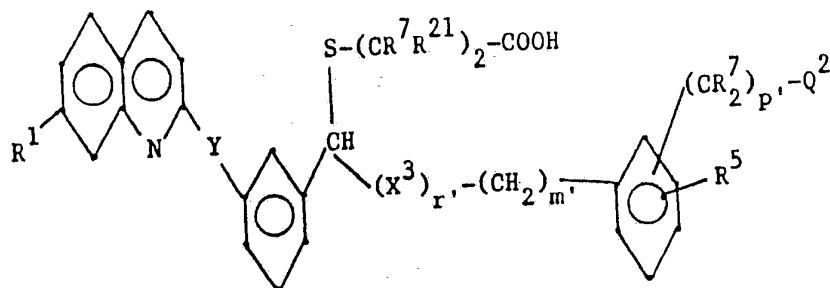
X^2 e X^3 são independentemente O, S, ou CR^3R^{16} ;

Y é $-CH=CH-$;

Z^1 e Z^2 são HET($-R^3-R^5$);

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

5a. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto com a fórmula Ib:



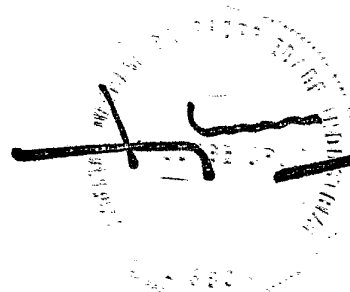
Ib

em que:

R^1 é halogênio,

R^5 é H, halogênio, $-CN$, $-SR^2$, $-S(O)_2R^2$, ou $-OR^2$;

R^7 é H ou C_1-C_4 alquilo;



R^{21} é R^7 ou $-O-C_1-C_4$ alquilo;

r' é 0 ou 1;

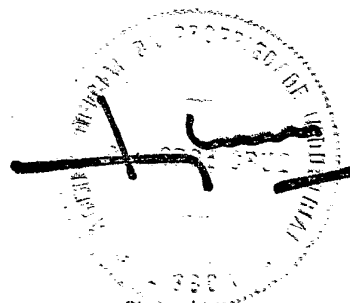
m' é 0-2;

p' é 0 ou 1;

Q^2 é tal como foi definido para a Fórmula I;

X^3 é S ou CH_2 ; e

Y é $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$ ou CH_2O- .



6a. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizada por se incluir na referida composição uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Reivindicação 1 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

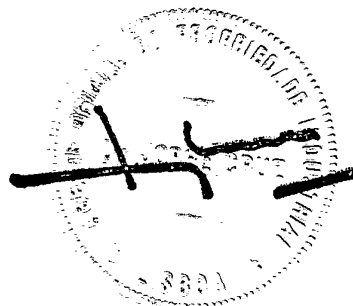
7a. - Processo de acordo com a Reivindicação 6, caracterizado por se incluir adicionalmente na referida composição uma quantidade eficaz de um segundo ingrediente activo seleccionado de entre o grupo consistindo em drogas anti-inflamatórias não esteroides; agentes analgésicos periféricos; inibidores da ciclo-oxigenase; antagonistas de leucotrienos; inibidores da biossíntese dos leucotrienos; antagonistas de receptores H_2 ; agentes anti-histamínicos; antagonistas do tromboxano; inibidores da sintetase do tromboxano; e antagonistas de ACE.

8a. - Processo de acordo com a Reivindicação 7, caracterizado por o segundo ingrediente activo ser uma droga anti-inflamatória não esteroide.

9a. - Processo de acordo com a Reivindicação 8, caracterizado por a relação em peso entre o referido composto da Reivindicação 1 e o referido segundo ingrediente activo variar entre cerca de 1.000:1 e 1:1.000.

10a. - Método para evitar a síntese, a acção, ou a libertação de SRS-A ou de leucotrienos num mamífero, em especial num ser humano, caracterizado por compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto da Reivindicação 1, sendo a gama de dosagem de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg por quilograma de peso corporal por dia.

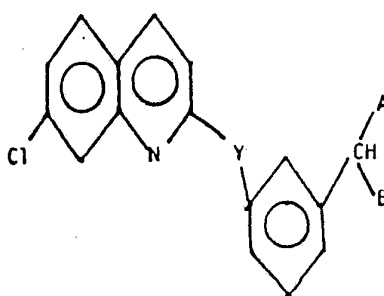
11a. - Método para induzir a citoprotecção num mamífero, caracterizado por compreender a administração a um mamífero



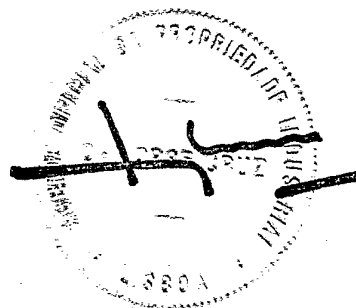
necessitando desse tratamento de uma quantidade citoprotectora de um composto da Reivindicação 1, sendo a gama de dosagem de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg por quilograma de peso corporal por dia.

12a. - Método para tratar doenças inflamatórias do olho num mamífero, em especial num ser humano, caracterizado por compreender a administração a um mamífero, necessitando desse tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Reivindicação 1, sobre a forma de uma preparação oftálmica, contendo 0.001 a 10%, em peso, de composto activo.

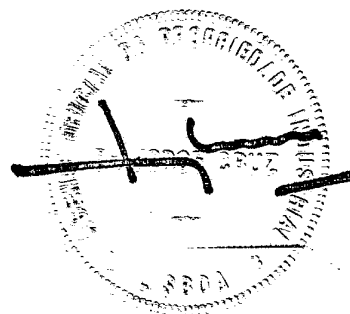
13a. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que os substituintes são como se segue:



Ex	Y	A	B
97	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
98	-CH ₂ -CH ₂ -	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
99	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHCH ₃
100	-CH ₂ O-	-SCH ₂ C(CH ₃) ₂ COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
101	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
102	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₂ CH ₃) ₂
103	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ C(CH ₃) ₂ COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
104	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHCH ₂ CH(CH ₃) ₂
105	-CH ₂ O-	-SCH ₂ C(CH ₂ CH ₃) ₂ COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
106	-CH ₂ O-	-SCH ₂ C(CH ₂ CH ₂)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
107	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₂) ₄
108	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ C(CH ₂ CH ₂)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
109	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
110	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CN ₄ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
111	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₃)CN ₄ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
112	-CH(CH ₂)CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
113	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂



Ex	Y	A	B
114	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂
115	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHCH ₃
116	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COOH
117	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COOH
118	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₃ COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
119	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHCH ₂ CH ₃
120	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂
121	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH((CH ₂) ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHCH ₂ CH ₃
122	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH((CH ₂) ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂
123	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CONH ₂
124	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CONH ₂
125	-CH ₂ O-	-SCH ₂ C(CH ₃) ₂ COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CONH ₂
126	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂
127	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)CN ₄ H
128	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)SO ₂ N(CH ₃) ₂
129	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)CON(CH ₃) ₂
130	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
131	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)N(CH ₃)CO ₂ CH ₃
132	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)NHCO ₂ (4-Cl-Ph)
133	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)CN
134	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)COCF ₃
135	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)COPh
136	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)SO ₂ Ph
137	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)SO ₂ CF ₃
138	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)NHCOC(CH ₃) ₃
139	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)COOH
140	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)CN ₄ H
141	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)SO ₂ N(CH ₃) ₂
142	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)CON(CH ₃) ₂



Ex	Y	A	B
143	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
144	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)N(CH ₃)CO ₂ CH ₃
145	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)NHCO ₂ (4-Cl-Ph)
146	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)CN
147	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)COCF ₃
148	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)COPh
149	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)SO ₂ Ph
150	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)SO ₂ CF ₃
151	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
152	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ (4-CH ₃ -Ph)
153	-CH ₂ O-	-SCH ₂ C(CH ₃) ₂ COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂
154	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂
155	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ CH ₃
156	-CH ₂ O-	-SCH ₂ C(CH ₃) ₂ COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
157	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHCH ₃
158	-CH ₂ O-	-SCH ₂ C(CH ₃) ₂ COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
159	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH((CH ₂) ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
160	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CON(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -(1,2-Phe)COOH
162	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CON(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -(1,2-Phe)CN ₄ H
163	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CON(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -(1,2-Phe)CONH(SO ₂ Ph)
164	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CON(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -(1,2-Phe)COOH
165	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CON(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -(1,2-Phe)CN ₄ H
166	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CON(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -(1,2-Phe)CONH(SO ₂ Ph)
167	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CON(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -(1,2-(4-Cl-Phe))COOH
168	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CON(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))COOH
169	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₃
170	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
171	-CH ₂ -CH ₂ -	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₃
172	-CH ₂ -CH ₂ -	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃

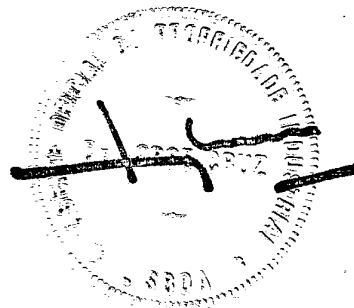


Ex	Y	A	B
202	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ CF ₃
203	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ CH ₃
204	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ Ph
205	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ CF ₃
206	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ CH ₃
207	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ Ph
208	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ CF ₃
209	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHSO ₂ CH ₃
210	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-(3-Cl-Ph))COOH
211	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-(3-Cl-Ph))COOH
212	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(3-Cl-Ph))COOH
213	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-(3-Cl-Ph))COOH
214	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-(3-Cl-Ph))COOH
215	-CH ₂ -CH ₂	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(3-Cl-Ph))COOH
216	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
217	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
218	-CH ₂ O-	-SCH ₂ C(CH ₃)(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
219	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ C(CH ₃)(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
220	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2,-Phe)COOH
221	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ C(CH ₃)(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2,-Phe)COOH
222	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
223	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
224	-CH ₂ O-	-SCH ₂ C(CH ₃)(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
225	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ C(CH ₃)(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
226	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
227	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ C(CH ₃)(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
228	-CH ₂ O	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-SCH ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
229	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(OCH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂
230	-CH ₂ O-	-SCH ₂ C(CH ₃)(OH)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂

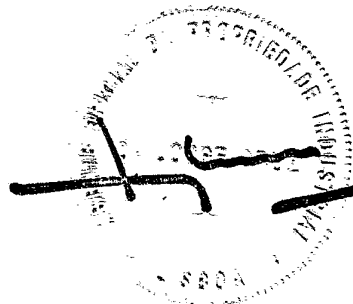
Ex	Y	A	B
231	-CH ₂ CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHSO ₂ CF ₃
232	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COCF ₃
233	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COPh
234	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CO(2-Me-Ph)
235	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CHO
236	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CH ₂ OH
237	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COCF ₃
238	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COPh
239	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CO(2-Me-Ph)
240	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CHO
241	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CH ₂ OH
242	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COCF ₃
243	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COPh
244	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CO(2-Me-Ph)
245	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CHO
246	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CH ₂ OH
247	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COCF ₃
248	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COPh
249	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CO(2-Me-Ph)
250	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CHO
251	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CH ₂ OH
252	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ Ph
253	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SOPh
254	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ CF ₃
255	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ CH ₃
256	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SOCH ₃
257	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NO ₂
258	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ Ph
259	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SOPh

260	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ CF ₃
261	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ CH ₃
262	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SOCH ₃
263	-CH ₂ O	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)S(4-Cl-Ph)
264	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ Ph
265	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SOPh
266	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ CF ₃
267	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ CH ₃
268	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SOCH ₃
269	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)S(4-Cl-Ph)
270	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ Ph
271	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SOPh
272	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ CF ₃
273	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ CH ₃
274	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SOCH ₃
275	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)S(4-Cl-Ph)
276	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH ₂
277	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH ₂
278	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₂)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH ₂
279	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₂)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH ₂
280	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂) ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH ₂
281	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂) ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH ₂
282	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ N(CH ₃) ₂
283	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ N(CH ₂ CF ₃) ₂
284	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH(4-Cl-Ph)
285	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NHCH ₂ (4-Cl-Ph)
286	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ N(CH ₃) ₂
287	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ N(CH ₂ CF ₃) ₂
288	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH(4-Cl-Ph)

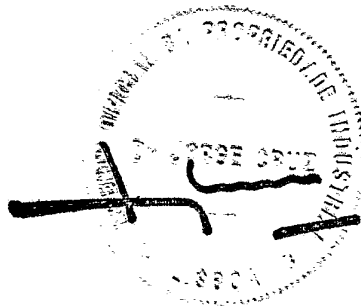
Ex	Y	A	B
289	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NHCH ₂ (4-Cl-Ph)
290	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ N(CH ₃) ₂
291	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ N(CH ₂ CF ₃) ₂
292	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH(4-Cl-Ph)
293	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NHCH ₂ (4-Cl-Ph)
294	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ N(CH ₃) ₂
295	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ N(CH ₂ CF ₃) ₂
296	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NH(4-Cl-Ph)
297	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)SO ₂ NHCH ₂ (4-Cl-Ph)
298	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(COPh)
299	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)COPh
300	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(COC(CH ₃) ₃)
301	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)COC(CH ₃) ₃
302	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(COCH ₂ Ph)
303	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(SO ₂ Ph)
304	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)SO ₂ Ph
305	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(SO ₂ CF ₃)
306	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)SO ₂ CF ₃
307	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(COPh)
308	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)COPh
309	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(COC(CH ₃) ₃)
310	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)COC(CH ₃) ₃
311	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(COCH ₂ Ph)
312	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(SO ₂ Ph)
313	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)SO ₂ Ph
314	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(SO ₂ CF ₃)
315	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)SO ₂ CF ₃
316	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NH(COPh)
317	-CH ₂ -CH ₂	-SCH ₂ CH(CH ₃)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)N(CH ₃)COPh



Ex	Y	A	B
347	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH(CH ₂) ₂)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COOH
348	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH(CH ₂) ₂)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)COOH
349	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH(CH ₂) ₂)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
350	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH(CH ₂) ₂)COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
351	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH(CH ₂) ₂)COOH	(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
352	-CH ₂ -CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH(CH ₂) ₂)COOH	(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
353	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)COOH	(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)COOH
354	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CONH ₂	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CO ₂ H
355	-CH(CH ₂)CH-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂
356	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CONHCH ₃
357	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃)CH ₂ OH
358	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
359	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₂)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
360	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
361	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)S(O) ₂ CH ₃
362	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
363	-CH ₂ CH ₂ -	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
364	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)C(NO ₂)CH ₃
365	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂ (+)
366	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂ (-)
367	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
368	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(6-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
369	-CH ₂ O-	-S(O)(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
370	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(3-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
371	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CONH(CH ₂) ₂ OH
372	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
373	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂
374	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂ (+)
375	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂ (-)



Ex	Y	A	B
376	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ COOH	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Br-Phe))CO ₂ H
377	-CH ₂ O-	-SCH(CH ₃)CH ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
378	-CH ₂ CH ₂ -	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
379	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (2,5-Fur)CON(CH ₃) ₂
380	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CONH ₂
381	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))NHC(=O)CH ₃
382	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHS(=O)CH ₃
383	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
384	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
385	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4,5-diCl-Phe))CO ₂ H
386	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-SCH ₂ (1,2-Phe)CO ₂ H
387	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-SCH ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
388	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(OCH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
389	-CH ₂ CH ₂ -	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
390	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂	-SCH ₂ (1,2-Phe)CO ₂ H
391	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂	-SCH ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
392	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (3,2-Pye)CO ₂ H
393	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONH ₂
394	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CONHC(CH ₃) ₃
395	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Ph-Phe))CO ₂ H
396	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
397	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
398	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CONH ₂
399	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CN ₄ H
400	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (3,2-Pye)CON(CH ₃) ₂
401	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CONHC(CH ₃) ₃
402	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
403	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CN ₄ H
404	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CN
405	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-SCH ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H



<u>Es</u>	<u>Y</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
406	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂	-SCH ₂ (1,2-Phe)CN ₄ H
407	-CH=CH-	-SCH ₂ (1,2-Phe)CO ₂ H	-SCH ₂ (1,2-Phe)CO ₂ H
408	-CH=CH-	-SCH ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H	-SCH ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CO ₂ H
409	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-SCH ₂ (1,2-Phe)CON(CH ₃) ₂
410	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-SCH ₂ (1,2-(4-Cl-Phe))CON(CH ₃) ₂
411	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)NO ₂
412	-CH=CH-	-SCH ₂ CH(OCH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CO ₂ H
413	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,4-(2-(CH ₃ O)-Phe))CO ₂ H
414	-CH=CH-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,4-(2-(CH ₃ O)-Phe))CO ₂ H
415	-CH ₂ CH ₂ -	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CH(CH ₃)CO ₂ H
416	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CH(CH ₃)NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
417	-CH=CH-	-SCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
418	-CH ₂ O-	-SCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)C(CH ₃) ₂ CONHS(O) ₂ CH ₃
419	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1-3-Phe)CH(CH ₃)CN ₄ H
420	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,3-Phe)CH(CH ₃)CON(CH ₃) ₂
421	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CH ₂ S(O) ₂ CF ₃
422	-CH ₂ O-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)C(CH ₃) ₂ NHCOC(CH ₃) ₃
423	-CH=CH-	-S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ (1,2-Phe)CH ₂ S(O)CH ₂ CH ₃

Lisboa, 23 de Maio de 1990

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.^a
1200 LISBOA