

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2002.08.15	(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridade(s): 2001.08.17 SE 0102764	15185 SÖDERTÄLJE	SE
(43) Data de publicação do pedido: 2006.05.31	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2008.06.11	CRAIG JOHNSTONE	GB
160/2008	ROGER JAMES	GB
	DARREN MCKERRECHER	GB
	SCOTT BOYD	GB
	PETER CAULKETT	GB
	(74) Mandatário:	
	PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA	
	RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA	PT

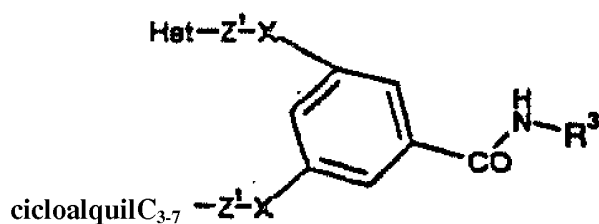
(54) Epígrafe: **COMPOSTOS COM EFEITO SOBRE A GLUCOCINASE**

(57) Resumo:

RESUMO

"COMPOSTOS COM UM EFEITO SOBRE A GLUCOCINASE"

A invenção refere-se a compostos de Fórmula (IIg) ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco, em que R³, X e Z¹ são como descritos na descrição, métodos de preparação dos mesmos e sua utilização para o tratamento ou prevenção de um estado patológico mediado através da glucocinase (GLK), como a diabetes de tipo 2.



Fórmula (IIg)

DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS COM EFEITO SOBRE A GLUCOCINASE"

A presente invenção refere-se à utilização de um grupo de compostos de benzamida na preparação de um medicamento para ser utilizado no tratamento ou prevenção de uma doença ou patologia clínica mediada através da glucocinase (GLK), conduzindo a um menor limiar de glucose para secreção de insulina. Além disso prevê-se que os compostos reduzam a glucose sanguínea através do aumento da captação da glucose hepática. Tais compostos podem ter utilidade no tratamento da diabetes de Tipo 2 e da obesidade. A invenção também se refere a composições farmacêuticas compreendendo o referido composto de benzamida, um subgrupo de novos compostos dos referidos compostos de benzamida e à utilização de um tal composto nas patologias descritas acima.

Nas células β do pâncreas e nas células do parênquima hepático o transportador principal da glucose através da membrana do plasma é o GLUT2. Nas concentrações fisiológicas de glucose a velocidade à qual o GLUT2 transporta a glucose, através da membrana não é limitante para a velocidade de captação global da glucose nestas células. A velocidade de captação de glucose está limitada pela velocidade de fosforilação da glucose a glucose-6-fosfato (G-6-P), a qual é catalisada pela glucocinase (GLK) [1]. A GLK tem uma Km muito elevada (6-10 mM) para a glucose e não é inibida pelas concentrações fisiológicas de G-6-P [1]. A expressão da GLK é limitada a alguns tecidos e tipos de células, muito

particularmente, às células β do pâncreas e células do fígado (hepatócitos) [1]. Nestas células a actividade da GLK é limitante da velocidade para a utilização da glucose e regula, por conseguinte, a dimensão da secreção de insulina induzida pela glucose e a síntese de glicogénio hepático. Estes processos são críticos para a manutenção da homeostasia da glucose em todo o organismo e são ambos disfuncionais na diabetes [2].

Num subtipo de diabetes á maturity-onset diabetes of the young do Tipo 2 (MODY-2), a diabetes é provocada por mutações com perda de função pela GLK [3, 4]. A hiperglicemia em doentes com MODY-2 resulta da utilização anormal da glucose tanto no pâncreas como no fígado [5]. A utilização anormal da glucose no pâncreas de doentes com MODY-2 resulta num aumento do limiar, para a secreção de insulina estimulada pela glucose. De modo contrário, mutações raras activadoras da GLK reduzem este limiar originando o hiperinsulinismo familiar [6, 7]. Além da menor actividade da GLK observada em diabéticos MODY-2, a actividade da glucocinase hepática também está diminuída em diabéticos de tipo 2 [8]. Extremamente importante, a sobreexpressão global ou selectiva no fígado da GLK previne ou inverte o desenvolvimento do fenótipo diabético, tanto nos modelos alimentar como genético da doença [9-12]. Além disso, o tratamento agudo dos diabéticos de tipo 2 com frutose melhora a tolerância à glucose através da estimulação da utilização da glucose hepática [13]. Julga-se que este efeito seja mediado através de um aumento induzido pela frutose na actividade da GLK citosólica nos hepatócitos pelo mecanismo descrito abaixo [13].

A actividade da GLK hepática é inibida através da associação com a proteína reguladora da GLK (GLKRP). O complexo GLK/GLKRP é estabilizado pela ligação de frutose-6-fosfato (F6P)

à GLKRP e desestabilizado por deslocamento deste açúcar-fosfato pelo frutose-1-fosfato (F1P). O F1P é produzido pela fosforilação mediada através da frutocinase da frutose alimentar. Consequentemente, a integridade do complexo GLK/GLKRP e a actividade da GLK hepática é regulada de um modo dependente da alimentação já que o F6P é elevado no estado pós-absorção enquanto o F1P predomina no estado pós-prandial. Em contraste com os hepatócitos, as células β do pâncreas expressam a GLK na ausência de GLKRP. Por conseguinte, a actividade da GLK das células β é regulada, exclusivamente, pela disponibilidade do seu substrato, glucose. Moléculas pequenas podem activar a GLK quer directamente quer através da desestabilização do complexo GLK/GLKRP. Prevê-se que a primeira classe de compostos estimule a utilização de glucose tanto no fígado como no pâncreas enquanto se prevê que a última actue exclusivamente no fígado. No entanto, prevê-se que os compostos com qualquer um dos perfis sejam úteis no tratamento da diabetes de Tipo 2, já que esta doença é caracterizada pela utilização deficiente da glucose em ambos os tecidos.

A GLK e a GLKRP e os canais de K_{ATP} são expressados nos neurónios do hipotálamo, uma região do cérebro que é importante na regulação do balanço de energia e do controlo da ingestão de alimentos [14–18]. Foi demonstrado que estes neurónios expressam neuropeptídeos orépticos e anorépticos [15, 19, 20] e têm sido assumidos como os neurónios sensores da glucose no hipotálamo que são inibidos ou excitados por alterações nas concentrações da glucose ambiente [17, 19, 21, 22]. A capacidade destes neurónios para percepção de alterações nos níveis de glucose está deficiente numa diversidade de modelos da obesidade induzida genética e experimentalmente [23–28]. A infusão

intracerebroventricular (icv) de análogos da glucose que são inibidores competitivos da glucocinase, estimula a ingestão de alimentos em ratos magros [29, 30]. Em contraste, a infusão icv de glucose reprime a ingestão de alimentos [31]. Assim, moléculas pequenas activadoras da GLK podem diminuir a ingestão de alimentos e o aumento de peso, através de efeitos centrais na GLK. Por conseguinte, os activadores de GLK podem ser de utilidade terapêutica no tratamento de distúrbios alimentares, incluindo obesidade, para além da diabetes. Os efeitos hipotalâmicos serão aditivos ou sinérgicos aos efeitos dos mesmos compostos que actuam sobre o fígado e/ou pâncreas para normalizar a homeostasia da glucose, para o tratamento da diabetes de Tipo 2. Assim, o sistema GLK/GLKRP pode ser descrito como um potencial alvo "Diabetesidade" (útil tanto na Diabetes como na Obesidade).

Nos documentos W00058293 e W001/44216 (Roche) são descritos um conjunto de compostos de benzilcarbamoílo como activadores da glucocinase. O mecanismo através do qual estes compostos activam a GLK é avaliado medindo o efeito directo de tais compostos num ensaio, no qual a actividade da GLK é relacionada com a produção de NADH, a qual é, por sua vez, medida opticamente - ver pormenores do ensaio *in vitro* descrito no Exemplo A. Os compostos da presente invenção podem activar a GLK directamente ou podem activar a GLK inibindo a interacção da GLKRP com a GLK. O último mecanismo apresenta uma vantagem importante sobre os activadores directos da GLK pelo facto de eles não provocarem os episódios hipoglicémicos graves previstos após estimulação directa. Muitos compostos da presente invenção podem exhibir uma selectividade favorável relativamente aos activadores de GLK conhecidos.

Os documentos W09622282, W09622293, W09622294, W09622295, W09749707 e W09749708 divulgam um número de intermediários utilizados na preparação de compostos úteis como agentes de vasopressina os quais são estruturalmente semelhantes aos divulgados na presente invenção. Compostos estruturalmente semelhantes também são divulgados nos documentos W09641795 e JP8143565 (efeito antagonista da vasopressina), no documento JP8301760 (prevenção de lesões da pele) e no documento EP619116 (osetopatia).

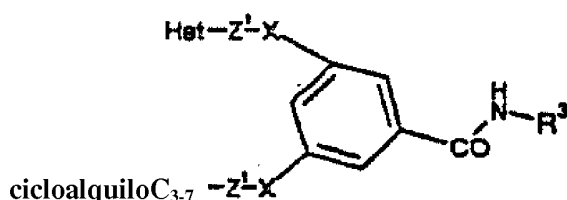
O documento W001/12621 descreve a preparação de isoxazolilpirimidinas e compostos relacionados como inibidores das cinases da cJUN N-terminal, e composições farmacêuticas que contêm estes compostos.

Cushman *et al* [Bioorg Med Chem Lett (1991) 1(4), 211-14] descrevem a síntese de estilbenos e amidas contendo piridina e a sua avaliação como inibidores da proteína tirosina-cinase. Rogers *et al.* [J Med Chem (1981) 24(11) 1284-7] descrevem análogos mesoiônicos de purinonas como inibidores da AMP cíclico-fosfodiesterase.

O documento W000/26202 descreve a preparação de derivados de 2-amino-tiazole como agentes antitumorais. O documento GB 2331748 descreve a preparação de derivados de tiazole insecticidas. O documento W096/36619 descreve a preparação de derivados de aminotiazole como agentes de melhoramento dos movimentos do aparelho digestivo. Os documentos US 5466715 e US 5258407 descrevem a preparação de fenóis 3,4-dissubstituídos imunoestimuladores. O documento JP 58069812 descreve fármacos hipoglicémicos contendo derivados de benzamida. O documento US 3950351 descreve 2-benzamido-5-nitrotiazoles e Cavier *et al.*

[Eur J Med Chem - Chim Ther (1978) 13(6), 539-43] discutem o interesse biológico destes compostos. O documento WO03/000267 Ther (1978) 13(6); 539-43] discutem o interesse biológico destes compostos. O documento WO03/000267 descreve derivados de aminonicotinato e a sua utilização como moduladores da glucocinase.

A requerente apresenta como uma característica da invenção um composto de Fórmula (IIg) ou um seu sal, solvato ou éster hidrolisável *in vivo*



Fórmula (IIg)

em que:

Het é um heterociclilo monocíclico,
os grupos Het e cicloalquiloC₃₋₇ estão independente e
opcionalmente substituídos com até 3 grupos seleccionados
de R⁴;

cada X é um grupo de ligação independentemente seleccionado
de:

-O-Z-, -O-Z-O-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-, -S-Z-, -SO-Z-,
-SO₂-Z-, -N(R⁶)-Z-, -N(R⁶)SO₂-Z-, -SO₂N(R⁶)-Z-, -CH=CH-Z-,
-C≡C-Z-, -N(R⁶)CO-Z-, -CON(R⁶)-Z-, -C(O)N(R⁶)S(O)₂-Z-,
-S(O)₂N(R⁶)C(O)-Z-, -C(O)-Z-, -Z-, -C(O)-Z-O-Z-,

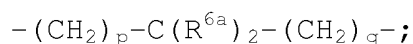
$-N(R^6)-C(O)-Z-O-Z-$, $-O-Z-N(R^6)-Z-$, $-O-C(O)-Z-O-Z-$; $(R^6)-C(O)-Z-O-Z-$, $-O-Z-N(R^6)-Z-$, $-O-C(O)-Z-O-Z-$ ou uma ligação directa;

cada Z é independentemente uma ligação directa, alcenileno C_{2-6} ou um grupo da fórmula $-(CH_2)_p-C(R^{6a})_2-(CH_2)_q-$;

cada R^4 é independentemente seleccionado de halo, $-CH_{3-a}F_a$, CN, NH_2 , alquilo C_{1-4} , $-O$ alquilo C_{1-6} , $-COOH$, $-C(O)$ Oalquilo C_{1-6} , OH ou fenilo opcionalmente substituído com alquilo C_{1-6} ou $-C(O)$ Oalquilo C_{1-6} ,

ou R^5-X^1- , em que X^1 é, independentemente, como definido em X acima e R^5 é seleccionado de hidrogénio, alquilo C_{1-6} , $-CH_{3-a}F_a$, fenilo, naftilo, heterociclilo ou cicloalquilo C_{3-7} ; e R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de: halo, alquilo C_{1-6} , $-O$ alquilo C_{1-6} , $-CH_{3-a}F_a$, CN, OH, NH_2 , COOH ou $-C(O)$ Oalquilo C_{1-6} ,

cada Z^1 é independentemente uma ligação directa, alcenileno C_{2-6} ou um grupo da fórmula



R^3 é heterociclilo, em que o átomo na posição dois do anel de heterociclilo em relação ao grupo amida, ao qual R^3 está ligado, R^3 está ligado, é um heteroátomo e quando o átomo na posição dois do anel de heterociclilo em relação ao grupo amida é azoto, este é um azoto hibridizado sp^2 , e R^3 está opcionalmente substituído com 1 ou mais grupos R^7 ;

R^6 é independentemente seleccionado de hidrogénio, alquiloC₁₋₆ ou - alquilC₂₋₄-O-alquiloC₁₋₄;

R^{6a} é independentemente seleccionado de hidrogénio, halo, alquiloC₁₋₆ ou -alquilC₂₋₄-O-alquiloC₁₋₄; cada R^7 é independentemente seleccionado de:

alquiloC₁₋₆, alceniloC₂₋₆, alciniloC₂₋₆, (CH₂)₀₋₃arilo, (CH₂)₀₋₃heterociclilo, (CH₂)₀₋₃cicloalquiloC₃₋₇, OH, alquilC₁₋₆-OH, halo, alquilC₁₋₆-halo, OalquiloC₁₋₆, (CH₂)₀₋₃S(O)₀₋₂ R^8 , SH, SO₃H, tioxo, NH₂, CN, (CH₂)₀₋₃NHSO₂ R^8 , (CH₂)₀₋₃COOH, (CH₂)₀₋₃-O-(CH₂)₀₋₃ R^8 , (CH₂)₀₋₃C(O)(CH₂)₀₋₃ R^8 , (CH₂)₀₋₃C(O)OR⁸, (CH₂)₀₋₃C(O)NH₂, (CH₂)₀₋₃C(O)NH(CH₂)₀₋₃ R^8 , (CH₂)₀₋₃NH(CH₂)₀₋₃ R^8 , (CH₂)₀₋₃NHC(O)(CH₂)₀₋₃ R^8 ; (CH₂)₀₋₃C(O)NHSO₂- R^8 e (CH₂)₀₋₃SO₂NHC(O)- R^8 em que uma cadeia alquilo, anel cicloalquilo ou anel de heterociclilo em R^7 está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de: alquiloC₁₋₄, OH, halo, CN, NH₂, N-alquilC₁₋₄-amino, N,N-di-alquilC₁₋₄-amino e OalquiloC₁₋₄;

R^8 é seleccionado de hidrogénio, alquiloC₁₋₆, arilo, heterociclilo, cicloalquiloC₃₋₇, OH, alquilC₁₋₆-OH, COOH, C(O)OalquiloC₁₋₆, N(R^6)alquiloC₁₋₆, OalquiloC₁₋₆, alquilC₀₋₆OC(O)alquiloC₁₋₆, C(OH)(alquilC₁₋₆)alquiloC₁₋₆; em que uma cadeia alquilo ou anel arilo, heterociclilo ou cicloalquilo em R^8 está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de: alquiloC₁₋₄, OH, halo, CN, NH₂, -NH-alquiloC₁₋₄, -N-di-(alquilC₁₋₄) e OalquiloC₁₋₄;

cada a é independentemente 1, 2 ou 3;

p é um número inteiro entre 0 e 3;

q é um número inteiro entre 0 e 3;

e $p+q < 4$;

na condição de:

(i) quando R^3 for 2-piridilo e X for outro que não -Z-,
-C(O)-Z-O-Z-, -N((R^6))-C(O)-Z-O-Z- ou -O-Z-N(R^6)-Z-,
então R^3 não pode estar monossubstituído na posição 5
com um grupo R^7 seleccionado de COOH ou
C(O)OalquiloC₁₋₆;

(ii) uma cadeia alquilo não ramificada, não
substituída não poder exceder alquiloC₆ em comprimento;

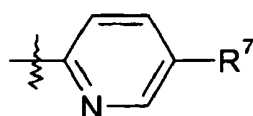
(iii) apenas um grupo X pode ser -NHC(O)-;

(iv) quando X for independentemente seleccionado de
-C(O)NH-, -NHC(O)-, -O-, -S(O₂)NH- ou uma ligação
directa em que um grupo X é -NHC(O)-, Het for
seleccionado de 4,5-di-hidro-5-oxo-pirazolilo, tienilo
e piridilo e Het estiver opcionalmente substituído com
 R^4 , então R^3 não pode ser tiazole não substituído, 4,5-
di-hidro-5-oxo-pirazolilo substituído com
triclorofenilo, 4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofeno
substituído com etoxicarbonilo ou piridilo,
opcionalmente, independentemente mono ou

dissubstituído com metilo, etoxilo ou propilcarbonilamino; e

(v) quando R^3 for 2-piridilo, X for Z ou $-C(O)-Z-O-$, e Z seja uma ligação directa, $-(CH_2)_{1-4}-$, $-CH=CH-$ ou $-C(O)O-Z-$, então R^3 não pode estar monosubstituído na porção 5 com um grupo R^7 seleccionado de $COOH$ ou $C(O)C$ alquilo C_{1-6} .

Para evitar dúvidas, a numeração na condição anterior é relativa à ligação amida unida ao anel de piridina, assim R^3 na condição refere-se a um grupo com a estrutura seguinte:

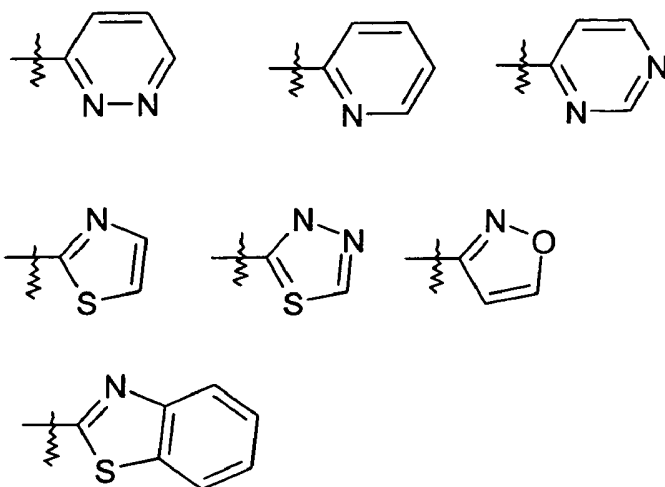


em que



representa o ponto de ligação ao grupo amida na Fórmula (IIg).

Para evitar dúvidas, os exemplos de R^3 em que R^3 é heterociclilo e o átomo na posição dois do anel de heterociclilo R^3 , em relação ao grupo amida ao qual R^3 está ligado, é um azoto hibridizado sp^2 incluem:



em que



representa o ponto de ligação ao grupo amida.

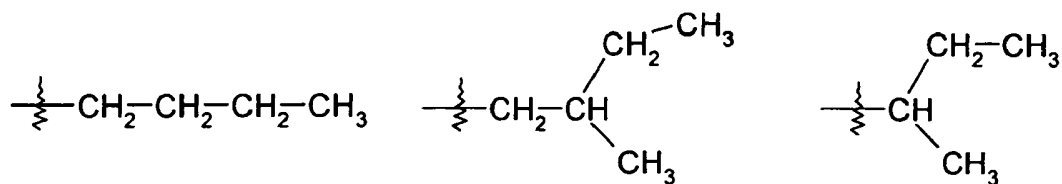
Os compostos de Fórmula (IIg) podem formar sais, os quais estão dentro do âmbito da invenção. São preferidos os sais farmaceuticamente aceitáveis, embora outros sais possam ser úteis, por exemplo, no isolamento ou purificação de compostos.

O termo "**arilo**" refere-se a fenilo, naftilo ou um anel carbocíclico bicíclico parcialmente saturado, contendo entre 8 e 12 átomos de carbono, de um modo preferido, entre 8 e 10 átomos de carbono. Exemplos de anéis carbocíclicos bicíclicos parcialmente saturados incluem: 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, indanilo, indenilo, 1,2,4a,5,8,8a-hexa-hidronaftilo ou 1,3a-di-hidropentaleno.

O termo "**halo**" inclui cloro, bromo, fluoro e iodo; de um modo preferido cloro, bromo e fluoro; de um modo muito preferido fluoro.

A expressão " $-\text{CH}_3\text{-}_a\text{F}_a$ ", em que a é um número inteiro entre 1 e 3 refere-se a um grupo metilo no qual 1, 2 ou todos os 3 hidrogénios estão substituídos por um átomo de flúor. Os exemplos incluem: trifluorometilo, difluorometilo e fluorometilo. Uma notação análoga é utilizada em relação ao grupo $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3\text{-}_a\text{F}_a$, os exemplos incluem: 2,2-difluoroetilo e 3,3,3-trifluoropropilo.

Nesta descrição o termo "**alquilo**" inclui grupos alquilo de cadeia linear e ramificada. Por exemplo, "alquilo C_{1-4} " inclui propilo, isopropilo e t-butilo. Para evitar dúvidas, uma cadeia alquilo pode estar ligada ao resto da molécula no final da cadeia alquilo ou no meio de uma cadeia alquilo, i. e. a definição de "alquilo" inclui as estruturas seguintes:



em que



representa o ponto de ligação ao resto da molécula.

Um **"heterociclilo"** é um anel monocíclico ou bicíclico fundido, saturado, parcialmente saturado ou insaturado contendo 3-12 átomos dos quais, pelo menos, um átomo é escolhido de azoto, enxofre ou oxigénio, em que um grupo $-CH_2-$ pode estar opcionalmente substituído por um $-C(O)-$ ou os átomos de enxofre num anel heterocíclico podem estar oxidados a $S(O)$ ou $S(O)_2$. Um "anel heterociclilo" pode, a menos que especificado de outro modo, estar ligado através de carbono ou azoto, a menos que a ligação através de azoto origine um azoto quaternário carregado.

De um modo preferido um "heterociclilo" é um anel monocíclico ou bicíclico fundido, saturado, parcialmente saturado ou insaturado em que cada anel contém 5 ou 6 átomos dos quais 1 até 3 átomos são azoto, enxofre ou oxigénio, o qual pode, a menos que especificado de outro modo, estar ligado através de carbono ou azoto, em que um grupo $-CH_2-$ pode estar opcionalmente substituído por um $-C(O)-$ ou os átomos de enxofre num anel heterocíclico podem estar oxidados a grupos $S(O)$ ou $S(O)_2$.

Exemplos e valores adequados do termo "heterociclilo" são tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-benzoxazolinonilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinilo), 2-oxazolidinonilo, 5,6-di-hidrouracililo, 1,3-benzodioxolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-azabicciclo[2.2.1]heptilo, 4-tiazolidonilo, morfolino, 2-oxotetra-hidrofuranilo, tetra-hidrofuranilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, benzotienilo, isoxazolilo, tetra-hidropiranilo, piperidilo, 1-oxo-1,3-di-hidroisoindolilo, piperazinilo, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, tetra-hidropiranilo, 1,3-dioxolanilo, homopiperazinilo, tienilo,

isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, piranilo, indolilo, pirimidilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, 4-piridonilo, quinolilo e 1-isoquinolonilo.

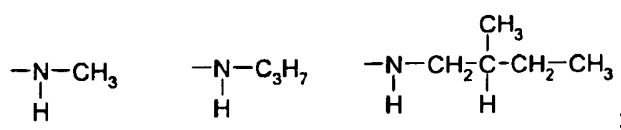
De um modo preferido o termo "heterociclilo" refere-se a anéis heterocíclicos monocíclicos com 5 ou 6 membros, tais como isoxazolilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, morfolino, tetra-hidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, tiomorfolino, tetra-hidropiranilo, tienilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, indolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo e piridilo.

Os exemplos preferidos de sistemas de anéis bicíclicos 5/6 e 6/6 incluem benzofuranilo, benzimidazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, piridoimidazolilo, pirimidoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, cinolinilo e naftiridinilo.

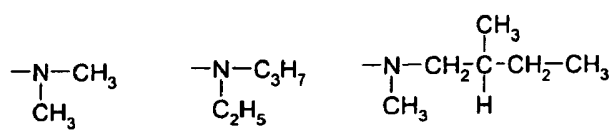
O termo "**cicloalquilo**" refere-se a um anel carbocíclico saturado contendo entre 3 até 12 átomos de carbono, de um modo preferido entre 3 e 7 átomos de carbono. Exemplos de cicloalquiloC₃₋₇ incluem ciclo-heptilo, ciclo-hexilo, ciclopentilo, ciclobutilo ou ciclopropilo. De um modo preferido ciclopropilo, ciclopentilo ou ciclohexilo.

Exemplos de **alquiloC₁₋₆** incluem metilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, terc-butilo e 2-etil-butilo; exemplos de **alquilC₁₋₆-OH** incluem hidroximetileno e hidroxietileno; exemplos de **alquilC₁₋₆-halo** incluem clorometileno, fluorometileno,

cloroetileno e fluoroetileno; exemplos de **alceniloC₂₋₆** incluem: etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo ou 2-metil-2-butenilo; exemplos de **alciniloC₂₋₆** incluem: etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo ou 2-metil-2-butinilo, exemplos de **-OalquiloC₁₋₄** incluem metoxilo, etoxilo, propoxilo e *terc*-butoxilo; exemplos de **-C(O)OalquiloC₁₋₆** incluem metoxycarbonilo, etoxycarbonilo e *terc*-butiloxycarbonilo; exemplos de **-NH-alquiloC₁₋₄** incluem:



e exemplos de **-N-di-(alquiloC₁₋₄)**:



Para evitar dúvidas, na definição do grupo de ligação 'X', o lado direito do grupo está ligado ao anel de fenilo e o lado esquerdo está ligado ao 'Y'. A mesma orientação aplica-se ao grupo de ligação 'X¹', assim o lado direito de 'X¹' está ligado ao Y e o lado esquerdo está ligado ao 'R⁵'.

É para ser entendido que, uma vez que determinados compostos de Fórmula (fig) definida acima podem existir em formas opticamente activas ou racémicas devido a um ou mais átomos de carbono assimétricos, a invenção inclui na sua definição qualquer forma opticamente active ou racémica que possua a propriedade de estimular directamente a GLK ou inibir a interacção GLK/GLKRP. A síntese de formas opticamente activas

pode ser realizada por técnicas correntes de química orgânica bem conhecidas na matéria, por exemplo, por síntese a partir de materiais de partida opticamente activos ou por resolução de uma forma racémica. Entenda-se também que determinados compostos podem existir em formas tautoméricas e que a invenção também se relaciona com qualquer uma e com todas as formas tautoméricas dos compostos da invenção que activem a GLK.

Os compostos preferidos de Fórmula (IIg) acima, são aqueles em que se aplica qualquer um ou mais dos seguintes:

(1) em que cada X é independentemente seleccionado de:

-Z-, -CH=CH-Z-, -O-Z-, -C(O)-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-,
 -C(O)-Z-O-Z-, -O-C(O)-Z-O-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO₂-Z-,
 -N(R⁶)-Z-, -N(R⁶)CO-Z-, -CON(R⁶)-Z-, -N(R⁶)-C(O)-Z-O-Z-,
 -SO₂N(R⁶)-Z-, -N(R⁶)SO₂-Z- ou -O-Z-N(R⁶)-Z-;
 de um modo preferido cada X é seleccionado de:

-Z-, -CH=CH-Z-, -O-Z-, -C(O)-Z-, -C(O)O-Z-,
 -C(O)-Z-O-Z-, -O-C(O)-Z-O-Z-, -N(R⁶)-Z-, -N(R⁶)CO-
 Z-, -N(R⁶)-C(O)-Z-O-Z- ou -O-Z-N(R⁶)-Z-;

de um modo mais preferido cada X é seleccionado de:

-Z-, -CH=CH-Z-, -O-Z-, -C(O)-Z-, -C(O)O-Z-, -C(O)-Z-O-
 Z-, -N(R⁶)-Z- ou -N(R⁶)CO-Z-;

De um modo muito preferido cada X é seleccionado de:

- CH=CH-Z-, -O-Z- ou -C(O)-Z-.

cada Z é independentemente seleccionado de:

uma ligação directa, $-(CH_2)_{1-2}$ ou um grupo da fórmula $-(CH_2)_p-C(R^{6a})_2-(CH_2)_q-$, em que R^{6a} é independentemente seleccionado de hidrogénio e alquiloC₁₋₄;

de um modo preferido uma ligação directa, $-(CH_2)_{1-2}-$ ou um grupo da fórmula $-(CH_2)_p-C(R^{6a})_2-(CH_2)_q-$, em que R^{6a} é independentemente seleccionado de hidrogénio e alquiloC₁₋₄ e p e q são independentemente 0 ou 1;

De um modo mais preferido uma ligação directa, $-CH_2-$ ou $-C(CH_3)_2-$.

cada **Z**¹ é independentemente seleccionado de:

uma ligação directa, $-(CH_2)_{1-2}$, ou um grupo da fórmula $-(CH_2)_p-C(R^{6a})_2-(CH_2)_q-$, em que R^{6a} é independentemente seleccionado de hidrogénio e alquiloC₁₋₄; de um modo preferido uma ligação directa, $-(CH_2)_{1-2}-$ ou um grupo da fórmula $-(CH_2)_p-C(R^{6a})_2-(CH_2)_q-$, em que R^{6a} é independentemente seleccionado de hidrogénio e alquiloC₁₋₂ e p e q são independentemente 0 ou 1; de um modo mais preferido uma ligação directa, $-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$ ou $-(CH_2)_2-$; de um modo muito preferido uma ligação directa, $-CH_2-$ ou $-(CH_2)_2-$

Em que cada um dos Y acima é independentemente opcionalmente substituído com R^4 .

(2) cada R^4 é independentemente seleccionado de halo, $CH_{3-a}F_a$ (idealmente CF_3), $OCH_{3-a}F_a$ (idealmente OCF_3), CN, alquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} , $COOH$, $C(O)OalquiloC_{1-6}$, $(CH_2)_{0-3}COOH$, $O(CH_2)_{0-3}COOH$, CO-fenilo, $CONH_2$, CONH-fenilo, SO_2NH_2 , $SO_2alquiloC_{1-6}$, OH ou fenilo opcionalmente substituído com um ou mais grupo R^5 em que R^5 é seleccionado de hidrogénio, alquilo C_{1-6} ou $C(O)OalquiloC_{1-6}$;

De um modo preferido cada R^4 é seleccionado de halo, CN, alquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} ou $COOH$.

(3) cada R^5 é seleccionado de:

alquilo C_{1-6} , fenilo, heterociclilo ou cicloalquilo C_{3-7} ;

De um modo preferido cada R^5 é seleccionado de:

alquilo C_{1-6} , tetra-hidrofuranilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tienilo, 1,3-benzodioxole, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo;

De um modo muito preferido cada R^5 é seleccionado de:

CH_3 , C_2H_5 , prop-2-ilo, tetra-hidrofuranilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tienilo, 1,3-benzodioxolilo ou ciclopentilo;

(4) cada X^1 é independentemente seleccionado de:

uma ligação directa, $-Z-$, $-O-C(O)-Z-$, $-C(O)-O-Z-$,
 $-C(O)-Z-$, $-N(R^6)-C(O)-Z-$, $-C(O)-N(R^6)-Z-$, $-S(O_2)-Z-$,
 $-N(R^6)SO_2-Z$ ou $-SO_2N(R^6)-Z-$;

De um modo preferido cada X^1 é independentemente seleccionado de:

uma ligação directa, $-Z-$, $-O-C(O)-Z-$, $-C(O)-Z-$,
 $N(R^6)-C(O)-Z-$ ou $-S(O_2)-Z-$;

De um modo muito preferido cada X^1 é independentemente seleccionado de:

uma ligação directa, $-CH_2-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-$, $-N(CH_3)-$
 $C(O)-CH_2-$ ou $-S(O)_2-$;

(5) os substituintes opcionais em R^5 são independentemente seleccionados de:

OH, CN, NH_2 , alquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} ou halo;

De um modo preferido os substituintes opcionais em R^5 são independentemente seleccionados de:

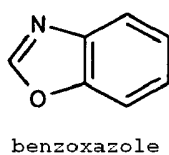
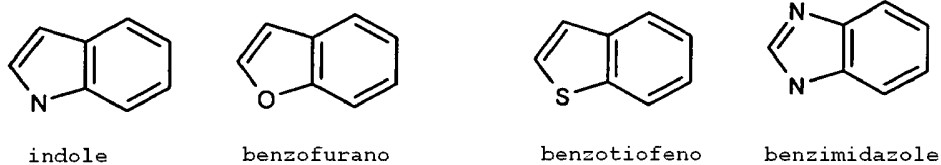
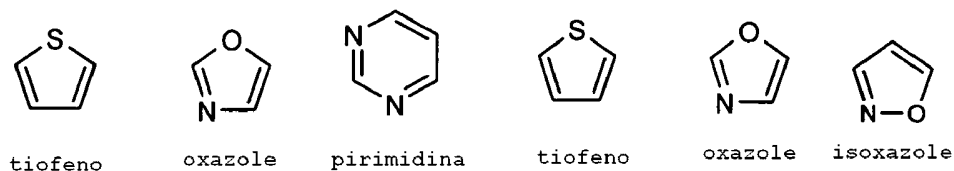
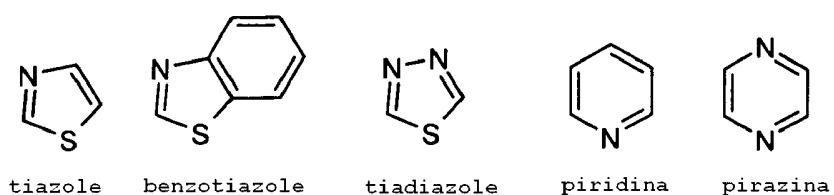
OH, alquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} ou halo;

De um modo muito preferido os substituintes opcionais em R^5 são independentemente seleccionados de:

OH, CH_3 , t-butilo, OCH_3 , cloro ou fluoro;

(6) R^3 é um heterociclilo (de um modo preferido um grupo heterocicliloContendo azoto), opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^7 ;

De um modo preferido R^3 é um heterociclilo seleccionado dos seguintes:



De um modo mais preferido R^3 é seleccionado de:

tiazole, tiadiazole, piridina, pirazina, piridazina, pirazole, pirimidina, isoxazole, furano, benzotiazole, benzimidazole e benzoxazole.

De um modo mais preferido R^3 é seleccionado de:

tiazole, benzotiazole, tiadiazole, piridina, pirazina, piridazina, pirazole, imidazole, pirimidina, oxazole e indole.

De um modo muito preferido R^3 é seleccionado de:

piridina, tiazole ou tiadiazole.

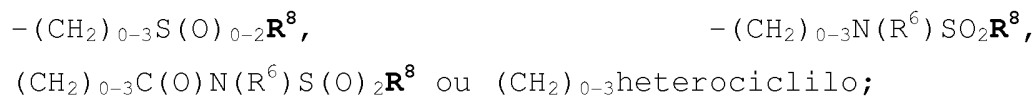
Noutra forma de realização da invenção, R^3 é seleccionado de:

benzotiazole, tiazole, tiadiazole, piridina, pirazina, piridazina, pirazole, pirimidina, isoxazole e furano.

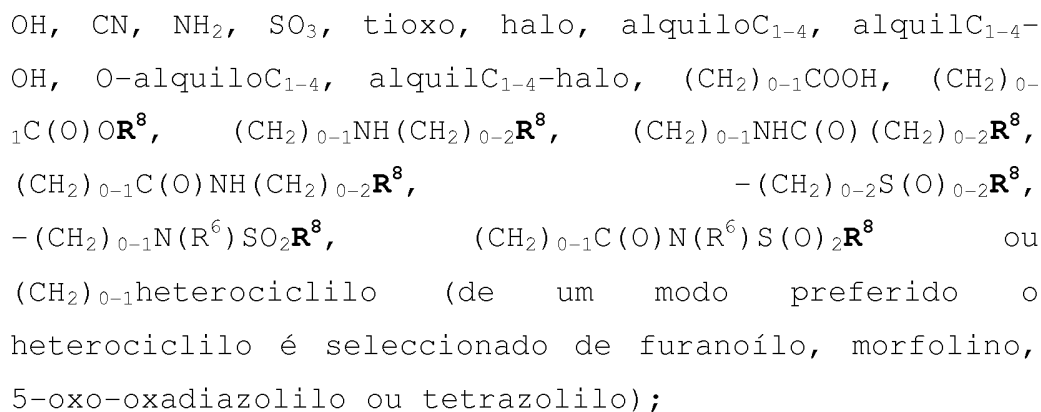
(7) R^3 não está substituído ou está substituído com um grupo R^7 .

(8) cada R^7 é independentemente seleccionado de:

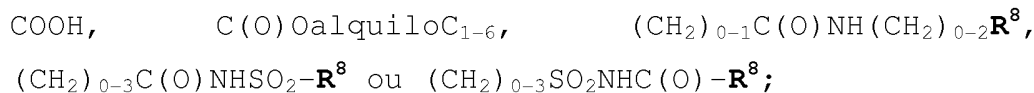
OH, CN, NH_2 , SO_3 , tioxo, halo, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -
OH, O-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -halo,
(CH_2) $_{0-3}COOH$, (CH_2) $_{0-3}C(O)OR^8$, (CH_2) $_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^8$,
(CH_2) $_{0-3}NHC(O)(CH_2)_{0-3}R^8$, (CH_2) $_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}R^8$,



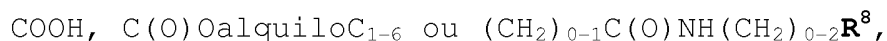
de um modo preferido $\mathbf{R}^7$ é seleccionado de:



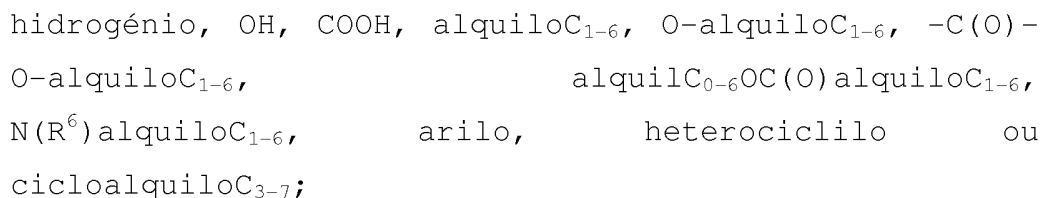
de um modo mais preferido $\mathbf{R}^7$ é seleccionado de:



de um modo muito preferido $\mathbf{R}^7$ é seleccionado de:



(9) $\mathbf{R}^8$ é seleccionado de:



De um modo preferido $\mathbf{R}^8$ é seleccionado de:

hidrogénio, OH, COOH, CH₃, isopropilo, 2-metil-butilo, pent-3-ilo, -O-CH₃, -C(O)-O-C₂H₅, -CH₂-O-C(O)-CH₃, -CH₂-O-C(O)-C₂H₅, -C(CH₃)₂-O-C(O)-CH₃, NH-isopropilo, NH-t-butilo, N(CH₃)-CH₃, fenilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridilo, tienilo, ciclopropilo ou ciclobutilo;

(10) Os substituintes opcionais preferidos em **R⁸** são independentemente seleccionados de:

OH, CN, NH₂, halo ou alquiloC₁₋₆;

Os substituintes opcionais mais preferidos em **R⁸** são independentemente seleccionados de:

OH, halo ou alquiloC₁₋₆;

Os substituintes opcionais mais preferidos em **R⁸** são independentemente seleccionados de:

OH, cloro, fluoro e CH₃.

Os compostos da invenção podem ser administrados na forma de um pró-fármaco. Um pró-fármaco é um bioprecursor ou um composto farmacêuticamente aceitável, sendo degradável no corpo para produzir um composto da invenção (tal como um éster ou amida de um composto da invenção, particularmente um éster hidrolisável *in vivo*). São conhecidas várias formas de pró-fármacos na técnica. Para exemplos desses derivados de pró-fármaco, ver:

- a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) e Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen;
- c) H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); e
- f) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

Os conteúdos dos documentos citados acima são aqui incorporados por referência.

Os exemplos de pró-fármacos são como se seguem. Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto da invenção contendo um grupo carboxilo ou hidroxilo é, por exemplo, um éster farmacologicamente aceitável que é hidrolisado no corpo humano ou animal para produzir o ácido ou álcool precursor. Os ésteres farmacologicamente aceitáveis adequados para carboxilo incluem ésteres alcóximetílicos C₁ a C₆, por exemplo metóximetilo, ésteres alcanoiloximetílicos C₁ a C₆, por exemplo pivaloiloximetilo, ésteres ftalidílicos, ésteres cicloalcoxi(C₃₋₆)carboniloxialquílicos C₁ a C₆, por exemplo 1-ciclo-hexilcarboniloxietilo; ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetílicos, por exemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; e ésteres alcoxi(C₁₋₆)carboniloxietílicos.

Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto da invenção contendo um grupo hidroxilo inclui ésteres inorgânicos, tais como ésteres de fosfato (incluindo ésteres cíclicos

fosforamidicos) e éteres α -aciloxialquílicos e compostos relacionados que como resultado da hidrólise *in vivo* do éster degradam-se para produzir os grupos hidroxilo precursores. Os exemplos de éteres α -aciloxialquílicos incluem acetoximetoxilo e 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxilo. Uma selecção de grupos formadores de éster hidrolisável *in vivo* para hidroxilo inclui alcanóilo, benzoílo, feniloacetilo, e benzoílo e feniloacetilo substituídos, alcóxicarbonilo (para produzir ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamoílo e N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo (para produzir carbamatos), dialquilaminoacetilo e carboxiacetilo.

Um sal farmacêuticamente aceitável adequado de um composto da invenção é, por exemplo, um sal de adição de ácido de um composto da invenção, o qual é suficientemente básico, por exemplo, um sal de adição de ácido com, por exemplo, um ácido inorgânico ou orgânico, por exemplo, ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico ou maleico. Além disso, um sal farmacêuticamente aceitável adequado de um derivado de benzoxazinona da invenção, o qual é suficientemente ácido é um sal de metal alcalino, por exemplo, um sal de sódio ou potássio, um sal de metal alcalino, por exemplo, um sal de cálcio ou magnésio, um sal de amónio ou um sal com uma base orgânica que proporcione um catião fisiologicamente aceitável, por exemplo, um sal com metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina ou tris-(2-hidroxietil)amina.

Uma outra particularidade da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (IIg) como definido acima, ou um seu sal, solvato ou éster hidrolisável *in*

vivo, em conjunto com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

De acordo com outro aspecto da invenção é proporcionado um composto de fórmula (IIg) como definido acima para ser utilizado como um medicamento; na condição de quando R^3 for 2-piridilo e X for outro que não -Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -N((R⁶))-C(O)-Z-O-Z- ou -O-Z-N(R⁶)-Z-, então R^3 não possa estar monossubstituído na posição 4 com um grupo R^7 seleccionado de COOH ou C(O)OalquiloC₁₋₆.

Ainda de acordo com a invenção, é proporcionado um composto de fórmula (IIg) para ser utilizado na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença mediada através da GLK, em particular a diabetes de tipo 2.

O composto é adequadamente formulado como uma composição farmacêutica para ser utilizado deste modo.

As doenças específicas que podem ser tratadas com o composto ou composição da invenção incluem: redução da glucose no sangue na Diabetes Mellitus de tipo 2 sem um risco grave de hipoglicemia (e potencial para tratar a de tipo 1), dislipidemia, obesidade, resistência à insulina, síndrome metabólico X, tolerância diminuída à glucose.

Como discutido acima, assim o sistema GLK/GLKRP pode ser desse modo descrito como um alvo potencial de "Diabetesidade" (de utilidade tanto na Diabetes como na Obesidade). Assim, de acordo com um outro aspecto da invenção é proporcionada a utilização de um composto de Fórmula (IIg), ou seu sal, solvato ou éster hidrolisável *in vivo*, na preparação de um medicamento para ser

utilizado no tratamento ou prevenção combinado de diabetes e obesidade.

De acordo com um outro aspecto da invenção é proporcionada a utilização de um composto de fórmula (IIg), solvato ou éster hidrolisável *in vivo*, na preparação de um medicamento para ser utilizado no tratamento ou prevenção de obesidade.

As composições da invenção podem estar numa forma adequada para utilização oral (por exemplo como comprimidos, pastilhas, cápsulas duras ou moles, suspensões aquosas ou oleosas, emulsões, pós ou granulados dispersáveis, xaropes ou elixires), para utilização tópica (por exemplo, como cremes, pomadas, geles, ou soluções ou suspensões aquosas ou oleosas), para administração por inalação (por exemplo, como um pó finamente dividido ou um aerossol líquido), para administração por insuflação (por exemplo, como um pó finamente dividido) ou para administração parentérica (por exemplo como uma solução aquosa ou oleosa estéril para administração intravenosa, subcutânea ou intramuscular ou como um supositório para administração rectal).

As composições da invenção podem ser obtidas por processos convencionais utilizando excipientes farmacêuticos convencionais, bem conhecidos na técnica. Assim, as composições destinadas a utilização oral podem conter, por exemplo, um ou mais corantes, edulcorantes, aromatizantes e/ou conservantes.

Os excipientes farmacêuticamente adequados para uma formulação em comprimido incluem, por exemplo, diluentes inertes tais como lactose, carbonato de sódio, fosfato de cálcio ou carbonato de cálcio, agentes de granulação e desintegrantes tais como amido de milho ou ácido algínico; aglutinantes, tal como

amido; lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco; agentes conservantes, tais como p-hidroxibenzoato de etilo ou propilo, e antioxidantes, tal como ácido ascórbico. As formulações em comprimidos podem ser não revestidas ou revestidas quer para modificar a sua desintegração e absorção subsequente do ingrediente activo no aparelho gastrointestinal, ou para melhorar a sua estabilidade e/ou aparência utilizando, em quaisquer dos casos, agentes de revestimento convencionais e processos bem conhecidos na técnica.

As composições para utilização oral podem estar na forma de cápsulas de gelatina dura nas quais o ingrediente activo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino ou como cápsulas de gelatina mole nas quais o ingrediente activo é misturado com água ou um óleo tal como óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite.

As suspensões aquosas contêm geralmente o ingrediente activo numa forma finamente pulverizada em conjunto com um ou mais agentes de suspensão, tais como carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanta e goma-arábica; dispersantes ou humectantes, tais como lecitina ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos Com ácidos gordos (por exemplo estearato de polioxetileno), ou produtos de condensação de óxido de etileno Com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenoxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno Com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e um hexitol, tais como monooleato de polioxietileno sorbitol ou produtos de condensação de óxido de etileno com

álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenoxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etilenoCom ésteres parciais derivados de ácidos gordos e um hexitol tal como monooleato de polioxi-etileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etilenoCom ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo monooleato de polietileno sorbitano. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes (tal como p-hidroxibenzoato de etilo ou propilo, antioxidantes (tal como ácido ascórbico), corantes, aromatizantes e/ou edulcorantes (tal como sacarose, sacarina ou aspartamo).

As suspensões oleosas podem ser formuladas suspendendo o ingrediente activo num óleo vegetal (tal como óleo de amendoim, azeite, óleo de sésamo ou óleo de coco) ou num óleo mineral (tal como parafina líquida). As suspensões oleosas também podem conter um espessante tal como cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Pode adicionar-se edulcorantes, tais como os descritos acima, e aromatizantes para proporcionar uma preparação oral de sabor agradável. Estas composições podem ser conservadas através da adição de um antioxidante tal como ácido ascórbico.

Os pós e granulados dispersáveis adequados para a preparação de uma suspensão aquosa através da adição de água contêm geralmente, o ingrediente activo em conjunto com um dispersante ou humectante, agentes de suspensão e um ou mais conservantes. Os dispersantes ou humectantes e agentes de suspensão adequados são ilustrados pelos já mencionados acima. Também podem estar presentes excipientes adicionais, tais como edulcorantes, aromatizantes e corantes.

As composições farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de emulsões de óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, tal como azeite ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, tal como, por exemplo, parafina líquida ou uma mistura de quaisquer destes. Os emulsionantes adequados podem ser, por exemplo, gomas naturais tal como goma-arábica ou goma de tragacanta, fosfatídeos naturais, tais como de rebentos de soja, lecitina, e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol (por exemplo, monooleato de sorbitano) e produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno tal como monooleato de polioxietileno sorbitano. As emulsões também podem conter edulcorantes, aromatizantes e conservantes.

Os xaropes e elixires podem ser formulados com edulcorantes, tais como glicerol, propilenoglicol, sorbitol, aspartamo ou sacarose, e também podem conter um demulcente, conservante, aromatizantes e/ou corante.

As composições farmacêuticas também podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleosa injectável estéril, a qual pode ser formulada de acordo com processos conhecidos, utilizando um ou mais dos dispersantes ou humectantes e agentes de suspensão apropriados que foram mencionados acima. Uma preparação injectável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injectável estéril num diluente ou solvente parentericamente aceitável não tóxico, por exemplo, uma solução em 1,3-butanodiol.

As composições para administração por inalação podem estar na forma de um aerossol pressurizado convencional preparado para fornecer o ingrediente activo como um aerossol contendo um

sólido finamente dividido ou gotas de líquido. Pode utilizar-se propulsores de aerossol convencionais, tais como hidrocarbonetos fluorados ou hidrocarbonetos voláteis e o dispositivo de aerossol é convenientemente preparado para fornecer uma quantidade calibrada de ingrediente activo.

Para mais informações sobre a formulação, o leitor é remetido para o Capítulo 25.2 no Volume 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

A quantidade de ingrediente activo que é combinada com um ou mais excipientes para produzir uma única forma de dosagem variará necessariamente, dependendo do hospedeiro tratado e da via de administração particular. Por exemplo, uma formulação destinada a ser administrada por via oral em humanos conterá geralmente, por exemplo, desde 0,5 mg até 2 g de agente activo misturado com uma quantidade apropriada e conveniente de excipientes, a qual pode variar desde cerca de 5 até cerca de 98 por cento em peso da composição total. As formas de dosagem unitária conterão geralmente cerca de 1 mg até cerca de 500 mg de um ingrediente activo. Para mais informações sobre as Vias de Administração e os Regimes de Dosagem, o leitor é remetido para o Capítulo 25.3 no Volume 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

O tamanho da dose de um composto da Fórmula (IIg) para efeitos terapêuticos ou profilácticos variará naturalmente de acordo com a natureza e gravidade das patologias, a idade e género do animal ou doente e a via de administração, de acordo com princípios de medicina bem conhecidos.

Ao utilizar um composto da Fórmula (IIg) para efeitos terapêuticos ou profilácticos ele será geralmente administrado de modo a ser recebida uma dose diária na gama, por exemplo, de 0,5 mg até 75 mg por kg de peso corporal dada, se necessário, em doses divididas. Em geral serão administradas doses menores quando é utilizada uma via parentérica. Assim, por exemplo, para administração intravenosa será geralmente utilizada uma dose na gama, por exemplo, de 0,5 mg até 30 mg por kg de peso corporal. De modo semelhante, para administração por inalação, será utilizada uma dose na gama, por exemplo, de 0,5 mg até 25 mg por kg de peso corporal. A administração oral é contudo preferida.

O aumento da actividade da GLK aqui descrito pode ser aplicado como terapia única ou pode envolver, para além do objecto da presente invenção, uma ou mais substâncias e/ou tratamentos diferentes. Este tratamento associado pode ser alcançado através da administração simultânea, sequencial ou separada dos componentes individuais do tratamento. O tratamento simultâneo pode ser num único comprimido ou em comprimidos separados. Por exemplo, no tratamento de diabetes mellitus a quimioterapia pode incluir as seguintes categorias principais de tratamento:

- 1) Insulina e análogos de insulina;
- 2) Secretagogos de insulina incluindo sulfonilureias (por exemplo, glibenclamida, glipizida) e reguladores da glucose prandial (por exemplo, repaglinida, nateglinida);

- 3) Agentes de sensibilização de insulina incluindo agonistas de PPAR γ (por exemplo pioglitazona e rosiglitazona);
- 4) Agentes que suprimem a produção de glucose hepática (por exemplo metformina).
- 5) Agentes concebidos para reduzir a absorção de glucose a partir do intestino (por exemplo acarbose);
- 6) Agentes concebidos para tratar as complicações de hiperglicemia prolongada;
- 7) Agentes antiobesidade (por exemplo sibutramina e orlistat);
- 8) Agentes antidislipidemia tais como, inibidores da HMG-CoA-reductase (estatinas, e. g. pravastatina); agonistas de PPAR α (fibratos, e. g. gemfibrozil); sequestrantes de ácidos biliares (colestiramina); inibidores da absorção de colesterol (estanóis vegetais, inibidores sintéticos); inibidores da absorção de ácidos biliares (IBATi) e ácido nicotínico e análogos (niacina e formulações de libertação lenta);
- 9) Agentes anti-hipertensivos tais como, β -bloqueantes (e. g. atenolol, inderal); inibidores da ACE (e. g., lisinopril); antagonistas de cálcio (e. g., nifedipina); antagonistas do receptor de angiotensina (e. g., candesartan), antagonistas e agentes diuréticos (e. g., furosemida, benzotiazida);

10) Moduladores da hemostasia, tais como antitrombóticos, activadores da fibrinólise e agentes antiplaquetas; antagonistas da trombina; inibidores do factor Xa; inibidores do factor VIIa); agentes antiplaquetas (e. g., aspirina, clopidrogel); anticoagulantes (heparina e análogos de baixo peso molecular, hirudina) e warfarina; e

11) Agentes anti-inflamatórios, tais como fármacos anti-inflamatórios não esteróides (e. g., aspirina) e agentes anti-inflamatórios esteróides (e. g., cortisona).

De acordo com um outro aspecto da presente invenção são proporcionados compostos individuais produtos finais nos Exemplos descritos abaixo e seus sais, solvatos e ésteres hidrolisáveis *in vivo*.

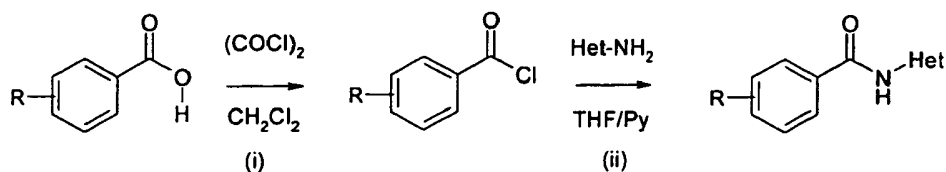
Um composto da invenção, ou um seu sal, pode ser preparado por qualquer processo conhecido como sendo aplicável à preparação de tais compostos ou de compostos estruturalmente relacionados. Estes processos são ilustrados pelos esquemas representativos seguintes (Vias 1 - 18) nos quais os grupos variáveis têm quaisquer dos significados definidos para a fórmula (IIg), a menos que indicado de outro modo. Os grupos funcionais podem ser protegidos e desprotegidos utilizando métodos convencionais. Para exemplos de grupos de protecção tais como grupos de protecção de amino e ácido carboxílico (bem como para meios de formação e eventual desprotecção), ver T.W. Greene e P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Segunda Edição, John Wiley & Sons, New York, 1991.

A condensação de um ácido com uma amina heterocíclica (Via 1) é utilizada na preparação de compostos da invenção ou na

preparação de intermediários para os produtos finais. Pode depois realizar-se uma ou mais reacções (tal como hidrólise de éster, Vias 2a e 2b) nestes intermediários. A reacção de formação da amida (Via 1) é mais bem conseguida através do cloreto ácido, o qual é geralmente preparado utilizando cloreto de oxalilo. No entanto também se pode utilizar métodos alternativos para a preparação do cloreto ácido (tal como trifenilfosfina ligada a resina com tetracloreto de carbono e diclorometano). Adicionalmente pode utilizar-se métodos alternativos de formação da ligação amida (tal como um agente de condensação de péptidos tal como EDC ou HATU, com ou sem aditivos tal como DIPEA ou DMAP).

As vias de preparação restantes (Vias 2 - 18) consistem de manipulação adicional do composto com a ligação amida no seu lugar. Outras vias de preparação estão resumidas nas Vias 19 - 29. Exemplos das vias 1-29 são proporcionados nos exemplos abaixo. Os reagentes e as condições são dados apenas para ilustração, podendo ser geralmente utilizados métodos alternativos.

Via 1



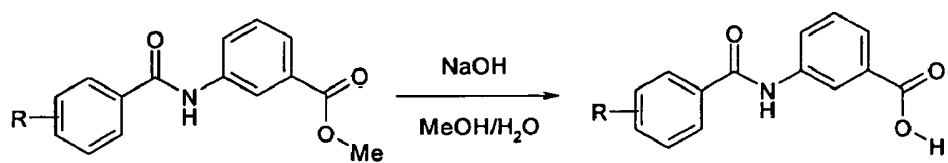
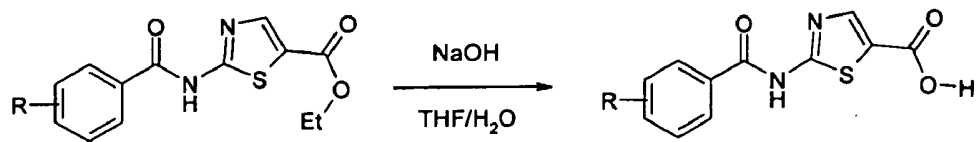
Outras reacções de preparação de amida incluem:

1a: Cloreto de oxalilo na presença de um solvente ou base adequado;

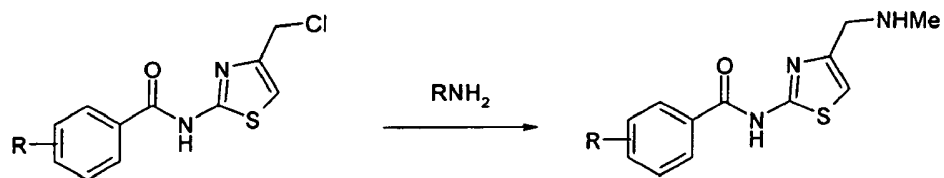
1b: reagentes de condensação tais como HATU ou EDAC na presença de um solvente ou base adequado; e

1c: POCl₃/Piridina, de acordo com Dirk T.S. Rijkers, Hans P.H.M. Adams, H. Coenraad Hemker, Godefridus I. Tesser; Tetrahedron, 1995, 51(41), p. 11235-11250.

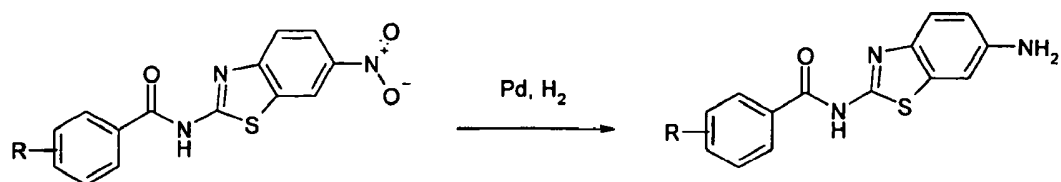
Via 2a e 2b



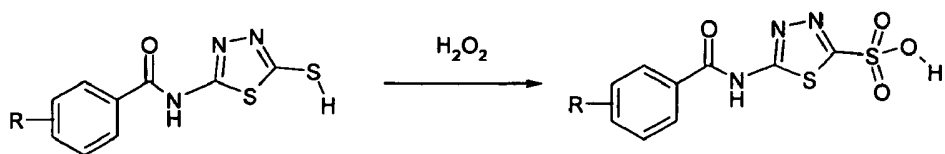
Via 3



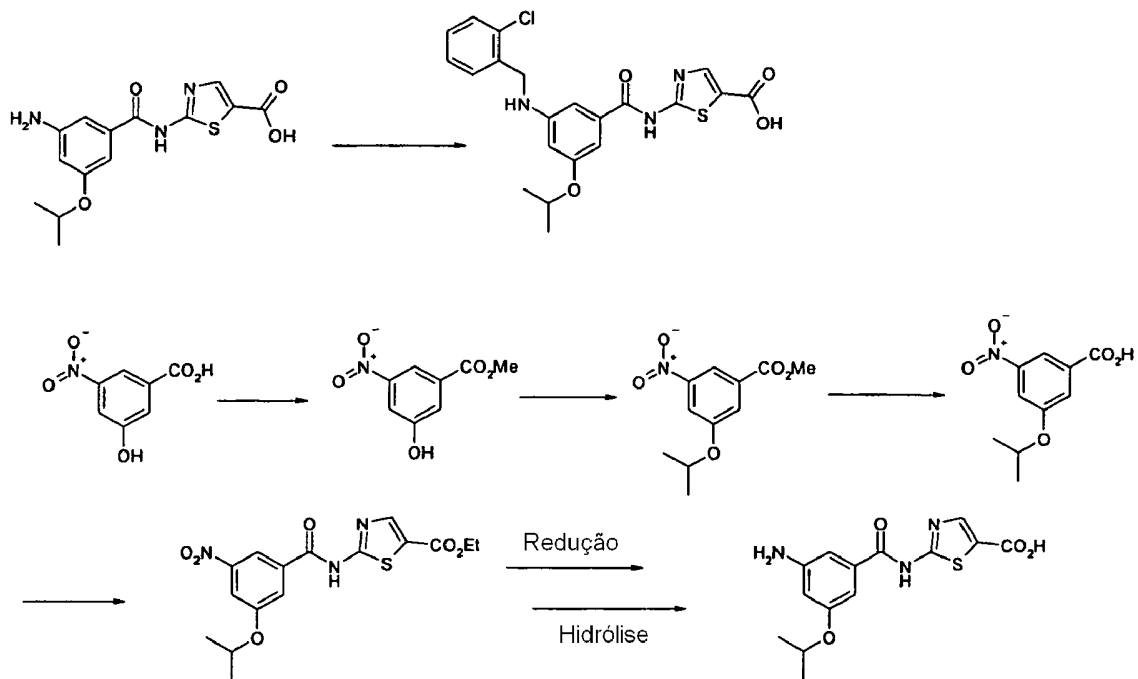
Via 4



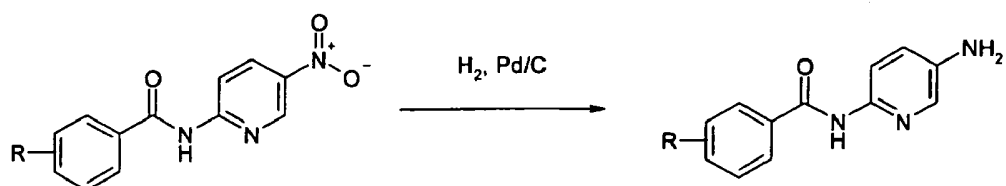
Via 5



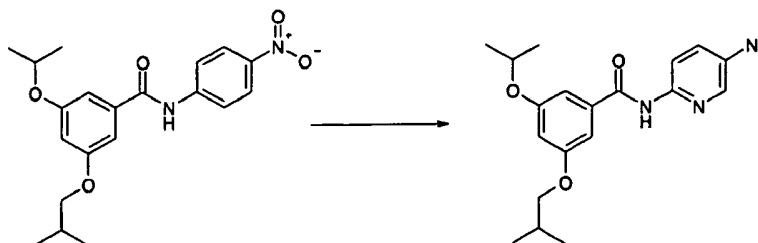
Via 6



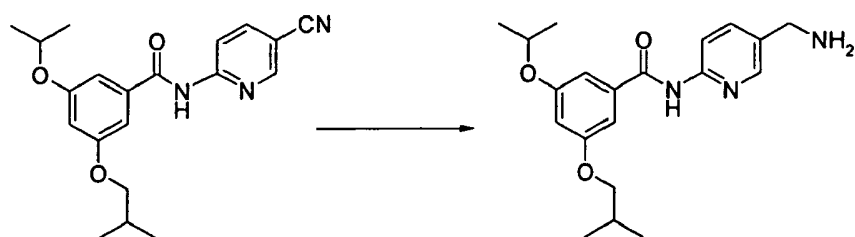
Via 7



Via 7b:



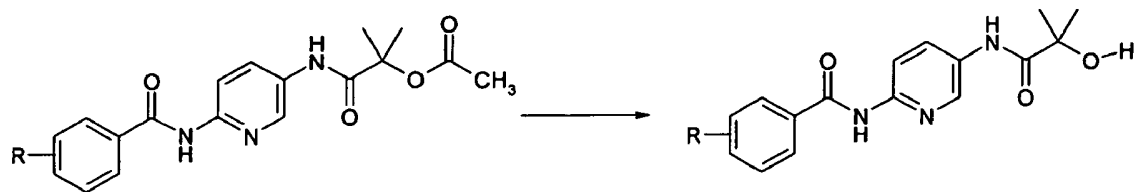
Via 7c:



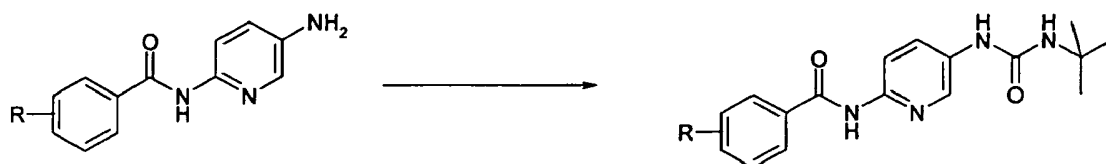
Via 8



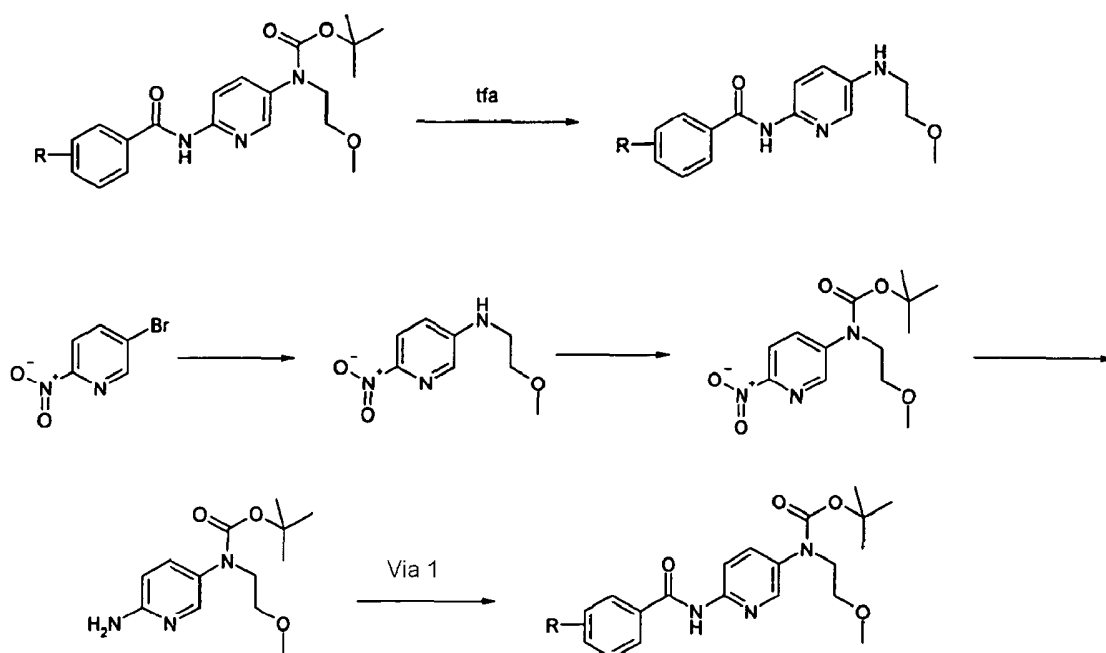
Via 9



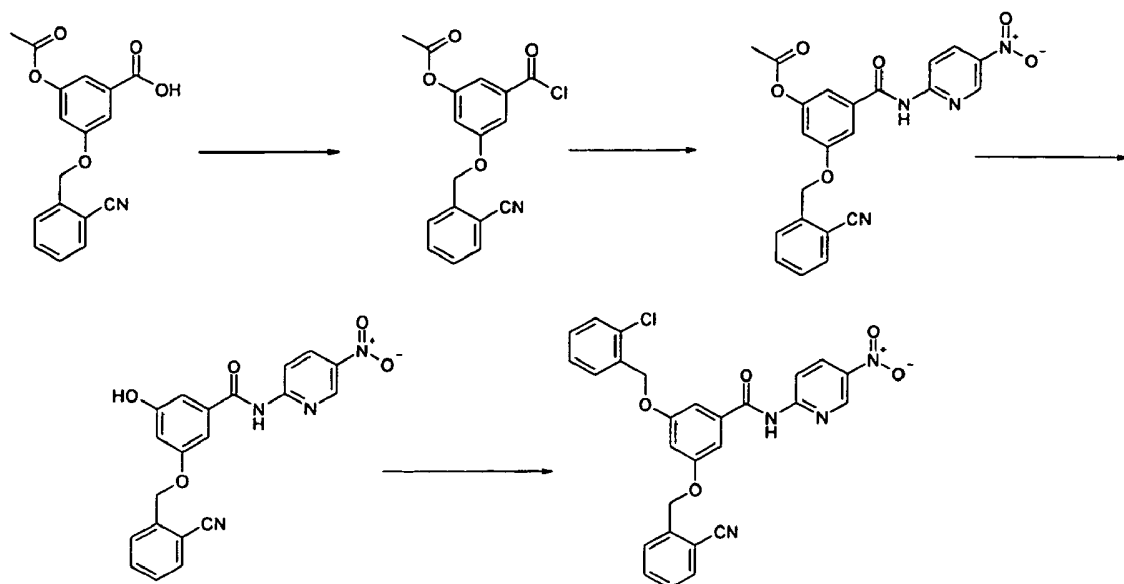
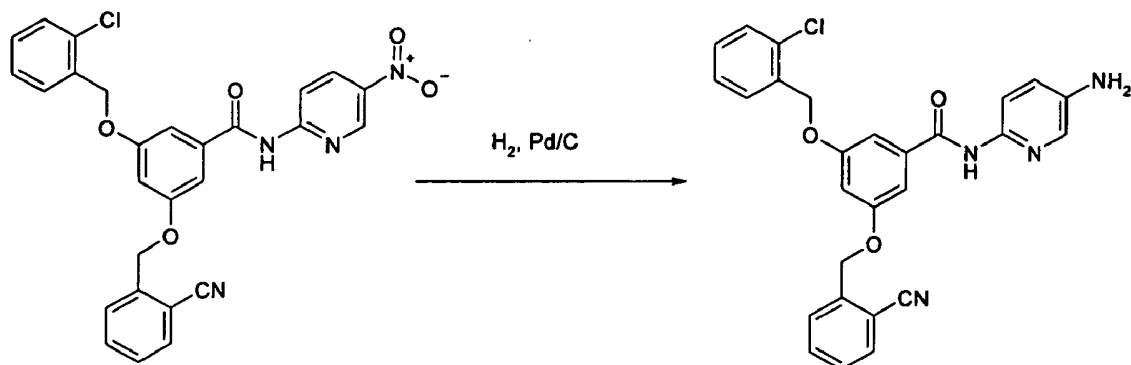
Via 10



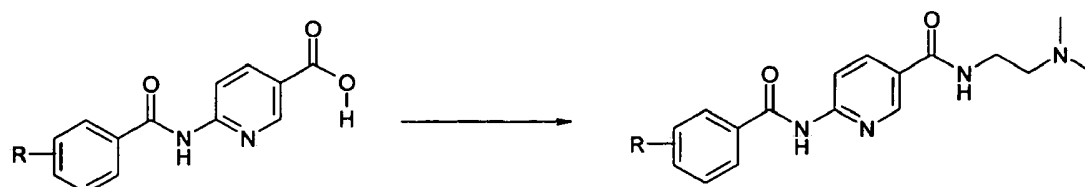
Via 11



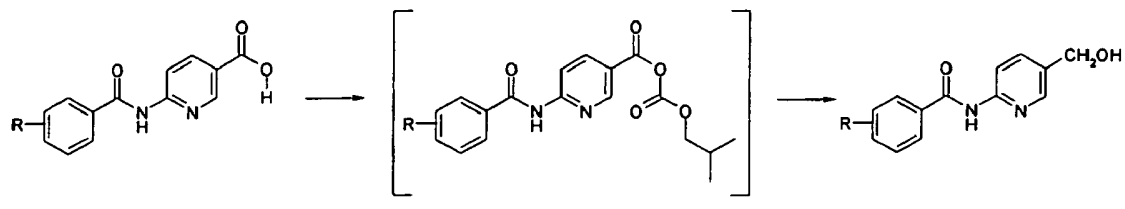
Via 12



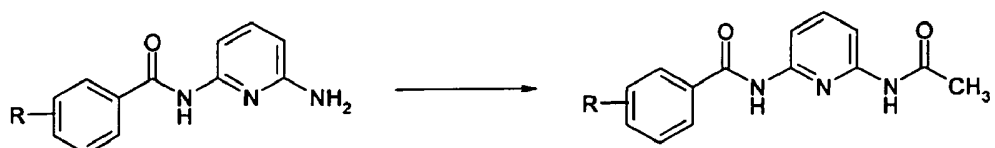
Via 13



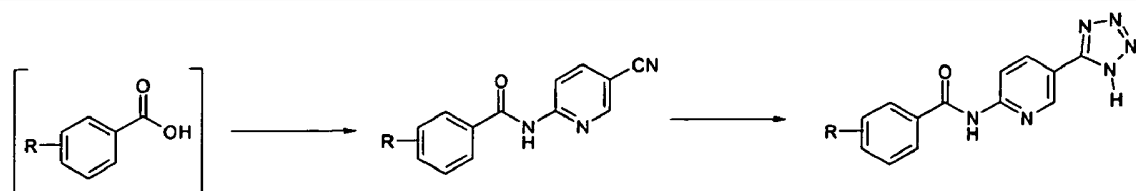
Via 14



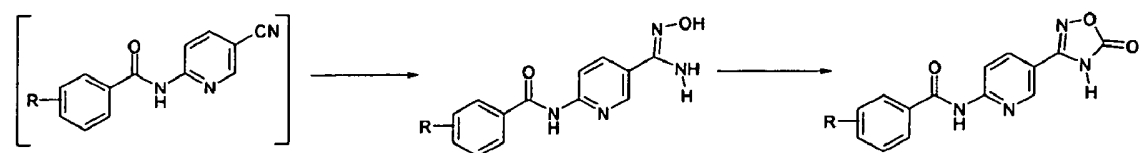
Via 15



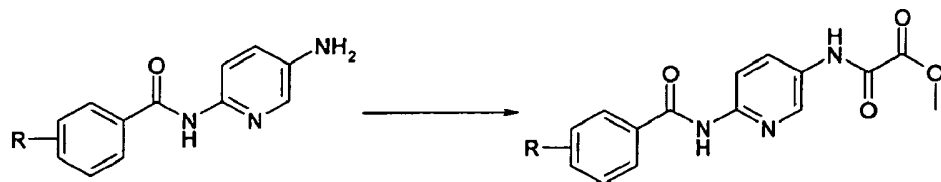
Via 16



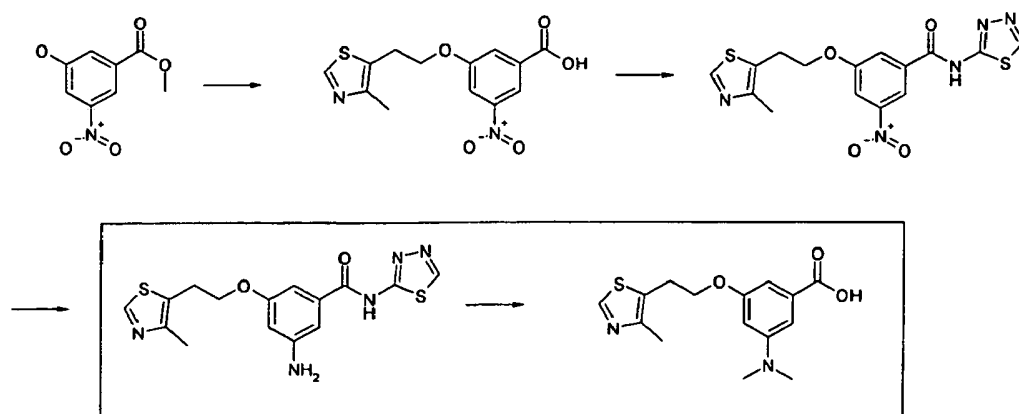
Via 17



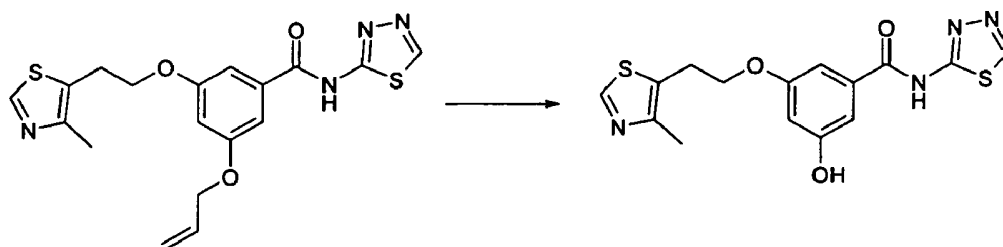
Via 18



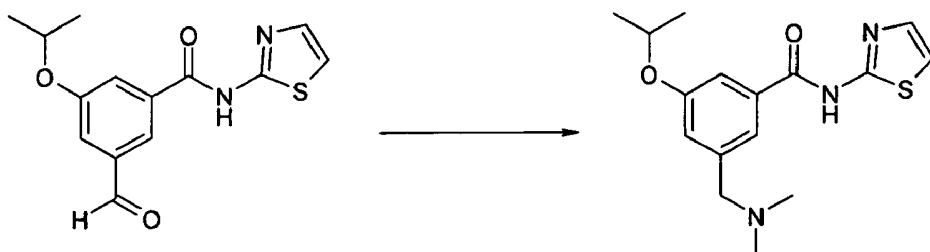
Via 19:



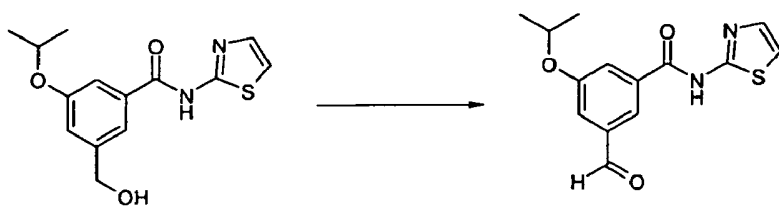
Via 20:



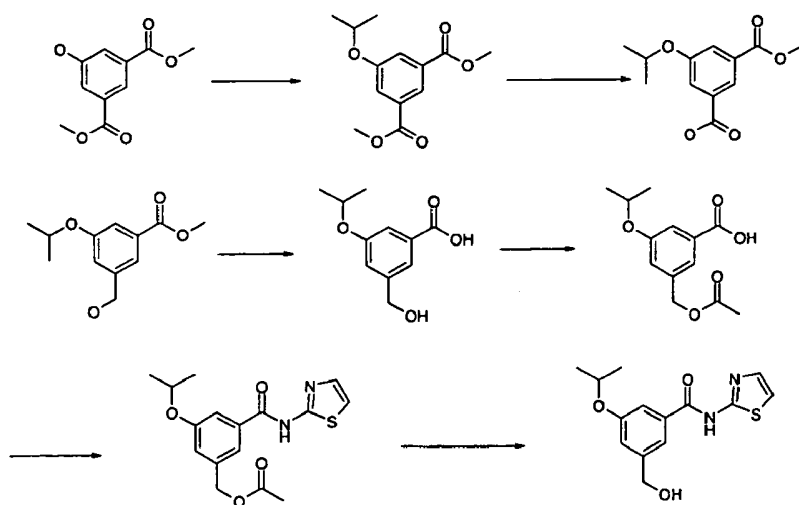
Via 21:



Via 22:



Via 23:



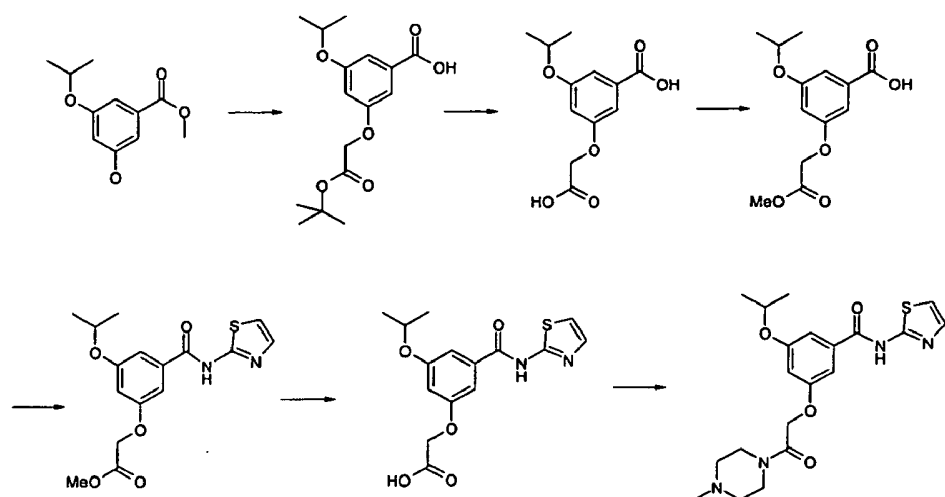
Via 24:



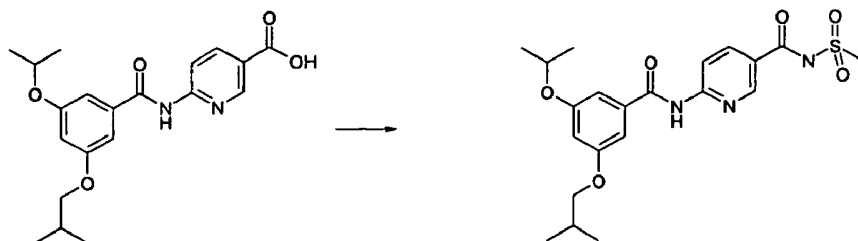
Via 25:



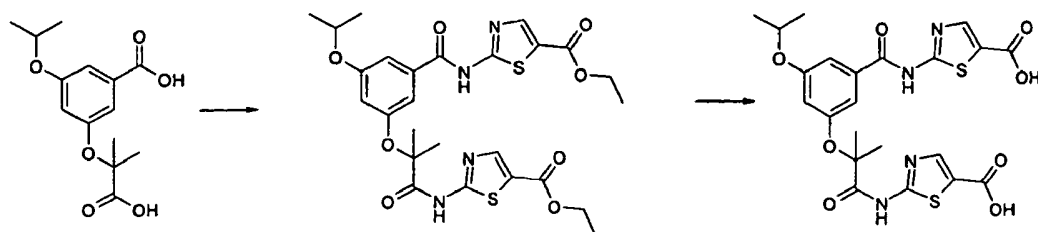
Via 26:



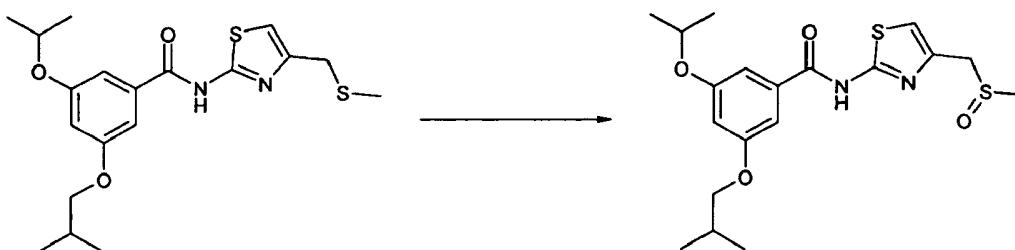
Via 27:



Via 28:

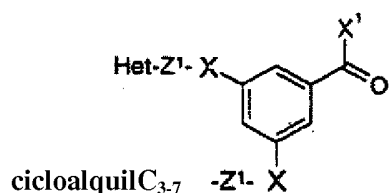


Via 29:

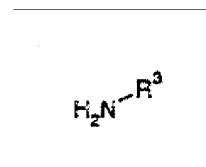


Os processos para a síntese de compostos de Fórmula (IIg) são proporcionados como uma outra particularidade da invenção. Assim, de acordo com um outro aspecto da invenção, é proporcionado um processo para a preparação de um composto de fórmula (IIg), o qual compreende:

(a) reacção de um composto de fórmula (IIIa) com um composto de fórmula (IIIb),



Fórmula (IIIa)

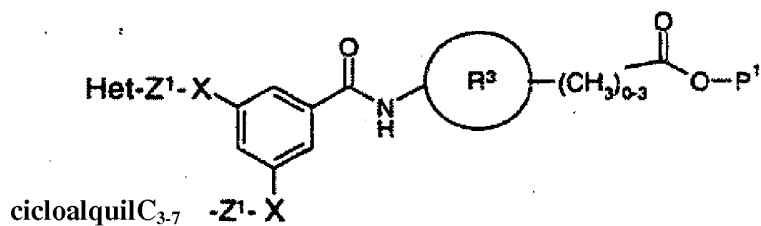


Fórmula (IIIb);

ou

em que $\mathbf{X}^1$ é um grupo de saída

(b) para compostos de Fórmula (IIg) em que $\mathbf{R}^3$ está substituído com $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{COOH}$, a desprotecção de um composto de Fórmula (IIIc),

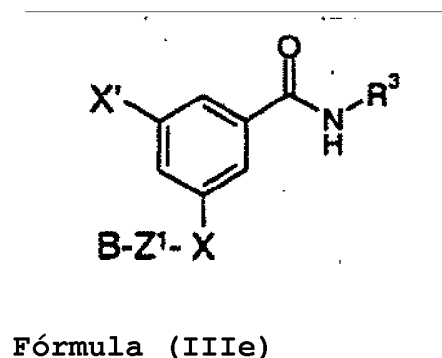


Fórmula (IIIc)

em que $\mathbf{P}^1$ é um grupo de protecção;

(c) reacção de um composto de fórmula (IIId) com um composto de fórmula (IIIe),

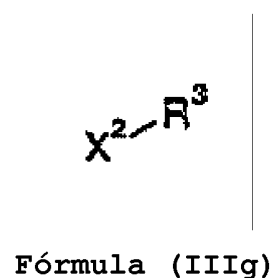
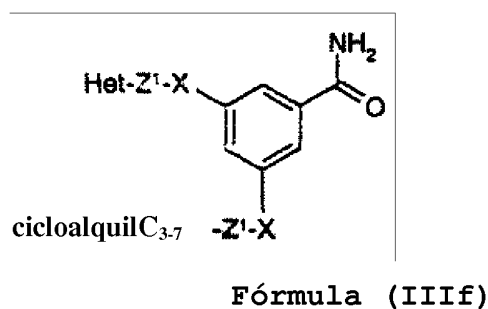
A-X''
Fórmula (IIIId)



em que A é Het-Z¹- e B é cicloalquiloC₃₋₇ ou A é cicloalquilC₃₋₇-Z¹- e B é Het; e **X'** e **X''** compreendem grupos que quando feitos reagir em conjunto formam o grupo **X**;

(d) para um composto de fórmula (IIg) em que X ou **X¹** é -SO-Z- ou -SO₂-Z-, oxidação do composto de fórmula (IIg) correspondente em que **X** ou **X¹** é respectivamente -S-Z-;

(e) reacção de um composto de fórmula (IIIIf) com um composto de fórmula (IIIg),



ou
em que X² é um grupo de saída;

i) converter um composto de Fórmula (IIg) noutro composto de Fórmula (IIg);

ii) remover quaisquer grupos de protecção;

iii) formar um seu sal, éster hidrolisável *in vivo* ou solvato.

As condições reaccionais específicas para as reacções acima são as seguintes:

Processo a) - como se descreveu acima para a Via 1);

Processo b) - como se descreveu acima para a Via 2);

Processo c) - exemplos deste processo são como se segue:

(i) para formar um grupo quando X é $-O-Z-$, X' é um grupo de fórmula $HO-Z-$ e X'' é um grupo de saída (alternativamente X' é um grupo de fórmula L^2-Z- , em que L^2 é um grupo de saída e X'' é um grupo hidroxilo), os compostos de Fórmula (IIIId) e (IIIe) são feitos reagir em conjunto num solvente adequado, tal como DMF ou THF, com uma base tal como hidreto de sódio ou *terc*-butóxido de potássio, a uma temperatura na gama desde 0 até 100°C, opcionalmente utilizando um catalisador de metal tal como paládio sobre carvão ou iodeto cuproso;

(ii) para formar um grupo quando X é $N(R^6)-Z-$, X' é um grupo de fórmula $H-(R^6)N-Z-$ e X'' é um grupo de saída (alternativamente X' é um grupo de fórmula L^2-Z- , em que L^2 é um grupo de saída e X'' é um grupo de fórmula $-N(R^6)-H$), os compostos de Fórmula (IIIId) e (IIIe) são feitos reagir em conjunto num solvente adequado tal como THF, um álcool ou acetonitrilo, utilizando um agente redutor tal como cianoboro-hidreto de sódio ou trisacetoxiboro-hidreto de sódio à temperatura ambiente;

(iii) para formar um grupo quando **X** é $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-\text{Z}-$, **X'** é um grupo de fórmula $\text{H}-\text{N}(\text{R}^6)-\text{Z}-$ em que L^2 é um grupo de saída e **X''** é um grupo sulfonilo activado tal como um grupo de fórmula $-\text{SO}_2-\text{Cl}$, os compostos de Fórmula (IIIId) e (IIIe) são feitos reagir em conjunto num solvente adequado, tais como cloreto de metileno, THF ou piridina, na presença de uma base tal como trietilamina ou piridina à temperatura ambiente;

(iv) para formar um grupo quando **X** é $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-\text{Z}-$, **X'** é um grupo sulfonilo activado tal como um grupo de fórmula $\text{ClSO}_2-\text{Z}-$ e **X''** é um grupo de fórmula $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{L}^2$, em que L^2 é um grupo de saída, os compostos de Fórmula (IIIId) e (IIIe) são feitos reagir em conjunto num solvente adequado, tais como cloreto de metileno, THF ou piridina, na presença de uma base tal como trietilamina ou piridina à temperatura ambiente;

(v) para formar um grupo quando **X** é $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-\text{Z}-$, **X'** é um grupo de fórmula $\text{H}-\text{N}(\text{R}^6)-\text{Z}-$, em que L^2 é um grupo de saída e **X''** é um grupo carbonilo activado tal como um grupo de fórmula $-\text{C}(\text{O})-\text{Cl}$, os compostos de Fórmula (IIIId) e (IIIe) são feitos reagir em conjunto num solvente adequado, tais como THF ou cloreto de metileno, na presença de uma base tal como trietilamina ou piridina à temperatura ambiente;

(vi) para formar um grupo quando **X** é $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-\text{Z}-$, **X'** é um grupo carbonilo activado tal como um grupo de fórmula $\text{Cl}-\text{C}(\text{O})-\text{Z}-$ e **X''** é um grupo de fórmula $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{L}^2$, em que L^2 é um grupo de saída, os compostos

de Fórmula (IIId) e (IIIE) são feitos reagir em conjunto num solvente adequado, tais como THF ou cloreto de metileno, na presença de uma base tal como trietilamina ou piridina à temperatura ambiente;

(vii) para formar um grupo quando X é $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Z}-$ pode utilizar-se uma reacção de Wittig ou uma reacção de Wadsworth-Emmans Homer. Por exemplo, **X'** termina num grupo aldeído e **Y-X''** é um derivado de fosfina da fórmula $\text{Y}-\text{C}^-\text{H}-\text{P}^+\text{PH}_3$ os quais podem ser feitos reagir em conjunto numa base forte tal como hidreto de sódio ou *terc*-butóxido de potássio, num solvente adequado tal como THF a uma temperatura entre a temperatura ambiente e 100°C.

Processo d) - a oxidação de um composto de fórmula (IIg) em que X ou X^1 é $-\text{S}-\text{Z}-$ é bem conhecida na técnica, por exemplo, reacção com ácido metacloroperbenzóico (MCPBA) na presença de um solvente adequado tal como diclorometano à temperatura ambiente. Se for utilizado um excesso de MCPBA obtém-se um composto de fórmula (IIg) em que X é $-\text{S}(\text{O}_2)-$.

Processo e) - a reacção de uma Fórmula (IIIIf) com um composto de fórmula (IIIg) pode ser efectuada num solvente polar, tal como DMF ou num solvente não polar tal como THF com uma base forte, tais como hidreto de sódio ou *terc*-butóxido de potássio a uma temperatura entre 0 e 100 °C, opcionalmente utilizando um catalisador de metal, tal como paládio sobre carvão ou iodeto cuproso.

Durante o processo de preparação pode ser vantajoso utilizar um grupo de protecção para um grupo funcional dentro de **R²**. Os

grupos de protecção podem ser eliminados por qualquer método conveniente como descrito na literatura ou conhecido do químico especialista como sendo apropriado para a remoção do grupo de protecção em questão, sendo tais métodos escolhidos de modo a efectuar a remoção do grupo de protecção com perturbação mínima de grupos em qualquer outra parte da molécula.

Abaixo são dados exemplos específicos de grupos de protecção por razões de conveniência, nos quais "inferior" significa que o grupo ao qual ele é aplicado tem, de um modo preferido, 1-4 átomos de carbono. Entender-se-á que estes exemplos não são exaustivos. Nos casos em que são dados a seguir exemplos específicos de métodos para a remoção de grupos de protecção estes são igualmente não exaustivos. A utilização de grupos de protecção e métodos de desprotecção não especificamente mencionados está evidentemente no âmbito da invenção.

Um grupo de protecção de carboxilo pode ser o resíduo de um álcool alifático ou aralifático formador de éster ou de um silanol formador de éster (contendo o referido álcool ou silanol de um modo preferido 1-20 átomos de carbono). Exemplos de grupos de protecção de carboxilo incluem grupos alquilo(C₁₋₁₂) de cadeia linear ou ramificada (e. g. isopropilo, t-butilo); grupos (alcoxi inferior)alquilo inferior (e. g. metoximetilo, etoximetilo, isobutoximetilo); grupos (aciloxi alifático inferior)alquilo inferior (e. g. acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloóiloximetilo); grupos (alcoxicarboniloxi inferior)alquilo inferior (e. g. 1-metoxicarboniloxietilo, 1-etoxicarboniloxietilo); grupos arilalquilo inferior (e. g. p-metoxibenzilo, o-nitrobenzilo, p-nitrobenzilo, benzidrilo e ftalidilo); grupos tri(alquil inferior)sililo (e. g. trimetilsililo e t-butildimetilsililo);

grupos tri(alquil inferior)silil-alquilo inferior (e. g. trimetilsililetilo); e grupos alcenilo(C₂₋₆) (e. g. alilo e viniletilo).

Os métodos particularmente apropriados para a remoção de grupos de protecção de carboxilo incluem, por exemplo, hidrólise catalisada por ácido, por metal ou enzimaticamente.

Os exemplos de grupos de protecção de hidroxilo incluem grupos alcenilo inferior (e. g. alilo); grupos alcanoólo inferior (e. g. acetilo); grupos alcoxycarbonilo inferior (e. g. t-butoxicarbonilo); grupos alceniloxycarbonilo inferior (e. g. aliloxycarbonilo); grupos aril-alcoxycarbonilo inferior (e. g. benzoíloxycarbonilo, p-metoxibenziloxycarbonilo, o-nitrobenziloxycarbonilo, p-nitrobenziloxycarbonilo); grupos trialquil inferior/arilsililo (e. g. trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo); grupos aril-alquilo inferior (e. g. benzilo); e grupos triaril-alquilo inferior (e. g. trifenilmetilo).

Os exemplos de grupos de protecção de amino incluem formilo, grupos aralquilo (e. g. benzilo e benzilo substituído, e. g. p-metoxibenzilo, nitrobenzilo e 2,4-dimetoxibenzilo, e trifenilmetilo); grupos di-p-anisilmetilo e furilmetilo; alcoxycarbonilo inferior (e. g. t-butoxicarbonilo); alceniloxycarbonilo inferior (e. g. aliloxycarbonilo); grupos aril-alcoxycarbonilo inferior (e. g. benziloxycarbonilo, p-metoxibenziloxycarbonilo, o-nitrobenziloxycarbonilo, p-nitrobenziloxycarbonilo); trialquilsililo (e. g. trimetilsililo e t-butildimetilsililo); alquilideno (e. g. metilideno); benzilideno e grupos benzilideno substituídos.

Os métodos apropriados para a remoção de grupos de protecção de hidroxilo e amino incluem, por exemplo, hidrólise catalisada por ácido, base, metal ou enzimaticamente, ou fotoliticamente para grupos tais como o-nitrobenziloxicarbonilo, ou com iões fluoreto para grupos sililo.

Os exemplos de grupos de protecção para grupos amida incluem aralcoximetilo (e. g. benziloximetilo e benziloximetilo substituído); alcoximetilo (e. g. metoximetilo e trimetilsililetoximetilo); trialquil/arilsililo (e. g. trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo); trialquil/arilsililoximetilo (e. g. t-butildimetilsililoximetilo, t-butildifenilsililoximetilo); 4-alcoxifenilo (e. g. 4-metoxifenilo); 2,4-di(alcoxi)fenilo (e. g. 2,4-dimetoxifenilo); 4-alcoxibenzilo (e. g. 4-metoxibenzilo); 2,4-di(alcoxi)benzilo (e. g. 2,4-di(metoxi)benzilo); e alc-1-enilo (e. g. alilo, but-1-enilo e vinilo substituído e. g. 2-fenilvinilo).

Pode introduzir-se grupos aralcoximetilo no grupo amida fazendo reagir o último grupo com cloreto de aralcoximetilo apropriado e remover-se por hidrogenação catalítica. Pode introduzir-se grupos alcoximetilo, trialquil/arilsililo e trialquil/sililoximetilo fazendo reagir a amida com o cloreto apropriado e remover-se com ácido; ou no caso de grupos contendo sililo, iões fluoreto. Os grupos alcoxifenilo e alcoxibenzilo são convenientemente introduzidos por arilação ou alquilação com um halogeneto apropriado e eliminados por oxidação com nitrato de amónio cérico. Finalmente pode introduzir-se grupos alc-1-enilo fazendo reagir a amida com o aldeído apropriado e remover-se com ácido.

Os exemplos seguintes são para efeitos ilustrativos e não se destinam a limitar o âmbito deste pedido. Cada composto exemplificado representa um aspecto particular e independente da invenção. Nos Exemplos não limitativos seguintes, a menos que indicado de outro modo:

(i) as evaporações foram efectuadas por evaporação rotativa in vacuo e os processos de processamento da amostra foram efectuados após remoção de sólidos residuais, tais como agentes de secagem, por filtração;

(ii) as operações foram realizadas à temperatura ambiente, isto é, na gama 18-25°C e sob uma atmosfera de um gás inerte, tal como árgon ou azoto;

(iii) os rendimentos são fornecidos apenas para ilustração e não são necessariamente os máximos obteníveis;

(iv) as estruturas dos produtos finais da Fórmula (IIg) foram confirmadas pelas técnicas de ressonância magnética nuclear (RMN) (geralmente protão) e espectrometria de massa; os valores de desvio químico da ressonância magnética de protão foram medidos na escala delta e as multiplicidades do pico são mostradas como se segue: s, singleto; d, duplete; t, triplete; m, multiplete; l, largo; q, quarteto, quin, quinteto;

(v) os intermediários não foram, duma maneira geral, completamente caracterizados e a pureza foi avaliada através de análise por cromatografia em camada fina (TLC), cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), infravermelho (IV) ou RMN;

(vi) a cromatografia foi realizada em sílica (Merck Sílica gel 60, 0,040 - 0,063 mm, malha 230 - 400); e

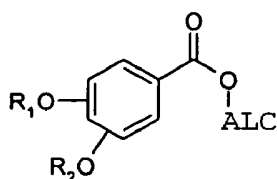
(vi) cartuchos Biotage refere-se a cartuchos de sílica pré-empacotada (desde 40 g até 400 g), eluídos utilizando uma bomba biotage e um sistema colector de fracções; Biotage UK Ltd, Hertford, Herts, UK.

Abreviaturas

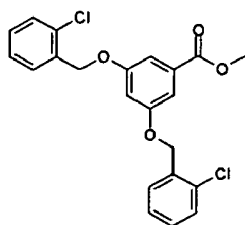
ADDP	azodicarbonil)dipiperidina;
DCM	diclorometano;
DEAD	diazocarboxilato de dietilo;
DIAD	azodicarboxilato de di-i-propilo;
DIPEA	di-isopropiletilamina
DMSO	sulfóxido de dimetilo;
DMF	dimetilformamida;
DtAD	azodicarboxilato de di-t-butilo;
EDAC/EDC	cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónio;
LCMS	cromatografia líquida / espectrometria de massa;
MPLC	cromatografia líquida de pressão média;
t.a.	temperatura ambiente; e
THF	tetra-hidrofurano.

Métodos Genéricos para alquilação de ésteres de mono- e di-hidroxibenzoato:

Os métodos de alquilação genéricos que se seguem são mencionados nos Exemplos abaixo.



Método Genérico A - síntese de diéteres simétricos
(R1 = R2)

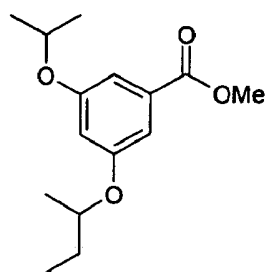


Composto (a)

Dissolveu-se 3,5-di-hidroxibenzoato de metilo (74,1 g, 0,44 M) em dimetilformamida (400 mL), adicionou-se carbonato de potássio (152 g, 1,10 M), agitou-se durante 15 mins adicionou-se então cloreto de 2-clorobenzilo (117 mL, 0,92 M) e aqueceu-se a 100 °C sob uma atmosfera de argon. Após 3 h, arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, concentrou-se *in vacuo*, diluiu-se com água (800 mL), extraiu-se com acetato de etilo (2x600 mL). Os extractos orgânicos lavou-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (300 mL), secou-se (MgSO₄), filtrou-se, concentrou-se *in vacuo* para produzir um óleo

castanho que foi triturado com éter dietílico/ iso-hexano para dar o composto (a) como um sólido esbranquiçado (195g, 100%); RMN de ^1H (d_6 -DMSO, valores δ): 3,81 (3H, s); 5,18 (4H, s); 6,98 (1H, m); 7,16 (1H, d); 7,36 (4H, m); 7,50 (2H, m); 7,58 (2H, m).

Método Genérico B - síntese de diéteres assimétricos
(R1 $\neq$ R2)



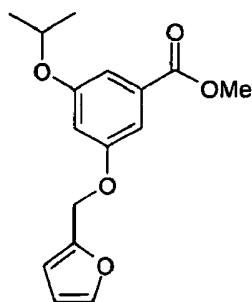
Composto (b)

Dissolveu-se 3,5-di-hidroxibenzoato de metilo (16,8 g, 0,1 mol) em dimetilformamida (180 mL), adicionou-se carbonato de potássio em pó (27,6 g, 0,2 mol), seguido de 2-iodopropano (10 mL, 0,1 mol) e agitou-se a suspensão resultante dum dia para o outro à temperatura ambiente sob uma atmosfera de árgon. Diluiu-se a mistura reaccional com água (11) e extraiu-se com éter dietílico (2x200 mL). Lavou-se os extractos orgânicos sequencialmente com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se (MgSO_4), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para produzir um óleo dourado pálido que foi triturado com tolueno e filtrado para eliminar material de partida que não reagiu. Concentrou-se o filtrado *in vacuo* e cromatografou-se o resíduo (cartuchos Biotage 2x90 g, eluindo com iso-hexano contendo acetato de etilo (10% v/v aumentando para 15% v/v) para dar

3-hidroxi-5-isopropiloxibenzoato de metilo Como um sólido incolor (5,3g, 25%); RMN de ^1H (d_6 -DMSO, valores δ): 1,2 (6H, d); 3,8 (3H, s); 4,6 (1H, hept); 6,55 (1H, m); 6,85 (1H, m); 6,95 (1H, m); 9,8 (1H, s).

Dissolveu-se o 3-hidroxi-5-isopropiloxibenzoato de metilo (1,5 g, 7,2 mmol) em dimetilformamida (10 mL), adicionou-se carbonato de potássio (2,5 g, 18 mmol), seguido de 2-bromobutano (1,2 mL, 1 mmol) e agitou-se a suspensão resultante durante 7 horas a 80 graus C sob uma atmosfera de árgon. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, diluiu-se com hexano / acetato de etilo (1:1 v/v) e lavou-se sequencialmente com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se (MgSO_4), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para produzir um óleo incolor que foi cromatografado (coluna flash sobre sílica (20 g), eluindo com iso-hexano contendo acetato de etilo (5% v/v) para dar 3-(2-butiloxi)-5-isopropiloxibenzoato de metilo Como um óleo incolor (1,06g); RMN de ^1H (d_6 -DMSO, valores δ): 0,9 (3H, t); 1,2 (3H, d + 6H, d); 1,6 (2H, m); 3,85 (3H, s); 4,4 (1H, hept); 4,55 (1H, hept); 6,7 (1H, m); 7,0 (2H, m); m/z 267 (M+H)+.

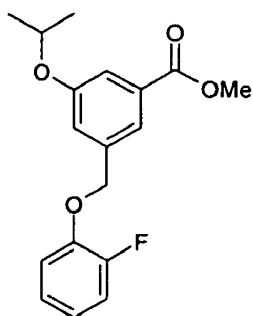
Método Genérico C - síntese de diéteres assimétricos (R1 =/2):



Composto (c)

Dissolveu-se 3-hidroxi-5-isopropiloxibenzoato de metilo (0,5 g, 2,4 mmol) em diclorometano (10 mL) e arrefeceu-se até 0 graus C enquanto se agitava sob uma atmosfera de árgon; tratou-se sequencialmente a solução com trifenilfosfina (suportada em polímero, 1,19 g, 3,6 mmol), álcool furfurílico (0,23 mL, 2,7 mmol) e adicionou-se azodicarboxilato de di-t-butilo (DtAD, 0,082 g, 3,5 mmol), gota a gota, em diclorometano (4 mL) e agitou-se a solução resultante durante 1,5 horas. Monitorizou-se a reacção por hplc e adicionou-se mais reagentes até o fenol de partida ter sido consumido - os reagentes totais adicionados foram trifenilfosfina (suportada em polímero, 2,38 g, 3 eq), álcool furfurílico (0,53 mL, 2,5 eq) e DtAD (1,64 g, 3 eq). Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e purificou-se por cromatografia (coluna flash sobre sílica, eluindo com iso-hexano contendo acetato de etilo (5% v/v) para dar 3-(2-furilmetoxi)-5-isopropiloxibenzoato de metilo. Como um óleo incolor, (0,225 g); RMN de ^1H (d_6 -DMSO, valores δ): 1,25 (6H, d); 3,85 (3H, s); 4,65 (1H, hept); 5,1 (2H, s); 6,45 (1H, m); 6,6 (1H, m); 6,85 (1H, m); 7,05 (1H, m); 7,15 (1H, m) 7,75 (1H, m).

Método Genérico D - síntese de diéteres assimétricos:



Composto (d)

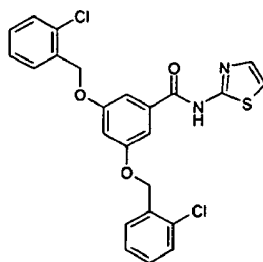
Adicionou-se azodicarboxilato de di-i-propilo (DIAD, 0,74 mL, 3,7 mM) a (5-isopropoxi-3-metanol)-benzoato de metilo (0,56 g, 2,5 mM), trifenilfosfina (0,98 g, 3,7 mM) e 2-fluorofenol (0,24mL, 2,7 mM) em DCM (40mL) sob árgon à temperatura ambiente. Após 10 min concentrou-se, purificou-se sobre sílica gel (10-15% de AcOEt/iso-hexano) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido, que solidificou sob alto vácuo (0,71g, 90%); RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,26 (d, 6H), 3,82 (s, 3H), 4,64 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).

Os métodos genéricos anteriores são apenas para ilustração; compreender-se-á que as condições alternativas que podem ser opcionalmente utilizadas incluem: utilização de solventes alternativos (tais como acetona ou tetra-hidrofurano), estequiometrias alternativas de reagentes, temperaturas reacionais alternativas e métodos de purificação alternativos.

Todos os dados analíticos (RMN e/ou MS) foram coerentes com as estruturas propostas.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA A

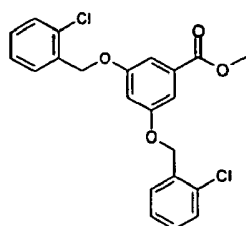
Via 1: 2-[3,5-Di-(2-clorobenziloxi)benzoil]amino]-thiazole



Adicionou-se diisopropiletilamina (DIPEA, 0,34 mL, 2,0mM) seguida de N,N-dimetilaminopiridina (DMAP, 12 mg, 0,1 mM) a uma solução de 2-aminotiazole (0,109, 1,0 mM) e cloreto do ácido 3,5-di-(2-clorobenziloxi)benzóico (0,42 g, 1,0mM) em diclorometano (10 mL) sob árgon à temperatura ambiente. Após 80 min filtrou-se a mistura reaccional, lavou-se com diclorometano e secou-se sob alto vácuo para dar o composto em epígrafe como um sólido incolor (0,20 g, 41%); RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 5,24 (4H, s); 6,93 (1H, s); 7,26 (1H, d); 7,36-7,43 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,55 (1H, d); 7,61 (2H, m); 12,60 (1H, s 1).

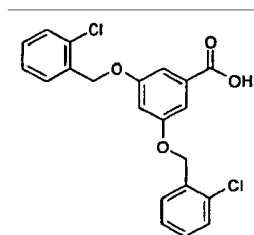
As condições alternativas que podem ser opcionalmente utilizadas incluem: utilização de um solvente alternativo, tal como tetra-hidrofurano; utilização de piridina como solvente, com ou sem a adição de DMAP ou DIPEA; dissolução da componente cloreto ácido no solvente de eleição e adição a este da componente amina.

O material de partida cloreto do ácido 3,5-di-(2-clorobenziloxi)benzóico, composto (c), foi preparado como se segue:



Composto (a)

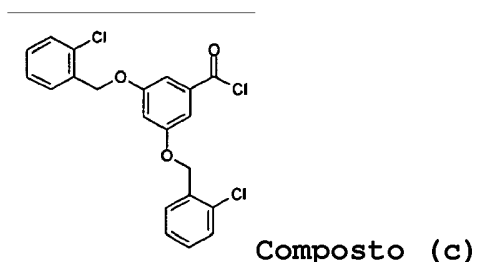
Dissolveu-se 3,5-di-hidroxibenzoato de metilo (74,1 g, 0,44 M) em dimetilformamida (400 mL), adicionou-se carbonato de potássio (152 g, 1,10 M), agitou-se durante 15 min, adicionou-se então cloreto de 2-clorobenzilo (117 mL, 0,92 M) e aqueceu-se a 100 °C sob uma atmosfera de árgon. Após 3 h arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, concentrou-se *in vacuo*, diluiu-se com água (800 mL), extraiu-se com acetato de etilo (2X600 mL). Lavou-se os extractos orgânicos com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (300 mL), secou-se (MgSO₄), filtrou-se, concentrou-se *in vacuo* para produzir um óleo castanho que foi triturado com éter dietílico/iso-hexano para dar o composto (a) como um sólido esbranquiçado (195 g, 100%); RMN de ¹H (d6-DMSO, valores δ): 3,81 (3H, s); 5,18 (4H, s); 6,98 (1H, m); 7,16 (1H, d); 7,36 (4H, m); 7,50 (2H, m); 7,58 (2H, m).



Composto (b)

Adicionou-se hidróxido de sódio 2 M (700 mL, 1,40 M) a uma solução de composto (a), 3,5-di-(2-clorobenziloxi)benzoato de metilo, (195 g, 0,45 M) em metanol (600 mL)/tetra-hidrofurano (150 mL) e agitou-se durante 6 h a 55 °C. Eliminou-se então os

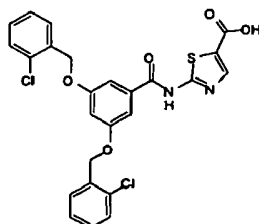
orgânicos *in vacuo*, acidificou-se até pH 3-4 com ácido clorídrico concentrado, filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e secou-se sob alto vácuo a 60 °C. O composto (b) foi obtido como um sólido incolor (2/3NaCl) (199 g, 100%); RMN de ^1H (d6-DMSO, valores δ): 5,18 (4H, s); 6,93 (1H, m); 7,15 (1H, d); 7,37 (4H, m); 7,49 (2H, m); 7,58 (2H, m).



Adicionou-se cloreto de oxalilo (7,91 mL, 91 mM) a uma suspensão do composto (b), ácido 3,5-di-(2-clorobenziloxi)benzóico.2/3 NaCl (18,3 g, 45,4 mM) em diclorometano (500 mL) contendo dimetilformamida (4 gotas) sob árgon à temperatura ambiente. Após 16 h filtrou-se a mistura reaccional sob árgon, concentrou-se *in vacuo*, submeteu-se em seguida a evaporação azeotrópica com tolueno (2X) para dar o composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado (17,5 g, 100%); RMN de ^1H (d6-DMSO, valores δ): 5,18 (4H, s); 6,94 (1H, m); 7,16 (1H, d); 7,35 (4H, m); 7,50 (2H, m); 7,58 (2H, m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA B

Via 2a: ácido 2-[3,5-di-(2-clorobenziloxi)benzoil]-
aminotiazole-5-carboxílico

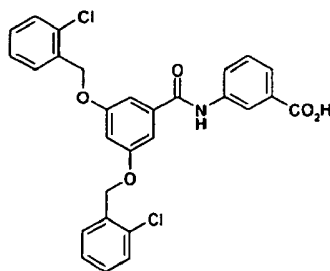


Tratou-se uma solução de 2-[3,5-di-(2-clorobenziloxi)benzoil]aminotiazole-5-carboxilato de etilo (158 mg, 0,28 mmol) em THF (2 mL) com solução de hidróxido de sódio (0,57 mL de 2M, 1,4 mmol) e agitou-se a reacção a 40-50 graus C, até se atingir a hidrólise total (com monitorização por tlc, tempo reaccional aproximado 2 h). Arrefeceu-se a solução resultante, diluiu-se com água (5 mL) e acidificou-se até pH1 utilizando HCL concentrado. Filtrou-se o precipitado assim preparado, lavou-se (água) e secou-se para dar o composto em epígrafe como um sólido incolor, 130 mg, RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 5,25 (4H, s); 7,0 (1H, s); 7,4 (6H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,2 (1H, d).

O material de partida necessário foi preparado por uma via análoga à fornecida no Exemplo A.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA C

Via 2b: ácido [3,5-di-(2-clorobenziloxi)benzoil]-
aminobenzeno-3-carboxílico

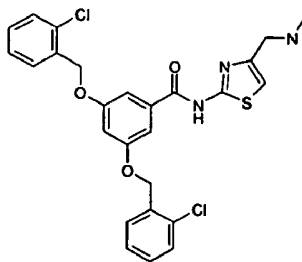


Tratou-se uma suspensão de [3,5-di-(2-clorobenziloxi)benzoil]aminobenzeno-3-carboxilato de metilo (455 mg, 1,04 mmol) em THF com solução de hidróxido de sódio (0,85 mL de 2 M, 1,7 mmol) e agitou-se a reacção à temperatura ambiente, com monitorização por tlc. Adicionou-se metanol (3 gotas) e fracções adicionais de solução de hidróxido de sódio (2x0,85 mL de 2 M, 3,4 mmol) até se atingir a hidrólise total. Diluiu-se a solução resultante com água (30 mL) e acidificou-se até pH1 (HCl 2 M); filtrou-se o precipitado assim preparado, lavou-se (água) e secou-se para dar o composto em epígrafe como um sólido incolor, 328 mg, RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 5,25 (4H, s); 7,0 (1H, s); 7,4 (6H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,2 (1H, d).

O material de partida éster metílico necessário foi preparado por um método análogo ao fornecido no Exemplo A.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA D

Via 3: 2-[3,5-Di-(2-clorobenziloxi)benzoil]amino-4-
metilaminometiltiazole

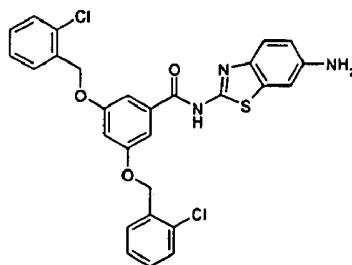


Dissolveu-se 2-[3,5-Di-(2-clorobenziloxi)benzoil]amino]-4-clorometiltiazole (56 mg, 0,10 mM) em metilamina a 33% em álcool desnaturado (4 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 16 h. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*, triturou-se com metanol, filtrou-se e secou-se sob alto vácuo para dar o composto em epígrafe como um sólido incolor (30 mg, 57%); RMN de ^1H (d6-DMSO, valores δ): 2,63 (3H, m); 4,16 (2H, m); 5,24 (4H, s); 6,99 (1H, s); 7,38-7,44 (7H, m); 7,52 (2H, m); 7,62 (2H, m); 9,06 (1H, s l); 12,75 (1H, s l).

O 2-[3,5-di-(2-clorobenziloxi)benzoil]amino]-4-clorometiltiazole foi preparado a partir de cloreto de 3,5-di-(2-clorobenziloxi)benzoílo (preparado de acordo com o método descrito no Exemplo A) e 2-amino-4-clorometil-tiazole (JACS, 1946, 68, 2155; preparado pela via 1 descrita no Exemplo A).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA E

Via 4: 2-[3,5-Di-(2-clorobenziloxi)benzoil)amino]-6-aminobenzotiazole

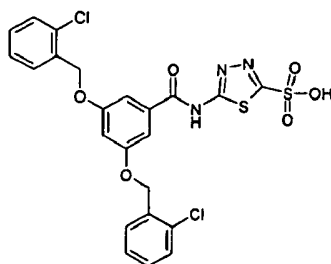


Dissolveu-se 2-[3,5-di-(2-clorobenziloxi)benzoil)amino]-6-nitrobenzotiazole (235 mg, 0,40 mM) em acetato de etilo (40 mL), etanol (20 mL) e dimetilformamida (5 mL). Adicionou-se paládio a 5% sobre carvão (46 mg) sob uma atmosfera de árgon, em seguida agitou-se a mistura reaccional sob uma atmosfera de hidrogénio durante 16 h. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite, concentrou-se *in vacuo*, triturou-se com metanol para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo pálido (140 mg, 63%); RMN de ^1H (d6-DMSO, valores δ): 5,19 (2H, s 1); 5,23 (4H, s); 6,72 (1H, dd); 6,93 (1H, m); 7,03 (1H, m); 7,35-7,44 (7H, m); 7,51 (2H, m); 7,61 (2H, m); 12,46 (1H, s 1).

O 2-[3,5-di-(2-clorobenziloxi)benzoil)amino]-6-nitrobenzotiazole foi preparado a partir de cloreto de 3,5-di-(2-clorobenziloxi)benzoílo (preparado de acordo com o método descrito no Exemplo A) e 2-amino-6-nitrobenzotiazole (preparado pela via 1 descrita no Exemplo A). RMN de ^1H (d6-DMSO, valores δ): 5,27 (4H, s); 7,03 (1H, s); 7,38-7,46 (4H, m); 7,49-7,55 (4H, m); 7,65 (2H, m); 7,93 (1H, d); 8,30 (1H, dd); 9,09 (1H, m); 13,28 (1H, s 1).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA F

Via 5: ácido 5-[3,5-di-(2-clorobenziloxi)benzoil)amino]-[1,3,4]tiadiazole-2-sulfônico

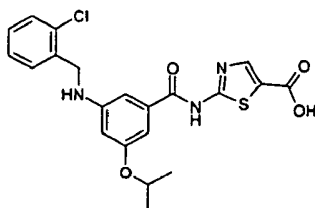


Suspendeu-se 5-[3,5-di-(2-clorobenziloxi)benzoil)amino]-[1,3,4]tiadiazole-2-tiol (200 mg, 0,38 mM) em NaOH 2M (5 mL), arrefeceu-se (banho de gelo) e adicionou-se, gota a gota, peróxido de hidrogénio aquoso a 30% (0,16 mL, 1,54 mM) e deixou-se então aquecer até à temperatura ambiente. Após 40 h filtrou-se a mistura reaccional, lavou-se com água, depois com metanol e secou-se sob alto vácuo para dar o composto em epígrafe como um sólido incolor (122 mg, 57%); RMN de ^1H (d_6 -DMSO, valores δ): 5,20 (4H, s); 6,68 (1H, m); 7,37 (4H, m); 7,45 (2H, m); 7,50 (2H, m); 7,62 (2H, m). MS ($\text{M}-\text{H}^+$) $^-$ 564, 566.

O 5-[3,5-di-(2-clorobenziloxi)benzoil)amino]-[1,3,4]tiadiazole-2-tiol foi preparado a partir de cloreto de 3,5-di-(2-clorobenziloxi)benzoílo e 5-amino-[1,3,4]tiadiazole-2-tiol (Maybridge) pela via 1 como descrita no Exemplo A. RMN de ^1H (d_6 -DMSO, valores δ): 5,21 (4H, s); 6,98 (1H, m); 7,34-7,40 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,59 (2H, m). MS ($\text{M}-\text{H}^+$) $^-$ 516, 518.

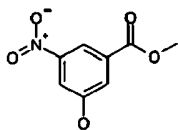
EXEMPLO DE REFERÊNCIA G

Via 6: ácido 2-[(3-isopropiloxi-5-(2-clorobenzilamino)benzoil)amino]-5-tiazolecarboxílico



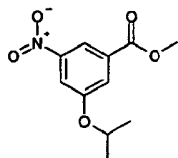
Adicionou-se 2-clorobenzaldeído (0,012 mL, 0,11 mM) ao ácido 2-[(3-isopropoxi-5-aminobenzoil)amino]-5-tiazolecarboxílico (29 mg 0,09 mM) e a peneiros moleculares de 4A (90 mg) em metanol sob uma atmosfera inerte à temperatura ambiente. Após 1 h adicionou-se cianoboro-hidreto de sódio (7 mg, 0,11 mM) e agitou-se a mistura reaccional durante 16 h. Filtrou-se a mistura reaccional, concentrou-se *in vacuo*, agitou-se o resíduo com água, extraiu-se então com acetato de etilo (3x10 mL). Lavou-se os extractos orgânicos com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (20 mL), secou-se (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo pálido (22 mg, 55%); RMN de ¹H (d6-DMSO, valores δ): 1,22 (6H, d); 4,36 (2H, m); 4,58 (1H, m); 6,24 (1H, s); 6,47 (1H, m); 6,84 (2H, m); 7,26 (3H, m); 7,37 (2H, m); 7,45 (1H, m); 7,76 (1H, s l). MS [M-CO₂H]⁻ 400, 402.

O ácido 2-[(3-isopropiloxi-5-aminobenzoil)amino]-5-tiazolecarboxílico foi preparado como se segue:



Composto (d)

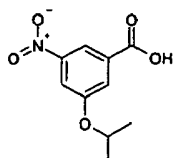
Dissolveu-se o ácido 3-nitro-5-hidroxibenzóico (6,1 g, 33,3 mM) em metanol (150 mL), adicionou-se ácido sulfúrico concentrado (2,0 mL) e agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 5 dias. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*, adicionou-se cuidadosamente hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado (60 mL) e extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo (200 mL). Lavou-se a camada orgânica com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (80 mL), secou-se (MgSO_4), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar composto (d) como um sólido amarelo pálido (6,0 g, 91%); RMN de ^1H (d_6 -DMSO, valores δ): 3,85 (3H, s); 7,67 (1H, m); 7,75 (1H, m); 8,05 (1H, m); 10,88 (1H, s l).



Composto (e)

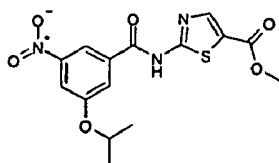
Adicionou-se 2-iodopropano (0,54 mL, 5,4 mM) a uma solução de 3-nitro-5-hidroxibenzoato de metilo (1,06 g, 5,4 mM) e carbonato de potássio (1,12 g, 8,1 mM) in dimetilformamida (15 mL) sob uma atmosfera de árgon à temperatura ambiente. Aqueceu-se a mistura reaccional a 60 °C durante 1 h, adicionou-se então mais 2-iodopropano (0,32 mL, 3,2 mM) e prosseguiu-se o aquecimento durante mais 1 h. Concentrou-se então a mistura reaccional *in vacuo*, adicionou-se água (50 mL) e acetato de etilo (100 mL). Separou-se a camada orgânica e lavou-se com

solução aquosa saturada de cloreto de sódio (40 mL), secou-se (MgSO_4) filtrou-se, concentrou-se *in vacuo* para dar composto (e) como um óleo castanho móvel; RMN de ^1H (d_6 -DMSO, valores δ): 1,30 (6H, s); 3,90 (3H, s); 4,84 (1H, m); 7,76 (1H, m); 7,89 (1H, m); 8,16 (1H, m).



Composto (f)

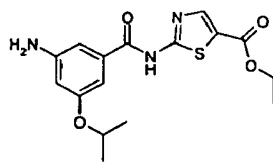
Adicionou-se hidróxido de sódio 2 M (12,3 mL, 24,7 mM) a uma solução de éster metílico do ácido (3-nitro-5-isopropoxi)benzóico (1,18 g, 4,9 mM) em metanol (60 mL) e agitou-se durante 5 h à temperatura ambiente. Concentrou-se então a mistura reaccional *in vacuo*, acidificou-se até pH 1-2 com ácido clorídrico 2 M, filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e secou-se sob alto vácuo sobre sílica gel. O composto (f) foi obtido como um sólido esbranquiçado (1,04 g, 94%); RMN de ^1H (d_6 -DMSO, valores δ): 1,30 (6H, s); 4,81 (1H, m); 7,74 (1H, m); 7,85 (1H, m); 8,14 (1H, m). MS $(\text{M}-\text{H}^+)^-$ 224.



Composto (g)

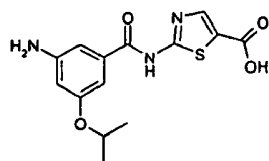
Adicionou-se cloreto de oxalilo (0,75 mL, 8,6 mM) ao ácido 3-nitro-5-isopropoxibenzóico (1,03 g, 4,3 mM) em diclorometano (50 mL) contendo dimetilformamida (2 gotas) sob uma atmosfera de argon à temperatura ambiente. Após 3 h concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e submeteu-se a evaporação azeotrópica com tolueno para dar um óleo laranja que se dissolveu em

diclorometano (40 mL). Adicionou-se 2-aminotiazole-5-carboxilato de etilo (0,89 g, 5,1 mM), diisopropiletilamina (1,77 g, 10,3 mM) e N,N-dimetilaminopiridina (50 mg, 0,43 mM) e agitou-se durante 1 h sob uma atmosfera de árgon. Após o que se concentrou a mistura reaccional *in vacuo* e purificou então o resíduo castanho pálido sobre sílica gel utilizando 15 até 20% de acetato de etilo/iso-hexano como eluente. O composto (g) foi obtido como um sólido amarelo pálido (1,56 g, 92%); RMN de ^1H (d6-DMSO, valores δ): 1,32 (6H, d); 4,88 (1H, m); 7,87 (1H, s); 8,05 (1H, s); 8,14 (1H, s); 8,45 (1H, s).



Composto (h)

Adicionou-se paládio a 10% sobre carvão (20 mg) sob uma atmosfera de árgon a uma solução de 2-[(3-isopropoxi-5-nitro)benzoilamino]-5-tiazolecarboxilato de etilo (209 mg, 0,53 mM) em acetato de etilo (35 mL). Introduziu-se hidrogénio gasoso e agitou-se a mistura reaccional vigorosamente durante 18 h antes de se filtrar através de celite e concentrar *in vacuo* para dar o composto (h) como um sólido amarelo pálido (160 mg, 83%); RMN de ^1H (d6-DMSO, valores δ): 1,25 (6H, d); 1,29 (3H, t); 4,28 (2H, q); 4,58 (1H, m); 5,31 (2H, s l); 6,33 (1H, m); 6,81 (1H, m); 6,87 (1H, s); 8,17 (1H, s).

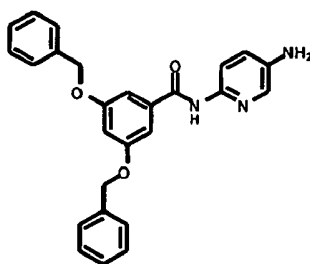


Composto (k)

Adicionou-se hidróxido de sódio 2 M (0,3 mL, 0,57 mM) a uma solução de 2-[(3-isopropoxi-5-amino)benzoilamino]-5-tiazolecarboxilato de etilo (40 mg, 0,11 mM) em tetra-hidrofurano (1,2 mL)/metanol (0,5 mL) e aqueceu-se a 50 °C durante 5 h e depois à temperatura ambiente dum dia para o outro. Concentrou-se então a mistura reaccional *in vacuo*, acidificou-se até pH 4-5 com ácido clorídrico 2 M, filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e secou-se sob alto vácuo sobre sílica gel. O composto (k) foi obtido como um sólido vermelho-castanho (35 mg, 100%); RMN de ^1H (d6-DMSO, valores δ): 1,27 (6H, d); 4,63 (1H, m); 6,58 (1H, s); 7,05 (1H, s); 7,16 (1H, s); 8,14 (1H, s).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA H

Via 7: 2-[(3,5-dibenziloxibenzoil)amino]-5-aminopiridina



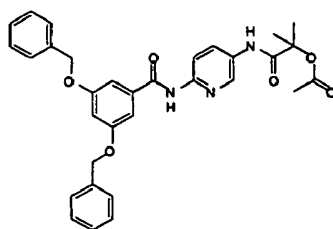
A uma solução, mantida sob agitação, de 2-[(3,5-dibenziloxibenzoil)amino]-5-nitropiridina (910 mg) em DMF (6 mL) adicionou-se zinco em pó (1300 mg) e uma solução de cloreto férrico hexa-hidratado (1700 mg) em água (6 mL). Agitou-se a mistura resultante a 120 °C durante três horas. Deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente. Extraiu-se a mistura com acetato de etilo. Lavou-se o extracto com água (50 mL), solução

aquosa saturada de cloreto de sódio (50 mL), secou-se sobre MgSO_4 , eliminou-se em seguida o material volátil por evaporação para deixar um sólido, que se secou sob alto vácuo durante 24 horas a 100 °C para dar o composto em epígrafe (518 mg) como um sólido, RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 5,17 (m, 6H), 6,80 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,26 até 7,46 (m, 12H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 10,28 (s 1, 1H). MS ES^+ 426,52 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

O material de partida 6-[(3,5-dibenziloxibenzoil)amino]-3-nitropiridina necessário foi preparado por um método análogo ao fornecido no Exemplo A (via 1), começando a partir de 2-amino-5-nitropiridina; RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 5,13 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,23-7,50 (m, 12H), 8,42 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,23 (s, 1H), 11,46 (s 1, 1H), MS ES^+ 456,12 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA I

Via 8: N-{6-[3,5-dibenziloxibenzoil)amino]-piridin-3-il}-2-acetoxi-2-metil-propionamida

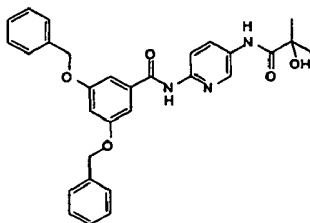


A uma solução, mantida sob agitação, de 2-[(3,5-dibenziloxibenzoil)amino]-5-aminopiridina (200 mg) em THF (2 mL) e piridina (2 mL) adicionou-se uma solução de cloreto de 2-acetoxi-isobutirilo (98 mg) em THF (1 mL). Agitou-se a mistura

à temperatura ambiente durante 16 horas. Eliminou-se o material volátil por evaporação. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (50 mL), lavou-se com água (25 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (25 mL), secou-se sobre MgSO₄. Eliminou-se o material volátil por evaporação para deixar uma goma que foi triturada sob éter para dar o composto em epígrafe (211 mg) como um sólido, RMN de ¹H δ (d₆-DMSO): 1,55 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 5,18 (s, 4H), 6,85 (s, 1H), 7,29 até 7,50 (m, 12H), 7,78 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 10,72 (s, 1H). MS ES⁻ 552,22 (M-H)⁻.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA J

Via 9: N-{6-[(3,5-dibenziloxibenzoil)amino]piridin-3-il}-2-hidroxi-2-metil-propionamida

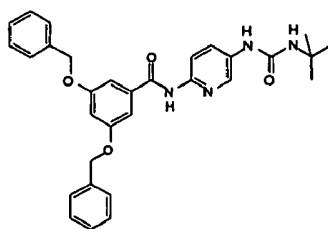


A uma suspensão, mantida sob agitação, de N-{6-[(3,5-dibenziloxibenzoil)amino]piridin-3-il}-2-acetoxi-2-metil-propionamida (158 mg) em metanol (10 mL) adicionou-se uma solução de LiOH.H₂O (30 mg) em água (1 mL) e THF (3 mL). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 20 horas. Eliminou-se o material volátil por evaporação. Ao resíduo adicionou-se água (10 mL). Acidificou-se com ácido clorídrico 2 M. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com acetato de etilo e secou-se sob alto vácuo para dar o composto em epígrafe (120 mg)

como um sólido, RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,35 (s, 6H), 5,18 (s, 4H), 6,88 (s, 1H), 7,28 até 7,48 (m, 12H), 8,08 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,96 (s, 1H). MS ES^+ 512,16 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA K

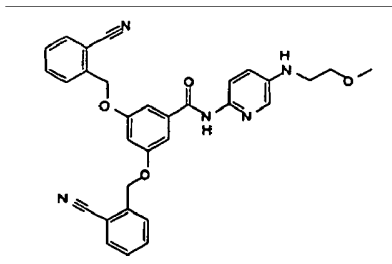
Via 10: 3,5-dibenziloxi-N-(5-[[(terc-butilamino) carbonil] amino]piridin-2-il)benzamida



tratou-se uma solução de isocianato de terc-butilo (51 mg) em THF (5 mL) com 2-[(3,5-dibenziloxibenzoil)amino]-5-aminopiridina (212 mg) e agitou-se à temperatura ambiente durante 24 horas. Adicionou-se mais isocianato de terc-butilo (0,34 mL) e prosseguiu-se a agitação à temperatura ambiente durante mais 4 dias. Eliminou-se o material volátil por evaporação e triturou-se o resíduo sob metanol para dar o composto em epígrafe (159 mg) como um sólido, RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,30 (s, 9H), 5,18 (s, 4H), 6,09 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,32 até 7,50 (m, 12H), 7,78 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 10,65 (s, 1H). MS ES^+ 525,61 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA L

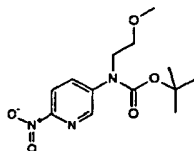
Via 11: 3,5-di(2-cianobenziloxi)-N-{5-[(2-metoxietil)amino]piridin-2-il}benzamida



A uma solução, mantida sob agitação, de 6-({3,5-di(2-cianobenziloxi)benzoil}amino)piridin-3-il(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (237 mg) em diclorometano (10 mL) adicionou-se ácido trifluoroacético (3 mL). Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante três horas. Eliminou-se o material volátil por evaporação. Diluiu-se o resíduo em DCM (100 mL), lavou-se com hidróxido de sódio 2M (50 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 mL), secou-se sobre MgSO_4 . Eliminou-se o material volátil por evaporação para dar o composto em epígrafe (190 mg) como uma espuma, RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 3,22 (t, 2H), 3,28 (2, 3H), 3,50 (t, 2H), 5,31 (s, 4H), 6,92 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,75 (m, 5H), 7,82 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 10,49 (s 1, 1H). MS ES^+ 534,41 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

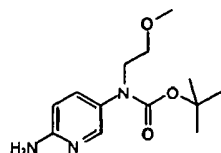
Os materiais de partida necessários foram preparados como se segue:

Preparação de 2-nitropiridin-5-il(2-metoxietil)carbamato de
terc-butilo



A uma suspensão do Cs_2CO_3 (1430 mg) em tolueno adicionou-se 2-nitro-5-bromopiridina (406 mg), $\text{Pd}(\text{Ac})_2$ (44 mg), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (322 mg) e 2-metiloxietilamina (0,26 mL). Agitou-se a mistura a 85 °C, sob Azoto, durante 16 horas. Deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente. Diluiu-se com acetato de etilo (100 mL) e filtrou-se através de um tampão de celite. Eliminou-se o material volátil por evaporação, purificou-se o resíduo por cromatografia flash sobre sílica, eluindo com 50-100% de acetato de etilo em hexano para dar um sólido que foi adicionado a uma solução de dicarbonato de di-terc-butilo (436 mg) e N-dimetil-aminopiridina (cat) em THF (10 mL). Agitou-se a solução durante 14 horas a 75 °C. Deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente, eliminou-se então o material volátil por evaporação. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (100 mL), lavou-se com água (50 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 mL), secou-se sobre MgSO_4 . Eliminou-se o material volátil por evaporação, purificou-se o resíduo por cromatografia flash sobre sílica, eluindo com 20-40% de acetato de etilo em hexano para dar o composto em epígrafe (359 mg) como uma goma, RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,49 (s, 9H), 3,33 (s, 6H), 3,62 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 8,06 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,65 (s, 1H). MS ES^+ 298,35 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

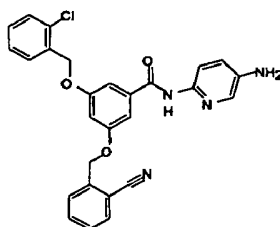
Preparação de 2-aminopiridin-5-il(2-metoxietil)carbamato de *terc*-butilo



A uma solução de 2-(6-nitropiridin-3-il)-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (350 mg) em etanol (20 mL) e acetato de etilo (20 mL) adicionou-se Paládio a 10% sobre carvão (100 mg). Agitou-se a suspensão à temperatura ambiente durante 16 horas sob Hidrogénio. Filtrou-se através de celite, eliminou-se então o material volátil por evaporação para dar o composto em epígrafe (299 mg) como um sólido, RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,32 (s 1, 9H), 3,18 (s, 3H), 3,34 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,37 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H). MS ES^+ 268,34 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA M

Via 12: *N*-(5-aminopiridin-2-il)-3-[(2-clorobenzil)oxi]-5-[(2-cianobenzil)oxi]benzamida

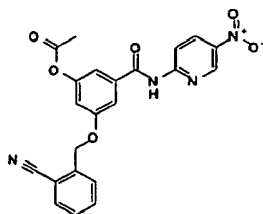


O composto em epígrafe foi preparado a partir de *N*-(5-nitropiridin-2-il)-3-[(2-clorobenzil)oxi]-5-[(2-

cianobenzil)oxi]benzamida utilizando um método semelhante ao descrito na Via 7.

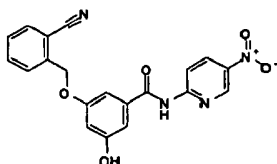
Os materiais de partida necessários foram preparados como se segue:

Preparação de acetato de 3-{[(5-nitropiridin-2-il)amino]carbonil}-5-[(2-cianobenzil)oxi]fenilo



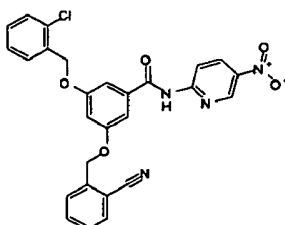
A uma solução, mantida sob agitação, de ácido 3-acetoxi-5-(2-cianobenziloxi)benzóico (8760 mg) em THF (100 mL) adicionou-se cloreto de oxalilo (3,6 mL) e DMF (0,5 mL). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 horas. Eliminou-se o material volátil por evaporação. Dissolveu-se o resíduo numa mistura de THF (60 mL) e piridina (40 mL). Adicionou-se 2-amino-5-nitropiridina (3919 mg). Aqueceu-se a mistura, mantida sob agitação, até 55 °C durante 16 horas. Eliminou-se o material volátil por evaporação para deixar uma goma que se purificou por cromatografia flash sobre sílica eluindo com 1-5% de acetato de etilo em hexano para dar o composto em epígrafe (6200 mg) como um sólido, RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 2,29 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,65 (dm, 1H), 9,21 (m, 1H), 11,57 (s, 1H). MS ES^+ 433,48 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparação de N-(5-nitropiridin-2-il)-3-[(2-cianobenzil)oxi]-5-hidroxibenzamida



Tratou-se uma suspensão de acetato de 3-{[(5-nitropiridin-2-il)amino]carbonil}-5-[(2-cianobenzil)oxi]fenilo (5710 mg) em THF (35 mL) com NaOMe a 25% em metanol (6 mL). Agitou-se à temperatura ambiente durante 30 minutos. Acidificou-se com ácido clorídrico 2 M (25 mL), extraiu-se então com acetato de etilo (100 mL). Lavou-se o extracto com água (50 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 mL), secou-se sobre MgSO₄. Eliminou-se o material volátil por evaporação para dar um sólido. Lavou-se este com metanol quente para dar o composto em epígrafe (4358 mg) como um sólido, LCMS t.a. = 2,38 min (90,5%). ES⁺ 391,45 (M+H)⁺.

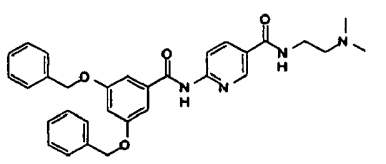
Preparação de N-(5-nitropiridin-2-il)-3-[(2-clorobenzil)oxi]-5-[(2-cianobenzil)oxi]benzamida



Tratou-se uma solução de *N*-(5-nitropiridin-2-il)-3-[(2-cianobenzil)oxi]-5-hidroxibenzamida (195 mg) em DMF (3 mL) com Ag₂CO₃ (165 mg) e brometo de 2-clorobenzilo (0,073 mL). Aqueceu-se até 85 °C e agitou-se durante 17 horas sob Azoto. Deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente. Adicionou-se água (25 mL). Extraíu-se com acetato de etilo (50 mL), lavou-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (25 mL), secou-se sobre MgSO₄. Eliminou-se o material volátil por evaporação para dar um sólido, que se purificou por cromatografia flash sobre sílica eluindo com 0-5% de acetato de etilo em diclorometano para dar o composto em epígrafe (43 mg) como um sólido, RMN de ¹H δ (d₆-DMSO): 5,20 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,57 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 9,22 (s, 1H), 11,50 (s, 1H). LCMS t.a. = 3,27 min (97,4%), ES⁺ 515,50 (M+H)⁺.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA N

Via 13: 6-{[3,5-Di-(benziloxi)benzoil]amino}-N-[2-(dimetilamino)etil]nicotinamida

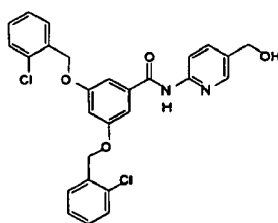


Adicionou-se diisopropiletilamina (DIPEA, 0,23 mL, 1,3 mM) seguida de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDC, 126 mg, 0,66 mM) a uma solução de 2-dimetilaminoetilamina (0,57 mL, 0,53 mM) e ácido 6-{[3,5-Di-(benziloxi)benzoil]amino}-nicotínico (0,20 g, 0,44 mM) em diclorometano (10 mL) sob árgon

à temperatura ambiente. Após 16 horas evaporou-se a mistura reaccional *in vacuo* e cromatografou-se então sobre SiO₂ utilizando uma eluição gradiente de 10 até 25% de metanol em diclorometano. Evaporou-se as fracções contendo o produto para dar um sólido creme (0,052 g, 25%); RMN de ¹H δ (d₆-DMSO): 2,67 (6H, s); 3,11 (2H, m); 3,62 (2H, m); 5,18 (4H, s); 6,88 (1H, s); 7,27-7,52 (12H, m l); 8,18-8,36 (2H, m); 8,90 (1H, s); 10,20 (1H, s l).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA O

Via 14: 2-[3,5-Di-(2-clorobenziloxi)benzoilamino]-5-hidroximetilpiridina

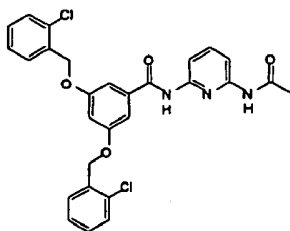


A uma solução fria (-15 graus C) de ácido 2-[3,5-Di-(2-clorobenziloxi)benzoil)amino]-piridina-5-carboxílico (305 mg, 0,59 mmol) em dimetoxietano (5mL) adicionou-se 4-metilmorfolina (80 µL, 1 eq) e cloroformato de isobutilo (76 µL, 1,02 eq). Agitou-se a mistura reaccional a -15 graus C durante 15 min e filtrou-se em seguida; lavou-se o resíduo com dimetoxietano (5x1 mL). Arrefeceu-se o filtrado e as lavagens até -15 graus C e tratou-se com uma suspensão de boro-hidreto de sódio (22 mg, 1 eq) em água (1 mL). Depois da efervescência ter cessado, adicionou-se água (50 mL) e acetato de etilo (30 mL); evaporou-

se a mistura reaccional até à secura e absorveu-se o resíduo sobre sílica. Isolou-se o composto requerido por cromatografia flash (eluindo com 5% de metanol em diclorometano) para dar o composto em epígrafe como um sólido incolor (97 mg), RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 4,5 (1H, d), 5,25 (s, 4H), 6,9 (s, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 10,8 (s 1, 1H); LCMS t.a. = 3,25 min (100%), ES^+ 509 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA P

Via 15: N-{6-[3,5-di-(2-clorobenziloxibenzoil)amino]-piridin-2-il}-2-acetamida



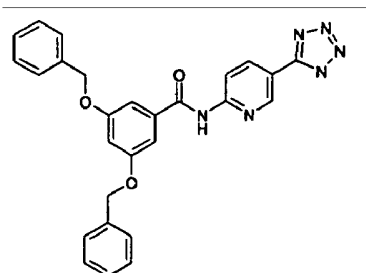
A uma solução de 2-[(3,5-di-(2-clorobenziloxibenzoil)amino]-6-aminopiridina (220 mg, 0,45 mmol) em tetra-hidrofurano (4 mL) adicionou-se piridina (43 mg, 0,54 mmol) e cloreto de acetilo (42 mg, 0,54 mmol), e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 16 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com éter dietílico e lavou-se sucessivamente com água, ácido cítrico 1 M e água; secou-se a solução sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente *in vacuo* para dar um sólido amarelo (154 mg). A trituração com metanol deu o composto em epígrafe (75 mg), RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 3,3 (3H, s), 5,25 (s, 4H), 6,95 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,4

(m, 4H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 10,14 (s l, 1H), 10,36 (s l, 1H); ES⁺ 536/538 (M+H)⁺.

O material de partida, 2-[(3,5-di-(2-clorobenziloxibenzoil)amino]-6-aminopiridina, é aqui ilustrado como o Exemplo número 106.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA Q

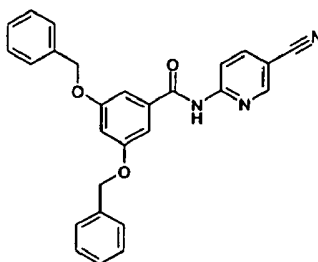
Via 16: 3,5-bis(benziloxi)-N-[5-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]benzamida



adicionou-se azida de tributilestanho (156 µL, 0,57 mmol) a uma suspensão do 3,5-bis(benziloxi)-N-(5-cianopiridin-2-il)benzamida (180 mg, 0,41 mmol) em tolueno (3 mL). Aqueceu-se a mistura a refluxo durante 16 horas. Arrefeceu-se a suspensão e partilhou-se entre acetato de etilo e ácido clorídrico (1M). Concentrou-se a camada orgânica *in vacuo* e purificou-se o resíduo por MPLC sobre sílica (eluindo com 1% de metanol/DCM até 15% de metanol/DCM). O tetrazole foi obtido como um sólido incolor (113 mg, 57%). RMN de ¹H δ (d₆-DMSO): 5,19 (4H, s); 6,88 (1H, s); 7,26-7,48 (12H, m); 8,40 (1H, d); 8,46 (1H, dd); 9,04 (1H, s); 11,13 (1H, s l); m/z (LCMS; ESI+) 479 (MH⁺).

O material de partida necessário foi preparado como se segue:

Preparação de 3,5-bis(benziloxi)-N-(5-cianopiridin-2-il)benzamida

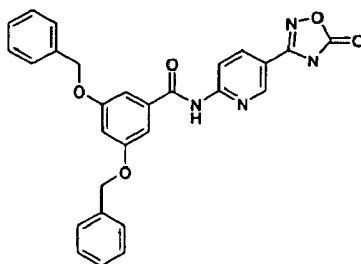


O composto em epígrafe foi preparado como descrito no Exemplo A (via 1), partindo de 2-amino-5-cianopiridina e cloreto de 3,5-bis(benziloxi)benzoílo, RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 5,19 (4H, s); 6,89 (1H, m); 7,26-7,46 (12H, m); 8,27 (1H, dd); 8,33 (1H, d); 8,84 (1H, s); 11,23 (1H, s 1); m/z (LCMS; ESI+) 436 (MH^+).

O material de partida 2-amino-5-cianopiridina necessário pode ser adquirido (Bionet Research, e outros fornecedores) ou pode ser preparado de acordo com o método descrito no documento W095/06034.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA R

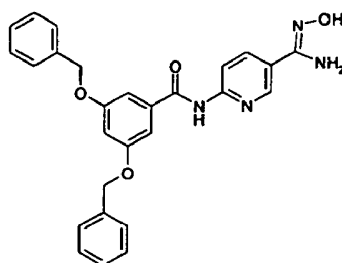
Via 17: 3,5-bis(benziloxi)-N-[5-(5-oxo-4,5-di-hidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]benzamida



Adicionou-se cloroformato de etilo (32 μ L, 0,33 mmol) a uma solução de 3,5-bis(benziloxi)-N-{5-[(hidroxiamino)(imino)metil]-piridin-2-il}benzamida (140 mg, 0,30 mmol) em piridina (5 mL). Aqueceu-se esta solução a refluxo dum dia para o outro. Arrefeceu-se a mistura e concentrou-se sob pressão reduzida. Utilizou-se DCM e metanol para dissolver o material remanescente e lavou-se a solução com água. Concentrou-se a solução orgânica sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo sobre sílica por MPLC (eluindo primeiramente com 5% de metanol/DCM, depois com 10% de metanol/DCM). O composto em epígrafe foi obtido como um sólido incolor (103 mg, 70%). RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 5,19 (4H, s); 6,87 (1H, s); 7,28-7,46 (12H, m); 8,21 (1H, dd); 8,38 (1H, d); 8,79 (1H, s); 11,14 (1H, s 1); m/z (LCMS; ESI+) 495 (MH^+).

O material de partida necessário foi preparado como se segue:

Preparação de 3,5-bis(benziloxi)-N-{5-[(hidroxiamino)(imino)metil]piridin-2-il}benzamida

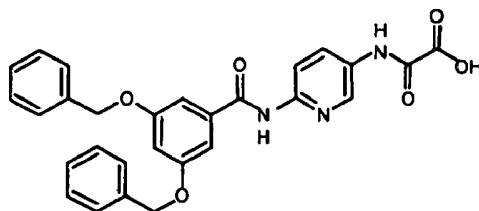


Aqueceu-se uma mistura de 3,5-bis(benziloxi)-N-(5-cianopiridin-2-il)benzamida (212 mg, 0,49 mmol), trietilamina (170 μ L, 1,22 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (85 mg, 1,22 mmol) em etanol (5 mL) a refluxo dum dia para o outro. Arrefeceu-se a mistura e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por MPLC sobre sílica eluindo com 5% de metanol/DCM, seguido de 15% de metanol/DCM. O composto em epígrafe foi obtido como um sólido incolor (171 mg, 75%). RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 5,19 (4H, s); 5,92 (2H, s), 6,87 (1H, s); 7,28-7,48 (12H, m); 8,06 (1H, dd); 8,17 (1H, d), 8,65 (1H, s); 9,68 (1H, s); 10,85 (1H, s l); m/z (LCMS; ESI+) 469 (MH^+).

A 3,5-bis(benziloxi)-N-(5-cianopiridin-2-il)benzamida necessária foi preparada como descrito no Exemplo P (via 15).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA S

Via 18: ácido [(2-{[3,5-bis(benziloxi)benzoil]amino}-piridin-5-il)amino] (oxo)acético



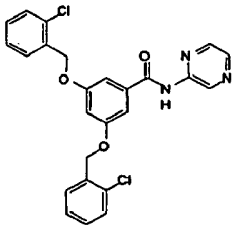
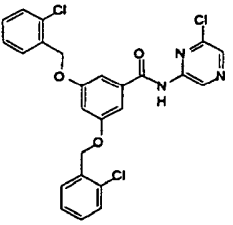
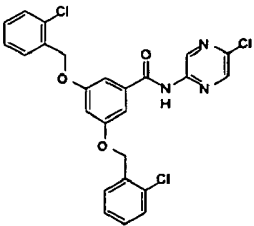
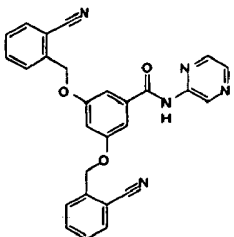
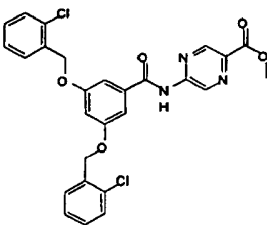
Adicionou-se cloreto de metiloxalilo (37 μ L, 0,4 mmol) a uma mistura de N-(5-aminopiridin-2-il)-3,5-bis(benziloxi)benzamida (150 mg, 0,36 mmol) e trietilamina em DCM (5 mL). Agitou-se a mistura durante 1 hora sob uma atmosfera de azoto. Diluiu-se a solução com DCM e lavou-se com água. Concentrou-se os orgânicos sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo sobre sílica por MPLC (eluindo com 1% de metanol/DCM até 15% de metanol/DCM) para dar um sólido incolor (110 mg). Dissolveu-se este material em THF (2 mL). Adicionou-se água (3 mL) e hidróxido de sódio (0,5 mL, 2 M, 1 mmol). Agitou-se a mistura durante 1 hora antes de se acidificar com ácido clorídrico (2M) e diluir com água. Isolou-se o precipitado resultante por filtração, lavou-se com água e secou-se *in vacuo*. O composto em epígrafe foi obtido como um sólido incolor (88 mg, 50%). RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 5,18 (4H, s); 6,88 (1H, s); 7,30-7,50 (12H, m); 8,17 (2H, s); 8,79 (1H, s); 10,79 (1H, s); 10,93 (1H, s); m/z (LCMS; ESI+) 498 (MH^+).

O material de partida necessário foi preparado de acordo com o Exemplo H (via 7).

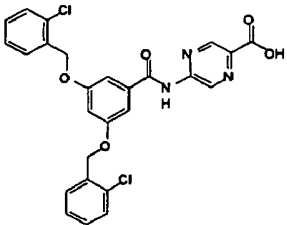
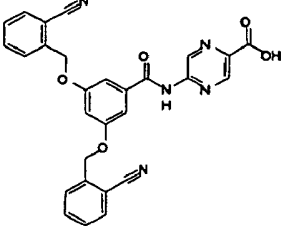
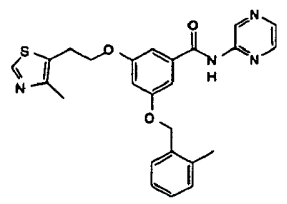
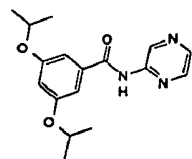
EXEMPLO DE REFERÊNCIA T:

Através de métodos análogos aos descritos acima preparou-se também os compostos seguintes, Exemplos números T₁ até T₂₀.

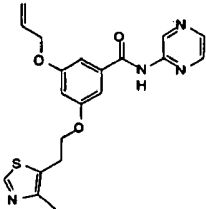
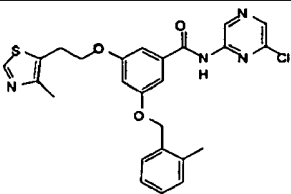
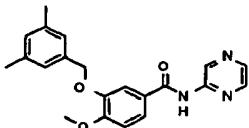
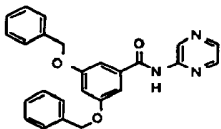
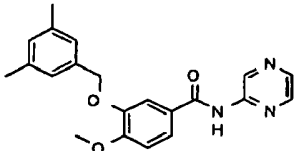
O composto T₉ foi preparado pela **Via 1b** (síntese multiparalela), como se segue. Aos ácidos apropriados (6,0 mmol) em diclorometano (25 mL) adicionou-se 1 gota de dimetilformamida e agitou-se a mistura à temperatura ambiente sob árgon. Adicionou-se o cloreto de oxalilo (0,867 mL) ao ácido e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 h. Eliminou-se o solvente em Genevac DD4 e submeteu-se o resíduo resultante a evaporação azeotrópica com diclorometano (3×10 mL), secou-se então sob alto vácuo durante 2 h. Dissolveu-se então o cloreto ácido resultante em THF (30 mL) e adicionou-se 5 mL da solução a uma do conjunto de seis aminas em THF/Piridina (5 mL). Agitou-se a mistura resultante dum dia para o outro à temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etilo (5 mL). Transferiu-se a solução resultante para o extractor automático Allex e lavou-se com água (2×5 mL), hidrogenocarbonato de sódio (5 mL), ácido cítrico 1 (5 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (5 mL) secou-se (sulfato de magnésio) e evaporou-se em Genevac DD4. Triturou-se a goma resultante com metanol (1-2 mL) e filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com metanol e secou-se ao ar.

Exemplo de referência	Estrutura	Via			RMN
1		1			RMN de 1H d (d6-DMSO): 5,26 (4H, s); 6,96 (1H, m); 7,38-7,45 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,62 (2H, m); 8,43 (1H, d); 8,49 (1H, m); 9,42 (1H, m); 11,13 (1H, s).
2		1			RMN de 1H d (d6-DMSO): 5,25 (4H, s); 6,97 (1H, m); 7,38-7,45 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,63 (2H, m); 8,64 (1H, d); 9,26 (1H, d); 11,33 (1H, s).
3		1			RMN de 1H d (d6-DMSO): 5,24 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,35-7,40 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,60 (2H, m); 8,61 (1H, s); 9,22 (1H, s); 11,25 (1H, s l).
4		1			RMN de 1H d (d6-DMSO): 5,36 (4H, s); 7,00 (1H, m); 7,44 (2H, - d); 7,55- 7,64 (2H, m); 7,77 (4H, m); 7,93 (2H, d); 8,43 (1H, d); 8,49 (1H, m); 9,43 (1H, s); 11,17 (1H, s).
5		1			RMN de 1H d (d6-DMSO): 3,90 (3H, s); 5,24 (4H, s); 6,97 (1H, m); 7,39 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,60 (2H, m); 9,02 (1H, s); 9,52 (1H, s); 11,54 (1H, s l).

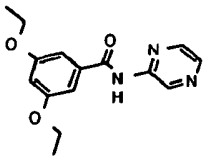
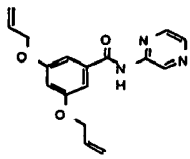
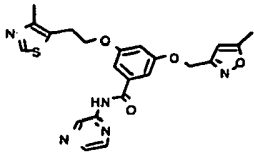
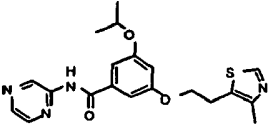
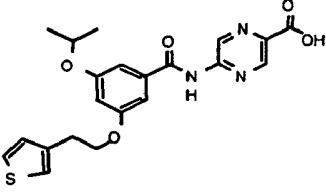
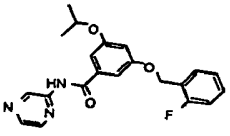
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via			RMN
6		2			RMN de ^1H d (d_6 -DMSO): 5,24 (4H, s); 6,96 (1H, m); 7,39 (6H, m); 7,51 (2H, m); 7,62 (2H, m); 8,98 (1H, s); 9,48 (1H, s); 11,44 (1H, s l).
7		2*			RMN de ^1H d (d_6 -DMSO): 5,34 (4H, s); 7,00 (1H, s); 7,57 (2H, m); 7,75 (4H, m); 7,91 (2H, d); 9,00 (1H, s); 9,52 (1H, s); 11,53 (1H, s); 13,43, (1H s l).
8		1			RMN de ^1H d (d_6 -DMSO): 2,29 (3H, s); 2,33 (3H, s); 3,24 (m, 2H); 4,21 (2H, t); 5,12 (2H, s); 6,80 (1H, m); 7,21 (4H, m); 7,31 (1H, m); 7,40 (2H, m); 8,39 (1H, m); 8,45 (1H, m); 8,82 (1H, s); 9,38 (1H, s); 11,06 (1H, s l).
9		1b			RMN de ^1H d (d_6 -DMSO): 1,25 (d, 12H), 4,7 (hept, 2H), 6,6 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 8,4 (d, 1H), 8,45 (t, 1H), 9,4 (s, 1H), 11,0 (s l, 1H).

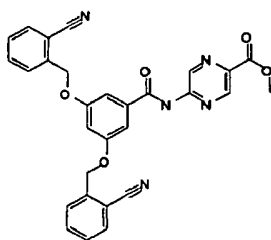
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via			RMN
10		1			RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 2,37 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,65 (d, 2H), 5,28 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 11,07 (s 1, 1H).
11		1			RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 2,32 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,21 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,14-7,26 (m, 4H), 7,32 (1H, s), 7,41 (1H, d), 8,51 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 11,34 (s 1, 1H).
12		1	364		RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 2,12 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 10,92 (s 1, 1H)
13		1b	412	410	
14		1b	330		

(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via			RMN
15		1b	288		
16		1b	312		
17		1b	452		
18		1b	400		
19		2a, 1c	428	426	δ_H (500MHz, DMSO- d_6) 1,28 (6H, d), 3,07 (2H, t), 4,26 (2H, t), 4,70 (1H, m), 6,71 (1H, m), 7,12 (1H, m), 7,24 (2H, m), 7,30 (1H, m), 7,46 (1H, m), 8,98 (1H, d), 9,48 (1H, d), 11,33 (1H, s), 13,24 (1H, s 1).
20		1a	382		

*Para o Exemplo 7, o intermediário éster foi preparado pela via 1:

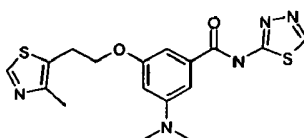


RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 3,90 (3H, s); 5,34 (4H, s); 7,01 (1H, s); 7,43 (2H, s); 7,58 (2H, m); 7,74 (4H, m); 7,91 (2H, d); 9,02 (1H, s); 9,52 (1H, s); 11,57 (1H, s l).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA U

2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-dimetilamino]benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazole

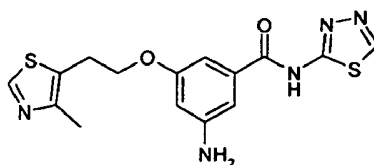
(Via 19)



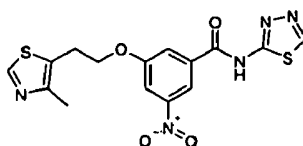
Adicionou-se formaldeído (37% em água) (0,033 mL, 0,44 mM) a 2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-amino]benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazole (27 mg 0,074 mM) e a peneiros moleculares de 4 A (0,2 g) em metanol (4 mL)/acetonitrilo (3 mL)/g.AcOH (2 gotas) sob uma atmosfera inerte à temperatura ambiente. Após 150 min, adicionou-se cianoboro-hidreto de sódio (7 mg, 0,12 mM) e agitou-se a mistura reaccional durante 40 h. Filtrou-se a mistura reaccional, concentrou-se *in vacuo*, acidificou-se o resíduo com HCl 2 M para precipitar um sólido incolor.

Purificado sobre sílica gel (50 até 75% de AcOEt/iso-hexano) deu o composto em epígrafe como um sólido incolor (25 mg, 85%); RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 2,35 (s, 3H), 2,93 (s, 6H), 3,22 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

O material de partida necessário, 2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-amino]benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazole, foi preparado como se segue:



Adicionou-se Paládio a 10% sobre carvão (80 mg) sob uma atmosfera de árgon a uma solução de 2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-nitro]benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazole (0,38 g, 0,99 mM) em acetato de etilo (40 mL). Introduziu-se hidrogénio gasoso e agitou-se a mistura reaccional vigorosamente durante 18 h antes de se filtrar através de celite, concentrar *in vacuo* e substituir o catalisador (80 mg). Depois de agitar sob hidrogénio gasoso durante mais 18 h efectuou-se uma última alteração de catalizador. Após o que se purificou a anilina em bruto sobre sílica gel (1% até 4% de MeOH/DCM) para dar 2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-amino]benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazole como um sólido incolor (0,1 g, 28%); MS $(\text{M}-\text{H}^+)^-$ 360.



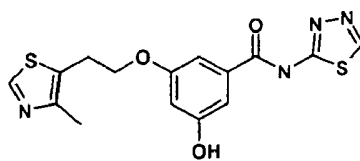
Cc1c[nH]c2cc(CCOc3ccc(cc3C(=O)O)[N+](=O)[O-])cc12

98

escura, a purificação sobre sílica gel (50% até 75% de AcOEt/iso-hexano) deu o produto contaminado com DIAD reduzido e óxido de trifenilfosfina (6,8 g). Dissolveu-se/suspendeu-se o produto em bruto em MeOH (80 mL), adicionou-se NaOH 2M (20 mL, 40 mM), aqueceu-se a 65 °C durante 4 h, arrefeceu-se em seguida e concentrou-se. Diluiu-se o resíduo com água (140 mL)/NaOH 2 M (40 mL), filtrou-se o precipitado de óxido de trifenilfosfina, acidificou-se então com HCl.c até pH1-2. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água, secou-se sob alto vácuo para dar o ácido 3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-nitrobenzóico como um sólido incolor (3,12 g, 79% nos 2 passos); RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 2,39 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).

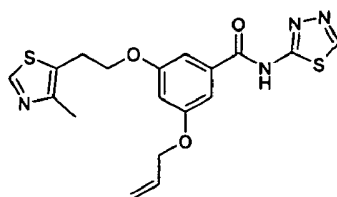
EXEMPLO DE REFERÊNCIA V

2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-hidroxi]benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazole (Via 20)



Agitou-se uma solução de 2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-aliloxi]benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazole (1,1 g, 2,7 mmol) em tetra-hidrofurano (40 mL) sob uma atmosfera de argon e tratou-se com ácido de Meldrum (0,79 g, 5,4 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (825 mg, 0,7 mmol, 0,25 eq) e agitou-se a solução amarela resultante à temperatura ambiente durante 2 horas. Triturações sequenciais com diclorometano e

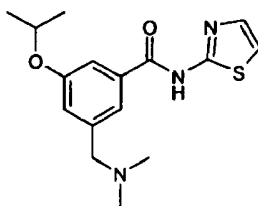
tetra-hidrofurano quente deram 2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-hidroxi]benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazole como um sólido incolor (0,59 g, 59%), RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 2,35 (s, 3H), 3,2 (t, 2H), 4,2 (t, 2H), 6,55 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,8 (s, 1H); m/z 363 (M+H) $^+$, 361 (M-H) $^-$.



O material de partida 2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-aliloxi]benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazole necessário foi preparado de acordo com o método genérico de alquilação apropriado e o ácido benzóico resultante condensado com 1,3,4-tiadiazole de acordo com a Via 1. Os dados analíticos em todos os intermediários foram coerentes com as estruturas propostas.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA W

2-(3-isopropoxi-5-dimetilaminometil)benzoilaminotiazole



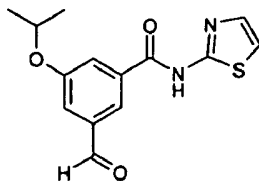
Tratou-se uma solução de 2-(3-isopropoxi-5-formil)benzoilaminotiazole (0,11 g, 0,39 mmol) em diclorometano com dimetilamina (0,074 mL de uma solução aprox. 5,6 M em etanol, 0,41 mmol, 1,1 eq) e agitou-se sob árgon durante 10 min. À solução adicionou-se tris-acetoxiboro-hidreto de sódio (0,11 g, 0,53 mmol, 1,4 eq) e agitou-se a mistura resultante dum dia para o outro à temperatura ambiente. Adicionou-se então mais reagentes (as mesmas quantidades que atrás) e agitou-se novamente a mistura dum dia para o outro à temperatura ambiente. Tratou-se a solução com solução saturada de bicarbonato de sódio (10 mL) e agitou-se durante 20 min; extraiu-se então duas vezes com diclorometano, secou-se os extractos orgânicos sobre sulfato de magnésio e evaporou-se *in vacuo* para dar o produto como um óleo incolor. Dissolveu-se este em acetato de etilo e tratou-se a solução com uma solução etérea de HCl (excesso de 1 M); filtrou-se o precipitado assim obtido sob árgon e lavou-se com éter dietílico para dar cloridrato de 2-(3-isopropoxi-5-dimetilaminometil)benzoilaminotiazole como um sólido incolor (0,1 g, 72%), RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,31 (d, 6H), 2,71 (s, 6H), 4,26 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 10,66 (s 1, 1H).

O material de partida necessário foi preparado como se segue:

EXEMPLO DE REFERÊNCIA X

2-(3-isopropoxi-5-formil)benzoilaminotiazole

(Via 22) :



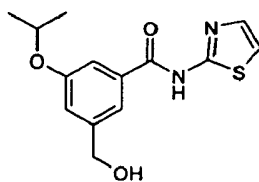
Tratou-se uma solução de 2-(3-isopropoxi-5-hidroximetil)benzoilaminotiazole (0,115 g, 0,39 mmol) em tetra-hidrofurano (8 mL) com dióxido de manganês (0,27 g, 3,1 mmol, 8 eq) e agitou-se a suspensão resultante dum dia para o outro à temperatura ambiente; adicionou-se mais oxidante (porções de 0,1 g) até ter sido consumido todo o material de partida (tlc). Filtrou-se a suspensão, lavou-se bem o resíduo com acetato de etilo, e evaporou-se o filtrado e as lavagens reunidas *in vacuo* para dar o produto como um sólido amarelo pálido, RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,31 (d, 6H), 4,82 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 12,77 (s 1, 1H).

O material de partida necessário foi preparado como se segue:

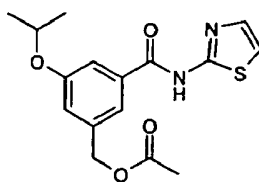
EXEMPLO DE REFERÊNCIA Y

2-(3-isopropoxi-5-hidroximetil)benzoilaminotiazole

(Via 23)

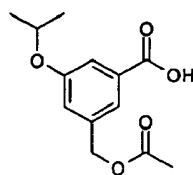


A clivagem de ésteres corrente do 2-(3-isopropoxi-5-acetoximetil)benzoilaminotiazole (0,15 g, 0,46 mM) utilizando NaOH 2 M/THF/MeOH durante 1 hora deu 2-(3-isopropoxi-5-hidroximetil)benzoilaminotiazole como um sólido incolor (0,149 g, 100%); RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,28 (d, 6H), 4,51 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 12,50 (s 1, 1H).



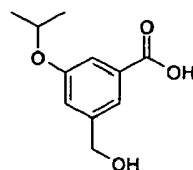
O 2-(3-isopropoxi-5-acetoximetil)benzoilaminotiazole necessário foi preparado por uma condensação corrente entre cloreto de 3-isopropoxi-5-acetoximetilbenzoílo e 2-aminotiazole de acordo com a Via 1, para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido, δ (d_6 -DMSO): 1,3 (d, 6H), 2,1 (s, 3H), 4,75 (hept, 1H), 5,1 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 12,6 (s 1, 1H).

O ácido 3-isopropoxi-5-acetoximetilbenzóico necessário foi preparado como se segue:



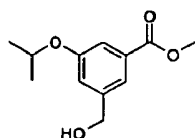
Arrefeceu-se (banho de gelo) uma solução de ácido 3-isopropoxi-5-hidroximetilbenzóico (0,77 g, 3,7 mmol) em diclorometano (20 mL) e agitou-se sob árgon; adicionou-se piridina (1,18 mL, 14,6 mmol,) seguida gota a gota de cloreto de acetilo (0,55 mL, 7,7 mmol, 2,1 eq). Agitou-se a mistura durante 5 min, deixou-se então aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 90 min. Adicionou-se água (20 mL), agitou-se a mistura durante 2 h, deixou-se então em repouso dum dia para o outro. Separou-se a camada orgânica, lavou-se a porção aquosa com diclorometano, e reuniu-se as fracções de diclorometano e evaporou-se. Dissolveu-se o óleo amarelo pálido resultante em acetato de etilo e lavou-se a solução com HCl aquoso 0,05 M (20 mL); separou-se a camada orgânica, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se *in vacuo* para dar o produto como um sólido amarelo pálido, RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,25 (d, 6H), 2,06 (s, 3H), 4,65 (hept, 1H), 5,05 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,46 (s, 1H).

O material de partida ácido 3-isopropoxi-5-hidroximetilbenzóico necessário foi preparado como se segue:



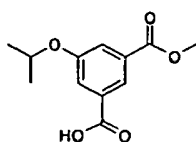
A clivagem corrente com NaOH 2 M/THF/MeOH do 3-isopropoxi-5-hidroximetilbenzoato de metilo (1,12 g, 5,0 mM) deu o composto em epígrafe como um sólido incolor (0,98 g, 94%); RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,25 (d, 6H), 4,47 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 5,23 (s 1, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).

O material de partida 3-isopropoxi-5-hidroximetilbenzoato de metilo necessário foi preparado como se segue:



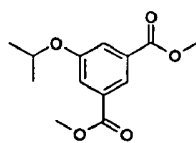
Dissolveu-se 5-isopropoxi-isoftalato de mono-metilo (5,15 g, 21,6 mM) em THF (180 mL), arrefeceu-se até 2 °C e adicionou-se complexo de borano:THF (72 mL de solução 1,5M em THF, 0,11 mM), gota a gota, ao longo de 15 min, mantendo uma temperatura interna <5 °C. Após 15 min aqueceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, agitou-se durante 3 h antes de se arrefecer (banho de gelo) e desactivar com pedaços de gelo. Quando se observou que não havia mais reacção adicionou-se solução aquosa saturada de cloreto de sódio (150 mL)/éter dietílico (150 mL). Retirou-se a camada orgânica, extraiu-se a aquosa com mais éter dietílico (1x100 mL), lavou-se os orgânicos reunidos com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1x100 mL), secou-se (MgSO_4), filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se sobre sílica gel (20-25% de AcOEt/iso-hexano) para dar o composto em epígrafe como um sólido incolor (3,57 g, 74%); RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,26 (d, 6H), 3,82 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 4,63 (m, 1H), 5,26 (t, 1H (-OH)), 7,10 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,47 (s, 1H).

O material de partida 5-isopropoxi-isoftalato de mono-metilo foi preparado como se segue:



Adicionou-se NaOH 2 M (1,03 g, 25,9 mM) em metanol (9 mL) a uma solução de 5-isopropoxi-isoftalato de dimetilo (5,68 g, 22,5 mM) em acetona (45 mL) e agitou-se à temperatura ambiente dum dia para o outro. Concentrou-se a mistura reaccional, acidificou-se com (HCl 2 M) até pH1-2, filtrou-se, lavou-se com água e secou-se sob alto vácuo para dar 14279J66/1 como um sólido incolor (5,25 g, 98%) (contém 15-20% de diácido); MS $(M-H^+)^-$ 237.

O material de partida 5-isopropoxi-isoftalato de dimetilo necessário foi preparado como se segue:



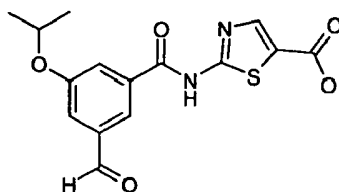
Aqueceu-se, a 90 °C durante 3 h, 5-hidroxi-isoftalato de dimetilo (5,2 g, 24,6 mM), carbonato de potássio (4,07 g, 29,5 mM), iodeto de potássio (0,82 g, 4,9 mM) e 2-bromopropano (2,4 mL, 25,8 mM) em DMF (50 mL), após o que se adicionou mais 2-bromopropano (2,4 mL), carbonato de potássio (2,2 g), aqueceu-se durante mais 4 h, arrefeceu-se então até à temperatura ambiente e concentrou-se. Adicionou-se AcOEt (150 mL), lavou-se

então com água, solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se (MgSO_4), filtrou-se e concentrou-se para dar um óleo amarelo pálido que solidificou em repouso (6,0 g, 97%); MS (MH^+) 253.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA Z

ácido 2-(3-isopropoxi-5-formil)benzoilaminotiazole-5-carboxílico

(Via 24)



Tratou-se uma solução de ácido 2-(3-isopropoxi-5-hidroximetil)benzoilaminotiazole-5-carboxílico (0,42 g, 1,25 mmol) em tetra-hidrofurano (50 mL) com periodinano de Dess-Martin (DMP, 0,58 g, 1,37 mmol, 1,1 eq) e agitou-se à temperatura ambiente durante 90 min. Eliminou-se o solvente *in vacuo* e tratou-se o resíduo com diclorometano e filtrou-se. Partilhou-se o resíduo entre acetato de etilo e solução saturada de bicarbonato de sódio contendo solução de tiosulfato de sódio (ca 7 eq de 2,1 M), e agitou-se vigorosamente a mistura bifásica resultante antes de se acidificar até cerca pH 6. O composto em epígrafe foi isolado por filtração como um sólido incolor, (0,145 g, 35%), RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,32 (d, 6H), 4,79 (m,

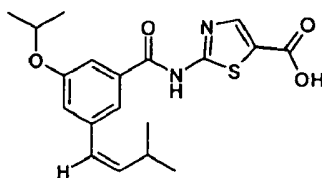
1H), 7,62 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,03 (s, 1H).

O material de partida ácido 2-(3-isopropoxi-5-hidroximetil)benzoilaminotiazole-5-carboxílico necessário foi preparado segundo o processo fornecido na Via 2a e é ilustrado como Exemplo II₈₁.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA AA

Z-{ácido 2-[3-isopropoxi-5-(3-metil-but-1-enil)benzoilaminotiazole-5-carboxílico]}

(Via 25)



Tratou-se uma solução de brometo de isobutiltrifenilfosfônio (0,45 g, 1,13 mmol, 3,1 eq) em tetra-hidrofurano (20 mL) com t-butóxido de potássio (1,1 mL de 1 M em tetra-hidrofurano, 1,13 mmol, 3,1 eq) e agitou-se a 0 graus C sob árgon. A esta adicionou-se ácido 2-(3-isopropoxi-5-forinil)benzoilaminotiazole-5-carboxílico (0,122 g, 0,36 mmol), e agitou-se a solução resultante durante 100 min, deixando-se aquecer até à temperatura ambiente. Adicionou-se água e eliminou-se o solvente *in vacuo*; partilhou-se o resíduo entre água e acetato de etilo e separou-se as camadas. Neutralizou-se

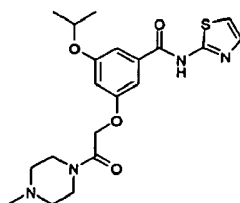
a fracção aquosa (HCl 2 M) e extraiu-se duas vezes com acetato de etilo; secou-se (MgSO₄) os extractos orgânicos, filtrou-se e concentrou-se, e purificou-se o resíduo por cromatografia sobre sílica gel (cartucho de Bondelut de 10 g, eluindo com diclorometano contendo metanol, 10% v/v) para dar o composto em epígrafe como um sólido incolor (0,012 g, 9%); RMN de ¹H δ (d₆-DMSO): 1,01 (d, 6H), 1,29 (d, 6H), 2,81 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).

O ácido 2-(3-isopropoxi-5-formil)benzoilaminotiazole-5-carboxílico necessário foi preparado segundo o processo fornecido no Exemplo Z (Via 24); ver Exemplo II₈₉.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA BB

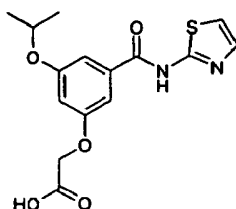
2-[3-isopropoxi-5-(4-metil-1-piperidinocarbonilmetilenoxi)]benzoilaminotiazole

(Via 26)

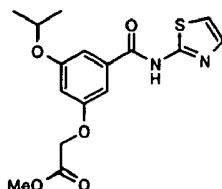


Este foi preparado por uma condensação corrente com cloreto ácido (Exemplo A, Via 1), partindo de 2-(3-isopropoxi-5-carboximetilenoxi)benzoilaminotiazole, para dar o composto em epígrafe, RMN de ¹H δ (d₆-DMSO): 1,28 (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 3,44 (t ap, 4H), 4,65 (m, 1H), 4,85 (s,

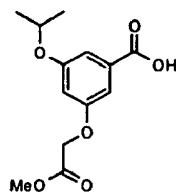
2H), 6,68 (t ap, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,24 (d ap, 2H), 7,55 (d ap, 1H), 12,45 (s l, 1H); m/z 419 (M+H)⁺, 417 (M-H)⁻.



O 2-(3-isopropoxi-5-carboximetilenoxi)benzoilaminotiazole necessário foi preparado a partir de 2-(3-isopropoxi-5-metoxicarbonilmetilenoxi)benzoilaminotiazole por hidrólise correntes de ésteres (Via 2a); RMN de ¹H δ (d₆-DMSO): 1,28 (d, 6H), 4,69 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,66 (t ap, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,27 (d ap, 2H), 7,53 (d ap, 1H); m/z 337,31 (M+H)⁺ 335,27 (M-H)⁻

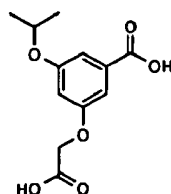


O material de partida 2-(3-isopropoxi-5-metoxicarbonilmetilenoxi)benzoilaminotiazole necessário foi preparado a partir de ácido 3-isopropoxi-5-(metoxicarbonil)metoxibenzóico e 2-aminotiazole (rendimento isolado de 48%) por uma condensação corrente de cloreto ácido (Via 1); RMN de ¹H δ (d₆-DMSO): 1,27 (d, 6H), 3,70 (s, 3H), 4,71 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,26-7,27 (m, 2H), 12,53 (s, 1H); m/z 351,31 (M+H)⁺, 349,28 (M-H)⁻

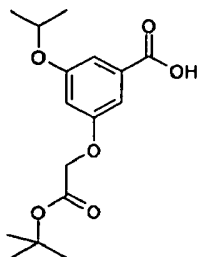


O material de partida necessário foi preparado a partir de ácido 3-isopropoxi-5-(metoxycarbonilmetilenoxi)benzóico por monoesterificação de ácido 3-isopropoxi-5-(carboximetilenoxi)benzóico (78% de rendimento isolado) utilizando as condições de Ram e Charles, *Tetrahedron* **1997**, 53 (21), pág. 7335-7340: RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,25 (d, 6H), 3,69 (s, 3H), 4,65 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 6,71 (t ap, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 12,97 (s l, 1H); m/z 554,27 ($2\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, 267,26 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

ácido 3-isopropoxi-5-(carboximetoxi)benzóico



O composto em epígrafe foi preparado a partir de (3-isopropoxi-5-(t-butiloxilcarbonil)metoxi)benzoato de metilo (56% de rendimento isolado) utilizando o método de hidrólise corrente 2a. RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,25 (d, 6H), 4,62 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 6,67 (t ap, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 12,95 (s l, 1H); m/z 253,27 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

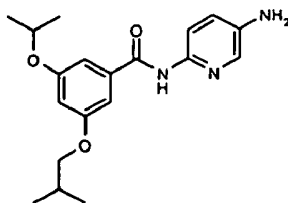


O (3-isopropoxi-5-(t-butiloxilcarbonil)metoxi)benzoato de metilo necessário foi preparado de acordo com o Método de Alquilação genérico B. Os dados analíticos de todos os intermediários foram coerentes com as estruturas propostas.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA CC

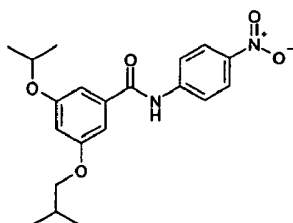
3-amino-6-(3-isobutiloxi-5-isopropiloxibenzoil)aminopiridina

(Via 7b)



A uma solução de 2-(3-isobutoxi-5-isopropoxibenzoil)amino-5-nitropiridina (1,74 g, 4,66 mmol) em etanol (20 mL) adicionou-se Pd a 10%/C sob uma atmosfera inerte. Colocou-se a mistura reaccional sob uma atmosfera de hidrogénio e agitou-se vigorosamente durante 16 h. Inundou-se a mistura reaccional com árgon e diluiu-se em seguida com água (20 mL) e acidificou-se com HCl 2M (5 mL). Filtrou-se a suspensão através de celite e

evaporou-se o filtrado *in vacuo*. Partilhou-se o resíduo entre acetato de etilo (25 mL) e bicarbonato de sódio saturado (25 mL) e secou-se o extracto orgânico sobre MgSO₄. A evaporação *in vacuo* proporcionou o composto em epígrafe como um sólido castanho (1,30 g, 81%). RMN de ¹H δ (d₆-DMSO): 0,97 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 2,00 (m, 1H), 3,78 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,58 (t, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,1 (d ap, 2H), 7,73-7,78 (m, 2H), 10,24 (s 1, 1H); m/z 344,41 (M+H)⁺

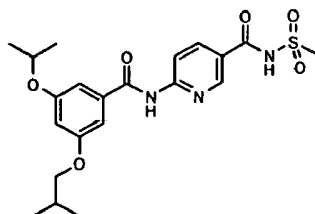


A 2-(3-isobutiloxi-5-isopropiloxi)benzoilamino-5-nitropiridina necessária foi preparada de acordo com a Via 1 (ver Exemplo 10 no quadro da Piridina); RMN de ¹H δ (d₆-DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 2,01 (m, 1H), 3,60 (d, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,67 (t ap, 1H), 7,17 (d ap, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 9,20 (d, 1H), 11,43 (s 1, 1H); m/z 374 (M+H)⁺, 372 (M-H)⁻.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA DD

2-[(3-isobutiloxi-5-isopropiloxi)benzoil]amino-5-(N-metilsulfonil)-carboxamidopiridina

(Via 27)



Agitou-se ácido 2-[(3-isobutiloxi-5-isopropiloxi)benzoil]-aminopiridina-5-carboxílico (95 mg, 0,255 mmol) com EDC (59 mg, 0,306 mmol), DMAP (37 mg, 0,306 mmol) e metanossulfonamida (36 mg, 0,378 mmol) em DCM (3 mL) sob uma atmosfera inerte durante 16 h. Diluiu-se a mistura reaccional com mais DCM (10 mL) e extraiu-se com água (2×5 mL), ácido cítrico 1 M (5 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (5 mL). A filtração através de uma membrana de PTFE e a evaporação *in vacuo* proporcionou o composto em epígrafe como um sólido cristalino incolor (90 mg, 79%). RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 0,97 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 2,03 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,79 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,63 (t ap, 1H), 7,14 (d ap, 2H), 7,70 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,34 (d ap, 1H), (9,83, s, 1H), 10,81 (s l, 1H); m/z 422,37 (M+H)+, 420,30 (M-H)-

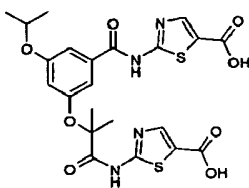
O material de partida ácido 2-[(3-isobutiloxi-5-isopropiloxi)benzoil]aminopiridina-5-carboxílico necessário foi preparado a partir de 2-[(3-isobutiloxi-5-isopropiloxi)benzoil]aminopiridina-5-carboxilato de metilo por hidrólise corrente (Via 2a);

O 2-(3-isobutiloxi-5-isopropiloxi)benzoilaminopiridina-5-carboxilato de metilo necessário foi preparado por condensação corrente de cloreto ácido (Via 1);

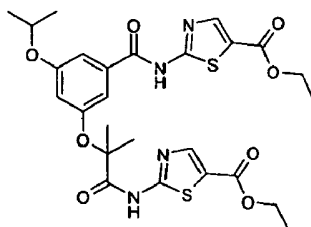
EXEMPLO DE REFERÊNCIA EE

Ácido 2-[3-isopropiloxi-5-[1-metil-1-(5-carboxi-tiazol-2-ilaminocarbonil)]etoxibenzoil}aminotiazole-5-carboxílico

(Via 28)

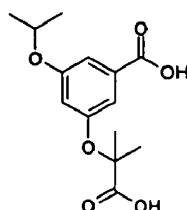


Hidrolisou-se 2-{3-isopropiloxi-5-[1-metil-1-(5-etoxicarbonil-tiazol-2-ilaminocarbonil)]etoxibenzoil}-aminotiazole-5-carboxilato de etilo por um método corrente de acordo com o Exemplo B Via 2a para dar o ácido 2-{3-isopropiloxi-5-[1-metil-1-(5-carboxi-tiazol-2-ilaminocarbonil)]etoxibenzoil}aminotiazole-5-carboxílico, RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,22 (d, 6H), 1,61 (s, 6H), 4,58-4,64 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), m/z 533 (M-H) $^-$.



O material de partida 2-{3-isopropiloxi-5-[1-metil-1-(5-etoxicarbonil-tiazol-2-ilaminocarbonil)]etoxibenzoil}-aminotiazole-5-carboxilato de etilo necessário foi preparado por

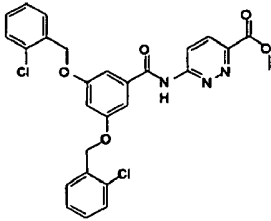
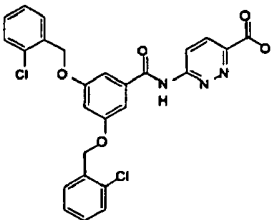
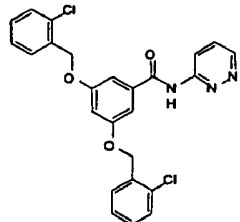
um método de cloreto ácido corrente de acordo com o Exemplo A Via 1, partindo de ácido 3-isopropiloxi-5-[(1-metil-1-carboxi)etoxi]benzóico.



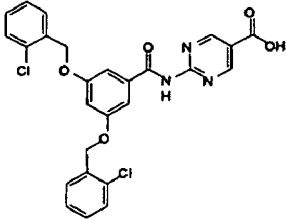
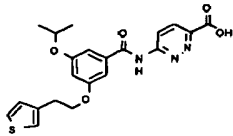
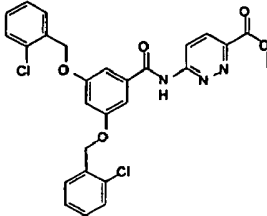
O material de partida ácido 3-isopropiloxi-5-[(1-metil-1-carboxi)etoxi]benzóico necessário foi preparado segundo o processo descrito por Corey *et al.*, JACS **91** pág. 4782 (1969), partindo de 3-isopropiloxi-5-hidroxibenzoato de metilo. O éster metílico foi hidrolisado nas condições reacionais e o produto isolado por extracção para solução aquosa de bicarbonato de sódio seguido de acidificação e extracção para acetato de etilo. Secou-se (MgSO_4) os extractos orgânicos, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar o produto em bruto como um sólido amarelo pálido. A recristalização de hexano deu o composto em epígrafe como um sólido incolor; RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,15 (d, 6H), 1,5 (s, 6H), 4,55 (hept, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 13,0 (s 1, 1H); m/z 283 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 281 ($\text{M}+\text{H}$)⁻.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA FF:

Através de métodos análogos aos descritos acima preparou-se também os seguintes compostos de piridazina, Exemplos números FF₁ até FF₅.

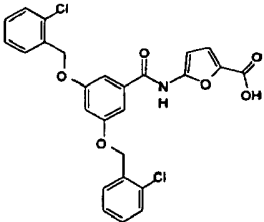
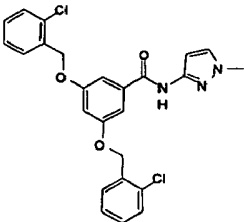
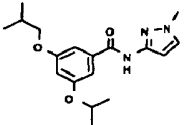
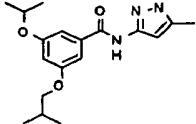
Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
1		1			RMN de 1H d (d6-DMSO): 3,95 (3H, s); 5,25 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,4 (6H, m); 7,5 (2H, m); 7,65 (2H, m); 8,25 (1H, d); 8,6 (1H, d); 11,85 (1H, s l).
2		2	524/526	522	RMN de 1H d (d6-DMSO): 2,0 (1H, s); 5,25 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,4 (6H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,25 (1H, d); 8,55 (1H, d); 11,8 (1H, s l). MS e RMN continham sinais devido ao material de partida ácido (20% molar); RMN continha sinais devido ao acetato de etilo, (33% molar)
3		1			RMN de 1H d (d6-DMSO): 5,24 (4H, s); 6,93 (1H, m); 7,37 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,61 (2H, m); 7,71 (1H, dd); 8,36 (1H, d); 9,00 (1H, d).

(continuação)

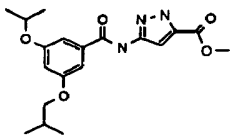
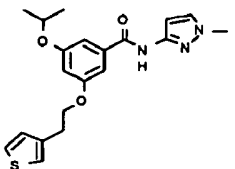
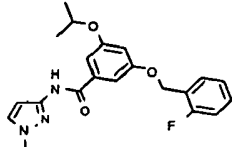
Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
4		2*	524/526	522/524	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 5,2 (4H, s); 6,95 (1H, m); 7,15 (1H, s); 7,3 (1H, d); 7,4 (4H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 9,1 (2H, s); 11,35 (1H, s l); o espectro também continha sinais devido ao material de partida ácido (40% molar)
5		2a, 1c(c)	428		δ _H (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,29 (6H, d), 3,08 (2H, t), 4,30 (2H, t), 4,74 (1H, m), 6,73 (1H, s), 7,13 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,27 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,52 (1H, m), 7,52 (1H, m), 8,25 (1H, d), 8,56 (1H, d), 11,75 (1H, s), 13,66 (1H, s l).
Para o Exemplo 15, o intermediário éster foi preparado pela via 1 e é ilustrado como Exemplo 12: 					

EXEMPLO DE REFERÊNCIA GG:

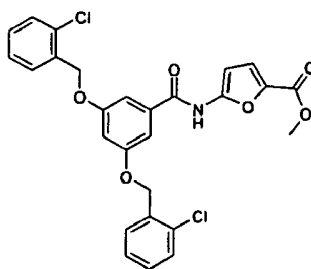
Através de métodos análogos aos descritos acima preparou-se também os compostos seguintes, Exemplos números GG₁ até GG₇.

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
1		2*			RMN de 1H d (d6-DMSO): 5,22 (4H, s); 6,54 (1H, d); 6,93 (1H, d); 7,27 (1H, d); 7,32-7,44 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,63 (2H, m); 11,85 (1H, s); 12,86 (1H, s 1).
2					RMN de 1H d (d6-DMSO): 3,75 (3H, s); 5,21 (4H, s); 6,55 (1H, d); 6,86 (1H, m); 7,31 (1H, m); 7,38 (4H, m); 7,38 (2H, m); 7,56 (1H, m); 7,59 (2H, m); 10,80 (1H, s 1).
3		1a	331		
4		1a	332,53	330,51	δH (300 MHz, CDCl ₃) 1,02 (6H, d), 1,36 (6H, d), 2,08 (1H, m), 2,30 (3H, s), 3,75 (d, 2H), 4,60 (1H, hept), 6,66 (2H, m), 7,08 (2H, m), 9,85 (1H, s 1).

(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
5		1a	376,47	374,45	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 0,98 (6H, d), 1,27 (6H, d), 2,02 (1H, m), 3,80 (2H, d), 3,84 (3H, s), 4,68 (1H, hept), 6,62 (1H, s), 7,12 (3H, m), 10,95 (1H, s 1), 13,65 (1H, s 1).
6		1b (HATU)	386,47		δ_H (300 MHz, CDCl ₃) 1,35 (6H, d), 3,13 (2H, t), 3,72 (3H, s), 4,16 (2H, t), 4,53 (1H, hept), 6,60 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,00 (4H, m), 7,28 (2H, m), 8,98 (1H, s 1).
7		1a	384		

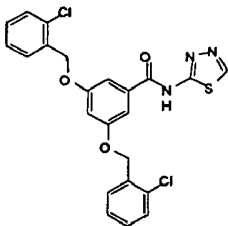
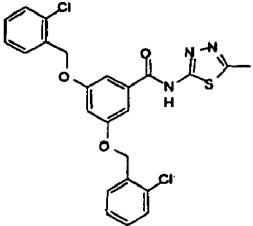
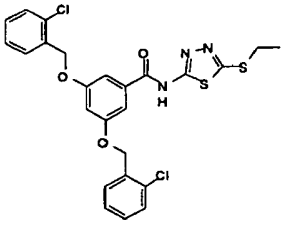
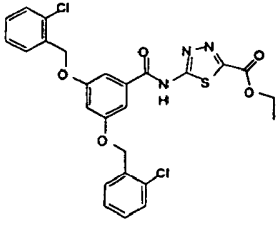
*Para o GG₁, o intermediário éster foi preparado pela via 1:



RMN de ¹H δ (d_6 -DMSO: 3,80 (3H, s); 5,23 (1H, m); 6,61 (1H, d); 6,95 (1H, s); 7,33-7,43 (7H, m); 7,50-7,55 (2H, m); 7,60-7,63 (2H, m); 11,90 (1H, s 1).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA HH:

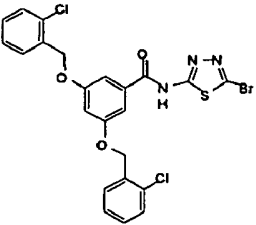
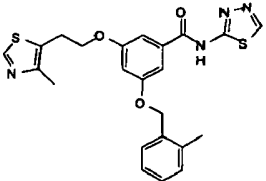
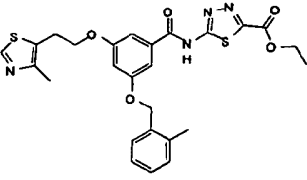
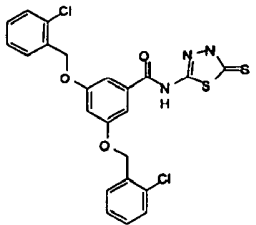
Através de métodos análogos aos descritos acima preparou-se também os compostos seguintes, Exemplos números HH₁ até HH₃₃.

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
1		1	484		RMN de 1H d (d6-DMSO): 5,26 (4H, s); 7,02 (1H, s); 7,40 (4H, m); 7,46 (2H, m); 7,54 (2H, m); 7,63 (2H, m); 9,24 (1H, s); 13,08 (1H, s l).
2		1			RMN de 1H d (d6-DMSO): 2,63 (3H, s); 5,24 (4H, s); 6,96 (1H, s); 7,35-7,45 (6H, m); 7,51 (2H, m); 7,61 (2H, m); 12,84 (1H, s l).
3		1			RMN de 1H d (d6-DMSO): 1,38 (3H, t); 3,25 (2H, q); 5,25 (4H, s); 6,97 (1H, s); 7,41 (6H, m); 7,54 (2H, m); 7,64 (2H, m); 13,13 (1H, s l).
4		1			RMN de 1H d (d6-DMSO): 1,32 (3H, t); 4,32 (2H, q); 5,20 (4H, s); 6,78 (1H, s); 7,39 (4H, m); 7,46 (2H, m); 7,53 (2H, m); 7,64 (2H, m).

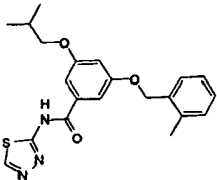
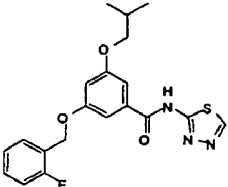
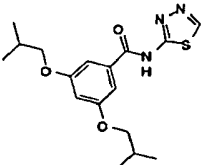
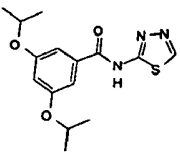
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) +	(M-H) -	RMN
5		1			RMN de 1H d (d6-DMSO): 4,20 (3H, s); 5,28 (4H, s); 6,98 (1H, s); 7,42 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,62 (2H, m); 12,78 (1H, s l).
6		2	530, 532		RMN de 1H d (d6-DMSO): 5,24 (4H, s); 6,96 (1H, s); 7,37 (4H, m); 7,33 (2H, m); 7,53 (2H, m); 7,62 (2H, m).
7		1			RMN de 1H d (d6-DMSO): 5,25 (4H, s), 6,74 (1H, m); 6,99 (1H, s); 7,23 (1H, m); 7,41 (4H, m); 7,49 (2H, m); 7,53 (2H, m); 7,65 (2H, m); 7,97 (1H, s); 13,20 (1H, s l).
8		1			RMN de 1H d (d6-DMSO): 5,34 (4H, s), 7,03 (1H, s); 7,49 (2H, m); 7,57 (2H, m); 7,75 (4H, m); 7,91 (2H, d); 9,22 (1H, s); 13,06 (1H, s l).
9		19		564, 566	RMN de 1H d (d6-DMSO): 5,20 (4H, s), 6,68 (1H, m); 7,37 (4H, m); 7,45 (2H, m); 7,50 (2H, m); 7,62 (2H, m).

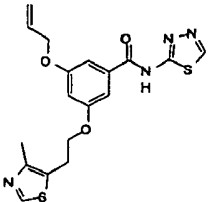
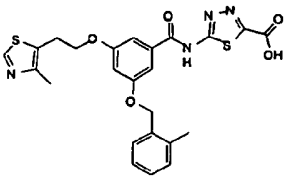
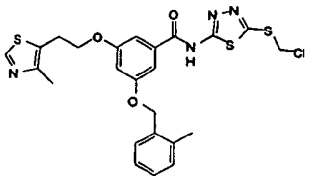
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) +	(M-H) -	RMN
10		1	566	564, 566	RMN de 1H d (d6-DMSO): 5,22 (4H, s), 6,99 (1H, m); 7,39 (4H, m); 7,45 (2H, m); 7,51 (2H, m); 7,60 (2H, m); 13,34 (1H, s l).
11		1			RMN de 1H d (d6-DMSO): 2,33 (3H, s), 2,37 (3H, s); 3,25 (2H, m); 4,21 (2H, t); 5,14 (2H, s); 6,84 (1H, m); 7,22 (3H, m); 7,31 (1H, s); 7,40 (2H, m); 8,83 (1H, s); 9,21 (1H, s); 12,99 (1H, s l).
12		1			RMN de 1H d (d6-DMSO): 1,33 (3H, t), 2,32 (3H, s); 2,35 (3H, s); 3,22 (2H, m); 4,21 (2H, t); 4,40 (2H, q); 5,13 (2H, s); 6,87 (1H, m); 7,22 (3H, m); 7,33 (1H, m); 7,41 (2H, m); 8,82 (1H, s); 13,46 (1H, s l).
13				516, 518	RMN de 1H d (d6-DMSO): 5,21 (4H, s); 6,98 (1H, m); 7,34- 7,40 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,59 (2H, m).

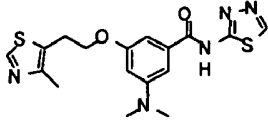
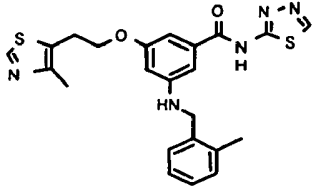
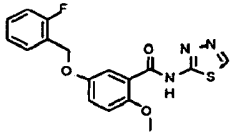
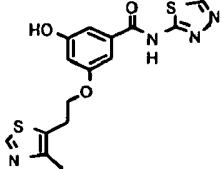
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
14			398		RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,0 (d, 6H), 2,0 (hept, 1H), 2,35 (s, 3H), 3,8 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,15–7,25 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,4 (2H, m), 9,2 (s, 1H), 11,6 (s 1, 1H).
15			402		RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,0 (d, 6H), 2,0 (hept, 1H), 3,8 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,2–7,3 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (t, 1H), 9,2 (s, 1H), 13,0 (s 1, 1H).
16			350		
17			322		RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,3 (d, 12H), 4,7 (hept, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 9,2 (s, 1H), 12,95 (s 1, 1H).

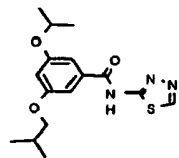
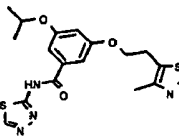
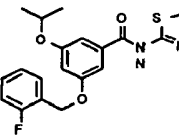
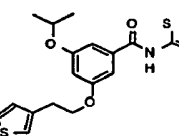
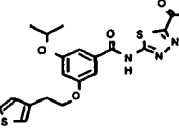
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
18					RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,34 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,62 (d, 2H), 5,26 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 8,83 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 12,48 (s 1, 1H).
19					RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,31 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H), 7,26 (1H, m), 7,39 (2H, m), 8,81 (s, 1H).
20					RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,37 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,29 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,22-7,31 (m, 3H), 7,40 (1H, s 1), 7,47 (2H, m), 8,90 (s, 1H). MS ES ⁺ 547,2, 549,1 (M+H) ⁺ .

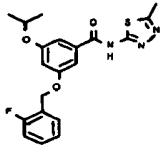
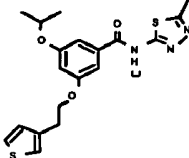
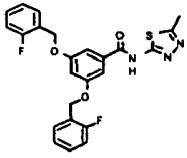
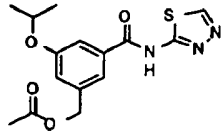
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
21		19			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,35 (s, 3H), 2,93 (s, 6H), 3,22 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).
22		19			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,58 (m, 6H), 3,43 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,50 (d, 2H), 6,41 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,42 (s, 1H).
23		1	358		RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 3,81 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 12,27 (s, 1H).
24		20	363	361	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,35 (s, 3H), 3,2 (t, 2H), 4,2 (t, 2H), 6,55 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,8 (s, 1H).

(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
25		1b	336		
26		1b	405		
27		2a, 1c (b)	388	386	δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 1,27 (6H, d), 4,73 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,20-7,31 (3H, m l), 7,36-7,47 (2H, m l), 7,58 (1H, t), 9,23 (1H, s), 12,97 (1H, s l).
28		2a, 1c (b)	389		δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 1,28 (6H, d), 3,06 (2H, t), 4,27 (2H, t), 4,72 (1H, m), 6,72 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,26 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,48 (1H, m), 9,20 (1H, s).
29		2a, 1a (d)	434		δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,26 (6H, d), 3,07 (2H, t), 4,15 (2H, t), 4,70 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,11 (1H, d), 7,22-7,34 (3H, m l), 7,47 (1H, m).

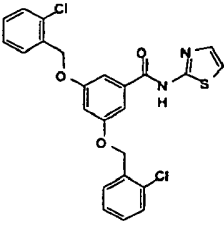
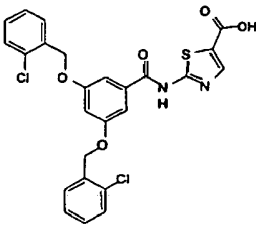
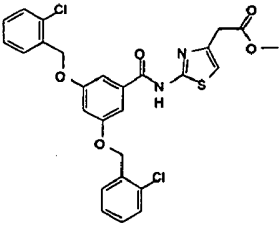
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) +	(M-H) -	RMN
30		1b, (HATU)	402,42	400,39	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,27 (6H, d), 2,63 (3H, s), 4,70 (1H, hept), 5,20 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,24 (3H, m), 7,39 (2H, m), 7,56 (1H, t), 12,80 (1H, s l).
31		1b, (HATU)	402,40	402,37	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,27 (6H, d), 2,63 (3H, s), 3,06 (2H, t), 4,25 (2H, t), 4,70 (1H, hept), 6,72 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,28 (3H, m), 7,47 (1H, m), 12,77 (1H, s l).
32		1b, (HATU)	468,39	466,37	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 2,63 (3H, s), 5,23 (4H, s), 6,97 (1H, s), 7,24 (4H, m), 7,43 (4H, m), 7,57 (2H, t), 12,84 (1H, s l).
33		1a	336,44	334,40	

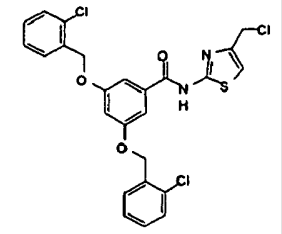
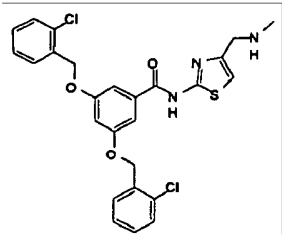
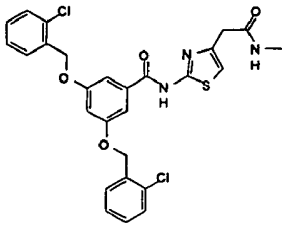
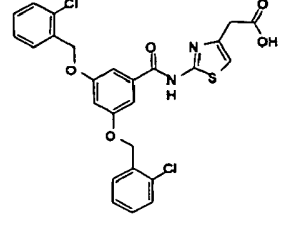
EXEMPLO DE REFERÊNCIA II:

Através de métodos análogos aos descritos acima também se preparou os compostos seguintes, Exemplos números II₁ até II₁₆₆.

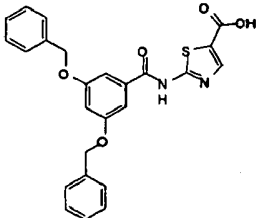
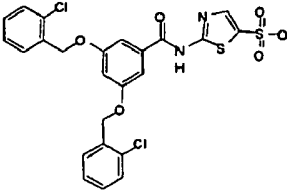
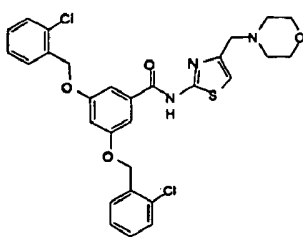
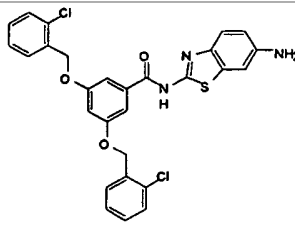
Alguns compostos foram preparados pela Via 1b (síntese multiparalela), como descrita no Exemplo T. Para os compostos preparados pela Via 2a (hidrólise de ésteres), os materiais de partida necessários podem ser preparados pela Via 1 ou 1b.

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
1		1	485, 487		RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 5,24 (4H, s); 6,93 (1H, s); 7,26 (1H, d); 7,36- 7,43 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,55 (1H, d); 7,61 (2H, m); 12,60 (1H, s l).
2		2a ****			RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 5,25 (4H, s); 7,0 (1H, s); 7,4 (6H, m); 7,5 7,50 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,2 (1H, d).
3		1			RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 3,62 (3H, s); 3,76 (2H, s); 5,24 (4H, s); 6,94 (1H, m); 7,06 (1H, s); 7,38- 7,47 (6H, m); 7,54 (2H, m); 7,63 (2H, m); 12,69 (1H, s l).

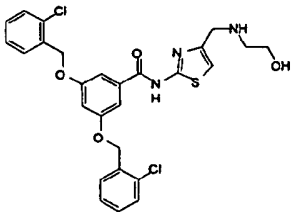
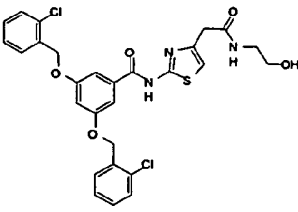
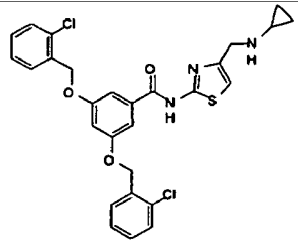
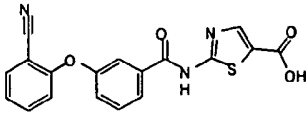
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
4		1		531	RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 4,77 (2H, s); 5,25 (4H, s); 6,94 (1H, m); 7,31 (1H, s); 7,36-7,18 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,63 (2H, m); 12,83 (1H, s l) (+0.4 eq. iPr2NEt).
5		3	528, 530		RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 2,63 (3H, m); 4,16 (2H, m); 5,24 (4H, s); 6,99 (1H, s); 7,38-7,44 (7H, m); 7,52 (2H, m); 7,62 (2H, m); 9,06 (1H, s l); 12,75 (1H, s l).
6		3			RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 2,57 (3H, m); 3,48 (2H, m); 5,25 (4H, s); 6,95 (2H, m); 7,36-7,44 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,62 (2H, m); 7,83 (1H, m); 12,60 (1H, s l).
7		2a ****		497, 499 (-CO ₂)	RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 3,64 (2H, s); 5,26 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,04 (1H, s); 7,37-7,46 (6H, m); 7,54 (2H, m); 7,63 (2H, m); 12,40 (1H, s l); 12,68 (1H, s l) (.HCl).

(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
8		2a ****		459, 415 (- CO ₂)	RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 5,15 (4H, s); 6,9 (1H, s); 7,2- 7,5 (12H, m); 8,1 (1H, s).
9		1			RMN de ¹ H d (d6-DMSO): (iPr2NEt sal) 1,24 (15H, m); 3,12 (2H, m); 3,80 (2H, m); 5,24 (4H, (1H, s); 6,93 (1H, m); 7,36-7,45 (7H, m); 7,51 (2H, m); 7,61 (2H, m); 12,56 (1H, s l).
10		3			RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 2,45 (4H, m); 3,55 (2H, s); 3,61 (4H, m); 3,55 (2H, s); 3,61 (4H, m); 5,29 (4H, s); 7,00 (1H, m); 7,11 (1H, s); 7,43- 7,51 (6H, m); 7,58 (2H, m); 7,67 (2H, m); 12,66 (1H, s l).
11		4	550, 552		RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 5,19 (2H, s l); 5,23 (4H, s); 6,72 (1H, dd); 6,93 (1H, m); 7,03 (1H, m); 7,35- 7,44 (7H, m); 7,51 (2H, m); 7,61 (2H, m); 12,46 (1H, s l).

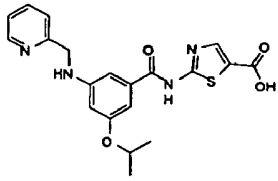
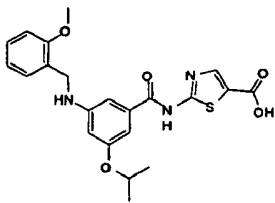
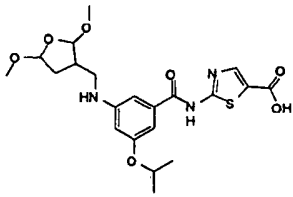
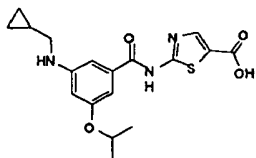
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
12		3	558, 560		RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 2,60 (2H, t); 3,45 (2H, t); 3,72 (2H, s); 5,22 (4H, s); 6,91 (1H, m); 6,96 (1H, s); 7,35- 7,30 (7H, m); 7,50 (2H, m); 7,60 (2H, m).
13		3	586, 588		RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 3,11 (2H, q); 3,37 (2H, q); 3,50 (2H, q); 3,37 (2H, q); 3,50 (2H, s); 3,61 (1H, t); 5,22 (4H, s); 6,92 (2H, m); 7,34- 7,42 (6H, m); 7,49 (2H, m); 7,60 (2H, m); 7,88 (1H, s 1).
14		3	554, 556		RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 0,29 (2H, m); 0,40 (2H, m); 2,16 (1H, m); 3,79 (2H, s); 5,27 (4H, s); 6,98 (2H, m); 7,40- 7,48 (7H, m); 7,56 (2H, m); 7,66 (2H, m).
15		2b ****	366	364	RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 7,05 (1H, d); 7,35 (1H, t); 7,45 (1H, dd); 7,6- 7,75 (2H, m); 7,85 (1H, m); 7,9-8,0 (2H, m); 8,15 (1H, s); 13,1 (2H, s 1).

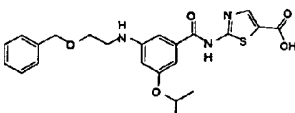
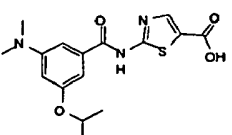
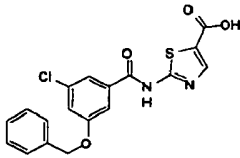
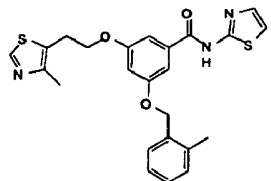
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
16		6			RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 2,68 (3H, s); 3,81 (1H, s); 5,15 (2H, s); 6,38 (1H, s); 6,87 (1H, s); 7,00 (1H, s); 7,37 (2H, m); 7,49 (1H, m); 7,58 (1H, m); 8,10 (1H, s); 8,21 (1H, s).
17		6			RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 1,32 (6H, d); 4,88 (1H, m); 7,87 (1H, s); 8,05 (1H, s); 8,14 (1H, s); 8,45 (1H, s).
18		6		400, 402 (-CO ₂)	RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 1,22 (6H, d); 4,36 (2H, m); 4,58 (1H, m); 6,24 (1H, s); 6,47 (1H, m); 6,84 (2H, m); 7,26 (3H, m); 7,37 (2H, m); 7,45 (1H, m); 7,76 (1H, s 1).
19		6			RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 1,21 (6H, d); 4,28 (2H, m); 4,55 (1H, m); 6,26 (1H, s); 6,43 (1H, m); 6,83 (1H, s); 6,89 (1H, s); 7,20 (1H, m); 7,26-7,37 (4H, m); 7,74 (1H, s 1).

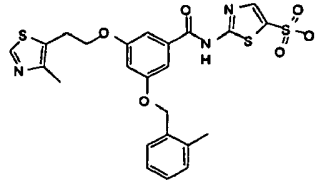
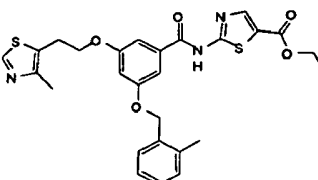
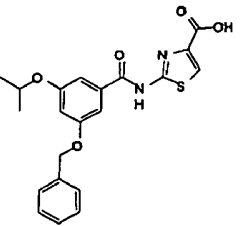
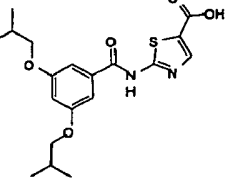
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
20		6		367 (-CO ₂)	RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 1,23 (6H, d); 4,38 (2H, s); 4,60 (1H, m); 6,33 (1H, m); 6,89 (2H, m); 7,47 (1H, dd); 7,89 (1H, d); 8,10 (1H, s); 8,51 (1H, dd); 8,63 (1H, d).
21		6		396 (-CO ₂)	RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 1,21 (6H, d); 3,81 (3H, s); 4,24 (2H, m); 4,55 (1H, m); 6,26 (2H, m); 6,84 (3H, m); 6,97 (1H, m); 7,20 (2H, m).
22		6		464, 420 (-CO ₂)	
23		6			RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 0,28 (2H, m); 0,52 (2H, m); 1,09 (1H, m); 1,32 (6H, d); 3,02 (2H, d); 4,69 (1H, m); 6,50 (1H, s); 6,99 (2H, s); 8,20 (1H, s).

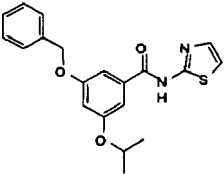
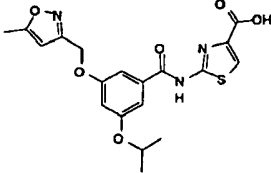
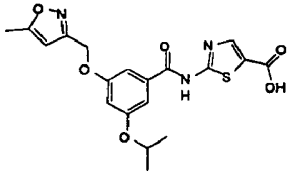
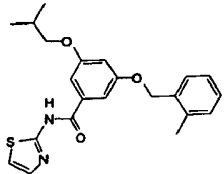
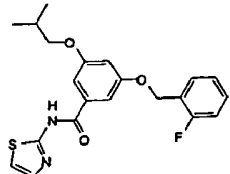
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) +	(M-H) -	RMN
24		6			RMN de ^1H d (d6-DMSO): 1,24 (6H, d); 3,29 (2H, m); 3,56 (2H, t); 4,50 (2H, s); 4,58 (1H, m); 6,37 (1H, m); 6,85 (1H, s); 6,90 (1H, s); 7,26 (2H, m); 7,13 (3H, m); 8,10 (1H, s).
25		6		348	RMN de ^1H d (d6-DMSO): 1,27 (6H, d); 2,96 (6H, s); 4,69 (1H, m); 6,39 (1H, m); 6,97 (1H, s); 7,04 (1H, s); 8,13 (1H, s); 12,89 (1H, s l).
26		2a ****	389, 391		RMN de ^1H d (d6-DMSO): 5,21 (2H, s); 7,29-7,49 (6H, m); 7,74 (2H, s); 8,13 (1H, s); 13,1 (1H, s l).
27		1			RMN de ^1H d (d6-DMSO): 2,31 (3H, s); 2,35 (3H, s); 3,22 (2H, t); 4,21 (2H, t); 5,12 (2H, s); 6,79 (1H, m); 7,18-7,28 (4H, m); 7,30 (1H, m); 7,54 (1H, d); 8,82 (1H, s); 12,48 (1H, s l).

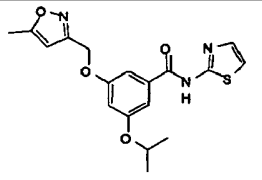
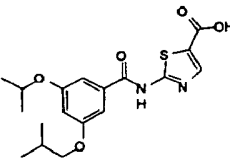
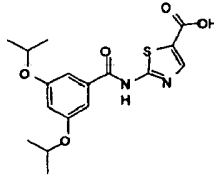
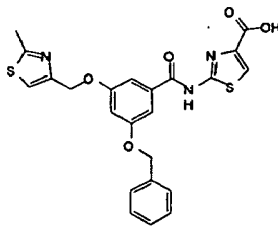
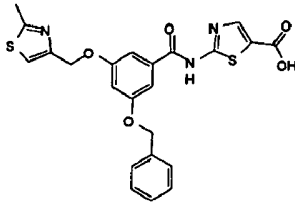
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
28		1			RMN de ¹ H d (d ₆ -DMSO): 2,32 (3H, s); 2,37 (3H, s); 3,34 (2H, t); 4,22 (2H, t); 5,13 (2H, s); 6,80 (1H, m); 7,19 (3H, m); 7,29 (1H, s); 7,37-7,45 (3H, m); 9,06 (1H, s); 12,48 (1H, s l).
29		1			RMN de ¹ H d (d ₆ -DMSO): 1,28 (3H, t); 2,32 (3H, s); 2,37 (3H, s); 3,24 (2H, t); 4,14-4,29 (4H, m); 5,13 (2H, s); 6,84 (1H, m); 7,21 (4H, m); 7,29 (1H, s); 7,38 (2H, m); 8,20 (1H, s); 8,81 (1H, s).
30		2a (1)			RMN de ¹ H d (d ₆ -DMSO): 1,26 (d, 6H); 4,69 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,26-7,48 (m, 7H), 8,01 (s, 1H).
31		2a (1b)		391 1	RMN de ¹ H d (d ₆ -DMSO): 1,0 (d, 12H); 2,0 (m, 2H), 3,8 (d, 4H), 6,75 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 8,15 (s, 1H).

(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
32					RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,26 (d, 6H), 4,69 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31-7,47 (m, 7H), 8,54 (d, 1H), 12,47 (bs, 1H).
33		2a (1)			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,26 (d, 6H), 2,38 (s, 3H), 1H), 4,69 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,00 (s, 1H).
34		2a (1)			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,26 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 1H), 4,70 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).
35		1b	397		
36		1b	401		

(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
37		1			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,27 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 1H, 4,69 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 8,53 (d, 1H).
36a		2a (1)	379	377	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 12,98 (s 1, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,79 (d, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,28 (d, 6H), 0,98 (d, 6H).
37a		2a (1b)	365		RMN de ¹ H d (d ₆ -DMSO): 1,25 (d, 12H), 4,7 (hept, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,2 (s, 2H), 8,15 (s, 1H).
38		2a (1)			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,64 (s, 3H), 5,16 (s, 4H), 1H, 6,90 (s, 1H), 7,29-7,47 (m, 7H), 7,53 (s, 1H), 1H, 3,03 1(m, 1H), 12,90 (s 1, 1H).
39		2a (1)			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,64 (s, 3H), 5,17 (s, 4H), 1H, 6,93 (s, 1H), 7,29-7,45 (m, 7H), 7,53 (s, 1H), 1H, 8,13 (m, 1H).

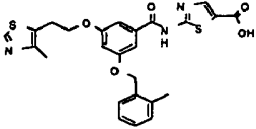
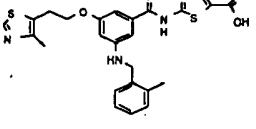
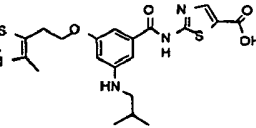
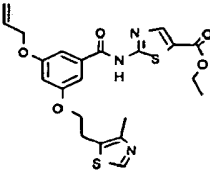
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
40		1			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,64 (s, 3H), 5,14 (s, 4H), 1H), 6,90 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31-7,47 (m, 7H), 7,49 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 12,56 (s 1, 1H).
41		1b	349		
42		2a (1)			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 5,22 (s, 4H), 6,96 (s, 1H), 7,20-7,29 (m, 4H), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,55 (m, 2H), 8,12 (s, 1H).
43		2a (1)			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 5,21 (s, 4H), 6,93 (s, 1H), 7,19-7,29 (m, 4H), 7,38-7,46 (m, 4H), 7,56 (m, 2H), 8,03 (s, 1H).
44		2a (1)			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,38 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,65 (d, 2H), 5,27 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 12,94 (s 1, 1H).

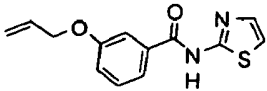
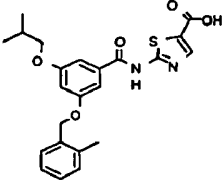
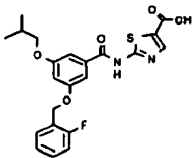
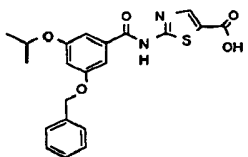
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
45		2a (1)			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,16-7,25 (m, 3H), 7,30 (1H, s), 7,39 (1H, m), 7,98 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).
Exemplo 46		2a *	419	417	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 3,8 (s, 3H), 5,3 (s, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,5 (d, 1H), 7,6 (d, 1H) 8,0 (s, 1H).
47		2a *	427	425	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,1 (d, 6H), 2,85 (hept, 1H), 3,75 (s, 3H), 5,2 (s, 2H), 7,0-7,3 (m, 6H), 7,4 (d, 1H), 8,0 (s, 1H).
48		2a **	405	403	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,34 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,97 (s, 1H) 8,09 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 12,75 (s 1, 1H)

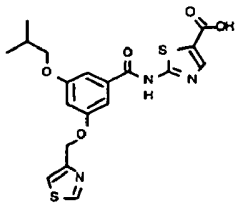
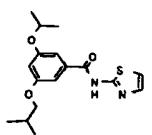
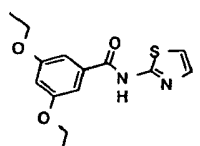
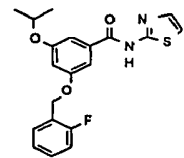
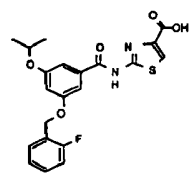
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
49		2a *			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,33 (s, 3H), 2,36 (2,36, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,02-7,44 (m, 6H), 8,13 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 12,92 (s 1, 1H)
50		6 **			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,25 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,08-7,21 (m, 3H), 7,25 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 12,76 (s 1, 1H)
51		6 **			
52		1			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,28 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,27 (q, 2H), 4,63 (d, 2H), 5,26 (dd, 1H), 5,39 (d, 1H), 6,04 (m, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 13,02 (s 1, 1H)

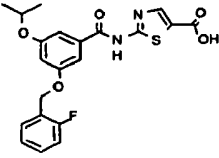
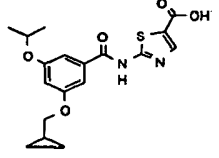
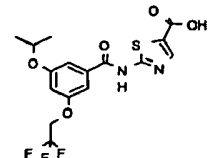
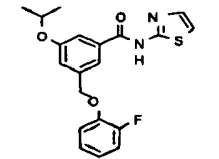
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
53		1b	261	259	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 4,58 (d, 2H), 5,31 (dd, 1H), 5,45 (dd, 1H), 6,04 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,55 (m, 2H), 12,09 (s 1, 1H).
54		2a	445		RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,98-2,05 (m, 1H), 3,81 (d, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 8,03 (s, 1H), 12,90 (s 1, 1H).
55		2a	441		RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 3,81 (d, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,81 7,17-7,23 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,40 (d ap, 2H), 8,01 (s, 1H)
56		2a			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,27 (d, 6H), 4,71 (sept, 1H), 5,16 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,25-7,51 (m, 7H), 8,12 (s, 1H), 12,98 (s 1, 1H)

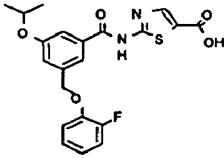
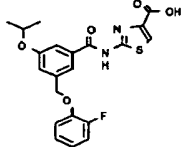
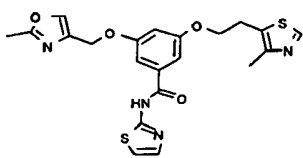
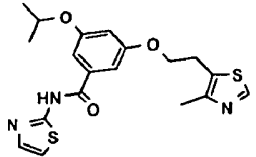
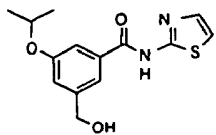
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
57		2a	434	432	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,98-2,05 (m, 1H), 3,81 (d, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,83 (t ap, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,1 (s, 1H).
58		1b	335		
59		1b	293		
60		1			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,29 (d, 6H), 4,74 (sept, 1H), 5,22 (s, 2H), 6,79 (t, 1H), 7,19-7,32 (m, 4H), 7,37 (t, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 12,61 (s l, 1H)
61		2a			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,26 (d, 6H), 4,64-4,76 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,18-7,34 (m, 3H), 7,36-7,46 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,98 (s, 1H)

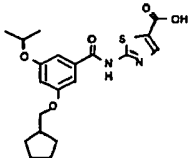
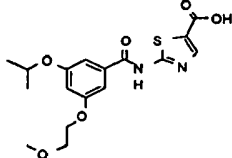
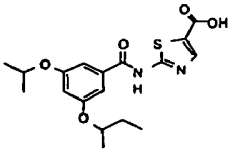
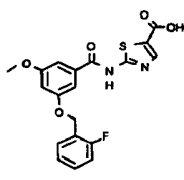
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
62		2a			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,27 (d, 6H), 4,71 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,78-6,84 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 3H), 7,34-7,49 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 12,98 (s 1, 1H)
63		2a	377		RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 0,0-0,2 (m, 2H), 0,22-0,3 (m, 2H), 0,98 (d, 6H), 3,59 (d, 2H), 4,35-4,42 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 7,82 (s, 1H).
64		2a	403		RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,29 (d, 6H), 4,78 (m, 1H), 4,86 (q, 2H), 6,89 (t ap, 1H), 7,36 (t ap, 2H), 8,17 (s, 1H), 13,05 (s 1)
65		1 ****			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,29 (d, 6H), 4,72 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 6,88-6,97 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 12,05 (s 1, 1H).

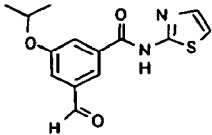
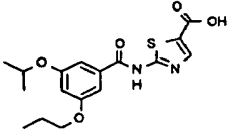
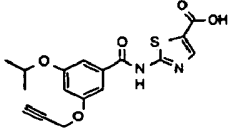
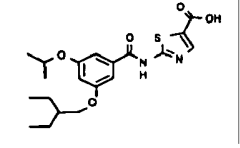
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
66		2a ***			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,29 (d, 6H), 4,74 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,87-6,97 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).
67		2a ***			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,29 (d, 6H), 4,74 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,89-6,97 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,99 (s, 1H).
68		1b	457		
69		1b	404		
70		23			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,28 (d, 6H), 4,51 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 12,50 (s, 1H).

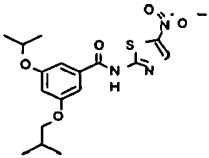
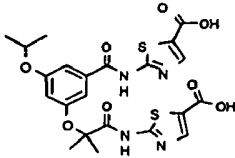
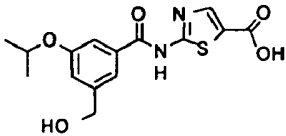
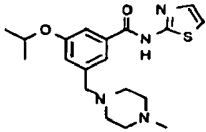
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
71		2a	405	403	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,14 (d, 6H), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,42-1,62 (m, 4H), 1,65-1,82 (m, 2H), 3,9 (d, 2H), 4,62-4,78 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 8,12 (s, 1H).
72		2a	381	379	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,25 (d, 6H), 3,3 (s, 3H), 4,6-4,8 (hept, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 13,0 (s 1, 2H).
73		2a	379	377	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 3,85 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,2-7,35 (m, 3H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,6-7,35 (m, 3H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,6-7,7 (t de d, 1H) 8,15 (s, 1H), 13,0 (s 1, 2H).
74		2a	401		RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 0,9 (t, 3H), 1,2-1,3 (d, 3H + d, 6H) 1,5-1,75 (m, 2H), 4,45 (hex, 1H), 4,75 (hept, 1H), 6,7 (t, 1H), 7,2 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 13,0 (s 1, 2H).

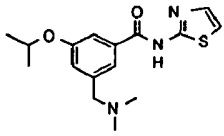
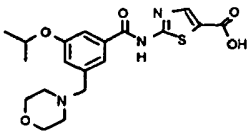
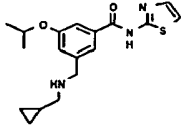
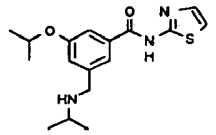
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
75		22			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,31 (d, 6H), 4,82 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 12,77 (s 1, 1H).
76		2a			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 0,97 (d, 3H), 1,26 (s, 6H), 1,72 (t, 2H), 3,85-4,20 (m, 2H), 4,56-4,83 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H)
77		2a	359		RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,30 (d, 6H), 3,30 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,31 (d ap, 2H), 8,15 (s, 1H), 10,01 (s 1, 1H)
78		2a	407	405	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 0,91 (t, 6H), 1,29 (d, 6H), 1,37-1,53 (m, 4H), 1,56-1,70 (m, 1H), 3,30 (d, 2H), 4,73 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,26 (d ap, 2H), 8,14 (s, 1H), 13,00 (s 1, 1H)

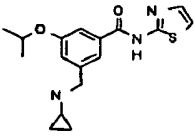
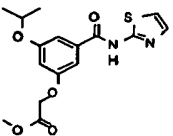
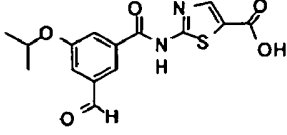
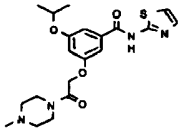
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
79		1	378		RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,28 (d, 6H), 2,02 (m, 1H), 3,80 (d, 2H) 4,65 (m, 1H), 6,75 (t ap, 1H), 7,25 (d ap, 2H), 8,68 (s, 1H)
80		28	533		RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,22 (d, 6H), 1,61 (s, 6H), 4,58-4,64 (m, 1H), 6,62 (s, 1H) 7,19 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).
81		2a			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,29 (d, 6H), 4,50 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 5,26 (s 1, 1H) 7,08 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 13,00 (s 1, 1H).
82		21			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,32 (d, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,37-3,63 (m, 4H), 3,95-4,10 (m, 4H) 4,39 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 1H), 7,29 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 12,77 (s 1, 1H).

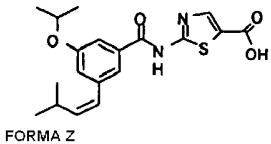
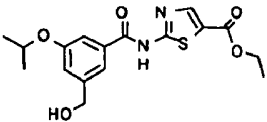
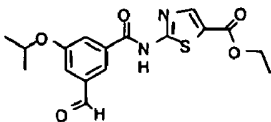
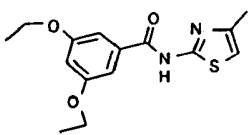
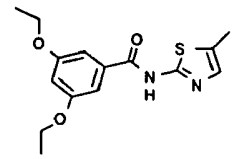
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
83		21			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,31 (d, 6H), 2,71 (s, 6H), 4,26 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 10,66 (s 1, 1H).
84		21			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,31 (d, 6H), 3,03-3,16 (m, 4H), 3,71-3,95 (m, 4H), 4,34 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 8,13 (s, 1H).
85		21			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 0,41 (m, 2H), 0,60 (m, 2H), 1,14 (m, 1H), 1,35 (d, 6H), 2,85 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 9,35 (s 1, 2H).
86		21			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,27 (m, 12H), 3,26 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 9,18 (s 1, 2H).

(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
87		21			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 0,72 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,32 (d, 6H), 2,66 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 9,53 (s 1, 2H).
88		1 (Ver Ex 26)	351	349	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,27 (d, 6H), 3,70 (s, 3H), 4,71 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,26-7,27 (m, 2H), 12,53 (s, 1H).
89		24)			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,32 (d, 6H), 4,79 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,03 (s, 1H).
90		26	419	417	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,28 (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 3,44 (t ap, 4H), 4,65 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 6,68 (t ap, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,24 (d ap, 2H), 7,75 (d ap, 1H) 12,45 (s 1, 1H).

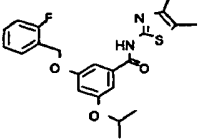
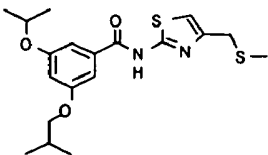
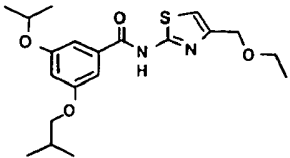
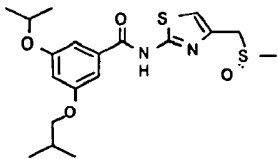
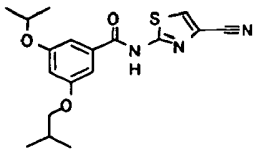
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
91	 FORMA Z	25			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,01 (d, 6H), 1,29 (d, 6H), 2,81 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 1H), 7,50 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).
92		1			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,29 (d, 9H), 4,28 (q, 2H), 4,53 (d, 2H), 4,71 (m, 1H), 5,26 (t, 1H (-OH)), 7,10 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 13,01 (s 1, 1H).
93		1			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,34 (d, 3H), 1,39 (m, 6H), 4,30 (q, 2H), 4,84 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,09 (s, 1H).
94		1a	307		
95		1a	307		

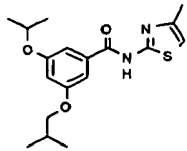
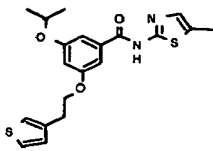
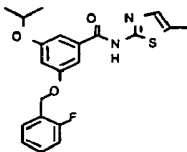
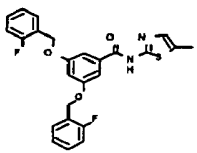
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
96		2a, 1c	389	387	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) - 0,04-0,06 (4H, m), 0,22-0,35 (4H, m), 0,85-1,05 (2H, m); 3,54-4,64 (4H, d); 6,44 (1H, m); 6,93 (6,93-6,97 (2H, m); 7,84 (1H, s)
97		1b (HATU)	389,38	387,34	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,30 (6H, d), 3,08 (2H, t), 4,25 (2H, t), 4,73 (1H, hept), 6,70 (1H, s), 7,14 (1H, d), 7,3 (4H, m), 7,48 (1H, m), 7,57 (1H, d), 12,55 (1H, s 1)
98		1a	349		
99		1b (HATU)	374,43	373,39	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 0,98 (6H, d), 1,27 (6H, d), 2,00 (1H, m), 3,80 (2H, d), 4,24 (2H, s), 4,70 (1H, hept), 6,66 (1H, t), 7,23 (2H, d), 7,46 (1H, s), 12,59 (1H, s 1).
100		1a	401		

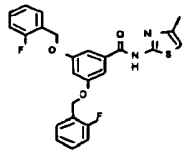
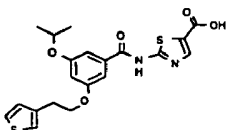
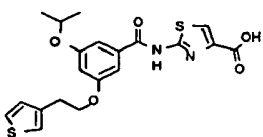
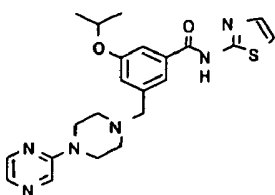
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
101		1a	415		
102		3 (e) (CM1a)	395,19	393,19	δ_H (300 MHz, CDCl ₃) 1,02 (6H, d), 1,35 (6H, d), 2,08 (4H, m), 3,74 (4H, m), 4,60 (1H, hept), 6,64 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,00 (1H, m).
103		3 (e) (CM1a)	393,22	391,21	δ_H (300 MHz, CDCl ₃) 1,02 (6H, d), 1,26 (3H, t), 1,35 (6H, d), 2,08 (1H, m), 3,60 (2H, q), 3,74 (d, 2H), 4,47 (2H, s), 4,58 (1H, hept), 6,64 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,02 (1H, m).
104			411,42	409,38	δ_H (300 MHz, DMSO-d ₆) 0,98 (6H, d), 1,27 (6H, d), 2,02 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,80 (2H, d), 4,14 (2H, s), 4,70 (1H, hept), 6,66 (1H, s), 7,23 (3H, m), 12,62 (1H, s).
105		1a	427,39	425,38	δ_H (300 MHz, CDCl ₃) 1,02 (6H, d), 1,36 (6H, d), 2,08 (1H, hept), 6,68 (1H, m), 7,00 (2H, m), 7,69 (1H, s).

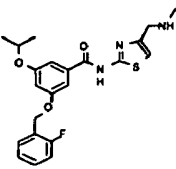
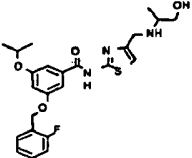
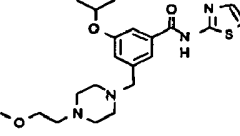
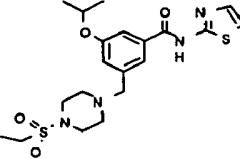
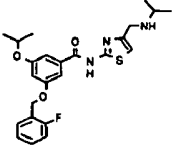
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
106		1b (HATU)	349,45	347,43	δ_H (300 MHz, CDCl ₃) 0,95 (6H, d), 1,25 (6H, d), 1,95-2,05 (1H, m), 2,2 (3H, s), 3,65 (2H, d), 6,7 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,02 (1H, m).
107		1b (HATU)	403,39	401,37	δ_H (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,25 (6H, d), 2,38 (3H, s), 3,05 (2H, t), 4,6-4,8 (1H, m), 7,05 (1H, d), 7,10-7,12 (3H, m), 7,15 (1H, m), 7,42-7,45 (1H, m).
108		1b (HATU)	401,42	399,39	δ_H (300 MHz, CDCl ₃) 1,25 (6H, d), 2,3 (3H, s), 4,4-4,6 (1H, m), 5,05 (2H, s), 6,65 (1H, m), 6,85 (1H, s), 7,0-7,15 (4H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,38-7,42 (1H, m).
109		1b (HATU)	467,38	465,37	δ_H (300 MHz, DMSO-d ₆) 2,35 (3H, s), 5,2 (4H, s), 6,95 (1H, s), 7,2-7,3 (5H, m), 7,4-7,45 (4H, m), 7,5-7,6 (2H, m).

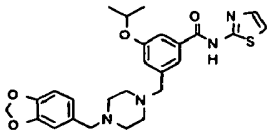
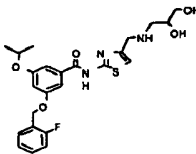
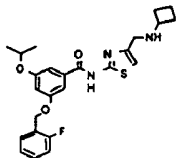
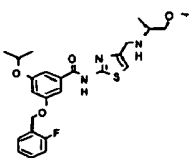
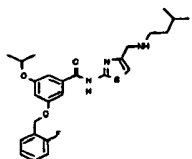
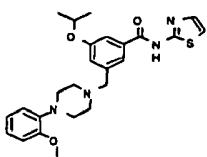
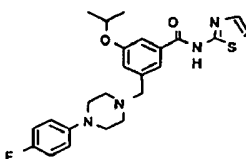
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
110		1b (HATU)	467,37	465,38	δ_H (300 MHz, CDCl ₃) 1,9 (3H, s), 4,95 (4H, s), 6,4 (1H, s), s), 6,9-7,1 (6H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m).
111		2a, 1a	433	431	δ_H (500 MHz, DMSO-d ₆) 1,27 (6H, d), 3,06 (2H, t), 4,25 (2H, t), 4,72 (1H, m), 6,71 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,23-7,32 (3H, m l), 7,46 (1H, m), 8,10 (1H, s).
112		2a, 1a	433	431	δ_H (500 MHz, DMSO-d ₆) 1,28 (6H, d), 3,06 (2H, t), 4,24 (2H, t), 4,72 (1H, m), 6,69 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,27 (1H, s), 7,31 (2H, s), 7,47 (1H, m), 8,02 (1H, s).
113		21	439,44	437,39	δ_H (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,25 (6H, d), 3,0-3,2 (2H, m), 3,3-3,55 (4H, m), 4,3-4,5 (4H, m), 4,75-4,85 (1H, m), 7,25 (1H d), 7,55-7,6 (2H, m), 7,95 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,1 (1H, s), 8,4 (1H, s).

(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
114		3	430,40	428,38	δ_H (300 MHz, CDCl ₃) 1,25 (6H, d), 2,42 (3H, s), 3,82 (2H, s), 4,45-4,6 (1H, m), 5,05 (2H, s), 6,6 (1H, s), 6,95-7,15 (3H, m), 7,2-7,25 (2H, m), 7,35-7,45 (1H, m).
115		3	474,42	472,40	
116		21	419,47	417,44	δ_H (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,25 (6H, d), 3,25 (3H, s), 3,3-3,75 (12H, m), 4,3-4,45 (2H, m), 4,75-4,8 (1H, m), 7,25 (1H, d), 7,5-7,6 (2H, m), 7,7 (1H, s), 7,8 (1H, s).
117		21	453,39	451,37	
118		3	458,39	456,42	

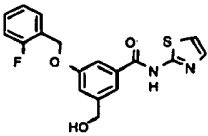
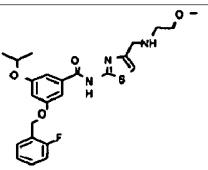
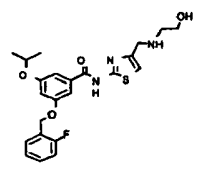
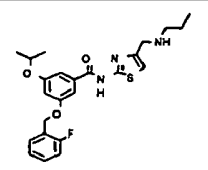
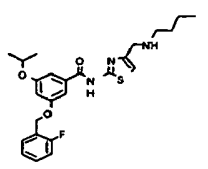
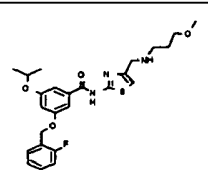
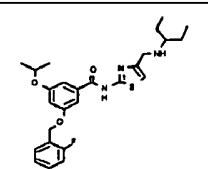
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
119		21	495,43		δ_H (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,25 (6H, d), 3,3-3,65 (8H, m), 4,2-4,5 (2H, m), 4,7-4,8 (1H, m), 6,05 (2H, s), 6,95 (1H, d), m, 7,05 (1H, d), 7,25 (2H, m), 7,55 (2H, m), 7,7 (1H, s), 7,8 (1H, s).
120		3	490,43	488,42	
121		3	470,48	468,47	
122		3	488,49	486,47	
123		3	486,51	484,51	
124		21	467,50	465,49	
125		21	455,48 453,46		

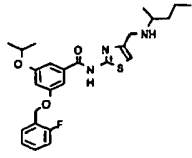
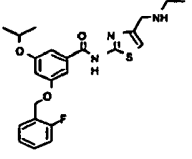
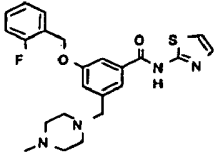
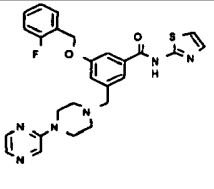
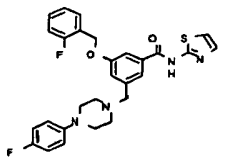
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) +	(M-H) -	RMN
126		21	467,50	465,48	
127		21	453,49	451,47	
128		21	459,49	457,47	
129		21	390,51	388,47	
130		21	446,51	444,49	
131		21	431,55	429,51	
132		1b (HATU)	401,37	399,33	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 2,08 (3H, s), 5,12 (2H, s), 5,24 (2H, s), 7,23 (4H, m), 7,42 (1H, m), 7,56 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,76 (1H, s), 12,64 (1H, s 1).

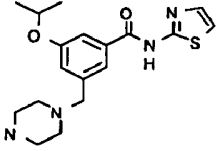
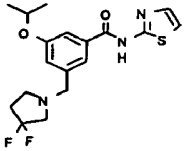
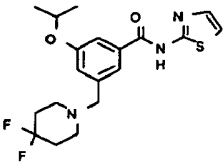
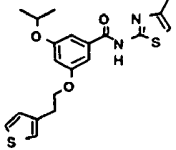
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
133		2a (f)	359,43	357,39	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 4,55 (2H, d), 5,23 (2H, s), 7,23 (4H, m), 7,42 (1H, m), 7,56 (2H, m), 7,68 (2H, m), 12,56 (1H, s 1).
134		3	474,48	472,47	
135		3	460,46	458,43	
136		3	458,48	456,47	
137		3	472,51	470,49	
138		3	488,51	486,52	
139		3	486,49	484,47	

(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
140		3	486,50	484,49	
141		3	444,45	442,41	
142		21	441,43	439,42	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 2,82 (3H, s), 3,49 (8H, m), 4,54 (1H, d), 5,24 (3H, m), 7,30 (3H, m), 7,45 (2H, m), 7,59 (2H, m), 7,81 (2H, m), 12,65 (1H, s l).
143		21	505,45	503,38	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 3,15 (2H, s), 3,45 (2H, m), 4,25 (4H, m), 4,52 (1H, d), 5,25 (3H, m), 7,27 (3H, m), 7,45 (1H, m), 7,62 (3H, m), 7,90 (3H, m), 8,16 (1H, s), 8,42 (1H, s), 12,70 (1H, s l).
144		21	521,43		δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 3,33 (8H, m), 4,52 (1H, d), 5,27 (3H, m), 7,03 (5H, m), 7,28 (3H, m), 7,45 (1H, m), 7,65 (3H, m), 7,89 (1H, m), 9,20 (1H, s l), 12,69 (1H, s l).

(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
145		21	361,50	359,46	δ_H (300 MHz, CDCl ₃) 1,36 (6H, d), 2,56 (4H, m), 3,04 (4H, m), 3,53 (2H, s), 4,61 (1H, hept), 6,95 (1H, d), 7,07 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,44 (2H, m).
146		21	382,12	380,13	RMN de ¹ H δ (CDCl ₃) 1,37 (d, 6H), 2,3 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 4,6 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 2H)
147		21	396,45	394,4	RMN de ¹ H δ (CDCl ₃) 1,37 (d, 6H), 1,95 (m, 4H), 2,5 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 4,6 (m, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,6 (m, 1H)
148		1b (HATU)	382,12	380,13	RMN de ¹ H δ (CDCl ₃) 1,37 (d, 6H), 2,3 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 4,6 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,4 (m, 2H)

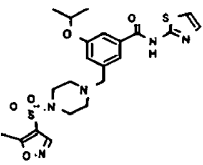
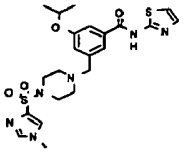
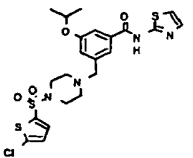
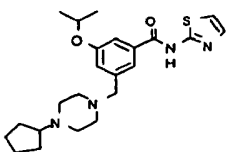
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
149		1b (HATU)	403,39	401,36	δ_H (300 MHz, DMSO-d ₆) 2,09 (3H, s), 3,26 (2H, t), 4,30 (2H, t), 5,08 (2H, s), 6,98 (2H, m), 7,17 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,35 (1H, m), 7,54 (1H, d), 7,64 (2H, s l), 12,62 (1H, s l).
150		2a (g)	361,41	359,38	
151		3	432,40	430,37	
152		3	476,48	474,47	
153		3	372,48	470,45	
154		3	462,45	460,43	
155		21	462,41	460,43	

(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
156		21	521,42	519,40	
157		21	507,48		
158		21	453,52	451,49	RMN de ¹ H δ (CDCl ₃) 1,35 (d, 6H), 2,5 (m, 2H) 3,65 (m, 4H), 4,65 (m, 1H), 6,3 (d 1H), 6,95 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,1 (d, 1H)
159		21	461,49	459,48	
160		1b (HATU) (h)	453,44	451,40	
161		1b (HATU) (h)	406,40		
162		21 (i)	467,50	465,49	

(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
163		21 (i)	506,47	504,46	
164		21 (i)	505,46	503,43	
165		21 (i)	541,39	539,35	
166		21	429,54	427,51	

Notas:

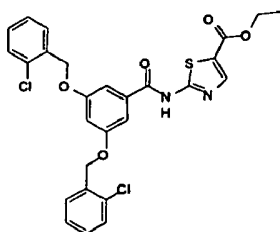
* Produtos finais preparados pelo método de hidrólise 2a; materiais de partida necessários preparados segundo a metodologia de alquilação genérica seguida de condensação (Via 1).

** Produtos finais preparados pelo método de aminação redutiva 6; materiais de partida necessários preparados segundo a metodologia de alquilação genérica seguida de condensação (Via 1) e hidrólise (Via 2a).

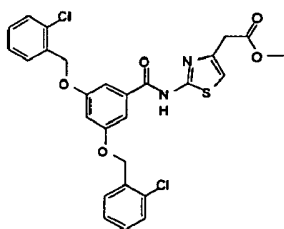
*** Produtos finais preparados por hidrólise (Via 2a) ou condensação de cloreto ácido (Via 1); materiais de partida necessários preparados segundo a metodologia de alquilação genérica seguida de condensação (Via 1).

(continuação)

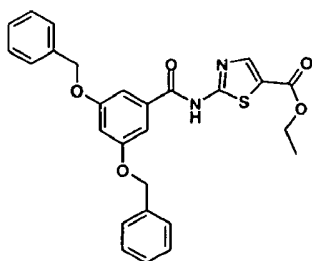
**** Para s Exemplos II₂, II₇, II₁₅ e II₂₆, os intermediários ésteres foram preparados pela via 1:



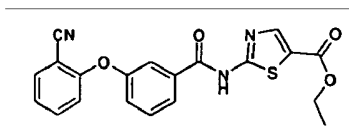
RMN de ¹H δ (d₆-DMSO): 1,3 (3H, t); 4,3 (2H, q); 5,25 (4H, s); 7,0 (1H, t); 7,4 (6H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,2 (1H, s)



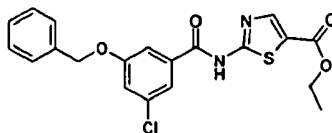
ilustrado como Exemplo II₃.



RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,3 (3H, t); 4,3 (2H, q); 5,2 (4H, s); 6,95 (1H, t); 7,2-7,5 (12H, m); 8,2 (1H, s); 13,05 (1H, s 1); o espectro também contém sinais para quantidades vestigiais de 2-aminotiazole.



não caracterizado.

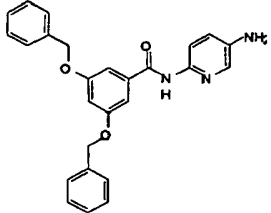
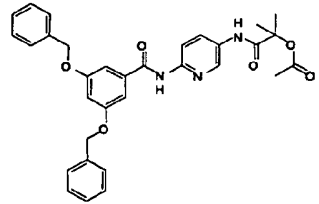
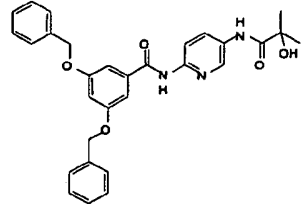
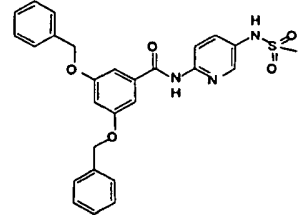


MH⁺ = 389, 391

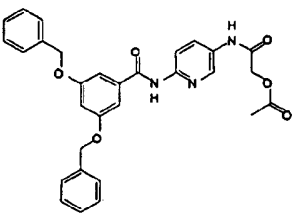
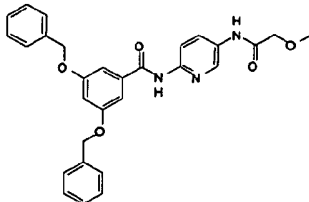
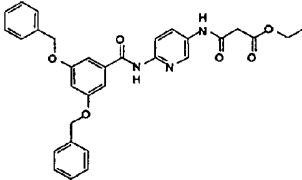
M-H = 387, 389

EXEMPLO DE REFERÊNCIA JJ:

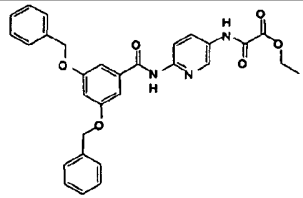
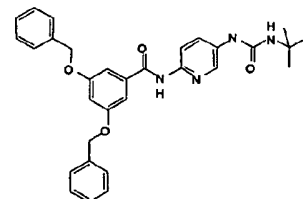
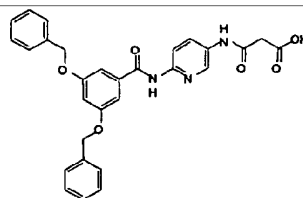
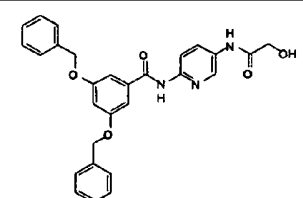
Através de métodos análogos aos descritos acima também se preparou os compostos seguintes, Exemplos números JJ₁ até JJ₅₇.

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) +	(M-H) -	RMN
1		7	426,19	424,25	RMN de ^1H d (d6-DMSO): 5,17 (m, 6H), 6,80 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,26 até 7,46 (m, 12H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 10,28 (s, 1H)
2		8		552,22	RMN de ^1H d (d6-DMSO): 1,55 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 5,18 (s, 4H), 6,85 (s, 1H), 7,29 até 7,50 (m, 12H), 7,98 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 10,72 (s, 1H)
3		9	512,16	510,22	RMN de ^1H d (d6-DMSO): 1,35 (s, 6H), 5,18 (s, 4H), 6,88 (s, 1H), 7,28 até 7,48 (m, 12H), 8,08 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,96 (s, 1H)
4		8		502,49	RMN de ^1H d (d6-DMSO): 3,02 (s, 3H), 5,17 (s, 4H), 6,86 (s, 1H), 7,29 até 7,58 (m, 12H), 7,70 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 10,83 (s, 1H)

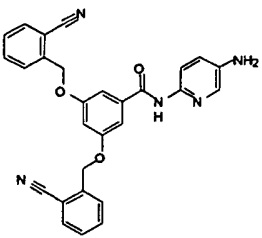
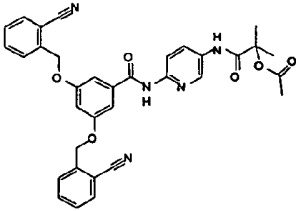
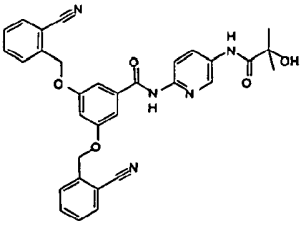
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
5		8	526,41	524,45	RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 2,13 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 5,18 (s, 4H), 6,84 (s, 1H), 7,27 até 7,48 (m, 12H), 7,96 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 10,73 (s, 1H)
6		8	498,55	496,55	RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 3,39 (s, 3H), 4,01 (s, 1H), 5,18 (s, 4H), 6,85 (s, 1H), 7,28 até 7,50 (m, 12H), 8,07 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 10,71 (s, 1H)
7		8	540,58	538,63	RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 1,20 (t, 3H), 3,47 (s, 2H), 4,11 (q, 2H), 5,17 (s, 4H), 6,83 (s, 1H), 7,28 até 7,48 (m, 12H), 7,95 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 10,73 (s, 1H)

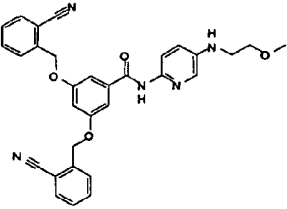
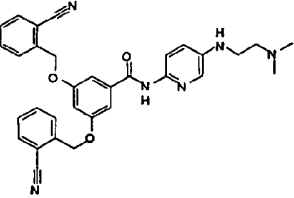
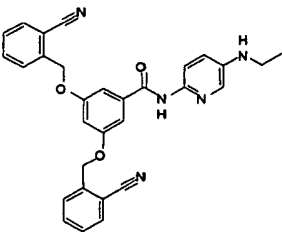
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
8		8	526,53	524,61	RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 1,30 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 5,17 (s, 4H), 6,86 (s, 1H), 7,28 até 7,50 (m, 12H), 8,14 (s, 2H), 8,74 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 10,97 (s, 1H)
9		10	525,61	523,66	RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 1,30 (s, 9H), 5,18 (s, 4H), 6,09 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,32-7,50 (m, 12H), 7,78 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 10,65 (s, 1H)
10		9	512,4		RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 3,41 (s, 2H), 5,17 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,29 até 7,54 (m, 12H), 8,03 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 10,85 (s, 1H)
11		9	484,4		RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 4,04 (s, 2H), 5,20 (s, 4H), 6,39 (s, 1H), 7,30 até 7,51 (m, 12H), 8,12 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 11,00 (s, 1H)

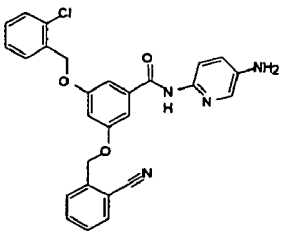
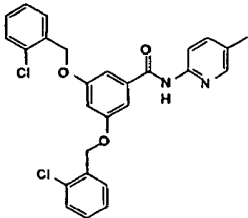
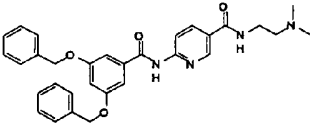
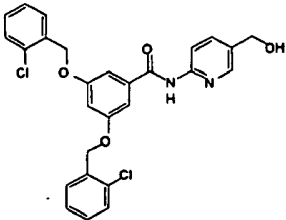
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
12		7	476,36		RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 5,14 (s, 2H), 5,32 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,80 (m, 6H), 7,90 (d, 2H), 10,38 (s, 1H) +0,1 AcOEt
13		8	604,29	602,3	RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 1,55 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 5,33 (s, 4H), 6,95 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,73 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 7,98 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 10,82 (s, 1H)
14		9	562,28	560,27	RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 1,34 (s, 6H), 5,32 (s, 4H), 6,97 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,75 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,99 (s, 1H)

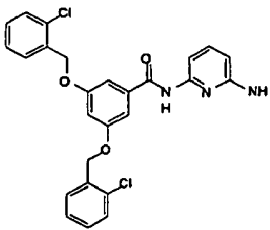
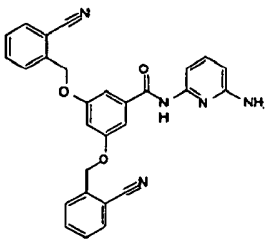
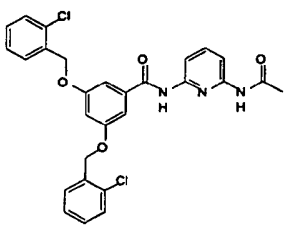
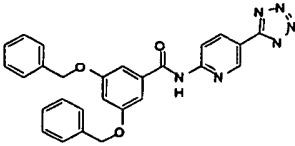
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
15		11	534,41		RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 3,22 (t, 2H), 3,28 (2, 3H), 3,50 (t, 2H), 5,31 (s, 4H), 6,92 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,75 (m, 5H), 7,82 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 10,49 (s 1, 1H)
16		11	547,86		RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 2,20 (s, 6H), 3,12 (m, 2H), 5,32 (s, 4H), 5,51 (s 1, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,74 (m, 5H), 7,83 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 10,41 (s, 1H), e 2H sob DMSO ou água
17		11	504,54		RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 1,15 (t, 3H), 3,06 (quarteto, 2H), 5,32 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,73 (m, 5H), 7,85 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 10,41 (s, 1H)

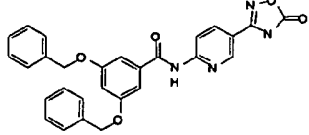
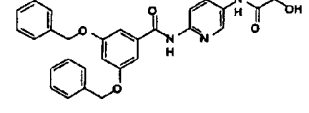
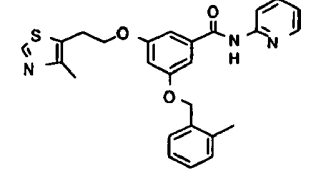
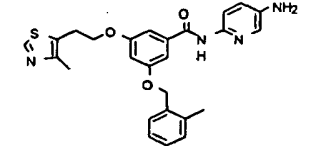
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) +	(M-H) -	RMN
18		12	485,5	483,5	RMN de ^1H d (d ₆ -DMSO): 5,13 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,31 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 10,33 (s, 1H)
19		1	493, 495		RMN de ^1H d (d ₆ -DMSO): 2,35 (3H, s); 5,31 (4H, s); 6,98 (1H, t); 7,43-7,48 (6H, m); 7,58-7,61 (2H, m); 7,65-7,71 (3H, m); 8,14 (1H, d); 8,29 (1H, s); 10,84 (1H, s)
20		13	525		RMN de ^1H d (d ₆ -DMSO): 3,10 (2H, m); 3,30 (6H, s); 3,60 (2H, m); 5,19 (4H, s); 6,89 (1H, s); 7,31-7,48 (12H, m); 8,29 (2H, m); 8,92 (1H, s); 11,05 (1H, s)
21		14	509		RMN de ^1H d (d ₆ -DMSO): 4,5 (1H, d), 5,25 (s, 4H), 6,9 (s, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 10,8 (s, 1H);

(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) +	(M-H) -	RMN
22		1	494/ 496		RMN de ^1H d (d6-DMSO): 5,25 (4H, s); 5,65 (2H, s); 6,23 (1H, d); 6,85 (1H, s); 7,05-7,15 (3H, m); 7,18-7,22 (5H, m); 7,45-7,55 (2H, m); 7,58-7,62 (2H, m); 10,16 (1H, s l).
23		1	476		RMN de ^1H d (d6-DMSO): 5,25 (4H, s); 5,75 (2H, s); 6,22 (1H, d); 6,90 (1H, s); 7,25-7,41 (4H, m); 7,50-7,60 (2H, m); 7,70-7,80 (4H, m); 7,90 (2H, d); 10,19 (1H, s l).
24		15	536/ 538		RMN de ^1H d (d6-DMSO): 3,25 (3H, s); 5,20 (4H, s); 6,9 (1H, t); 7,25 (2H, d); 7,35-7,40 (4H, m); 7,4-7,55 (2H, m); 7,58-7,63 (2H, m); 7,68-7,72 (1H, m); 7,75-7,80 (2H, d); 10,14 (1H, s l); 10,36 (1H, s l).
25		16	479	477	RMN de ^1H d (d6-DMSO): 5,19 (4H, s); 6,88 (1H, s); 7,26-7,48 (12H, m); 8,40 (1H, d); 8,46 (1H, dd); 9,04 (1H, s); 11,13 (1H, s l).

(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
26		17	495	493	RMN de ¹ H d (d ₆ -DMSO): 5,19 (4H, s); 6,87 (1H, s); 7,28-7,46 (12H, m); 8,21 (1H, dd); 8,38 (1H, d); 8,79 (1H, s); 11,14 (1H, s l).
27		18	498		RMN de ¹ H d (d ₆ -DMSO): 5,18 (4H, s); 6,88 (1H, s); 7,30-7,50 (12H, m); 8,17 (2H, s); 8,79 (1H, s); 10,79 (1H, s); 10,93 (1H, s l).
28		1	460		RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,32 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,11-7,24 (m l, 5H), 7,30 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,74 (s l, 1H).
29		7	475		RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,32 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 5,11 (s, 4H), 6,72 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,15-7,28 (m l, 5H), 7,41 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 8,82 (s, 1H), 10,29 (s l, 1H).

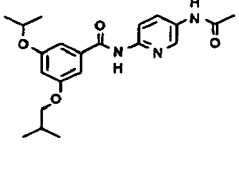
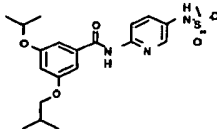
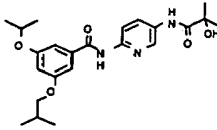
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
30		1			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,66 (s, 3H), 5,15 (s, 4H), 6,88 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,39-7,47 (m 1, 7H), 7,52 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,38 (m, 1H), 10,72 (s 1, 1H).
31		1b	395		
32					RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,28 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 4,72 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,72 (s 1, 1H).
33		1			RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,27 (d, 6H), 4,71 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,73 (t, 1H), 7,12-7,29 (m 1, 5H), 7,22 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,35 (m, 1H), 10,72 (s 1, 1H).

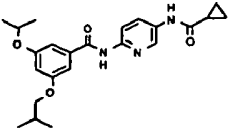
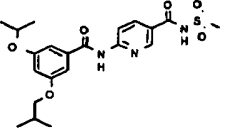
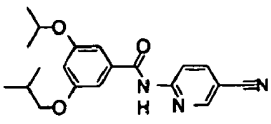
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) +	(M-H) -	RMN
34		1b	311		
35		1b	451		
36		1b	398		
37		1	374	372	RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 2,01 (m, 1H), 3,60 (d, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,67 (t ap, 1H), 7,17 (d ap, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 9,20 (d, 1H), 11,43 (s 1, 1H)
38		7b	344		RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 0,97 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 2,00 (m, 1H), 3,78 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,58 (t, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,1 (d ap, 2H), 7,73-7,78 (m, 2H), 10,24 (s 1, 1H)

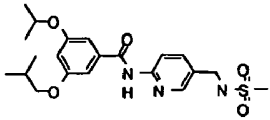
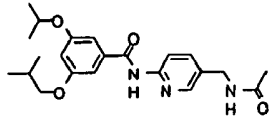
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
39		15	386		RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 2,01 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 3,79 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,61 (t ap, 1H), 7,14 (d ap, 2H), 7,95 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,59 (d ap, 1H), 10,07 (s l, 1H)
40		15	422	420	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 0,97 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 2,03 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,79 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,63 (t ap, 1H), 7,14 (d ap, 2H), 7,70 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,34 (d ap, 1H), (9,83, s, 1H), 10,81 (s l, 1H)
41		9	M+H 430 M-H 428		RMN de ¹ H δ (d ₆ - DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 1,35 (s, 6H), 2,01 (m, 1H), 3,79 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 8,06-8,15 (m, 2H), 8,76 (d ap, 1H), 9,78 (s, 1H), 10,65 (s l, 1H)

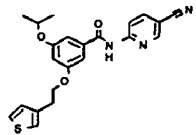
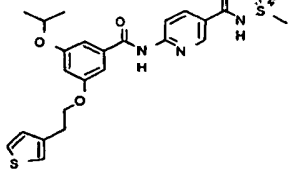
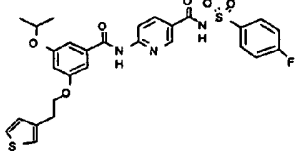
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
42		15	412 (M+HCO) ⁺ 456		RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 0,79–0,82 (m, 4H), 0,98 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 1,77 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 4,70 (h, 1H), 6,11 (t ap, 1H), 7,14 (d ap, 2H), 7,95 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,62 (d ap, 1H), 10,33 (s 1, 1H), 10,64 (s 1, 1H)
43		27	M+H 450 M-H 448		RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 2,01 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,80 (d, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,65 (t ap, 1H), 7,17 (s, 2H), 8,27–8,35 (m, 2H), 8,91 (m, 1H), 11,13 (s 1, 1H)
44		1c	352		δ _H (300 MHz, DMSO-d ₆) 0,94–1,02 (6H, d); 1,24–1,34 (6H, d); 1095–2,10 (1H, m); 3,76–3,84 (2H, d); 4,64–4,77 (1H, m); 6,64–6,70 (1H, m); 7,14–7,17 (2H, m); 8,25–8,36 (2H, m); 8,85 (1H, m); 11,21 (1H, s)

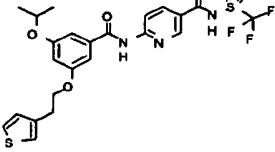
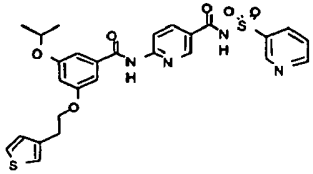
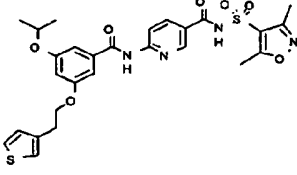
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) +	(M-H) -	RMN
45		8 (a) 7c			δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 0,94-1,03 (6H, d); 1,26-1,30 (6H, d); 1,95-2,08 (1H, m); 2,90 (3H, s); 3,75-3,84 (2H, d); 4,04-4,26 (2H, d + H ₂ O); 4,65-4,77 (1H, m); 6,64 (1H, m); 7,15 (2H, m); 7,50-7,62 (1H, broad t); 7,80-7,90 (1H, d de m); 8,08-8,16 (1H, app d); 8,35 (1H, m); 10,84 (1H, m)
46		8 (a) 7c			δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 0,94-1,02 (6H, d); 1,24-1,30 (6H, d); 1,84 (3H, s); 1,95-2,07 (1H, m); 3,75-3,83 (2H, d), 4,18-4,27 (2H, d); 4,64-4,76 (1H, m); 6,62 (1H, m); 7,15 (2H, m); 7,63-7,73 (1H, d ap de m); 8,05-8,13 (1H, app d); 8,27 (1H, s); 8,30-8,38 (1H, t ap largo); 10,69 (1H, s)

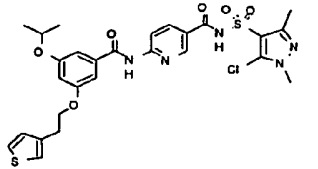
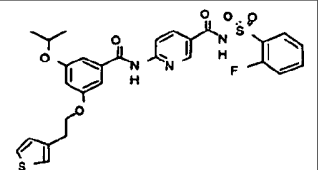
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) +	(M-H) -	RMN
46a		1a	408	406	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,26 (d, 6H), 3,05 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,72 (sept, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 11,23 (s 1, 1H)
47		27	504		δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,27 (d, 6H), 3,06 (t, 2H), 3,38 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 4,71 (sept, 1H), 6,68 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 11,14 (s 1, 1H)
48		27	584	582	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,25 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,69 (sept, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,46 (m, 3H), 8,07 (dd, 2H), 8,26 (s, 2H), 8,86 (s, 1H), 11,13 (s 1, 1H)

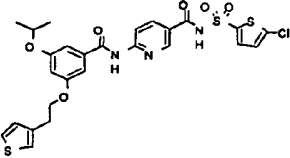
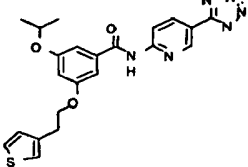
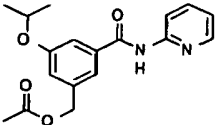
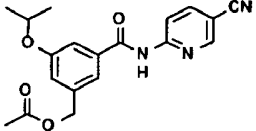
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) +	(M-H) -	RMN
49		27	556		δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,27 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,71 (sept, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,82 (d, 1H), 10,93 (s 1, 1H)
50		27	567		δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,26 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,70 (sept, 1H), 6,64 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 8,16 (m, 3H), 8,62 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 10,90 (s 1, 1H)
51		27	585	583	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,27 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,06 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,73 (sept, 1H), 6,69 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 11,10 (s 1, 1H)

(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) +	(M-H) -	RMN
52		27	618/ 620 (1×Cl)	616/ 618 (1×Cl)	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,28 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 4,71 (sept, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,92 (s, 1H), 11,15 (s 1, 1H)
53		27	584		δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,26 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,70 (sept, 1H), 6,66 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,78 (dt, 1H), 7,96 (dt, 1H), 8,822 (s, 2H), 8,86 (s, 1H), 11,08 (s 1, 1H)

(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) +	(M-H) -	RMN
54		27	606	604	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,26 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,71 (sept, 1H), 6,64 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,83 (t, 1H), 10,87 (s 1, 1H)
55		16	451	449	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,28 (d, 6H), 3,06 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,72 (sept, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,81 (s 1, 1H)
56		1a	329,48	327,46	
57		1a	354,46	352,43	

(continuação)

Notas:

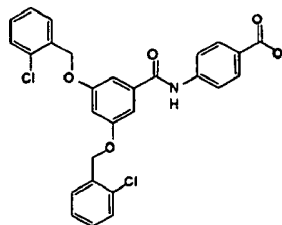
* Produtos finais preparados pelo método de hidrólise 2a; materiais de partida necessários preparados segundo a metodologia de alquilação genérica seguida de condensação (Via 1).

** Produtos finais preparados pelo método de aminação reductiva 6; materiais de partida necessários preparados segundo a metodologia de alquilação genérica seguida de condensação (Via 1) e hidrólise (Via 2a).

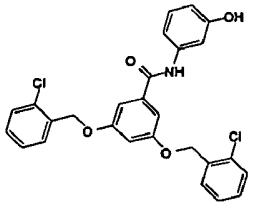
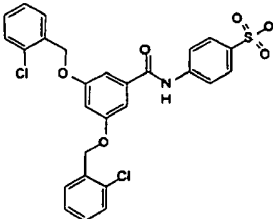
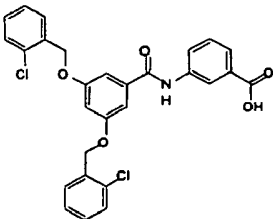
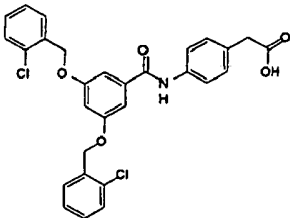
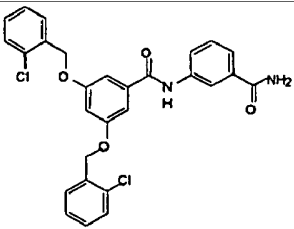
*** Produtos finais preparados pela hidrólise (Via 2a) ou condensação de cloreto ácido (Via 1); materiais de partida necessários preparados segundo a metodologia de alquilação genérica seguida de condensação (Via 1).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA KK:

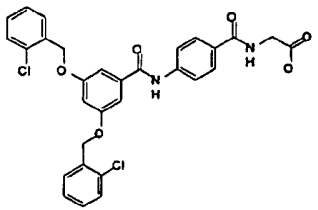
Através de métodos análogos aos descritos acima também se preparou os compostos seguintes, Exemplos números KK₁ até KK₇.

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
1		2b*	522	520	RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 5,20 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,25 (2H, s); 7,30-7,5 (4H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 7,8-8,0 (4H, s).

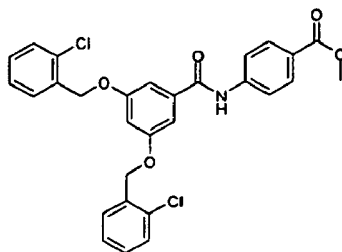
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
2		1	494		Sem dados
3		1		556/ 558	RMN incorrecto
4		2b	522		RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 5,25 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,25 (2H, s); 7,35- 7,55 (7H, m); 7,6-7,7 (3H, m); 8,05 (1H, d); 8,4 (1H, s); 10,3 (1H, s l); 12,9 (1H, s l).
5		2b*	536	534	RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 3,4 (2H, s); 5,2 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,2 (4H, m); 7,4 (4H, m); 7,5 (2H, m); 7,6-7,7 (4H, m); 10,1 (1H, s l).
6		1		519	RMN de ¹ H d (d6-DMSO): 5,2 (4H, s); 6,95 (1H, m); 7,25 (2H, m); 7,4 (5H, m); 7,5 (2H, m); 7,55- 7,65 (4H, m); 7,9 (2H, m); 8,2 (1H, s); 10,3 (1H, s l).

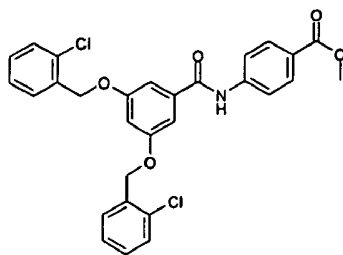
(continuação)

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
7		1		557	V. mau espectro

*Para os Exemplos KK1 e KK5, os intermediários estéres foram preparados pela via 1:



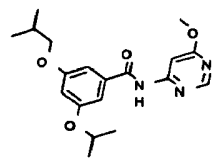
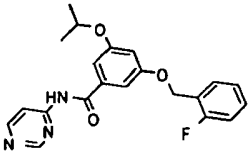
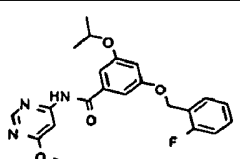
RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 3,8 (3H, s); 5,25 (4H, s); 6,95 (1H, t); 7,25 (2H, d); 7,4 (4H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,0 (4H, q); 10,6 (1H, s l).



RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,2 (3H, t); 3,6 (2H, s); 4,1 (2H, q); 5,25 (4H, s); 6,95 (1H, t); 7,2 (4H, m); 7,4 (4H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 7,7 (2H, m); 10,15 (1H, s l).

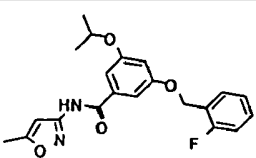
EXEMPLO DE REFERÊNCIA LL:

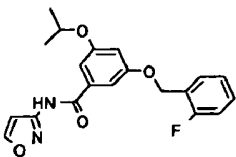
Através de métodos análogos aos descritos acima também se preparou os compostos seguintes, Exemplos números LL₁ até LL₃.

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
1		1a	360		
2		1a	382		
3		1a	412		

EXEMPLO DE REFERÊNCIA MM:

Através de métodos análogos aos descritos acima também se preparou os compostos seguintes, Exemplos números MM₁ até MM₂.

Exemplo de referência	Estrutura	Via	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
1		1a	385	1	

2		1a	371	2	
---	---	----	-----	---	--

BIOLÓGICO

Ensaio:

Os efeitos biológicos dos compostos de fórmula (IIg) podem ser testados do seguinte modo:

(1) A actividade enzimática da GLK pode ser medida incubando GLK, ATP e glucose. A velocidade de formação do produto pode ser determinada acoplado o ensaio a um sistema G-6-P desidrogenase, NADP/NADPH e medindo o aumento na densidade óptica a 340 nm (Matschinsky et al. 1993).

(2) Um ensaio de ligação GLK/GLKRP para medir as interacções de ligação entre as GLK e GLKRP. O método pode ser utilizado para identificar compostos que modulam a GLK através da modulação da interacção entre as GLK e GLKRP. As GLKRP e GLK são incubadas com uma concentração inibidora de F-6-P, opcionalmente na presença de composto de ensaio, e mede-se a extensão da interacção entre as GLK e GLKRP. Os compostos que deslocam F-6-P ou, de alguma outra forma, reduzam a interacção GLK/GLKRP serão detectados por uma diminuição na quantidade de complexo GLK/GLKRP formado. Os compostos que promovem a ligação F-6-P ou, de alguma outra forma, intensificam a interacção GLK/GLKRP serão detectados por um aumento na quantidade de complexo GLK/GLKRP formado. Um exemplo específico de um tal ensaio de ligação é descrito a seguir.

Ensaio de cintilação de proximidade GLK/GLKRP

Determinou-se que os compostos A até S (descritos nos Exemplos A até S) e 1 até 118 (descritos nos Exemplos T até Y) têm uma actividade de, pelo menos, 40% de actividade a 10 μ m quando testados no ensaio de cintilação de proximidade GLK/GLKRP descrito abaixo.

Utilizou-se GLK e GLKRP humanas recombinantes para desenvolver um SPA (ensaio de cintilação de proximidade) “misturar e medir” de 96 poços, como descrito no documento W001/20327 (cujos conteúdos são aqui incorporados por referência). As GLK (Biotinilada) e GLKRP são incubadas com estreptavidina ligada a esferas de SPA (Amersham), na presença de uma concentração inibidora de [3H]F-6-P marcado radioactivamente (Amersham Custom Synthesis TRQ8689) originando um sinal. Os compostos que deslocam a F-6-P ou, de alguma outra forma, quebram a interacção GLK / GLKRP originarão a perda deste sinal.

Os ensaios de ligação foram realizados à temperatura ambiente durante 2 horas. As misturas reaccionais continham Tris-HCl 50mM (pH 7,5), ATP 2 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 0,5 mM, GLK recombinante biotinilada (0,1 mg), GLKRP recombinante (0,1 mg), 0,05 mCi de [3H]F-6-P (Amersham) para dar um volume final de 100 mL. Após incubação, determinou-se a extensão de formação do complexo GLK/GLKRP através da adição de 0,1 mg/poço de esferas de SPA ligadas a avidina (Amersham) e contou-se a cintilação num Packard TopCount NXT.

(3) Um ensaio de ligação F-6-P / GLKRP para medir a interacção de ligação entre as GLKRP e F-6-P. Este método pode ser utilizado para proporcionar informações adicionais

sobre o mecanismo de acção dos compostos. Os compostos identificados no ensaio de ligação GLK/GLKRP podem modular a interacção das GLK e GLKRP quer por deslocamento da F-6-P quer por modificação da interacção GLK/GLKRP de alguma outra forma. Por exemplo, sabe-se duma maneira geral que as interacções proteína-proteína ocorrem por interacções através de sítios de ligação múltiplos. É assim possível que um composto que modifique a interacção entre as GLK e GLKRP possa actuar por ligação a um ou mais de vários sítios de ligação diferentes.

O ensaio de ligação F-6-P / GLKRP identifica apenas os compostos que modulam a interacção das GLK e GLKRP deslocando a F-6-P do seu sítio de ligação na GLKRP.

Incuba-se a GLKRP com composto de ensaio e uma concentração inibidora de F-6-P, na ausência de GLK, e mede-se a extensão da interacção entre as F-6-P e GLKRP. Os compostos que deslocam a ligação da F-6-P à GLKRP podem ser detectados por uma alteração na quantidade de complexo GLKRP/F-6-P formada. Um exemplo específico de um tal ensaio de ligação é descrito abaixo.

Ensaio de cintilação de proximidade F-6-P / GLKRP

Utilizou-se GLKRP humana recombinante para desenvolver um ensaio de cintilação de proximidade do tipo “mistura e mede” em 96 poços como descrito no documento W001/20327 (cujos conteúdos são aqui incorporados por referência). Incuba-se GLKRP marcada com FLAG com esferas SPA revestidas com proteína A (Amersham) e um anticorpo anti-FLAG na presença de uma concentração inibidora

de [3H]F-6-P marcado radioactivamente. É produzido um sinal. Os compostos que deslocam a F-6-P originarão a perda deste sinal. Uma combinação deste ensaio e do ensaio de ligação GLK/GLKRP permitirão ao observador identificar compostos que quebram a interacção de ligação GLK/GLKRP deslocando a F-6-P.

Os ensaios de ligação foram realizados à temperatura ambiente durante 2 horas. As misturas reaccionais continham Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), ATP 2 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 0,5 mM, GLKRP marcada com FLAG recombinante (0,1 mg), Anticorpo Anti-FLAG M2 (0,2 mg) (IBI Kodak), 0,05 mCi de [3H]F-6-P (Amersham) para dar um volume final de 100 mL. Após incubação, determinou-se a extensão de formação do complexo F-6-P/GLKRP através da adição de 0,1 mg/poço de esferas de SPA ligadas a proteína A (Amersham) e contou-se a cintilação num Packard TopCount NXT.

Produção de GLK e GLKRP recombinantes:

Preparação de ARNm

Preparou-se ARNm total de fígado humano por homogeneização num Polytron em isotiocianato de guanidina 4 M, citrato 2,5 mM, 0,5% de Sarcosilo, b-mercaptoetanol 100 mM, seguida de centrifugação através de CsCl 5,7 M, acetato de sódio 25 mM a 135.000 g (max) como descrito em Sambrook J, Fritsch EF & Maniatis T, 1989.

O Poli A⁺ ARNm foi preparado directamente utilizando um estojo de isolamento de ARNm FastTrack™ (Invitrogen).

Amplificação por PCR de sequências de ADNc de GLK e GLKRP

O ADNc de GLK e GLKRP humano foi obtido por PCR de ARNm hepático humano utilizando técnicas estabelecidas descritas em Sambrook, Fritsch & Maniatis, 1989. Os iniciadores de PCR foram concebidos de acordo com as sequências de ADNc das GLK e GLKRP apresentadas em Tanizawa *et al.* 1991 e Bonthon, D.T. *et al.* 1994 (posteriormente corrigido em Warner, J.P. 1995).

Clonagem em vectores Bluescript II

O ADNc de GLK e GLKRP foi clonado em *E. coli* utilizando pBluescript II, (Short *et al.* 1998) um sistema vector de clonagem recombinante semelhante ao utilizado por Yanisch-Perron C *et al.* (1985), compreendendo um replicação à base de colEI portador de um fragmento de ADN poliligante contendo vários sítios de restrição únicos, flanqueados por sequências promotoras T3 e T7 de bacteriófago; uma origem de replicação de fago filamentoso e um gene marcador resistente ao fármaco ampicilina.

Transformações

As transformações de *E. Coli* foram geralmente realizadas por electroporação. Multiplicou-se culturas de 400 mL das estirpes DH5a ou BL21(DE3) em caldo L até uma DO 600 de 0,5 e colheu-se por centrifugação a 2.000 g. Lavou-se as células duas vezes em água desionizada gelada, resuspendeu-se em 1mL de glicerol a 10% e armazenou-se em alíquotas a -70 °C. Misturas de ligação foram dessalinizadas utilizando membranas Millipore V series™ (0,0025 mm) de tamanho de poro). Incubou-se 40 mL de

células com 1 mL de mistura de ligação ou ADN de plasmídeo em gelo durante 10 minutos em cuvetas de electroporação de 0,2 cm e submeteu-se então a impulsos utilizando um aparelho Gene Pulser™ (BioRad) a $0,5 \text{ kVcm}^{-1}$, 250 mF, 250 μ s. Seleccionou-se os transformantes em L-agar suplementado com tetraciclina a 10 mg/mL ou ampicilina a 100 mg/mL.

Expressão

A GLK foi expressada a partir do vector pTB375NBSE em células E.coli BL21, produzindo uma proteína recombinante contendo uma etiqueta de 6-His imediatamente adjacente à metionina N-terminal. Alternativamente, um outro vector adequado é o pET21(+)DNA, Novagen, Número de Cat. 697703. A etiqueta de 6-His foi utilizada para permitir a purificação da proteína recombinante numa coluna empacotada com agarose de níquel-ácido nitrilotriacético adquirido de Qiagen (Nº cat. 30250).

A GLKRP foi expressada a partir do vector pFLAG CTC (IBI Kodak) em células E.coli BL21, produzindo uma proteína recombinante contendo uma etiqueta FLAG C-terminal. A proteína foi inicialmente purificada por troca iónica em DEAE Sepharose seguida de utilização da etiqueta FLAG para purificação final numa coluna de imunoafinidade M2 anti-FLAG adquirida de Sigma-Aldrich (Nº cat. A1205).

Biotinilação de GLK:

A GLK foi biotinilada por reacção com éster de biotinamidocaproato N-hidroxissuccinimida (biotina-NHS)

adquirido de Sigma-Aldrich (N° cat. B2643). Abreviadamente, faz-se reagir grupos amino livres da proteína alvo (GLK) com biotina-NHS numa proporção molar definida para formar ligações amida estáveis que resultam num produto contendo biotina ligada covalentemente. A biotina-NHS não conjugada em excesso é eliminada do produto por diálise. Especificamente, adicionou-se 7,5 mg de GLK a 0,31 mg de biotina-NHS em 4 mL de HEPES 25 mM pH 7,3, KCl 0,15 M, ditiotreitól 1 mM, EDTA 1 mM, MgCl₂ 1 mM (tampão A). Esta mistura reaccional foi submetida a diálise contra 100 mL de tampão A contendo mais 22 mg de biotina-NHS. Após 4 horas, eliminou-se o excesso de biotina-NHS por diálise extensiva contra tampão A.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

As seguintes ilustram formas de dosagem farmacêuticas representativas da invenção como aqui definidas (sendo a substância activa designada por "Composto X") para utilização terapêutica ou profiláctica em humanos:

(a)	Comprimido I	mg/comprimido
	Composto X	100
	Lactose Ph.Eur	182,75
	Croscarmelose de sódio	12,0
	Pasta de amido de milho (pasta 5% p/v) .	2,25
	Estearato de magnésio	3,0
(b)	Comprimido II	mg/comprimido
	Composto X	50
	Lactose Ph.Eur	223,75
	Croscarmelose de sódio	6,0
	Amido de milho	15,0
	Polivinilpirrolidona	2,25
	Estearato de magnésio	3,0
(c)	Comprimido III	mg/comprimido
	Composto X	1,0
	Lactose Ph.Eur	93,25
	Croscarmelose de sódio	4,0
	Pasta de amido de milho (pasta 5% p/v) .	0,75
	Estearato de magnésio	1,0
(d)	Cápsula	mg/cápsula
	Composto X	10
	Lactose Ph.Eur	488,5
	Magnésio	1,5
(e)	Injecção I	(50 mg/mL)

(continuação)

	Composto X	5,0% p/v
	Solução de hidróxido de sódio 1 M	15,0% p/v
	Ácido clorídrico 0,1 M (ajustar o pH até 7,6)	
	Polietileno glicol	4,5% p/v
	Água para injeção até 100%	
(f)	Injeção II	(10 mg/mL)
	Composto X	1,0% p/v
	Fosfato de sódio BP	3,6% p/v
	Solução de hidróxido de sódio 0,1M	15,0% v/v
	Água para injeção até 100%	
(g)	Injeção III	(1 mg/mL, tamponada a pH 6)
	Composto X	0,1% p/v
	Fosfato de sódio BP	2,26% p/v
	Ácido cítrico	0,38% p/v
	Polietileno glicol 400	3,5% p/v
	Água para injeção até 100%	
(h)	Aerossol I	mg/mL
	Composto X	10,0
	Trioleato de sorbitano	13,5
	Triclorofluorometano	910,0
	Diclorodifluorometano	490,0
(i)	Aerossol II	mg/mL
	Composto X	0,2
	Trioleato de sorbitano	0,27
	Triclorofluorometano	70,0
	Diclorodifluorometano	280,0
	Diclorotetrafluoroetano	1094,0
(i)	Aerossol III	mg/mL
	Composto X	2,5
	Trioleato de sorbitano	3,38

(continuação)

	Triclorofluorometano	67,5
	Diclorodifluorometano	1086,0
	Diclorotetrafluoroetano	191,6
(k)	Aerossol IV	mg/mL
	Composto X	2,5
	Lecitina de soja	2,7
	Triclorofluorometano	67,5
	Diclorodifluorometano	1086,0
	Diclorotetrafluoroetano	191,6
(l)	Pomada	mL
	Composto X	40 mg
	Etanol	300 µL
	Água	300 µL
	1-Dodecilazaciclo-heptan-2-ona	50 µL
	Propilenoglicol	até 1 mL

Nota

As formulações acima podem ser obtidas por processos convencionais bem conhecidos na técnica farmacêutica. Os comprimidos (a)-(c) podem ser revestidos entericamente por meios convencionais, por exemplo para proporcionar um revestimento de acetato ftalato de celulose. As formulações de aerossol (h)-(k) podem ser utilizadas em combinação com distribuidores de aerossol de dose calibrada correntes, e os agentes de suspensão trioleato de sorbitano e lecitina de soja podem ser substituídos por um agente de suspensão alternativo tal como monooleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, polissorbato 80, oleato de poliglicerol ou ácido oleico.

REFERÊNCIAS

- 1 Printz, R. L., Magnuson, M. A. e Granner, D. K. (1993) Annual Review of Nutrition **13**, 463-96
- 2 DeFronzo, R. A. (1988) Diabetes **37**, 667-87
- 3 Froguel, P., Zouali, H., Vionnet, N., Velho, G., Vaxillaire, M., Sun, F., Lesage, S., Stoffel, M., Takeda, J. e Passa, P. (1993) New England Journal of Medicine **328**, 697-702
- 4 Bell, G. I., Pilkis, S. J., Weber, I. T. e Polonsky, K. S. (1996) Annual Review of Physiology **58**, 171-86
- 5 Velho, G., Petersen, K. F., Perseghin, G., Hwang, J. H., Rothman, D. L., Pueyo, M. E., Cline, G. W., Froguel, P. e Shulman, G. I. (1996) Journal of Clinical Investigation **98**, 1755-61
- 6 Chistesen, H. B., Jacobsen, B. B., Odili, S., Buettger, C., Cuesta-Munoz, A., Hansen, T., Brusgaard, K., Massa, O., Magnuson, M. A., Shiota, C., Matschinsky, F. M. e Barbetti, F. (2002) Diabetes **51**, 1240-6
- 7 Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M., Davis, E., Cuesta, A., Buchs, A., Stanley, C. A., Thornton, P. S., Permutt, M. A., Matschinsky, F. M. e Herold, K. C. (1998) New England Journal of Medicine **338**, 226-30
- 8 Caro, J. F., Triester, S., Patel, V. K., Tapscott, E. B., Frazier, N. L. e Dohm, G. L. (1995) Hormone & Metabolic Research **27**, 19-22
- 9 Desai, U. J., Slosberg, E. D., Boettcher, B. R., Caplan, S. L., Fanelli, B., Stephan, Z., Gunther, V. J., Kaleko, M. e Connelly, S. (2001) Diabetes **50**, 2287-95

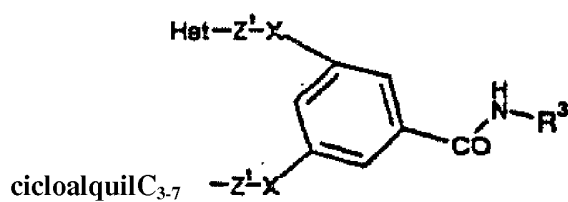
- 10 Shiota, M., Postic, C., Fujimoto, Y., Jetton, T. L., Dixon, K., Pan, D., Grimsby, J., Grippo, J. F., Magnuson, M. A. e Cherrington, A. D. (2001) *Diabetes* **50**, 622-9
- 11 Ferre, T., Pujol, A., Riu, E., Bosch, F. e Valera, A. (1996) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **93**, 7225-30
- 12 Seoane, J., Barbera, A., Telemaque-Potts, S., Newgard, C. B. e Guinovart, J. J. (1999) *Journal of Biological Chemistry* **274**, 31833-8
- 13 Moore, M. C., Davis, S. N., Mann, S. L. e Cherrington, A. D. (2001) *Diabetes Care* **24**, 1882-7
- 14 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Vazquez, P. e Blazquez, E. (2002) *Journal of Neurochemistry* **80**, 45-53
- 15 Lynch, R. M., Tompkins, L. S., Brooks, H. L., Dunn-Meynell, A. A. e Levin, B. E. (2000) *Diabetes* **49**, 693-700
- 16 Roncero, I., Alvarez, E., Vazquez, P. e Blazquez, E. (2000) *Journal of Neurochemistry* **74**, 1848-57
- 17 Yang, X. J., Kow, L. M., Funabashi, T. e Mobbs, C. V. (1999) *Diabetes* **48**, 1763-1772
- 18 Schuit, F. C., Huypens, P., Heimberg, H. e Pipeleers, D. G. (2001) *Diabetes* **50**, 1-11
- 19 Levin, B. E. (2001) *International Journal of Obesity* **25**
- 20 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Thorens, B. e Blazquez, E. (1996) *Journal of Neurochemistry* **66**, 920-7
- 21 Mobbs, C. V., Kow, L. M. e Yang, X. J. (2001) *American Journal of Physiology-Endocrinology & Metabolism* **281**, E649-54

- 22 Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A. e Routh, V. H. (1999) American Journal of Physiology **276**, R1223-31
- 23 Spanswick, D., Smith, M. A., Groppi, V. E., Logan, S. D. e Ashford, M. L. (1997) Nature **390**, 521-5
- 24 Spanswick, D., Smith, M. A., Mirshamsi, S., Routh, V. H. e Ashford, M. L. (2000) Nature Neuroscience **3**, 757-8
- 25 Levin, B. E. e Dunn-Meynell, A. A. (1997) Brain Research **776**, 146-53
- 26 Levin, B. E., Govek, E. K. e Dunn-Meynell, A. A. (1998) Brain Research **808**, 317-9
- 27 Levin, B. E., Brown, K. L. e Dunn-Meynell, A. A. (1996) Brain Research **739**, 293-300
- 28 Rowe, I. C., Boden, P. R. e Ashford, M. L. (1996) Journal of Physiology **497**, 365-77
- 29 Fujimoto, K., Sakata, T., Arase, K., Kurata, K., Okabe, Y. e Shiraishi, T. (1985) Life Sciences **37**, 2475-82
- 30 Kurata, K., Fujimoto, K. e Sakata, T. (1989) Metabolism: Clinical & Experimental **38**, 46-51 1
- 31 Kurata, K., Fujimoto, K., Sakata, T., Etou, H. e Fukagawa, K. (1986) Physiology & Behavior **37**, 615-20

Lisboa, 4 de Agosto de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (IIg) ou um seu sal, solvato ou éster hidrolisável *in vivo*



Fórmula (IIg)

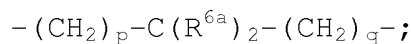
em que:

Het é um heterociclilo monocíclico,
os grupos Het e cicloalquiloC₃₋₇ estão independente e
opcionalmente substituídos com até 3 grupos
seleccionados de R⁴;

cada X é um grupo de ligação independentemente
seleccionado de:

-O-Z-, -O-Z-O-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-, -S-Z-,
-SO-Z-, -SO₂-Z-, -N(R⁶)-Z-, -N(R⁶)SO₂-Z-,
-SO₂N(R⁶)-Z-, -CH=CH-Z-, -C≡C-Z-, -N(R⁶)CO-Z-,
-CON(R⁶)-Z-, -C(O)N(R⁶)S(O)₂-Z-, -S(O)₂N(R⁶)C(O)-Z-,
-C(O)-Z-, -Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -N(R⁶)-C(O)-Z-O-Z-,
-O-Z-N(R⁶)-Z-, -O-C(O)-Z-O-Z- ou uma ligação
directa;

cada Z é independentemente uma ligação directa, alcenilenoC₂₋₆ ou um grupo da fórmula



cada R⁴ é independentemente seleccionado de halo, -CH_{3-a}F_a, CN, NH₂, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₆, -COOH, -C(O)OalquiloC₁₋₆, OH ou fenilo opcionalmente substituído com alquiloC₁₋₆ ou -C(O)OalquiloC₁₋₆,

ou **R⁵-X¹-**, em que **X¹** é independentemente como definido em X acima e R⁵ é seleccionado de hidrogénio, alquiloC₁₋₆, -CH_{3-a}F_a, fenilo, naftilo, heterociclilo ou cicloalquiloC₃₋₇; e

R⁵ está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de: halo, alquiloC₁₋₆, -OalquiloC₁₋₆, -CH_{3-a}F_a, CN, OH, NH₂, COOH, ou -C(O)OalquiloC₁₋₆,

cada Z¹ é independentemente uma ligação directa, alcenilenoC₂₋₆ ou um grupo da fórmula



R³ é heterociclilo, em que o átomo na posição dois do anel de heterociclilo em relação ao grupo amida, ao qual **R³** está ligado, é um heteroátomo e quando o átomo na posição dois do anel de heterociclilo em relação ao grupo amida é azoto, este é um azoto hibridizado sp², e **R³** está opcionalmente substituído com 1 ou mais grupos **R⁷**;

R^6 é independentemente seleccionado de hidrogénio, alquiloC₁₋₆ ou -alquilC₂₋₄-O-alquiloC₁₋₄;

R^{6a} é independentemente seleccionado de hidrogénio, halo, alquiloC₁₋₆ ou -alquilC₂₋₄-O-alquiloC₁₋₄;
cada R^7 é independentemente seleccionado de:

alquiloC₁₋₆, alceniloC₂₋₆, alciniloC₂₋₆,
(CH₂)₀₋₃arilo, (CH₂)₀₋₃heterociclilo,
(CH₂)₀₋₃cicloalquiloC₃₋₇, OH, alquilC₁₋₆-OH, halo,
alquilC₁₋₆-halo, OalquiloC₁₋₆, (CH₂)₀₋₃S(O)₀₋₂ R^8 , SH,
SO₃H, tioxo, NH₂, CN, (CH₂)₀₋₃NHSO₂ R^8 , (CH₂)₀₋₃COOH,
(CH₂)₀₋₃-O-(CH₂)₀₋₃ R^8 , (CH₂)₀₋₃C(O)(CH₂)₀₋₃ R^8 ,
(CH₂)₀₋₃C(O)OR⁸, (CH₂)₀₋₃C(O)NH₂,
(CH₂)₀₋₃C(O)NH(CH₂)₀₋₃ R^8 , (CH₂)₀₋₃NH(CH₂)₀₋₃ R^8 ,
(CH₂)₀₋₃NHC(O)(CH₂)₀₋₃ R^8 ; (CH₂)₀₋₃C(O)NHSO₂- R^8 e
(CH₂)₀₋₃SO₂NHC(O)- R^8 em que uma cadeia alquilo,
anel cicloalquilo ou anel de heterociclilo em R^7
está opcionalmente substituído com um ou mais
substituintes independentemente seleccionados de:
alquiloC₁₋₄, OH, halo, CN, NH₂, N-alquilC₁₋₄-amino,
N,N-di-alquilC₁₋₄-amino e OalquiloC₁₋₄;

R^8 é seleccionado de hidrogénio, alquiloC₁₋₆, arilo,
heterociclilo, cicloalquiloC₃₋₇, OH, alquilC₁₋₆-OH,
COOH, C(O)OalquiloC₁₋₆, N(R^6)alquiloC₁₋₆, OalquiloC₁₋₆,
alquilC₀₋₆OC(O)alquiloC₁₋₆, C(OH)(alquilC₁₋₆)alquiloC₁₋₆;
em que uma cadeia alquilo ou anel arilo, heterociclilo
ou cicloalquilo em R^8 está opcionalmente substituído
com um ou mais substituintes independentemente

seleccionados de: alquiloC₁₋₄, OH, halo, CN, NH₂, -NH-alquiloC₁₋₄, -N-di-(alquiloC₁₋₄) e OalquiloC₁₋₄;

cada a é independentemente 1, 2 ou 3;

p é um número inteiro entre 0 e 3;

q é um número inteiro entre 0 e 3;

e p+q < 4;

na condição de:

(i) quando **R**³ for 2-piridilo e X for outro que não -Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -N((R⁶)-C(O)-Z-O-Z- ou -O-Z-N(R⁶)-Z-, então **R**³ não pode estar monossubstituído na posição 5 com um grupo **R**³ seleccionado de COOH ou C(O)OalquiloC₁₋₆;

(ii) uma cadeia alquilo não ramificada, não substituída não pode exceder alquiloC₆ em comprimento;

(iii) apenas um grupo X poder ser -NHC(O)-;

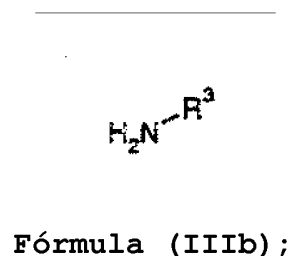
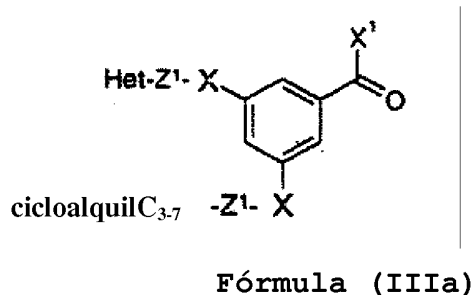
(iv) quando X for independentemente seleccionado de -C(O)NH-, -NHC(O)-, -O-, -S(O₂)NH- ou uma ligação directa em que um grupo X é -NHC(O)-, Het for seleccionado de 4,5-di-hidro-5-oxo-pirazolilo, tienilo e piridilo e Het estiver opcionalmente substituído com R⁴, então **R**³ não pode ser tiazole não substituído, 4,5-di-hidro-5-

oxopirazolilo substituído com triclorofenilo, 4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofeno substituído com etoxicarbonilo ou piridilo opcionalmente independentemente mono ou dissustituído com metilo, etoxilo ou propilcarbonilamino; e

(v) quando R^3 for 2-piridilo, X for Z ou $-C(O)-Z-O-$, e Z seja uma ligação directa, $-(CH_2)_{1-4}-$, $-CH=CH-$ ou $-C(O)O-Z-$, então R^3 não pode estar monossustituído na posição 5 com um grupo R^7 seleccionado de $COOH$ ou $C(O)OalquiloC_{1-6}$.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou seu sal, solvato ou éster hidrolisável *in vivo*, em que cada R^4 é independentemente em que cada R^4 é independentemente seleccionado de halo, $CH_{3-a}F_a$, $OCH_{3-a}F_a$, CN, alquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} , $COOH$, $C(O)OalquiloC_{1-6}$, $(CH_2)_{0-3}COOH$, $O(CH_2)_{0-3}COOH$, CO-fenilo, $CONH_2$, CONH-fenilo, SO_2NH_2 , $SO_2alquiloC_{1-6}$, OH, ou fenilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^5 , em que R^5 é seleccionado de hidrogénio, alquilo C_{1-6} ou $C(O)OalquiloC_{1-6}$.
3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, ou um seu sal, solvato ou éster hidrolisável *in vivo*, em que R^3 é seleccionado de tiazole, benzotiazole, tiadiazole, piridina, pirazina, piridazina, pirazole, imidazole, pirimidina, oxazole e indole.
4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou seu sal, solvato ou éster hidrolisável *in vivo*, em que R^3 está não substituído ou está substituído com um grupo R^7 .

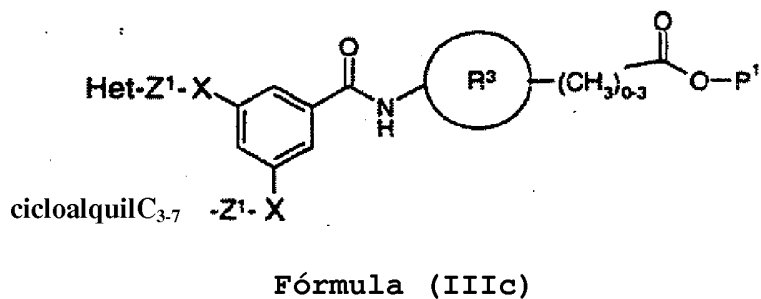
5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou seu sal, solvato ou éster hidrolisável *in vivo*, em que cada R^7 é independentemente seleccionado de OH, CN, NH_2 , SO_3H , tioxo, halo, alquilo C_{1-4} , alquil $C_{1-4}-OH$, O-alquilo C_{1-4} , alquil $C_{1-4}-halo$, $(CH_2)_{0-1}COOH$, $(CH_2)_{0-1}C(O)OR^8$, $(CH_2)_{0-1}NH-(CH_2)_{0-2}R^8$, $(CH_2)_{0-1}NHC(O)(CH_2)_{0-2}R^8$, $(CH_2)_{0-1}C(O)NH(CH_2)_{0-2}R^8$, $-(CH_2)_{0-2}S(O)_{0-2}R^8$, $-(CH_2)_{0-1}N(H)SO_2R^8$, $(CH_2)_{0-1}C(O)N(H)S(O)_2R^8$ ou $(CH_2)_{0-1}$ heterociclilo.
6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou seu sal, solvato ou éster hidrolisável *in vivo*, em que **X** é $-O(CH_2)_{0-2}-$.
7. Composto de acordo com a reivindicação 6, ou seu sal, solvato ou éster hidrolisável *in vivo*, em que **X** é $-O-$ ou $-OCH_2-$.
8. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal, solvato ou éster hidrolisável *in vivo*, em conjunto com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.
9. Composto de Fórmula (IIg) ou um seu sal, éster hidrolisável *in vivo* ou solvato, como definido na reivindicação 1, para utilização como um medicamento.
10. Processo para a preparação de um composto de Fórmula (IIg), ou seu sal, solvato ou éster hidrolisável *in vivo*, como definido na reivindicação 1, o qual compreende:
 - (a) reacção de um composto de Fórmula (IIIa) com um composto de Fórmula (IIIb),



ou

em que X^1 é um grupo de saída

(b) para compostos de Fórmula (IIg) em que R^3 está substituído com $\text{-(CH}_2\text{)}_{0-3}\text{COOH}$, desprotecção da Fórmula (IIIc),

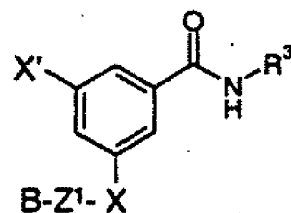


em que P^1 é um grupo de protecção;

(c) reacção de um composto de Fórmula (IIIId) com um composto de Fórmula (IIIe),

A-X''

Fórmula (IIIId)

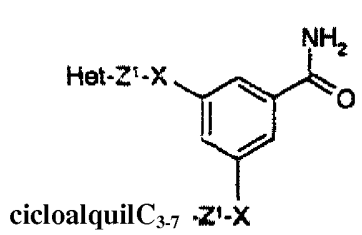


Fórmula (IIIe)

em que A é Het-Z¹- e B é cicloalquiloC₃₋₇ ou A é cicloalquiloC₃₋₇-Z¹- e B é Het; e **X'** e **X''** compreendem grupos que quando feitos reagir em conjunto formam o grupo X;

(d) para um composto de Fórmula (IIg) em que X ou X¹ é -SO₂-Z- ou -SO₂-Z-, oxidação do composto de Fórmula (IIg) correspondente em que X ou X¹ é respectivamente -S-Z-;

(e) reacção de um composto de Fórmula (IIIIf) com um composto de Fórmula (IIIg),



Fórmula (IIIIf)



Fórmula (IIIg)

ou em que X² é um grupo de saída;

e subsequentemente, se necessário:

- i) converter um composto de Fórmula (IIg) noutro composto de Fórmula (IIg);

- ii) remover quaisquer grupos de protecção;
- iii) formar um seu sal, éster hidrolisável *in vivo* ou solvato.

Lisboa, 4 de Agosto de 2008