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

(21) BR 112021011050-0 A2

(22) Data do Depósito: 10/12/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 31/08/2021

(54) Título: LIGANTE PEPTÍDICO

(51) Int. Cl.: C07D 213/82; C07D 239/22; C07K 14/62; A61P 3/10; A61K 31/44; (...).

(30) Prioridade Unionista: 11/12/2018 EP 18306657.0; 11/12/2018 EP 18306658.8; 11/12/2018 EP 18306659.6.

(71) Depositante(es): SANOFI.

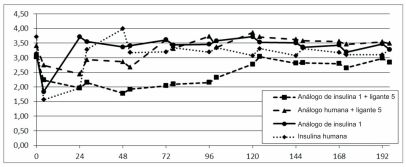
(72) Inventor(es): MARIA MENDEZ PEREZ; NILS RACKELMANN; STEFAN GUESSREGEN; MARTIN WILL; THOMAS BOEHME; ANA VILLAR GAREA; MICHAEL PODESCHWA; LAURENT BIALY.

(86) Pedido PCT: PCT EP2019084433 de 10/12/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/120479 de 18/06/2020

(85) Data da Fase Nacional: 08/06/2021

(57) Resumo: LIGANTE PEPTÍDICO. A presente invenção refere-se a uma sulfonamida de Fórmula (A); um conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo; um processo para preparação de um conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo; uma composição farmacêutica compreendendo o conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo; e ao uso do conjugado como um medicamento.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **“LIGANTE PEPTÍDICO”.**

Descrição

[0001] A presente invenção refere-se a sulfonamidas de Fórmula geral (A); um conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo ou um composto de diagnóstico; um processo para preparação de um conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo; uma composição farmacêutica compreendendo o conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo ou um composto de diagnóstico; e ou ao uso do conjugado como um medicamento.

[0002] A liberação de insulina pelo pâncreas está estritamente associada à concentração de glicose no sangue. Níveis elevados de glicose no sangue, tal como ocorre após refeições, são rapidamente compensados por um aumento correspondente em secreção de insulina (um hormônio de diminuição de glicose no sangue). No estado de jejum, o nível de insulina no plasma cai para um valor basal que é adequado para garantir um suprimento contínuo de glicose aos órgãos e tecidos sensíveis à insulina e manter a produção de glicose hepática baixa à noite. O diabetes mellitus é um distúrbio metabólico em que essa regulagem estrita de glicose no sangue é perturbada.

[0003] O diabetes mellitus é caracterizado por uma produção reduzida/ausente de insulina pelo pâncreas e/ou pela incapacidade de usar insulina. Como consequência, os níveis de glicose no sangue são controlados inadequadamente e, portanto, elevados. Os níveis de glicose no sangue que são aumentados durante anos sem sintomas iniciais representam um risco considerável para a saúde. O estudo DCCT em grande escala nos EUA (“The Diabetes Control and Complications Trial

Research Group" (1993) *N. Engl. J. Med*. 329, 977-986) demonstrou claramente que níveis cronicamente elevados de glicose no sangue são essencialmente responsáveis pelo desenvolvimento de complicações diabéticas tardias, tais como dano microvascular e macrovascular que se manifesta, sob certas circunstâncias, como retinopatia, nefropatia ou neuropatia e leva à perda de visão, insuficiência renal e perda de extremidades. Além disso, a diabetes é acompanhada por um risco aumentado de doenças cardiovasculares.

[0004] Em todo o mundo, em 2016, aproximadamente 422 milhões de pessoas sofrem de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. O diabetes mellitus é classificado em diabetes tipo 1 e tipo 2. Em pacientes com diabetes tipo 1, nenhuma insulina produzida pelo próprio corpo está disponível. Portanto, uma vez que não há cura disponível, para diabéticos tipo 1 a substituição da secreção endócrina de insulina em falta é a única terapia atualmente possível. As pessoas afetadas são dependentes ao longo da vida de injeções de insulina, como regra, várias vezes ao dia. Em contraste com o diabetes tipo 1, não há basicamente deficiência de insulina no diabetes tipo 2, mas em um grande número de casos, especialmente no estágio avançado, tratamento com insulina, opcionalmente em combinação com um antidiabético oral, é considerado a forma mais favorável de terapia.

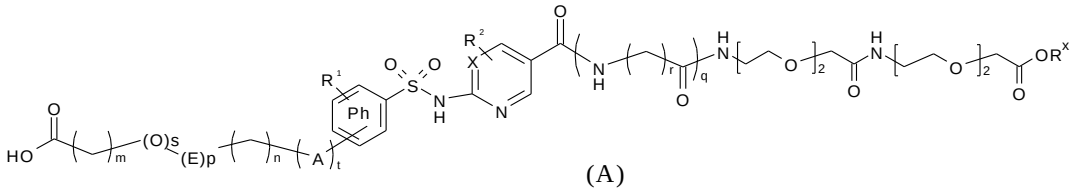
[0005] O objetivo da terapia atual para diabetes mellitus é principalmente manter a glicose no sangue o mais próximo possível da faixa fisiológica. As recomendações de terapia atuais incluem tratamento com medicamentos antidiabéticos orais, agonistas de receptor de GLP-1 e, finalmente, tratamento com insulina.

[0006] A insulina humana é um polipeptídeo de 51 aminoácidos, que é compreendida de 2 cadeias de aminoácido: a cadeia A tendo 21 aminoácidos e a cadeia B tendo 30 aminoácidos. As cadeias são conectadas uma à outra por meio de 2 pontes dissulfeto (pontes dissulfeto

interchenar estão entre Cys(A7) e Cys(B7) e entre Cys(A20) e (Cys(B19)). Ainda, uma ponte dissulfeto intrachenar está presente entre Cys(A6) e Cys(A11). Preparações de insulina têm sido empregadas para terapia de diabetes mellitus por muitos anos. Não só insulinas humanas são usadas aqui, mas recentemente também derivados e análogos de insulina.

[0007] Em vista dos problemas e desconfortos associados com uma injeção(ões) diária(s) ou diariamente repetida(s), existem esforços em andamento para obter preparações de insulina com um perfil de ação prolongado – o objetivo é um regime de dosagem de uma vez por semana.

[0008] São providas aqui sulfonamidas de Fórmula (A)



(A)

[0009] Como usado aqui, os termos "análogo de insulina" e "análogo de insulina" referem-se a um polipeptídeo que tem uma estrutura molecular que formalmente pode ser derivada da estrutura de uma insulina de ocorrência natural, por exemplo, aquela de insulina humana, através de deleção e/ou troca de pelo menos um resíduo de aminoácido ocorrendo na insulina de ocorrência natural e/ou adição de pelo menos um resíduo de aminoácido. O resíduo de aminoácido adicionado e/ou trocado pode ser resíduos de aminoácido codificados ou outros resíduos de ocorrência natural ou resíduos de aminoácido puramente sintéticos. Exemplos de análogos de insulina incluem, mas não estão limitados ao que segue:

(i). “Insulina asparte” é insulina humana onde o aminoácido B28 (isto é, o aminoácido nº 28 na cadeia B de insulina humana), que é a prolina, é substituído por ácido aspártico.

(ii). “Insulina lispro” é insulina humana onde os penúltimos resíduos de

lisina e prolina na extremidade C-terminal da cadeia B de são invertidos (insulina humana: ProB28LysB29; insulina lispro: LysB28ProB29).
(iii). “Insulina glulisina” difere de insulina humana pelo fato que o aminoácido asparagina na posição B3 é substituído por lisina e a lisina na posição B29 é substituída por ácido glutâmico. A insulina glulisina é uma insulina de ação curta.
(iv). “Insulina glargina” difere de insulina humana pelo fato que asparagina na posição A21 é substituída por glicina e a cadeia B é estendida no terminal carbóxi por duas argininas. A insulina glargina é uma insulina de ação longa.

[0010] Como aqui usado, o termo “conjugado de insulina” é sinônimo de “derivado de insulina” – o termo se refere a um polipeptídeo que tem uma estrutura molecular que pode ser formalmente derivada da estrutura de uma insulina de ocorrência natural, por exemplo, aquela de insulina humana, em que um ou mais substituintes orgânicos (por exemplo, ácido graxo) é ligado a um ou mais dos aminoácidos. O um ou mais substituintes orgânicos são projetados para interagir com proteínas do soro tal como albumina e são chamados aqui “ligante(s)” ou “molécula(s) ligante(s)”. Opcionalmente, um ou mais aminoácidos ocorrendo na insulina de ocorrência natural podem ter sido deletados e/ou substituídos por outros aminoácidos, incluindo aminoácidos não codificáveis, ou aminoácidos, incluindo não codificáveis, foram adicionados à insulina de ocorrência natural. Exemplos de conjugados de insulina incluem, mas não estão limitados ao que segue:

(i) "Insulina detemir" que difere da insulina humana pelo fato que o aminoácido treonina na posição B30 é deletado e um resíduo de ácido graxo (ácido mirístico) é ligado à função épsilon-amino da lisina na posição B29. A insulina detemir é uma insulina de ação longa.

(ii) “Insulina degludeca” que difere da insulina humana pelo fato que o aminoácido treonina na posição B30 é deletado e que um ácido

hexadecanodioico é conjugado ao aminoácido lisina B29 por meio de um ligante gamo-L-glutamila. A insulina degludeca é uma insulina de ação longa.

Como usado aqui, o termo “insulina de ação longa” refere-se a análogos de insulina e/ou derivados de insulina, em que o efeito mediado por insulina começa dentro de 5 a 15 minutos e continua a ser ativo por cerca de 3 a 4 horas. Exemplos de insulinas de ação rápida incluem, mas não estão limitados a, o que segue: (i) insulina asparte; (ii) insulina lispro e (iii) insulina glulisina.

(iii)

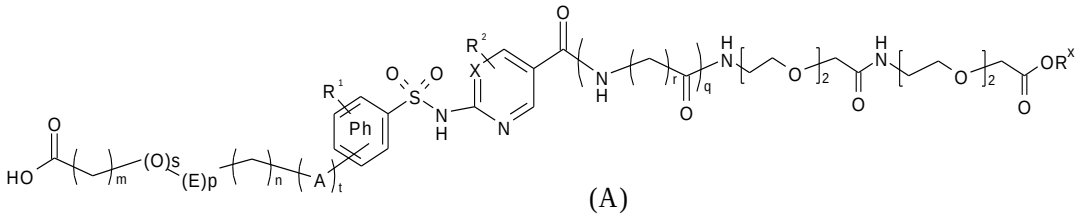
[0011] Como usado aqui, o termo “insulina de ação longa” refere-se a análogos de insulina e/ou derivados de insulina, em que o efeito mediado por insulina começa dentro de 0,5 a 2 horas e continua a ser ativo por cerca de ou mais de 24 horas. Exemplos de insulinas de ação rápida incluem, mas não estão limitados a, o que segue: (i) insulina glargina; (ii) insulina detemir e (iii) insulina degludeca.

[0012] São providas aqui porções de ligação de albumina do soro que, quando acopladas a um peptídeo, levam a propriedades farmacodinâmicas e/ou farmacocinéticas melhoradas do peptídeo, por exemplo, uma meia-vida farmacocinética prolongada no sangue e/ou plasma sanguíneo e/ou um perfil de ação prolongado, isto é, uma redução prolongada de nível de glicose no sangue.

[0013] Surpreendentemente, foi constatado que tais conjugados de peptídeo podem ser providos usando sulfonamidas específicas, que podem ser usadas para conjugados de peptídeo. Os conjugados de peptídeo resultantes exibem meia-vida favorável em sangue e/ou plasma sanguíneo e um perfil de ação prolongado. Poderia ser mostrado que os conjugados de peptídeo resultantes têm uma meia-vida ($t_{1/2}$) farmacocinética e também um Tempo de Residência Médio (MRT) aumenta-

dos comparado com os peptídeos não conjugados. Além disso, os conjugados de peptídeo têm um prolongamento significante da duração de ação *in vivo* em relação aos peptídeos não conjugados.

[0014] Portanto, são providas aqui sulfonamidas de Fórmula (A)



(A)

em que:

A é selecionado do grupo consistindo em átomo de oxigênio, grupo $-CH_2CH_2-$, grupo $-OCH_2-$ e grupo $-CH_2O-$;

E representa um grupo $-C_6H_3R-$ com R sendo um átomo de hidrogênio ou um halogênio átomo, em que o átomo de halogênio é selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo;

X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

m é um número inteiro na faixa de 5 a 17;

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

p é zero ou 1;

q é zero ou 1;

r é um número inteiro na faixa de 1 a 6;

s é zero ou 1;

t é zero ou 1;

R^1 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado;

R^2 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado;

R^x representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de ativa-

ção, opcionalmente um grupo de ativação selecionado do grupo consistindo em grupo 7-azabenzotriazol (opcionalmente derivado de 3-óxido hexafluorfosfato de HATU [1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridínio] ou HBTU hexafluorfosfato de [3-[bis(dimetilamino)metiliumil]-3H-benzotriazol-1-óxido]), 4-nitro benzeno e N-succinimidila, em que R^x é opcionalmente um grupo N-succinimidila.

[0015] Em algumas modalidades, a combinação de s sendo 1, p sendo zero, n sendo zero, A sendo um átomo de oxigênio e t sendo 1 é excluída. Em algumas modalidades, s é zero, em que os resíduos e índices restantes têm o significado conforme indicado acima para a Fórmula (A).

[0016] Por exemplo, o grupo C1 a C3 alquila halogenado de R^1 e/ou o grupo C1 a C3 alquila halogenado de R^2 é/são parcialmente halogenado(s) ou per halogenado(s). Em algumas modalidades, o grupo C1 a C3 alquila halogenado de R^1 e/ou o grupo C1 a C3 alquila halogenado de R^2 é/são per halogenado(s).

[0017] Tal como usado aqui, o termo "sulfonamidas de Fórmula (A)" compreende as sulfonamidas de Fórmula (A), seus sais farmaceuticamente aceitáveis e todas as sulfonamidas isotopicamente marcadas farmaceuticamente aceitáveis de Fórmula (A), em que um ou mais átomos são substituídos por átomos tendo o mesmo número atômico, mas uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa que predomina na natureza. O mesmo se aplica a todos os subtipos das sulfonamidas de Fórmula (A), isto é, às sulfonamidas de Fórmulas (A-1) a (A-5) conforme detalhado abaixo e também às suas subestruturas, respectivamente, por exemplo, as sulfonamidas de Fórmula (A-1-1). Isto é, o termo "sulfonamidas de Fórmula (A- ...)", em que (A- ...) representa o número das sulfonamidas de Fórmulas (A-1) a (A -5) conforme detalhado abaixo e também suas subestruturas, compreende os próprios compostos, sais farmaceuticamente aceitáveis

e todos seus compostos isotopicamente marcados farmaceuticamente aceitáveis.

[0018] Os sais farmaceuticamente aceitáveis das sulfonamidas de Fórmula (A) incluem sais de base. Sais de base adequados são formados a partir de bases que formam sais não tóxicos. Exemplos incluem os sais de alumínio, arginina, benzatina, cálcio, colina, dietilamina, bis (2-hidroxietil)amina (diolamina), glicina, lisina, magnésio, meglumina, 2-aminoetanol (olamina), potássio, sódio, 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (tris ou trometamina) e sais de zinco. Para uma revisão sobre sais adequados vide *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* de Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

[0019] As sulfonamidas de Fórmula (A), e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem existir em formas não solvatadas e solvatadas. O termo "solvato" é usado aqui para descrever um complexo molecular compreendendo as sulfonamidas de Fórmula (A), ou um sal farmaceuticamente aceitável das mesmas, e uma ou mais moléculas de solvente farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, etanol. O termo “hidrato” é empregado quando o dito solvente é água.

[0020] Exemplos de isótopos adequados para inclusão nas sulfonamidas de Fórmula (A) incluem isótopos de hidrogênio, tais como ^{2}H e ^{3}H, carbono, tais como ^{11}C, ^{13}C e ^{14}C, cloro, tal como ^{36}Cl, flúor, tal como ^{18}F, iodo, tais como ^{123}I e ^{125}I, nitrogênio, tais como ^{13}N e ^{15}N, oxigênio, tais como ^{15}O, ^{17}O e ^{18}O e enxofre, tal como ^{35}S.

[0021] Certas sulfonamidas de Fórmula (A) isotopicamente marcadas, por exemplo, aquelas incorporando um isótopo radioativo, são úteis em estudos de distribuição em tecido de fármaco e/ou substrato. Os isótopos radioativos trítio, isto é, ^{3}H, e carbono-14, isto é, ^{14}C, são particularmente úteis para este fim em vista de sua facilidade de incorporação e meios de detecção rápidos.

[0022] A substituição por isótopos mais pesados, tal como deutério,

isto é, ^{2}H, pode prover certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou exigências de dosagem reduzidas.

[0023] A substituição por isótopos emissores de pósitrons, tais como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O e ^{13}N, pode ser útil em estudos de Topografia de Emissão de Pósitrons (PET) para examinar ocupação de receptor de substrato.

[0024] As sulfonamidas de Fórmula (A) isotopicamente marcadas podem ser geralmente preparadas através de técnicas convencionais conhecidas daqueles versados na técnica.

[0025] Os solvatos farmaceuticamente aceitáveis de acordo com a invenção incluem aqueles em que o solvente de cristalização pode ser isotopicamente substituído, por exemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

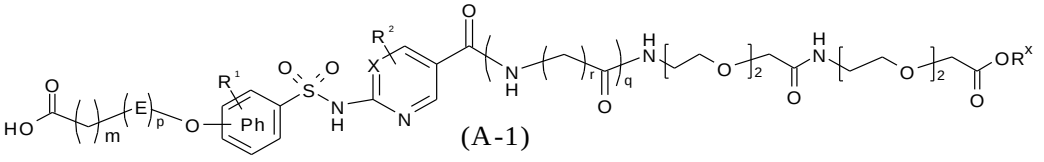
[0026] A fim de identificar moléculas ligantes adequadas, que quando ligadas a um peptídeo, tal como uma insulina, são capazes de melhorar a meia-vida no plasma e prolongar o perfil de ação, foi estabelecido um sistema com base em cromatografia de afinidade com colunas de albumina do soro, isto é, colunas com albumina do soro imobilizada.

[0027] O tempo de retenção líquido dos ligantes (amostras) foi calculado de acordo com a Fórmula que segue:

Tempo de retenção líquido = $TempoRet_{Amostra} – TempoRet_{marcador\ t0}$

[0028] As sulfonamidas de Fórmula (A) têm uma retenção líquida na faixa de 9 a 19, por exemplo, na faixa de 9,5 a 18, e foram consequentemente consideradas ligantes úteis para conjugados de peptídeos, tais como conjugados de insulina.

[0029] De acordo com uma modalidade, a sulfonamida tem a Fórmula (A-1)



(A-1)

em que:

E representa um grupo -C_6H_3R- com R sendo um átomo de hidrogênio ou um halogênio átomo, em que o átomo de halogênio é selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo e é, por exemplo, um átomo de flúor;

X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo –CH-;

p é zero ou 1;

q é zero ou 1;

r é um número inteiro na faixa de 1 a 6;

R^1 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio e átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é, por exemplo, um átomo de flúor ou cloro;

R^2 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado, em que o grupo C1 a C3 alquila é, por exemplo, um grupo metila e o grupo C1 a C3 alquila halogenado é, por exemplo, per-halogenado, tal como um grupo trifluormetila;

R^x representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de ativação, opcionalmente um grupo de ativação selecionado do grupo consistindo em grupo 7-azabenzotriazol (opcionalmente derivado de HATU ou HBTU), 4-nitro benzeno e N-succinimidila, em que R^x é opcionalmente um grupo N-succinimidila;

com m sendo um número inteiro na faixa de 5 a 15 se p for zero ou m sendo um número inteiro na faixa de 7 a 15 se p for 1.

[0030] Em uma modalidade da sulfonamida, R^1 e R^2 são átomos de hidrogênio.

[0031] Em uma modalidade da sulfonamida, X representa um átomo de nitrogênio.

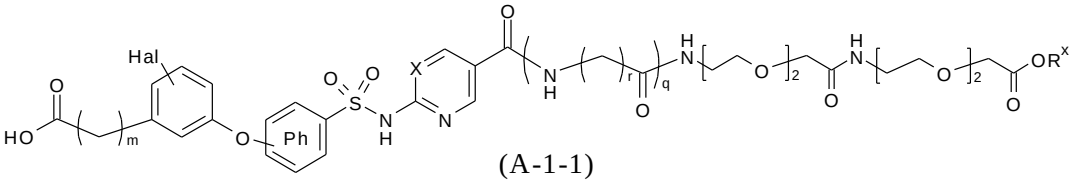
[0032] De acordo com outra modalidade da sulfonamida, o grupo HOOC-$(CH_2)_m$-$(O)_s$-$(E)_p$-$(CH_2)_n$-$(A)_t$- de Fórmula (A) ou o grupo HOOC-

$(CH_2)_m$-$(E)_p$-O- de Fórmula (A-1) está situado na posição meta ou para no anel fenila Ph em relação ao grupo -$S(O)_2$-.

[0033] De acordo com uma outra modalidade da sulfonamida, se p for 1, o grupo HOOC-$(CH_2)_m$-$(O)_s$- e o grupo -$(CH_2)_n$-(A)t- estão situados na posição meta ou para em ($E)_p$ de Fórmula (A) ou o grupo HOOC-$(CH_2)_m$- e o -O- estão situados em posição meta ou para em $(E)_p$ de Fórmula (O-1).

[0034] De acordo com uma outra modalidade da sulfonamida, q é zero.

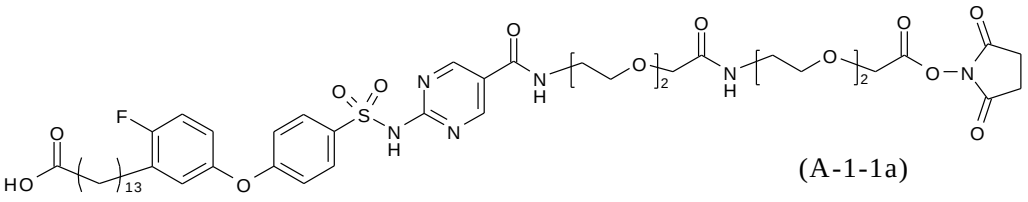
[0035] De acordo com uma outra modalidade, a sulfonamida tem a Fórmula (A-1-1)



(A-1-1)

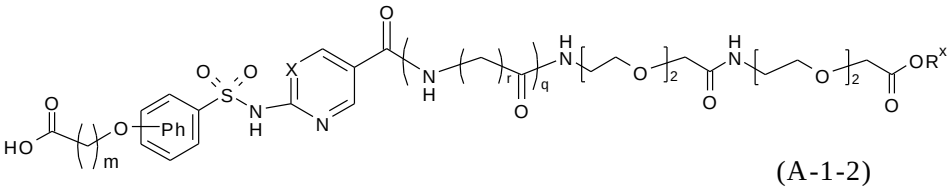
em que X é um átomo de nitrogênio ou um grupo –CH-, por exemplo, um átomo de nitrogênio; m é um número inteiro na faixa de 7 a 15; r é um número inteiro na faixa de 1 a 6; q é zero ou 1, por exemplo, zero; Hal é um átomo de halogênio selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo, por exemplo, um átomo de flúor; R^x é um átomo de hidrogênio ou um grupo de ativação, opcionalmente um grupo de ativação selecionado do grupo consistindo em grupo 7-azabenzotriazol (opcionalmente derivado de HATU ou HBTU), 4-nitro benzeno e N-succinimidila, em que R^x é opcionalmente um N- grupo succinimidila; e o grupo HOOC-$(CH_2)_m$-C_6H_3Hal-O- está situado em posição meta ou para no anel fenila Ph em relação ao grupo -$S(O)_2$-.

[0036] De acordo com uma modalidade, a sulfonamida tem a Fórmula (A-1-1a)



(A-1-1a)

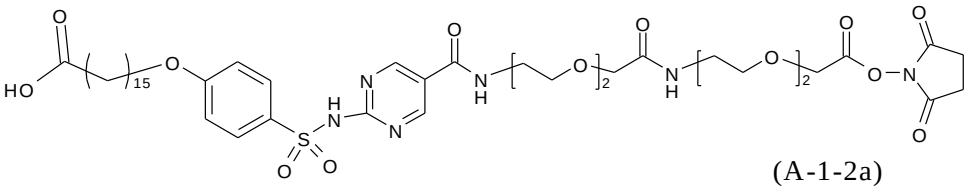
[0037] De acordo com uma outra modalidade, a sulfonamida tem a Fórmula (A-1-2)



(A-1-2)

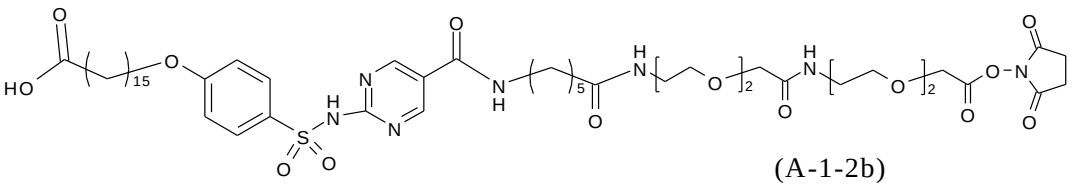
em que X é um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-, por exemplo, um átomo de nitrogênio; m é um número inteiro na faixa de 5 a 15; r é um número inteiro na faixa de 1 a 6; q é zero ou 1, por exemplo, zero; R^x é um átomo de hidrogênio ou um grupo de ativação, opcionalmente um grupo de ativação selecionado do grupo consistindo em grupo 7-aza-benzotriazol (opcionalmente derivado de HATU ou HBTU), 4-nitro benzeno ou N-succinimidila, em que R^x é opcionalmente um grupo N-succinimidila; e o grupo HOOC-$(CH_2)_m$-O- está situado em posição meta ou para no anel fenila Ph com relação ao grupo -$S(O)_2$-.

[0038] De acordo com uma modalidade, a sulfonamida tem a Fórmula (A-1-2a)



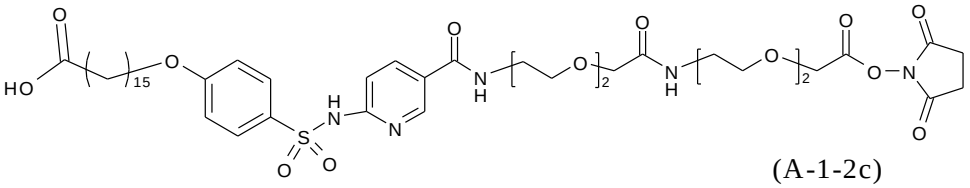
(A-1-2a)

ou a Fórmula (A-1-2b)



(A-1-2b)

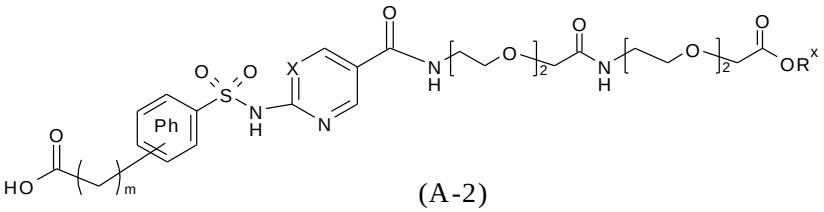
ou a Fórmula (A-1-2c)



(A-1-2c)

.

[0039] De acordo com uma outra modalidade, a sulfonamida tem a Fórmula (A-2)



(A-2)

,

em que

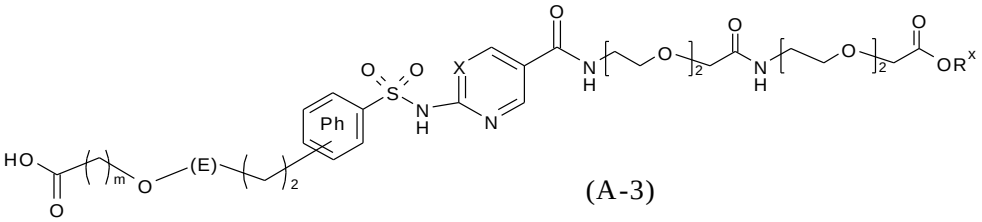
X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

R^x representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de ativação, opcionalmente um grupo de ativação selecionado do grupo consistindo em grupo 7-azabenzotriazol (opcionalmente derivado de HATU ou HBTU), 4-nitro benzeno ou N-succinimidila, em que R^x é opcionalmente um grupo N-succinimidila; e

m é um número inteiro na faixa de 5 a 17, por exemplo, na faixa de 11 a 17.

[0040] De acordo com uma modalidade da sulfonamida de Fórmula (A-2), o grupo $HOOC-(CH_2)_m-$ está situado em posição meta ou para no anel fenila Ph com relação ao grupo $-S(O)_2-$.

[0041] De acordo com uma outra modalidade, a sulfonamida tem a Fórmula (A-3)



(A-3)

em que

E representa um grupo $-C_6H_3R-$ com R sendo um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é

selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo;

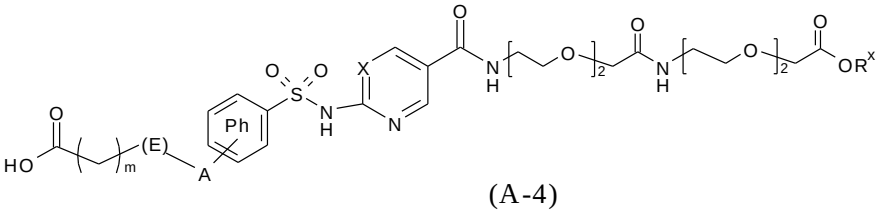
X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

R^x representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de ativação, opcionalmente um grupo de ativação selecionado do grupo consistindo em grupo 7-azabenzotriazol (opcionalmente derivado de HATU ou HBTU), 4-nitro benzeno ou N-succinimidila, em que R^x é opcionalmente um grupo N-succinimidila; e

m é um número inteiro na faixa de 5 a 17, por exemplo, 11.

[0042] De acordo com uma modalidade da sulfonamida de Fórmula (A-3), o grupo HOOC-$(CH_2)_m$-O- e o grupo –$(CH_2)_2$- estão situados em posição para em (E) de Fórmula (A-3) e o grupo HOOC-$(CH_2)_m$-O-(E)-$(CH_2)_2$- está situado em posição para no anel fenila Ph com relação ao grupo -$S(O)_2$-.

[0043] De acordo com uma outra modalidade, a sulfonamida tem a Fórmula (A-4)



(A-4)

em que

A é um grupo -OCH_2- ou um grupo -CH_2O-;

E representa um grupo -C_6H_3R- com R sendo um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo;

X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

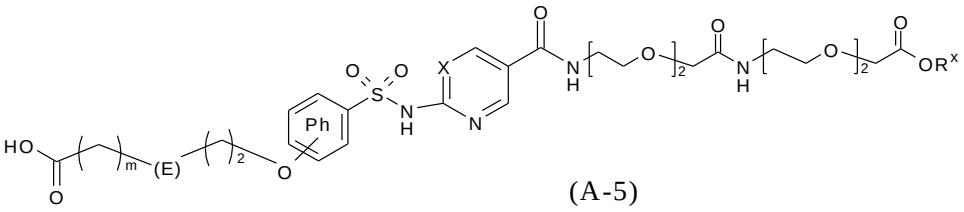
R^x representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de ativação, opcionalmente um grupo de ativação selecionado do grupo consistindo em grupo 7-azabenzotriazol (opcionalmente derivado de HATU ou

HBTU), 4-nitro benzeno e N-succinimidila, em que R^x é opcionalmente um grupo N-succinimidila; e

m é um número inteiro na faixa de a partir de 5 a 17, por exemplo, na faixa de a partir de 9 a 13.

[0044] De acordo com uma modalidade da sulfonamida de Fórmula (A-4), o grupo HOOC-$(CH_2)_m$- e o grupo -A- estão situados em posição para em (E) de Fórmula (A-4) e o grupo –A- está situado em posição para no anel fenila Ph com relação ao grupo -$S(O)_2$-.

[0045] De acordo com uma outra modalidade, a sulfonamida tem a Fórmula (A-5)



(A-5)

em que

E representa um grupo -C_6H_3R- com R sendo um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo;

X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

R^x representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de ativação, opcionalmente um grupo de ativação selecionado do grupo consistindo em grupo 7-azabenzotriazol (opcionalmente derivado de HATU ou HBTU), 4-nitro benzeno ou N-succinimidila, em que R^x é opcionalmente um grupo N-succinimidila; e

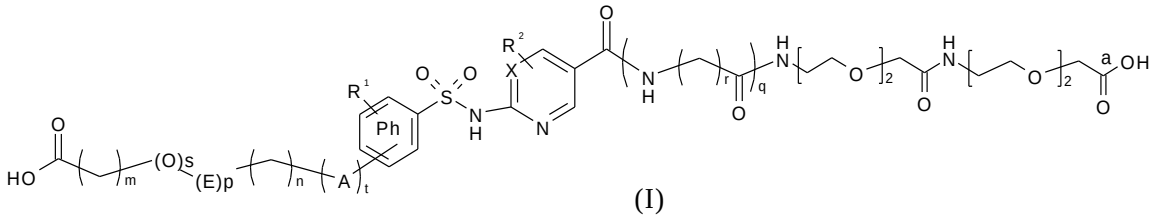
m é um número inteiro na faixa de a partir de 5 a 17, por exemplo, na faixa de a partir de 7 a 9.

[0046] De acordo com uma modalidade da sulfonamida de Fórmula (A-5), o grupo HOOC-$(CH_2)_m$- e o grupo –$(CH_2)_2$- estão situados em posição para em (E) de Fórmula (A-5) e o grupo HOOC-$(CH_2)_m$E)-$(CH_2)_2$-O- está situado em posição para no anel fenila Ph com relação ao grupo

-$S(O)_2$-.

Conjugado

[0047] São providos aqui conjugados compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo ou um composto de diagnóstico.



(I)

em que na sulfonamida de Fórmula (I):

A é selecionado do grupo consistindo em átomo de oxigênio, grupo -CH_2CH_2-, grupo -OCH_2- e grupo -CH_2O-;

E representa um grupo -C_6H_3R- com R sendo um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo;

X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

m é um número inteiro na faixa de 5 a 17;

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

p é zero ou 1;

q é zero ou 1;

r é um número inteiro na faixa de 1 a 6;

s é zero ou 1;

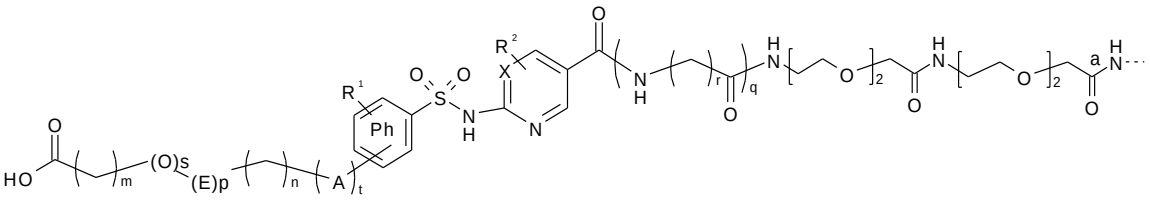
t é zero ou 1;

R^1 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado;

R^2 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado;

em que a sulfonamida de Fórmula (I) é ligada covalentemente ao ingrediente farmacêutico ativo ou ao composto de diagnóstico pelo fato que o grupo carbóxi terminal “a” da sulfonamida de Fórmula (I) é covalentemente ligado a um grupo funcional adequado do ingrediente farmacêutico ativo ou do composto de diagnóstico, por exemplo, a um grupo amino ou um grupo hidroxila do ingrediente farmacêutico ativo ou do composto de diagnóstico.

[0048] Por exemplo, o ingrediente farmacêutico ativo é um peptídeo, em que o peptídeo e a sulfonamida de Fórmula (I) são, por exemplo, conectados por uma ligação amida, por exemplo, formada entre o grupo carbóxi terminal “a” da sulfonamida de Fórmula (I) e um grupo amino do peptídeo. Desnecessário dizer que no caso de uma ligação amida, o grupo carboxila "a" está presente no conjugado como grupo carbonila –C(=O)-, como mostrado abaixo, em que todos os resíduos E, A, R^1, R^2, X, bem como os índices m, s, p, n, t, r e q têm o significado como indicado acima para a Fórmula (I) e o grupo NH ---- já é a parte restante do grupo amino do peptídeo:



[0049] Em algumas modalidades, a combinação de s sendo 1, p sendo zero, n sendo zero, A sendo um átomo de oxigênio e t sendo 1 é excluída para a sulfonamida de Fórmula (I). Em algumas modalidades, s é zero, em que os resíduos e índices restantes têm o significado como indicado acima para a Fórmula (I).

[0050] Em algumas modalidades, o grupo C1 a C3 alquila halogenado de R^1 e/ou o grupo C1 a C3 alquila halogenado de R^2 da sulfonamida de Fórmula (I) é/são parcialmente halogenado(s) ou per halogenado(s). Em algumas modalidades, o grupo C1 a C3 alquila halogenado de R^1 e/ou o grupo C1 a C3 alquila halogenado de R^2 da sulfonamida

de Fórmula (I) é/são por halogenado(s).

[0051] Como já discutido acima, foi surpreendentemente constatado que os ditos conjugados exibem meia-vida favorável em sangue e/ou plasma sanguíneo e um perfil de ação prolongado, o que foi, por exemplo, comprovado em modelos animais pré-clínicos.

[0052] Como aqui usado, o termo "conjugados compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo ou um composto de diagnóstico" compreende os próprios conjugados, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e todos conjugados isotopicamente marcados farmaceuticamente aceitáveis, em que um ou mais átomos são substituídos por átomos tendo o mesmo número atômico, mas uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa que predomina na natureza. O mesmo se aplica a todos os subtipos dos conjugados, isto é, aos conjugados compreendendo sulfonamidas de Fórmulas (I-1) a (I-5) conforme detalhado abaixo e também às suas subestruturas, por exemplo, conjugados compreendendo as sulfonamidas de Fórmula (I-1-1). O mesmo se aplica a todos os subtipos das sulfonamidas de Fórmula (I), isto é, às sulfonamidas de Fórmulas (I-1) a (I-5) conforme detalhado abaixo e também às suas subestruturas, respectivamente, por exemplo, as sulfonamidas de Fórmula (I-1-1). Isto é, o termo "conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I- ...)", em que (I- ...) representa o número das sulfonamidas de Fórmulas (I-1) a (I-5) como detalhado abaixo e também suas subestruturas compreendem os próprios conjugados, sais farmaceuticamente aceitáveis e todos os seus compostos isotopicamente marcados farmaceuticamente aceitáveis.

[0053] Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos conjugados incluem sais de adição ácidos e básicos. Sais de adição ácidos adequados são formados a partir de ácidos que formam sais não tóxicos. Exemplos incluem os sais de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato,

bicarbonato/carbonato, bissulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorfosfato, hibenzato, cloridrato/cloreto , bromidrato/brometo, iodrato/iodeto, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/di-hidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartarato, tosilato, trifluoroacetato, ácido 1,5-nafatalenodissulfônico e xinafoato. Sais de base adequados são formados a partir de bases que formam sais não tóxicos. Exemplos incluem os sais de alumínio, arginina, benzatina, cálcio, colina, dietilamina, bis(2-hidroxietil)amina (diolamina), glicina, lisina, magnésio, meglumina, 2-aminoetanol (olamina), potássio, sódio, 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (tris ou trometamina) e zinco. Hemissais de ácidos e bases também podem ser formados, por exemplo, sais de hemissulfato e hemicálcio. Para uma revisão sobre os sais adequados vide *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* de Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

[0054] Os conjugados e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem existir em formas não solvatadas e solvatadas. O termo “solvato” é usado aqui para descrever um complexo molecular compreendendo o composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e uma ou mais moléculas de solvente farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, etanol. O termo “hidrato” é empregado quando o dito solvente é água.

[0055] Exemplos de isótopos adequados para inclusão nos conjugados incluem isótopos de hidrogênio, tais como ^{2}H e ^{3}H, carbono, tais como ^{11}C, ^{13}C e ^{14}C, cloro, tal como ^{36}Cl, flúor, tal como ^{18}F, iodo, tais como ^{123}I e ^{125}I, nitrogênio, tais como ^{13}N e ^{15}N, oxigênio, tais como ^{15}O, ^{17}O e ^{18}O e enxofre, tal como ^{35}S.

[0056] Certos conjugados isotopicamente marcados, por exemplo,

aqueles que incorporam um isótopo radioativo, são úteis em estudos de distribuição em tecido de fármaco e/ou substrato. Os isótopos radioativos trítio, isto é, ^{3}H, e carbono-14, isto é, ^{14}C, são particularmente úteis para este fim devido à sua facilidade de incorporação e meios de detecção prontos.

[0057] A substituição por isótopos mais pesados tal como deutério, isto é, ^{2}H, pode prover certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou exigências de dosagem reduzidas.

[0058] A substituição por isótopos emissores de pósitrons, tais como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O e ^{13}N, pode ser útil em estudos de Topografia de Emissão de Pósitrons (PET) para examinar ocupação de receptor de substrato.

[0059] Os conjugados isotopicamente marcados podem ser geralmente preparados através de técnicas convencionais conhecidas daqueles versados na técnica.

[0060] Os solvatos farmaceuticamente aceitáveis de acordo com a invenção incluem aqueles em que o solvente de cristalização pode ser isotopicamente substituído, por exemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

[0061] Como usado aqui, o termo “ingrediente farmacêutico ativo” (API) inclui qualquer agente químico farmaceuticamente ativo ou composto biológico e qualquer sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e qualquer mistura dos mesmos que proveja algum efeito farmacológico e seja usado para tratamento ou prevenção de uma condição. Como aqui usado, os termos “ingrediente farmacêutico ativo”, “agente ativo”, “ingrediente ativo”, “substância ativa” e “fármaco” pretendem ser sinônimos, isto é, têm significado idêntico.

[0062] Em uma modalidade, o ingrediente farmacêutico ativo é selecionado do grupo compreendendo agente antidiabético, agente antiobesidade, agente regulador do apetite, agente anti-hipertensivo, agente

para o tratamento e/ou prevenção de complicações resultantes de ou associadas com diabetes e agentes para o tratamento e/ou prevenção de complicações e distúrbios resultantes ou associados à obesidade. Exemplos desses ingredientes farmacêuticos ativos são: insulina, sulfonilureias, biguanidas, meglitinidas, inibidores de glucosidase, antagonistas de glucagon, inibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidase-IV), inibidores de enzimas hepáticas envolvidas em estimulação da gluconeogênese e/ou glicogenólise, moduladores de absorção de glicose, compostos que modificam o metabolismo lipídico, tais como agentes anti-hiperlipidêmicos como inibidores de HMG CoA (estatinas), Polipeptídeos Inibitórios Gástricos (análogos de GIP), compostos que diminuem a ingestão de alimentos, agonistas de RXR e agentes que agem sobre o canal de potássio dependente de ATP das células; colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, sinvastatina, probucol, dextrotiroxina, neteglinida, repaglinida; -bloqueadores, tais como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol e metoprolol, inibidores da ACE (enzima de conversão da angiotensina), tais como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, alatriopril, quinapril e ramipril, bloqueadores de canais de cálcio, tais como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem e verapamil, e α-bloqueadores tais como doxazosina, urapidil, prazosina e terazosina; agonistas de CART (transcrito regulado pela cocaína e anfetamina), antagonistas de NPY (neuropeptídeo Y), agonista de PYY, agonistas de PYY2, agonistas de PYY4, agonistas mistos de PPY2/PYY4, agonistas de MC4 (melanocortina 4), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (fator de necrose tumoral), agonistas de CRF (fator de liberação de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de ligação a fator de liberação de corticotropina), agonistas de urocortina, 3 agonistas, agonistas de MSH (hormônio estimulador de melanócitos), antagonistas de MCH (hormô-

nio de concentração de melanócitos), agonistas de CCK (colecistoquinina), agonistas de CCK (colecistocinina), inibidores de reabsorção de serotonina, inibidores de reabsorção de serotonina e noradrenalina, compostos mistos de serotonina e noradrenérgicos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormônio do crescimento, compostos de liberação de hormônio do crescimento, agonistas de TRH (hormônio liberador de tireotropina, moduladores de UCP 2 ou 3 (proteína de não acoplamento 2 ou 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inibidores de lipase/amilase, moduladores de RXR (receptor de retinoide X), agonistas de TR; antagonistas de histamina H3, Polipeptídeo Inibitório Gástrico para agonistas ou antagonistas (análogos de GIP), gastrina e análogos de gastrina. Em uma modalidade, o ingrediente farmacêutico ativo é selecionado do grupo consistindo em agente antidiabético, agente antiobesidade, agente regulador do apetite, agente anti-hipertensivo, agente para o tratamento e/ou prevenção de complicações resultantes de ou associadas com diabetes e agentes para o tratamento e/ou prevenção de complicações e distúrbios resultantes ou associados à obesidade. Exemplos desses ingredientes farmacêuticos ativos são: insulina, sulfonilureias, biguanidas, meglitinidas, inibidores da glicosidase, antagonistas do glucagon, inibidores da DPP-IV (dipeptidil peptidase-IV), inibidores das enzimas hepáticas envolvidas em estimulação da gluconeogênese e/ou glicogenólise, moduladores da absorção de glicose, compostos que modificam o metabolismo lipídico, tais como agentes anti-hiperlipidêmicos como inibidores de HMG CoA (estatinas), Polipeptídeos Inibitórios Gástricos (análogos de GIP), compostos que diminuem ingestão de alimentos, agonistas de RXR e agentes que atuam sobre o canal de potássio dependente de ATP das células; colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, sinvastatina, probucol,

dextrotiroxina, neteglinida, repaglinida; bloqueadores tais como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol e metoprolol, inibidores da ECA (enzima de conversão da angiotensina) tais como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, alatriopril, quinapril e ramipril, bloqueadores de canais de cálcio tais como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem e verapamil, e α-bloqueadores, tais como doxazosina, urapidil, prazosina e terazosina; agonistas de CART (transcrito regulado por cocaína e anfetamina), antagonistas de NPY (neuropeptídeo Y), agonista de PYY, agonistas de PYY2, agonistas de PYY4, agonistas mistos de PPY2/PYY4, agonistas de MC4 (melanocortina 4), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (fator de necrose tumoral), agonistas de CRF (fator de liberação de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de ligação a fator de liberação de corticotropina), agonistas de urocortina, 3 agonistas, agonistas de MSH (hormônio estimulador de melanócitos), antagonistas de MCH (hormônio de concentração de melanócitos), agonistas de CCK (colecistocinina), agonistas de CCK (colecistocinina), inibidores de reabsorção de serotonina, inibidores de reabsorção de serotonina e noradrenalina, compostos mistos de serotonina e noradrenérgicos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormônio do crescimento, compostos de liberação de hormônio do crescimento, agonistas de TRH (hormônio liberador de tireotropina, moduladores de proteína UCP 2 ou 3 (proteína de não acoplamento 2 ou 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inibidores de lipase/amilase, moduladores de RXR (receptor de retinoide X), agonistas de TR; antagonistas de histamina H3, Polipeptídeo Inibitório Gástrico para agonistas ou antagonistas (análogos de GIP), gastrina e análogos de gastrina.

[0063] Em uma modalidade, o ingrediente farmacêutico ativo é um peptídeo terapeuticamente ativo, em que o peptídeo compreende pelo

menos 2 aminoácidos. Em algumas modalidades, o peptídeo compreende pelo menos 10 aminoácidos ou pelo menos 20 aminoácidos. Em algumas modalidades, o peptídeo compreende não mais do que 1000 aminoácidos, tal como não mais do que 500 aminoácidos, por exemplo, não mais do que 100 aminoácidos.

[0064] Em uma modalidade do conjugado, o ingrediente farmacêutico ativo é um agente antidiabético, tal como um peptídeo. Em algumas modalidades, o peptídeo é GLP-1, análogo de GLP-1, agonista de GLP-1; agonista de receptor de GLP-1/receptor de glucagon duplo; FGF21 humano, análogo de FGF21, derivado de FGF21; insulina (por exemplo, insulina humana), análogo de insulina ou derivado de insulina.

[0065] De acordo com uma modalidade do conjugado, o ingrediente farmacêutico ativo é selecionado do grupo compreendendo insulina, análogo de insulina, GLP-1 e análogo de GLP-1 (por exemplo, agonista de GLP(-1)). Em uma modalidade do conjugado, o ingrediente farmacêutico ativo é selecionado do grupo consistindo em insulina, análogo de insulina, GLP-1 e análogo de GLP-1 (por exemplo, agonista de GLP(-1)).

[0066] Tal como aqui usado, o termo "análogo de GLP-1" refere-se a um polipeptídeo que tem uma estrutura molecular que formalmente pode ser derivada da estrutura de um peptídeo-1 do tipo glucagon de ocorrência natural (GLP-1), por exemplo, aquele de GLP-1 humano, através de deleção e/ou troca de pelo menos um resíduo de aminoácido ocorrendo no GLP-1 de ocorrência natural e/ou adição de pelo menos um resíduo de aminoácido. O resíduo de aminoácido adicionado e/ou trocado pode ser ou resíduos de aminoácido codificáveis ou outros resíduos de ocorrência natural ou resíduos de aminoácido puramente sintéticos.

[0067] Como usado aqui, o termo “agonista de GLP(-1)” refere-se a

análogos de GLP(-1) que ativam o receptor de peptídeo-1 do tipo glucagon (receptor de GLP-1). Exemplos de agonistas de GLP(-1) incluem, mas não estão limitados a, o que segue: lixisenatida, exenatida/exendina-4, semaglutida, taspoglutida, albiglutida, dulaglutida.

[0068] A lixisenatida tem a sequência de aminoácidos que segue (SEQ ID NO: 1): His–Gly–Glu–Gly–Thr–Phe–Thr–Ser–Asp–Leu–Ser–Lys–Gln–Met–Glu–Glu–Glu–Ala–Val–Arg–Leu–Phe–Ile–Glu–Trp–Leu–Lys–Asn–Gly–Gly–Pro–Ser–Ser–Gly–Ala–Pro–Pro–Ser–Lys–Lys–Lys–Lys–Lys–Lys–NH_2.

[0069] A exenatida tem a sequência de aminoácidos que segue (SEQ ID NO: 2):

H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Alo-Pro-Pro-Pro-Ser- NH_2.

[0070] Ligante de Semaglutida-Albumina acoplado a Lys (20) tem a sequência de aminoácidos que segue (SEQ ID NO: 3):

H-His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Alo-Ala-Lys (AEEAc-AEEAc-γ-Glu-17-carboxieptadecanoil)-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-OH.

[0071] A dulaglutida (GLP1 (7-37) acoplada por meio de ligante peptídico a um fragmento fc) tem a sequência de aminoácidos que segue (SEQ ID NO: 4):

H-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly.

[0072] Conforme usado aqui, o termo "FGF-21" significa "fator de crescimento de fibroblastos 21". Os compostos FGF-21 podem ser FGF-21 humano, um análogo de FGF-21 (referido como "análogo de FGF-21") ou um derivado de FGF-21 (referido como "derivado de FGF-21").

[0073] De acordo com uma modalidade do conjugado, o ingredi-

ente farmacêutico ativo é insulina ou um análogo de insulina, por exemplo, análogo de insulina humana em que o grupo amino do peptídeo, ao qual a sulfonamida de Fórmula (I) é covalentemente ligada, é um grupo amino epsilon de uma lisina presente na insulina ou análogo de insulina ou é o grupo amino N-terminal da cadeia B da insulina ou análogo de insulina. Por exemplo, a insulina ou análogo de insulina tem uma lisina na cadeia A e/ou cadeia B. Em algumas modalidades, a insulina ou análogo de insulina tem uma lisina na cadeia A e na cadeia B.

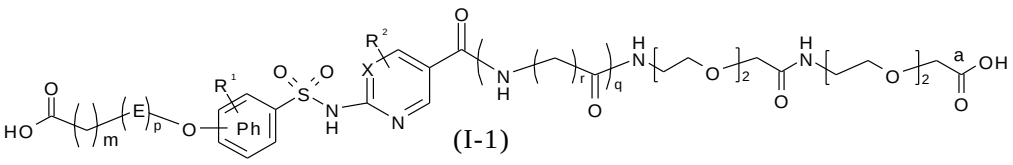
[0074] De acordo com uma modalidade do conjugado, o grupo amino do peptídeo, ao qual a sulfonamida de Fórmula (I) está covalentemente ligada, é um grupo amino epsilon de uma lisina presente nas posições B26 a B29, por exemplo, B29, da cadeia B de insulina humana ou análogo de insulina humana, por exemplo, de análogo de insulina humana.

[0075] De acordo com uma outra modalidade do conjugado, o composto de diagnóstico é um agente de contraste, tal como um agente de radiocontraste. Em algumas modalidades, o agente de contraste é um agente de contraste de imagem por ressonância magnética (MRI) baseado em gadolínio ou iodo. Em algumas modalidades, o agente de contraste é gadopentetato dimeglumina, gadoterato meglumina, gadobenato dimeglumina, gadoteridol, gadodiamida, gadoversetamida, gadoxetato dissódico, amidotrizoato ou um sal de amidotrizoato, por exemplo, uma meglumina, sal de sódio e/ou lisina de amidotrizoato, ioexol 5-[acetil(2,3-di-hidroxipropil)amino]-1-N,3-N-bis(2,3-di-hidroxipropil)-2,4,6-tri-iodo-benzeno-1,3-dicarboxamida), iopamidol (1-N,3-N-*bis*(1,3-di-hidroxipropan-2-il)-5-[[(2S)-2-hidroxipropanoil]amino]-2,4,6-tri-iodo-benzeno-1,3-dicarboxamida), iopromida (1-N,3-N-bis(2,3-di-hidroxipropil)-2,4,6-tri-iodo-5-[(2-metoxiacetil)amino]-3-N-metil-benzeno-1,3-dicarboxamida) ou ioxidanol (5-[acetil-[3-[acetil-[3,5-*bis*(2,3-di-hidroxipropilcarbamoil)-2,4,6-tri-iodo-fenil]amino]-2-hidróxi-propil]amino]-*N*,*N*'-

bis(2,3-di-hidroxipropil)-2,4,6-tri-iodo-benzeno-1,3-dicarboxamida). Em algumas modalidades, o agente de contraste é selecionado do grupo consistindo em gadopentetato dimeglumina, gadoterato meglumina, gadobenato dimeglumina, gadoteridol, gadodiamida, gadoversetamida, gadoxetato dissódico, amidotrizoato ou um sal de amidotrizoato, por exemplo, um sal de meglumina, sódio e/ou lisina de amidotrizoato, ioexol (5-[acetil(2,3-di-hidroxipropil)amino]-1-N, 3-N-*bis*(2,3-di-hidroxipropil)-2,4,6-tri-iodo-benzeno-1,3-dicarboxamida), iopamidol (1-N,3-N-*bis*(1,3-di-hidroxipropan-2-il)-5-[[(2S)-2-hidroxipropanoil]amino]-2,4,6-tri-iodobenzeno-1,3-dicarboxamida), iopromida (1-N,3-N-*bis*(2,3-di-hidroxipropil)-2,4,6-tri-iodo-5-[(2-metoxiacetil)amino]-3-N-metilbenzeno-1,3-dicarboxamida) ou ioxidanol (5-[acetil-[3-[acetil-[3,5-bis(2,3-di-hidroxipropilcarbamoil)-2,4,6-tri-iodo-fenil]amino]-2-hidróxi-propil]amino]-*N,N'-bis*(2,3-di-hidroxipropil)-2,4,6-tri-iodo-benzeno-1,3-dicarboxamida).

[0076] Como discutido acima, a sulfonamida de Fórmula (I) é covalentemente ligada ao composto de diagnóstico em que o grupo carbóxi terminal "a" da sulfonamida de Fórmula (I) é covalentemente ligado a um grupo funcional adequado do composto de diagnóstico. O grupo funcional adequado pode ser, por exemplo, um grupo amino (primário ou secundário) ou um grupo hidroxila do composto de diagnóstico.

[0077] De acordo com uma modalidade do conjugado, a sulfonamida tem a Fórmula (I-1)



(I-1)

em que:

E representa um grupo -C_6H_3R- com R sendo um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo

e é, por exemplo, um átomo de flúor;

X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

p é zero ou 1;

q é zero ou 1;

r é um número inteiro na faixa de 1 a 6;

R^1 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio e átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é, por exemplo, um átomo de flúor ou cloro;

R^2 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado, em que o grupo C1 a C3 alquila é, por exemplo, um grupo metila e o grupo C1 a C3 alquila halogenado é, por exemplo, per-halogenado tal como um grupo trifluormetila;

com m sendo um número inteiro na faixa de 5 a 15 se p for zero ou m sendo um número inteiro na faixa de 7 a 15 se p for 1.

[0078] Em uma modalidade do conjugado, os resíduos R^1 e R^2 da sulfonamida são átomo de hidrogênio.

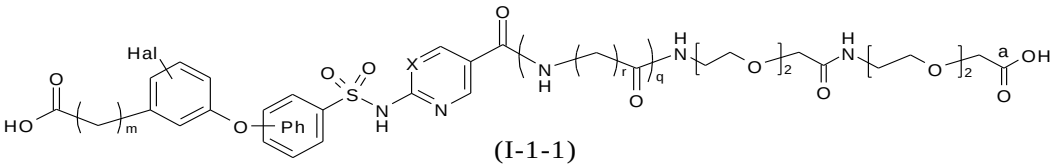
[0079] Em uma modalidade do conjugado, o resíduo X da sulfonamida representa um átomo de nitrogênio.

[0080] De acordo com outra modalidade do conjugado, o grupo $HOOC-(CH_2)_m-(O)_s-(E)_p-(CH_2)_n-(A)_t-$ de Fórmula (I) ou o grupo $HOOC-(CH_2)_m-(E)_pO-$ de Fórmula (I-1) da sulfonamida está situado em posição meta ou para no anel fenila Ph em relação ao grupo $-S(O)_2-$.

[0081] De acordo com uma outra modalidade do conjugado, se p for 1, o grupo $HOOC-(CH_2)_m-(O)_s-$ e o grupo $-(CH_2)_n-(A)_t-$ estão situados em posição meta ou para em $(E)_p$ de Fórmula (I) da sulfonamida ou o grupo $HOOC-(CH_2)_m-$ e o -O- estão situados em posição meta ou para em $(E)_p$ de Fórmula (I-1).

[0082] De acordo com outra modalidade do conjugado, o índice q da sulfonamida é zero.

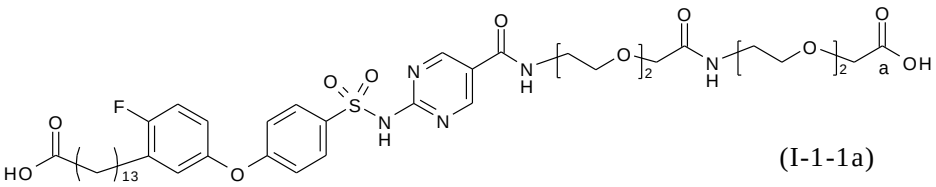
[0083] De acordo com uma outra modalidade do conjugado, a sulfonamida tem a Fórmula (I-1-1)



(I-1-1)

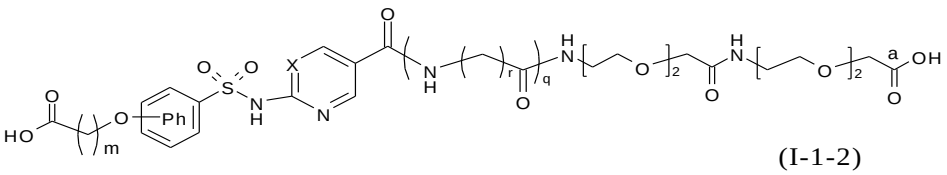
em que X é um átomo de nitrogênio ou um grupo –CH-, por exemplo, um átomo de nitrogênio; m é um número inteiro na faixa de 7 a 15; r é um número inteiro na faixa de 1 a 6; q é zero ou 1, por exemplo, zero; Hal é um átomo de halogênio selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo, por exemplo, um átomo de flúor; e o grupo HOOC-$(CH_2)_m$-C_6H_3Hal-O- está situado em posição meta ou para no anel fenila Ph com relação ao grupo -$S(O)_2$-.

[0084] De acordo com uma modalidade do conjugado, a sulfonamida tem a Fórmula (I-1-1a)



(I-1-1a)

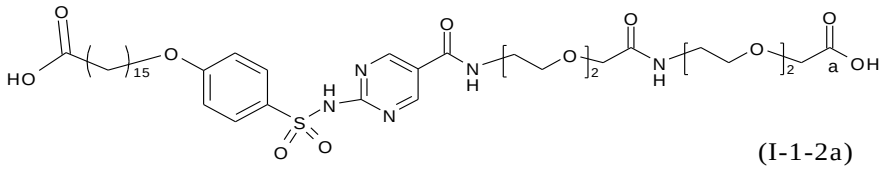
[0085] De acordo com uma outra modalidade do conjugado, a sulfonamida tem a Fórmula (I-1-2)



(I-1-2)

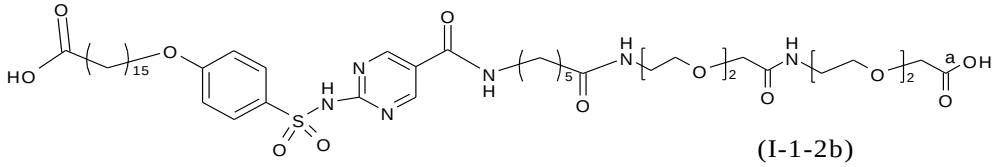
em que X é um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-, por exemplo, um átomo de nitrogênio; m é um número inteiro na faixa de 5 a 15; r é um número inteiro na faixa de 1 a 6; q é zero ou 1, por exemplo, zero; e o grupo HOOC-$(CH_2)_m$-O- está situado em posição meta ou para em anel fenila Ph com relação ao grupo -$S(O)_2$-.

[0086] De acordo com uma modalidade do conjugado, a sulfonamida tem a Fórmula (I-1-2a)



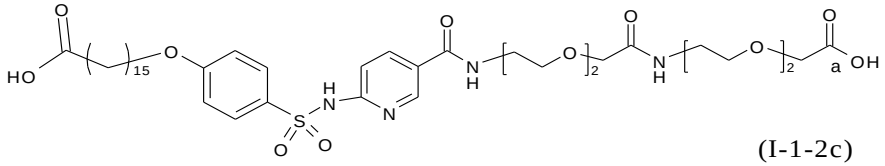
(I-1-2a)

ou a Fórmula (I-1-2b)



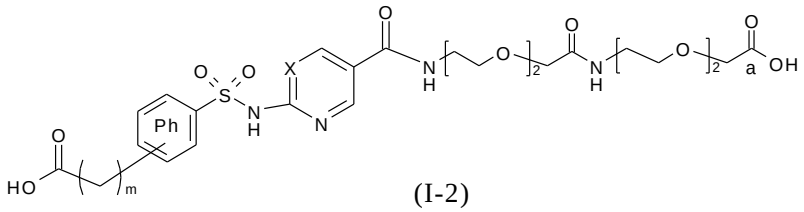
(I-1-2b)

ou a Fórmula (I-1-2c)



(I-1-2c) .

[0087] De acordo com uma outra modalidade do conjugado, a sulfonamida tem a Fórmula (I-2)



(I-2) ,

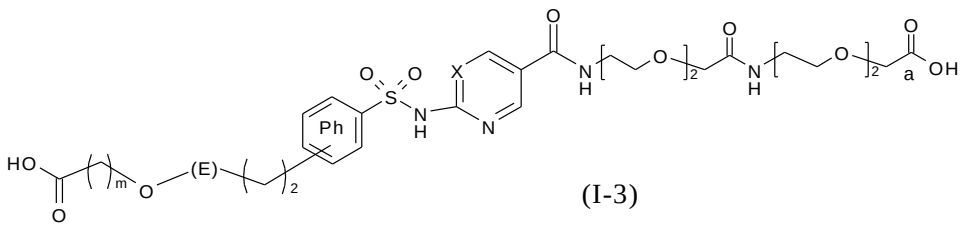
em que

X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-; e

m é um número inteiro na faixa de 5 a 17, por exemplo, na faixa de 11 a 17.

[0088] De acordo com uma modalidade do conjugado, o grupo $HOOC-(CH_2)_m-$ da sulfonamida de Fórmula (I-2) está situado em posição meta ou para no anel fenila Ph com relação ao grupo $-S(O)_2-$.

[0089] De acordo com uma outra modalidade do conjugado, a sulfonamida tem a Fórmula (I-3)



(I-3)

em que

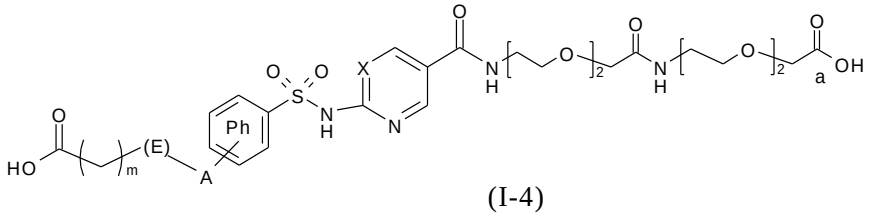
E representa um grupo $-C_6H_3R-$ com R sendo um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo;

X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

m é um número inteiro na faixa de 5 a 17, por exemplo, 11.

[0090] De acordo com uma modalidade do conjugado, o grupo $HOOC-(CH_2)_m-O-$ e o grupo $–(CH_2)_2-$ da sulfonamida de Fórmula (I-3) estão situados em posição para em (E) de Fórmula (I-3) e o grupo $HOOC-(CH_2)_m-O-(E)-(CH_2)_2-$ está situado em posição para no anel fenila Ph com relação ao grupo $-S(O)_2-$.

[0091] De acordo com uma outra modalidade do conjugado, a sulfonamida tem a Fórmula (I-4)



(I-4)

em que

A é um grupo OCH_2- ou um grupo $-CH_2O-$;

E representa um grupo $-C_6H_3R-$ com R sendo um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo;

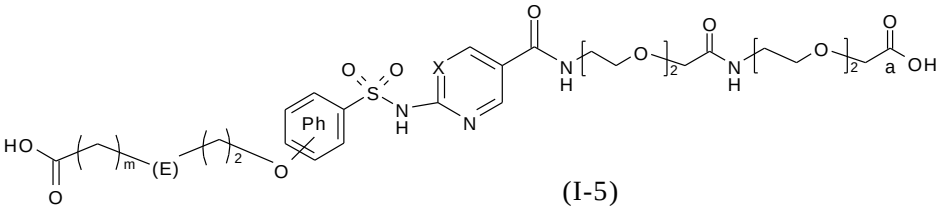
X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

m é um número inteiro na faixa de a partir de 5 a 17, por exemplo, na faixa de a partir de 9 a 13.

[0092] De acordo com uma modalidade do conjugado, o grupo $HOOC-(CH_2)_m-$ e o grupo -A- da sulfonamida de Fórmula (I-4) estão situados em posição para em (E) de Fórmula (I-4) e o grupo –A- está

situado em posição para no anel fenila Ph com relação ao grupo -$S(O)_2$-.

[0093] De acordo com uma outra modalidade do conjugado, a sulfonamida tem a Fórmula (I-5)



(I-5)

em que

E representa um grupo -C_6H_3R- com R sendo um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo;

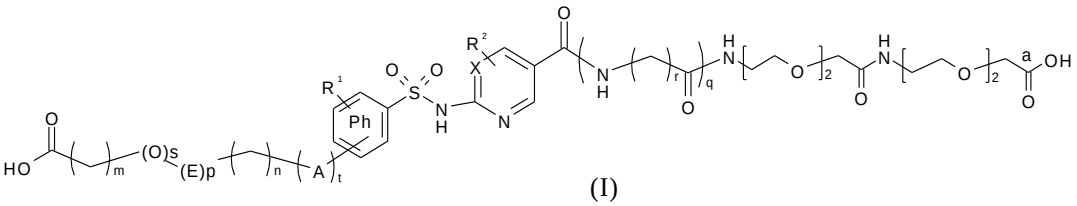
X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

m é um número inteiro na faixa de a partir de 5 a 17, por exemplo, na faixa de a partir de 7 a 9.

[0094] De acordo com uma modalidade do conjugado, o grupo HOOC-$(CH_2)_m$ e o grupo –$(CH_2)_2$- da sulfonamida de Fórmula (I-5) estão situados em posição para em (E) de Fórmula (I-5) e o grupo HOOC-$(CH_2)_m$ (E)-$(CH_2)_2$-O- está situado em posição para em anel fenila Ph com relação ao grupo -$S(O)_2$-.

<u>Processo para preparação de um conjugado</u>

[0095] São providos aqui processos para preparação de um conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo



(I)

em que na sulfonamida de Fórmula (I):

A é selecionado do grupo consistindo em átomo de oxigênio, grupo -CH_2CH_2-, grupo -OCH_2- e grupo -CH_2O-;

E representa um grupo -C_6H_3R- com R sendo um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo;

X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

m é um número inteiro na faixa de 5 a 17;

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

p é zero ou 1;

q é zero ou 1;

r é um número inteiro na faixa de 1 a 6;

s é zero ou 1;

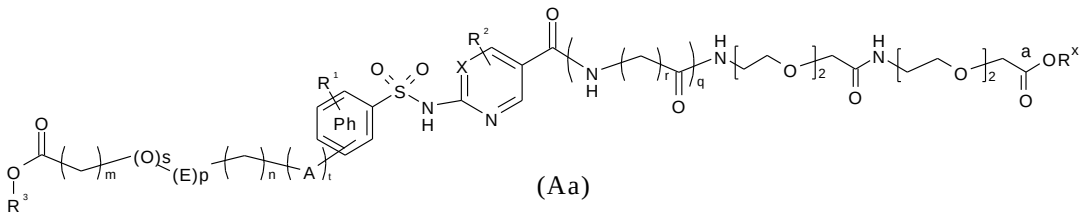
t é zero ou 1;

R^1 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado;

R^2 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado;

em que a sulfonamida de Fórmula (I) é covalentemente ligada ao ingrediente farmacêutico ativo pelo fato do grupo carbóxi terminal “a” da sulfonamida de Fórmula (I) estar covalentemente ligado a um grupo amino do ingrediente farmacêutico ativo;

(a) prover uma sulfonamida de Fórmula (Aa)



(Aa)

em que X, Y, A, E, R^1, R^2 e os índices m, n, p, q, r, s, t têm o significado como definido acima com relação à Fórmula (I), R^x é um átomo de hidrogênio ou um grupo de ativação, opcionalmente um grupo de

ativação selecionado do grupo consistindo em 7-azabenzotriazol (opcionalmente derivado de HATU ou HBTU), grupo 4-nitro benzeno ou N-succinimidila, em que R^x é opcionalmente um grupo N-succinimidila, e R^3 é um grupo protetor ou um átomo de hidrogênio, opcionalmente um átomo de hidrogênio; e um ingrediente farmacêutico ativo tendo um terminal C protegido ou não protegido;

(b) reagir a sulfonamida de Fórmula (Aa) e o ingrediente farmacêutico ativo tendo um terminal C protegido ou não protegido sob condições adequadas para formar uma ligação amida entre o grupo carbóxi "a" livre ou ativado, opcionalmente ativado da sulfonamida de Fórmula (Aa) e um grupo amino do ingrediente farmacêutico ativo tendo um terminal C protegido ou não protegido;

(c) opcionalmente remover um ou ambos grupos de proteção, por exemplo, remover ambos grupos de proteção.

[0096] Em algumas modalidades do processo, a combinação de s sendo 1, p sendo zero, n sendo zero, A sendo um átomo de oxigênio e t sendo 1 é excluída para a sulfonamida de Fórmula (I), bem como para a sulfonamida de Fórmula (Aa). Em algumas modalidades, s é zero para uma sulfonamida de Fórmula (I), bem como para a sulfonamida de Fórmula (Aa), em que os resíduos e índices restantes têm o significado conforme indicado acima para as Fórmulas (I) e (Aa), respectivamente.

[0097] São providos aqui processos para preparação de um conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um composto de diagnóstico, em que o composto de diagnóstico é covalentemente ligado com um grupo funcional adequado a um grupo carbóxi “a” livre ou ativado, opcionalmente ativado, da sulfonamida de Fórmula (Aa) de acordo com o método descrito acima para a ligação com o ingrediente farmacêutico ativo.

[0098] Também é possível preparar um conjugado como descrito aqui acima através de um processo que compreende:

a) prover uma sulfonamida de Fórmula (Aa) em que R^x representa um grupo de ativação (R^x = grupo de ativação);
b) prover uma solução aquosa de um ingrediente farmacêutico ativo, em que a solução aquosa compreende opcionalmente um álcool;
c) contatar a solução aquosa de b) com uma sulfonamida de Fórmula (Aa) (R^x = grupo de ativação) de a); e
d) reagir a sulfonamida de Fórmula (Aa) com o ingrediente farmacêutico ativo, obtendo uma solução compreendendo o conjugado da sulfonamida e do ingrediente farmacêutico ativo, em que a sulfonamida é ligada covalentemente ao ingrediente farmacêutico ativo.

[0099] Nesse processo, o ingrediente farmacêutico ativo é opcionalmente um polipeptídeo de insulina tendo um grupo amino livre, opcionalmente um análogo de insulina como descrito aqui acima ou um precursor do mesmo, cada um tendo um grupo amino livre, em que o precursor do análogo de insulina compreende um peptídeo ligante adicional que tem um comprimento de pelo menos dois aminoácidos ou um comprimento na faixa de 2 a 30 aminoácidos ou um comprimento na faixa de 4 a 9 aminoácidos. Neste processo, a solução aquosa provida em a) tem um valor de pH na faixa de 9 a 12 ou na faixa de 9,5 a 11,5 ou na faixa de 10 a 11, em que o valor do pH é determinado com um eletrodo de vidro sensível ao pH de acordo com ASTM E 70:2007; em que o valor do pH é opcionalmente ajustado na respectiva faixa pela adição de uma base, opcionalmente uma base selecionada do grupo consistindo em hidróxidos alcalinos (hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio), alquilaminas e misturas de dois ou mais dos mesmos; opcionalmente selecionada do grupo de alquil aminas terciárias N(C1-C5 alquila)$_3$, alquil aminas primárias H_2N-C(C1-C5 alquila)$_3$ e misturas de duas ou mais das mesmas, em que os grupos C1-C5 alquila das aminas terciárias e das aminas primárias são, cada um, independentemente selecionados de grupos C1-C5 alquila ramificados ou retos e em que cada

grupo C1-C5 alquila tem pelo menos um substituinte selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, grupo hidroxila e grupo carboxila; opcionalmente selecionado do grupo de alquil aminas terciárias N(C1-C3 alquila)$_3$, alquil aminas primárias H_2N-C(C1-C3 alquila)$_3$ e misturas de duas ou mais das mesmas, em que os grupos C1-C3 alquila das aminas terciárias e das aminas primárias são, cada um, independentemente selecionados de grupos C1-C3 alquila lineares ou ramificados e em que cada grupo C1-C3 alquila tem pelo menos um substituinte selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, grupo hidroxila e grupo carboxila; opcionalmente selecionado do grupo de bicina, trimetilamina, tris(hidroximetil)aminometano e misturas de dois ou mais dos mesmos; em que a base compreende opcionalmente pelo menos trietilamina. Em uma variante deste processo, contato da solução aquosa de b) com a sulfonamida de Fórmula (Aa) (R^x = grupo de ativação) de a) de acordo com a etapa c) é feito em que a sulfonamida de Fórmula (Aa) (R^x = grupo de ativação) de a) é adicionada como uma solução da sulfonamida de Fórmula (Aa) (R^x = grupo de ativação) à solução aquosa de b), em que a solução da sulfonamida de Fórmula (Aa) (R^x = grupo de ativação) é opcionalmente uma solução orgânica, opcionalmente uma solução compreendendo a sulfonamida de Fórmula (Aa) (R^x = grupo de ativação) e um solvente orgânico aprótico polar, opcionalmente um solvente orgânico aprótico polar tendo um coeficiente de divisão octanol-água (K_{OW}) na faixa de 1 a 5 ou na faixa de 2 a 4 em condições padrão (T: 20-25 °C, p: 1013 mbar); opcionalmente selecionado do grupo consistindo em tetra-hidrofurano, acetonitrila, dimetilformamida e misturas de dois ou mais dos mesmos; ou selecionado do grupo de tetra-hidrofurano, acetonitrila e misturas de tetra-hidrofurano e acetonitrila.

[0100] Em uma variante deste processo, contato da solução aquosa de b) com a sulfonamida de Fórmula (Aa) (R^x = grupo de ativação) de a) de acordo com a etapa c) é feito em que a sulfonamida de Fórmula

(Aa) (R^x = grupo de ativação) de a) é adicionada em forma sólida à solução aquosa de b), ou pelo menos parcialmente em forma cristalina ou pelo menos 90% em peso em forma cristalina.

[0101] Neste processo, a etapa d) compreende opcionalmente: d.1) reagir a sulfonamida de Fórmula (Aa) (R^x = grupo de ativação) com um precursor do análogo de insulina em um pH na faixa de 9 a 12 ou na faixa de 9,5 a 11,5 ou na faixa de 10 a 11, obtendo um pré-conjugado compreendendo a sulfonamida de Fórmula (I) e o precursor do análogo de insulina, em que a sulfonamida de Fórmula (I) é covalentemente ligada ao precursor de análogo de insulina por uma ligação amida C (=O)-NH- formada entre –C(=O)-O(R) da sulfonamida de Fórmula (I) e o grupo amino do precursor do análogo de insulina; d.2) digestão enzimática, opcionalmente em um pH na faixa abaixo de 9, ou em um pH na faixa de 7 a 9, do precursor do análogo de insulina do pré-conjugado obtido de acordo com d.1), obter uma solução compreendendo o conjugado da sulfonamida de Fórmula (I) e o análogo de insulina. O processo compreende opcionalmente: e) isolar o conjugado da sulfonamida de Fórmula (I) e do análogo de insulina da solução obtida em d) ou d.2).

[0102] Neste processo, o grupo de ativação R^x da sulfonamida de Fórmula (Aa) é opcionalmente selecionado do grupo consistindo em grupo 7-azabenzotriazol (opcionalmente derivado de HATU ou HBTU), 4-nitro benzeno ou N-succinimidila, em que R^x é opcionalmente um grupo N-succinimidila.

[0103] Em uma variante deste processo, a solução aquosa do precursor do análogo de insulina de acordo com b) compreende um álcool que é selecionado do grupo consistindo em monoálcoois C1-C4 e misturas de dois ou mais dos mesmos ou do grupo consistindo em metanol, etanol, propan-2-ol, propan-1-ol, butan-1-ol e misturas de dois ou mais dos mesmos ou do grupo consistindo em etanol, propan-2-ol, propan-1-ol e misturas de dois ou mais dos mesmos. Opcionalmente, o álcool está

presente na solução aquosa em uma quantidade na faixa de 0,0001 a 35% em volume ou na faixa de 0,001 a 30% em volume ou na faixa de 0,01 a 25% em volume ou na faixa de 0,1 a 20% em volume, cada um com base no volume total de água e álcool. Neste processo, a digestão enzimática de acordo com d.2) compreende uso de pelo menos uma enzima selecionada do grupo consistindo em tripsina, uma protease TEV (protease do vírus da necrose do tabaco) e misturas de duas ou mais destas. Neste processo, o análogo da insulina é um análogo da insulina como descrito aqui acima. Neste processo, a sulfonamida de Fórmula (I) é covalentemente ligada ao análogo de insulina e ao seu precursor, respectivamente, por uma ligação amida C(=O)-NH- formada entre o –C(=O)-O(R_3) da sulfonamida de Fórmula (I) e o grupo amino livre do análogo de insulina e seu precursor, respectivamente, em que o grupo amino livre do análogo de insulina e seu precursor, respectivamente, é opcionalmente o grupo amino de uma lisina compreendida no análogo de insulina e o seu precursor, respectivamente, ou uma lisina terminal ou uma lisina presente em um terminal C do análogo da insulina e o seu precursor, respectivamente, ou uma lisina presente no terminal C da cadeia B.

[0104] São providos aqui conjugados compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo ou um composto de diagnóstico obtido ou obtenível a partir dos processos descritos acima.

[0105] São providas aqui composições farmacêuticas compreendendo em uma quantidade farmaceuticamente ou diagnosticamente eficaz o conjugado que compreende uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo ou um composto de diagnóstico como descrito acima.

[0106] São providos aqui conjugados compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo como descrito

acima para uso como um medicamento.

[0107] Uma modalidade refere-se ao conjugado que compreende uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo como descrito acima para uso como um medicamento para tratamento de uma doença selecionada do grupo consistindo em diabetes gestacional, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 e hiperglicemia e/ou para redução dos níveis de glicose no sangue.

[0108] São providos aqui métodos de tratamento de um paciente sofrendo de uma doença selecionada do grupo consistindo em diabetes gestacional, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 e hiperglicemia e/ou com necessidade diminuir os níveis de glicose no sangue; compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz do conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo como descrito acima.

[0109] São providos aqui usos do conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo como descrito acima para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença selecionada do grupo consistindo em diabetes gestacional, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 e hiperglicemia e/ou para diminuição de níveis de glicose no sangue.

[0110] São providos aqui conjugados compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um composto de diagnóstico como descrito acima para uso como um agente de diagnóstico.

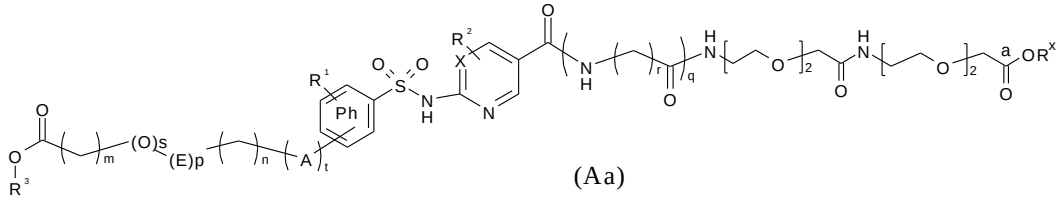
[0111] São providos aqui métodos de diagnóstico de uma doença, por exemplo, uma doença selecionada do grupo de doenças cardiovasculares e cânceres, em um paciente ou para determinar o risco de um paciente desenvolver uma doença, por exemplo, uma doença selecionada do grupo de doenças cardiovasculares e cânceres, compreendendo administrar uma quantidade eficaz para o diagnóstico do conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um composto

de diagnóstico como descrito acima.

[0112] São providos aqui usos do conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um composto de diagnóstico como descrito acima para a fabricação de um agente de diagnóstico para diagnóstico de uma doença, por exemplo, uma doença selecionada do grupo de doenças cardiovasculares e cânceres.

[0113] A presente invenção é ilustrada mais pelas modalidades e combinações de modalidades que seguem como indicado pelas respectivas dependências e referências anteriores. Em particular, é observado que em cada caso onde uma faixa de modalidades é mencionada, por exemplo, no contexto de um termo tal como “A ... de qualquer uma das modalidades 1 a 4”, cada modalidade nesta faixa pretende ser explicitamente revelada para o versado, isto é, o significado desse termo deve ser compreendido pelo versado como sendo sinônimo de “A ... de qualquer uma das modalidades 1, 2, 3 e 4”.

1. Uma sulfonamida de Fórmula (A)



(Aa)

em que:

A é selecionado do grupo consistindo em átomo de oxigênio, grupo -CH_2CH_2-, grupo -OCH_2- e grupo -CH_2O-;

E representa um grupo -C_6H_3R- com R sendo um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo;

X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

m é um número inteiro na faixa de 5 a 17;

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

p é zero ou 1;

q é zero ou 1;

r é um número inteiro na faixa de 1 a 6;

s é zero ou 1;

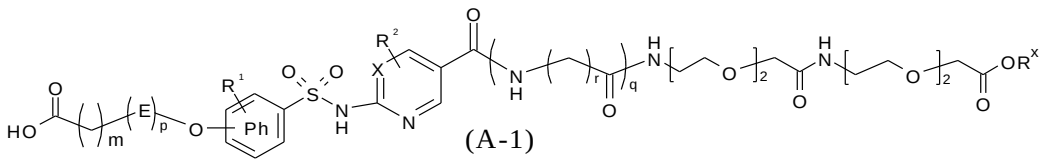
t é zero ou 1;

R^1 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado;

R^2 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado

R^x representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de ativação, opcionalmente um grupo de ativação selecionado do grupo consistindo em grupo 7-azabenzatriazol (opcionalmente derivado de HATU ou HBTU), 4-nitro benzeno e N-succinimidila, em que R^x é opcionalmente um grupo N-succinimidila.

2. A sulfonamida de acordo com a modalidade 1 tendo a Fórmula (A-1)



(A-1)

em que:

E representa um grupo $-C_6H_3R-$ com R sendo um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo;

X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

p é zero ou 1;

q é zero ou 1;

r é um número inteiro na faixa de 1 a 6;

R^1 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio e átomo de halogênio;

R^2 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado;

R^x representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de ativação, opcionalmente um grupo de ativação selecionado do grupo consistindo em grupo 7-azabenzatriazol (opcionalmente derivado de HATU ou HBTU), 4-nitro benzeno e N-succinimidila, em que R^x é opcionalmente um grupo N-succinimidila; e

com m sendo um número inteiro na faixa de 5 a 15 se p for zero ou m sendo um número inteiro na faixa de 7 a 15 se p for 1.

3. A sulfonamida de acordo com a modalidade 1 ou 2, em que R^1 e R^2 são átomos de hidrogênio.

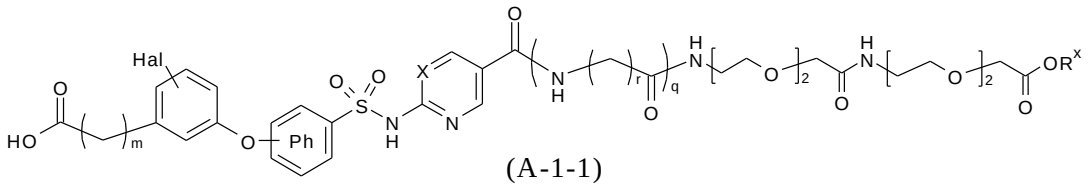
4. A sulfonamida de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 3, em que X representa um átomo de nitrogênio.

5. A sulfonamida de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 4, em que o grupo HOOC-$(CH_2)_m$-$(O)_s$-$(E)_p$-$(CH_2)_n$-$(A)_t$- de Fórmula (A) ou o grupo HOOC-$(CH_2)_m$-$(E)_p$-O- de Fórmula (A-1) está situado em posição meta ou para no anel fenila Ph com relação ao grupo -$S(O)_2$-.

6. A sulfonamida de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 5, em que se p for 1, o grupo HOOC-$(CH_2)_m$-$(O)_s$- e o grupo -$(CH_2)_n$-$(A)_t$- estão situados em posição meta ou para em $(E)_p$ de Fórmula (A) ou o grupo HOOC-$(CH_2)_m$- e o -O- estão situados em posição meta ou para em $(E)_p$ de Fórmula (A-1).

7. A sulfonamida de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 6, em que q é zero.

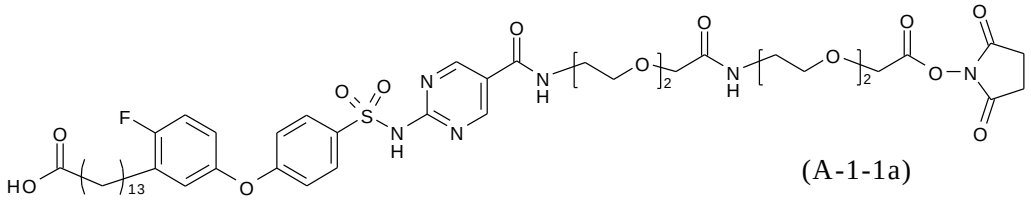
8. A sulfonamida de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 7, em que a sulfonamida tem a Fórmula (A-1-1)



(A-1-1)

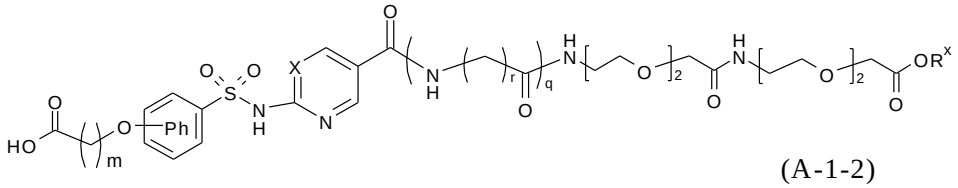
em que X é um átomo de nitrogênio ou um grupo –CH-; m é um inteiro na faixa de a partir de 7 a 15; r é um inteiro na faixa de 1 a 6; q é zero ou 1; Hal é um átomo de halogênio selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo; Rx representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de ativação, opcionalmente um grupo de ativação selecionado do grupo consistindo em grupo 7-azabenzotriazol (opcionalmente derivado de HATU ou HBTU), 4-nitro benzeno e N-succinimidila, em que Rx é opcionalmente um grupo N-succinimidila; e o grupo HOOC-$(CH_2)_m$-C_6H_3Hal-O- está situado em posição meta ou para em anel fenila Ph com relação ao grupo –$S(O)_2$-.

9. A sulfonamida de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 8, em que a sulfonamida tem a Fórmula (A-1-1a)



(A-1-1a)

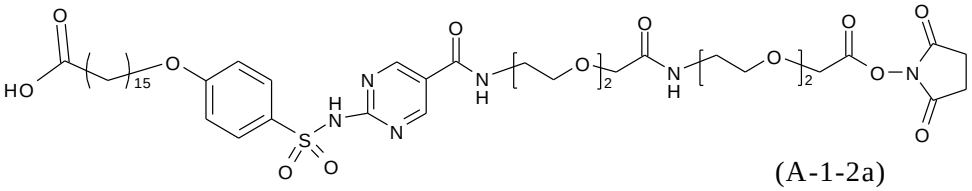
10. A sulfonamida de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 7, em que a sulfonamida tem a Fórmula (A-1-2)



(A-1-2)

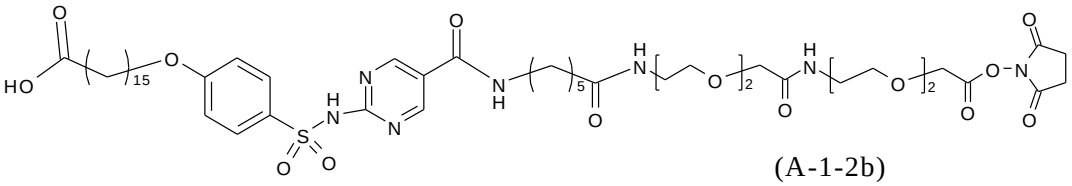
em que X é um átomo de nitrogênio ou um grupo –CH-; m é um inteiro na faixa de 5 a 15; r é um inteiro na faixa de 1 a 6; q é zero ou 1; e o grupo HOOC-$(CH_2)_m$-O- está situado em posição meta ou para em anel fenila Ph com relação ao grupo -$S(O)_2$-.

11. A sulfonamida de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 7 ou 10, em que a sulfonamida tem a Fórmula (A-1-2a)



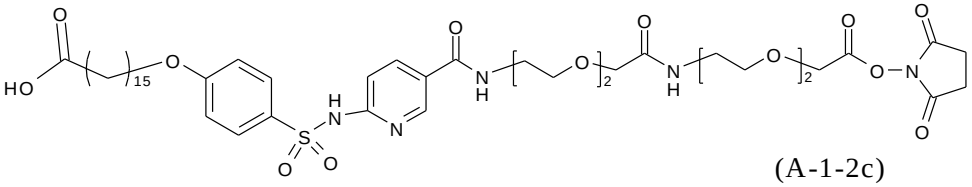
(A-1-2a) ou

a Fórmula (A-1-2b)



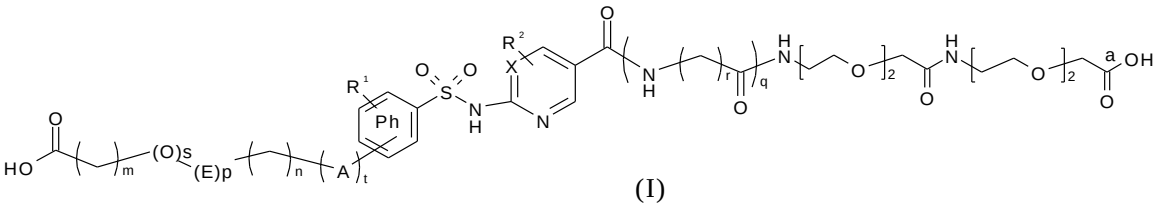
(A-1-2b)

ou a Fórmula (A-1-2c)



(A-1-2c)

12. Um conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo ou um composto de diagnóstico



(I)

em que na sulfonamida de Fórmula (I):

A é selecionado do grupo consistindo em átomo de oxigênio, grupo $-CH_2CH_2-$, grupo $-OCH_2-$ e grupo $-CH_2O-$;

E representa um grupo $-C_6H_3R-$ com R sendo um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo, preferivelmente um átomo de flúor;

X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

m é um número inteiro na faixa de 5 a 17;

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

p é zero ou 1;

q é zero ou 1;

r é um número inteiro na faixa de 1 a 6;

s é zero ou 1;

t é zero ou 1;

R^1 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado;

R^2 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado

em que a sulfonamida de Fórmula (I) é covalentemente ligada ao ingrediente farmacêutico ativo ou ao composto de diagnóstico em que o grupo carbóxi terminal “a” da sulfonamida de Fórmula (I) é covalentemente ligado a um grupo funcional adequado do agente farmaceuticamente ativo ou do composto de diagnóstico.

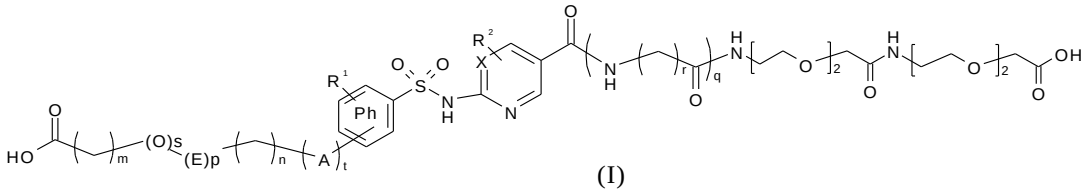
13. O conjugado, de acordo com a modalidade 12, em que o ingrediente farmacêutico ativo é selecionado do grupo consistindo em insulina, análogo de insulina, GLP-1 e análogo de GLP-1.

14. O conjugado de acordo com a modalidade 12 ou 13 em que o ingrediente farmacêutico ativo é insulina ou um análogo da insulina, em que o grupo amino do peptídeo, ao qual a sulfonamida de Fórmula (I) está ligada covalentemente, é um grupo amino epsilon de uma Lisina presente na insulina ou análogo de insulina ou é o grupo amino N-terminal da cadeia B da insulina ou análogo de insulina.

15. O conjugado, de acordo com a modalidade 14, em que o grupo amino do peptídeo, ao qual a sulfonamida de Fórmula (I) está ligada covalentemente é um grupo epsilon amino de uma Lisina presente na posição B26 a B29 da cadeia B de insulina humana ou análogo

de insulina humana.

16. Um processo para preparação de um conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo



(I)

em que na sulfonamida de Fórmula (I):

A é selecionado do grupo consistindo em átomo de oxigênio, grupo $-CH_2CH_2-$, grupo $-OCH_2-$ e grupo $-CH_2O-$;

E representa um grupo $-C_6H_3R-$ com R sendo um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo, preferivelmente um átomo de flúor;

X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

m é um número inteiro na faixa de 5 a 17;

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

p é zero ou 1;

q é zero ou 1;

r é um número inteiro na faixa de 1 a 6;

s é zero ou 1;

t é zero ou 1;

R^1 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado;

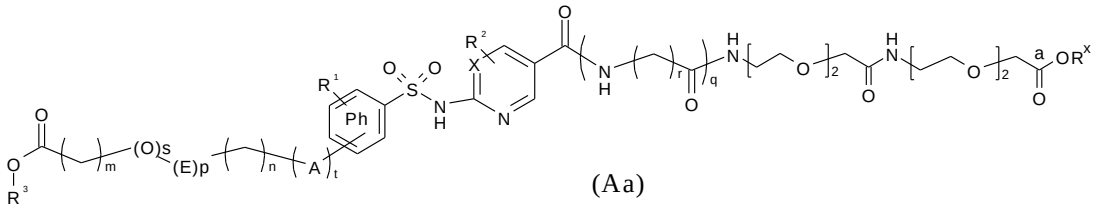
R^2 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado

em que a sulfonamida de Fórmula (I) é covalentemente ligada ao ingre-

diente farmacêutico ativo em que o grupo carbóxi terminal “a” da sulfonamida de Fórmula (I) é covalentemente ligado a um grupo amino do ingrediente farmacêutico ativo;

compreendendo:

(a) prover uma sulfonamida de Fórmula (Aa)



(Aa)

em que X, Y, A, E, R^1, R^2 e os índices m, n, p, q, r, s, t têm o significado como definido na modalidade 1, R^x é um átomo de hidrogênio ou um grupo de ativação, preferivelmente um grupo de ativação selecionado do grupo consistindo em grupo 7-azabenzotriazol (preferivelmente derivado de HATU ou HBTU), 4-nitro benzeno ou N-succinimidila, em que R^x é preferivelmente um grupo N-succinimidila; R^3 é um grupo de proteção ou um átomo de hidrogênio, preferivelmente um átomo de hidrogênio; e um ingrediente farmacêutico ativo tendo um terminal C protegido ou não protegido;

(b) reagir a sulfonamida de Fórmula (Aa) e o ingrediente farmacêutico ativo tendo um terminal C protegido ou não protegido sob condições adequadas para formar uma ligação amida entre o grupo carbóxi "a" livre ou ativado, preferivelmente ativado da sulfonamida de Fórmula (Aa) e um grupo amino do ingrediente farmacêutico ativo tendo um terminal C protegido ou não protegido;

(c) opcionalmente remover um ou ambos grupos de proteção.

17. Um conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo obtido ou obtenível a partir do processo de acordo com a modalidade 16.

18. Composição farmacêutica que compreende, em uma quantidade farmaceuticamente ou diagnosticamente eficaz, o conjugado com-

preendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo ou um composto de diagnóstico de acordo com qualquer uma das modalidades 12 a 15 ou de acordo com a modalidade 17.

19. O conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo de acordo com qualquer uma das modalidades 12 a 15 ou de acordo com a modalidade 17 para uso como um medicamento.

20. O conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo de acordo com qualquer uma das modalidades 12 a 15 ou de acordo com a modalidade 17 para uso como um medicamento para tratamento de uma doença selecionada a partir do grupo consistindo em diabetes gestacional, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 e hiperglicemia e/ou para diminuição dos níveis de glicose no sangue.

21. O conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um composto de diagnóstico de acordo com qualquer uma das modalidades 12 a 15 para uso como um agente de diagnóstico

[0114] A presente invenção é ilustrada mais pelos exemplos que seguem.

Exemplos

1. Lista de abreviações usadas:

Ac	Acetila
Boc	*terc*-Butiloxicarbonila
DCM	Diclorometano
DIAD	Azodicarboxilato de di-isopropila
DIPEA	N,N-di-isopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetila
EA	Acetato de etila

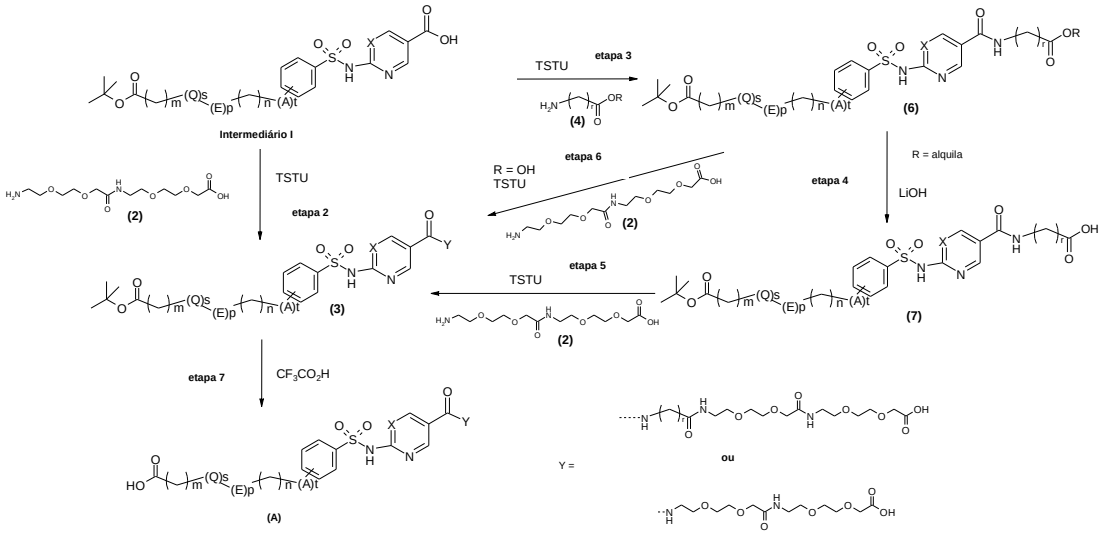
HMPA	Hexametilfosforamida
HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho
LC	Cromatografia líquida
LCMS	Cromatografia líquida/espectrometria de massa
MeCN	MeCN
NMM	*N*-metilmorfolina
NMP	N-metil-2-pirrolidona
PE	Éter de petróleo
RP	Fase reversa
TA	Temperatura ambiente (25 °C)
TEA	Trietilamina
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidina-N-óxido
TFA	Ácido trifluoracético
TFAA	Anidrido trifluoracético
TMS	Trimetil silila
Ts	Tosila
TSTU	Tetrafluorborato de O-(N-succinimidil)-N,N,N,N-tetrametilurônio

[0115] Os processos gerais adequados para preparação de compostos da Fórmula (A) são descritos abaixo. Os compostos da Fórmula I foram preparados através de processos químicos diferentes. Os grupos e índices mencionados nos métodos que seguem, especialmente nos esquemas, têm o significado mencionado acima indicado para a Fórmula (I), a menos que sejam explicitamente definidos de outra forma.

2. Síntese geral dos compostos de Fórmula (A)

[0116] Os compostos da Fórmula (A) foram sintetizados a partir do intermediário I correspondente (esquema 1). Após a ativação com TSTU, o intermediário I foi acoplado ou ao aminoácido (4) (etapa 3) ou ao composto (2) (etapa 2) para dar (3) e (6), respectivamente. No caso da etapa 3, foi usado um éster de alquila (R = alquila), saponificação

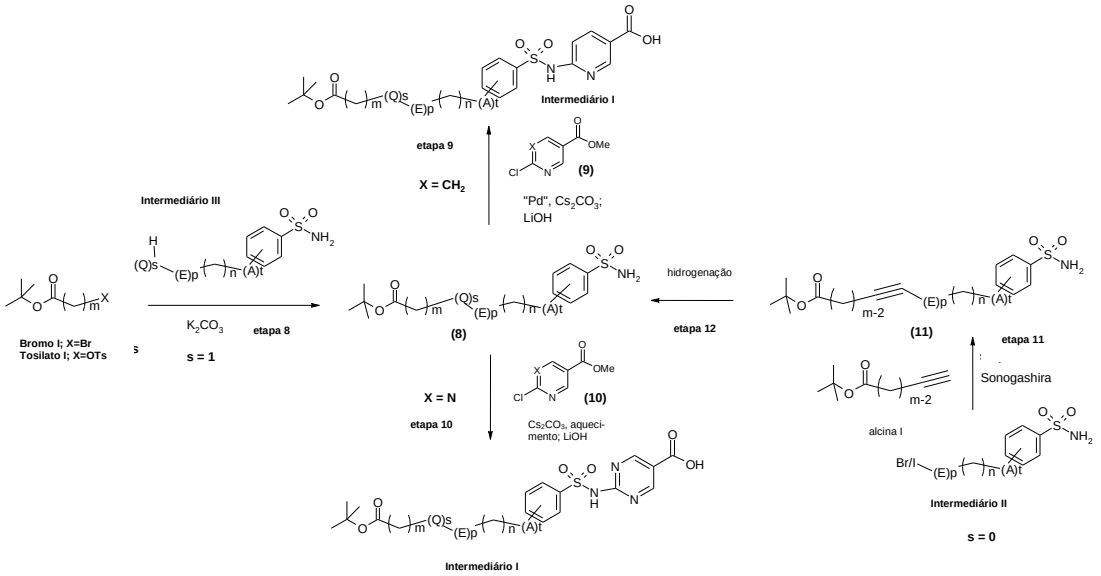
com LiOH foi obtida. Ambos ácidos carboxílicos (6) e (7) foram ativados com TSTU e acoplados com (2) para prover em (3). Para terminar a síntese de compostos da Fórmula (I), o éster de *terc*-butila de (3) foi clivado na etapa final 7 através de tratamento com CF_3CO_2H. A síntese do intermediário I é mostrada no esquema 2.



Esquema 1

2.1 Síntese geral de intermediário I

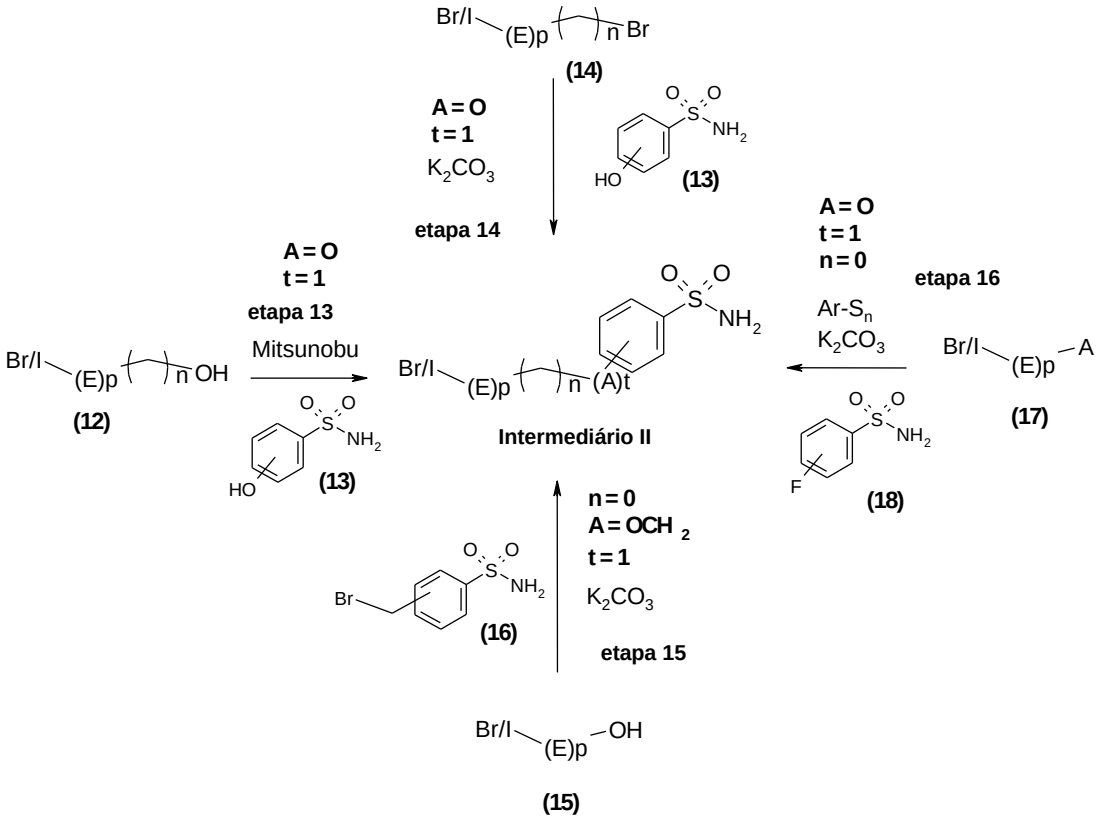
[0117] O intermediário I foi sintetizado como mostrado no esquema 2. A partir do Brometo I ou Tosilato I, a alquilação do intermediário III foi obtida na presença de K_2CO_3 (etapa 8). Alternativamente, (8) foi isolado após uma sequência de reações começando com uma reação Sonogashira da alcina I e intermediário II (etapa 11) seguido por uma hidrogenação do (11) resultante sob uma atmosfera de hidrogênio catalisada por paládio e platina, respectivamente (etapa 12). (8) foi então condensado ou com 2-cloro piridina (9) (etapa 9) em uma reação catalisada por paládio ou termicamente condensada com 2-cloro pirimidina (10) (etapa 10). Em ambos os casos, o éster de alquila foi subsequentemente hidrolisado com LiOH para obter o intermediário I.



Esquema 2

2.2 Síntese geral de intermediário II

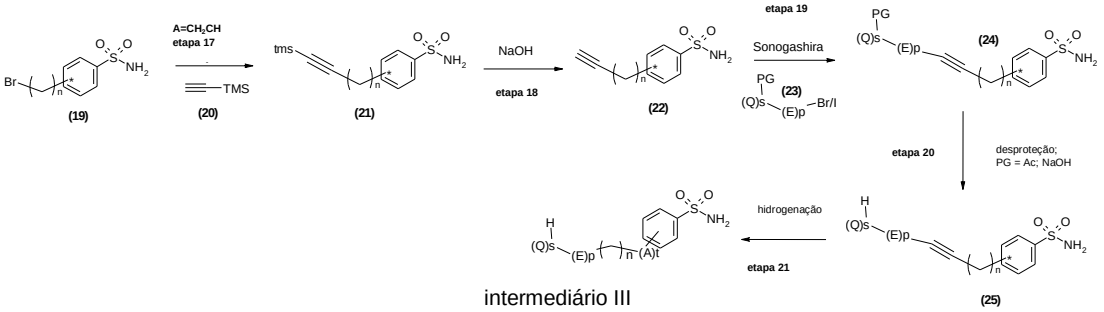
[0118] Como mostrado no esquema 3, o intermediário II foi isolado após uma reação Mitsunobu de fenol (13) e álcool (12) (etapa 13). Alternativamente, o intermediário II foi sintetizado por meio de alquilação ou de fenol (13) (etapa 14) ou fenol (15) (etapa 15) na presença de K_2CO_3. Os agentes de alquilação adequados foram (14) e (16), respectivamente. Substituição nucleofílica aromática de fluoreto (18) por fenol (17) também proveu o intermediário II (etapa 16).



Esquema 3

2.3 Síntese geral de intermediário III

[0119] O intermediário III foi obtido após uma sequência de reação linear como descrito no esquema 4. Começando com uma alquilação de alcina (20) com brometo (19), a alcina protegida com TMS (21) foi isolada. (21) foi desprotegido sob condições básicas usando NaOH. A reação Sonogashira subsequente da alcina isolada (22) com um haleto aromático correspondente (23) (etapa 19) proveu (24). Um grupo de proteção adequado para (24) foi, por exemplo, acetila (PG = Ac), que foi clivada após tratamento com NaOH (etapa 20). A etapa final de hidrogenação 21 foi catalisada por paládio ou platina sob uma atmosfera de H_2 para prover o intermediário III desejado.



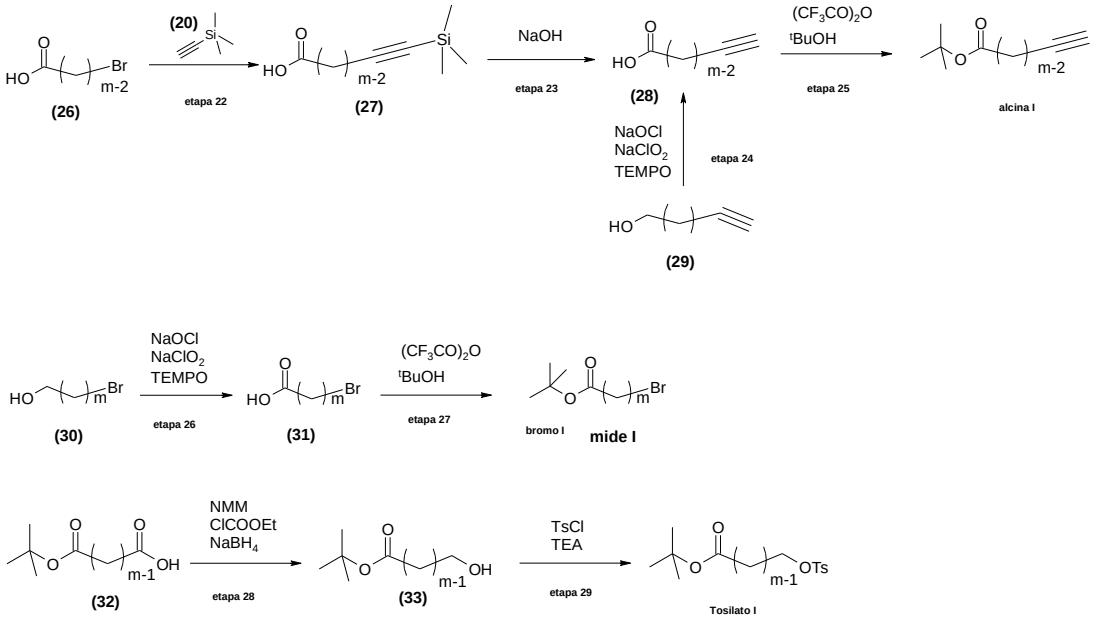
Esquema 4

2.4 Síntese geral de alcina I e brometo I

[0120] Os materiais de partida brometo I e alcina I foram sintetizados como mostrado no esquema 5. Para alcina I foram utilizadas duas vias sintéticas diferentes. Ácido carboxílico (28) foi isolado ou após a oxidação de álcool (29)- a oxidação mencionada foi obtida através de uma mistura de NaOCl e $NaClO_2$ na presença de uma quantidade catalítica de TEMPO (etapa 24)- ou através de uma sequência de alquilação/desproteção de brometo (26). Para a alquilação, reagente (20) foi usado. O produto isolado (27) foi então tratado com NaOH para clivar o grupo de proteção TMS. A proteção necessária de ácido carboxílico (28) como um éster de *terc*-butila para obter a alcina I desejada foi obtida após ativação com $(CF_3CO)_2O$ e reação com *terc*-butilOH.

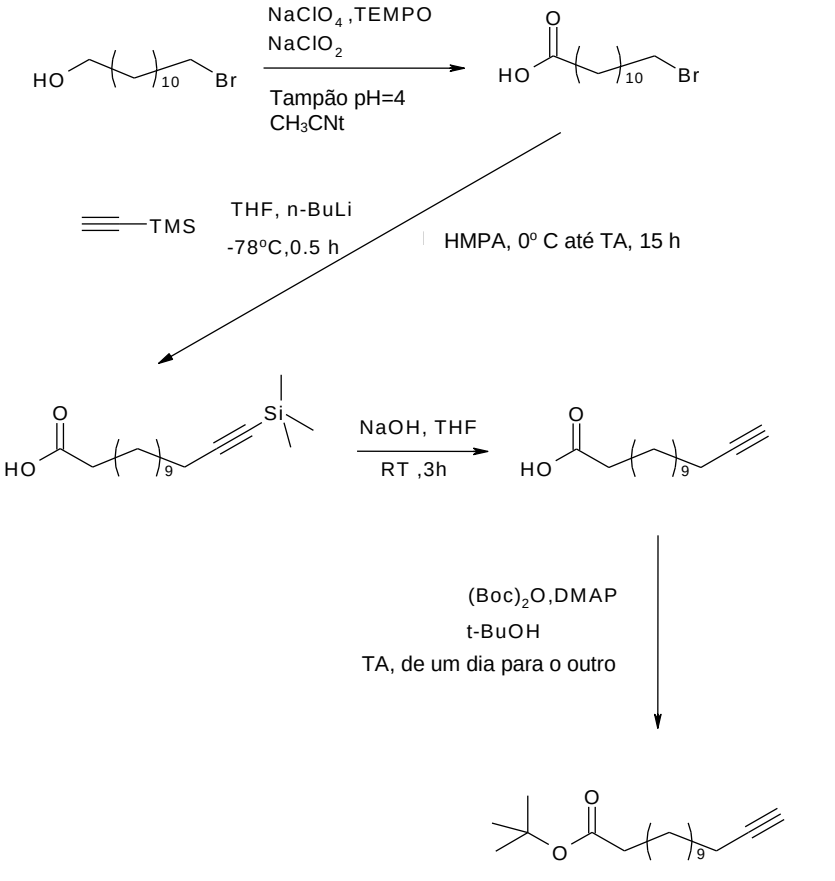
[0121] Para a síntese de brometo I, uma sequência similar à descrita para a conversão de (29) em alcina I foi usada (etapas 24 e 25). Oxidação do álcool (30) e proteção subsequente do ácido carboxílico resultante (31) produziram o brometo I desejado.

[0122] O tosilato I pode ser sintetizado através de tosilação do álcool (33) (etapa 29). (33) foi isolado após uma redução do ácido carboxílico (32), que foi transferido *in situ* para o anidrido misto e subsequentemente reduzido com $NaBH_4$ (etapa 28).

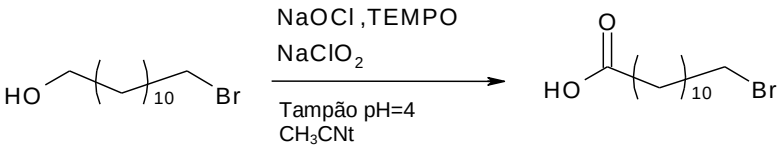


Esquema 5

2.5 Exemplos para a síntese de alcinas I e brometos I de acordo com o esquema 5



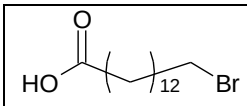
2.5.1 Síntese de ácido 12-bromododecanoicoo



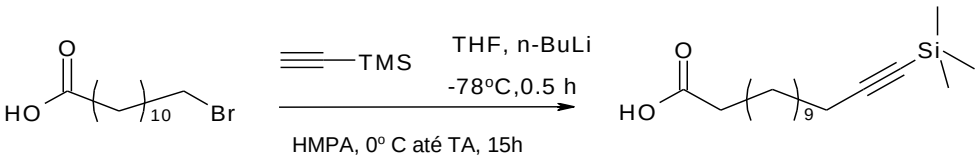
[0123] A uma solução de 12-bromo-dodecan-1-ol (20 g, 75,4 mmol) e TEMPO (5,9 g, 37,7 mmol) em CH_3CN (400 ml) e solução tampão de pH 4 (60 ml) foram adicionadas uma solução de $NaClO_2$ (37,5 g, 414,8 mmol) em H_2O (60 ml) e uma solução de NaOCl a 10% (28 g, 37,7 mmol) simultaneamente. A mistura de reação foi agitada em TA de um dia para o outro. A mistura foi diluída com EA (1200 ml), lavada com água (1000 ml) e salmoura, seca em Na_2SO_4 e concentrada sob vácuo para obter o produto desejado ácido 12-bromododecanoicoo (20 g, 71,6 mmol, rendimento, 95%) como um sólido amarelo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,96 (s, 1H), 3,52 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,18 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,85 – 1,72 (m, 2H), 1,55 – 1,43 (m, 2H), 1,37 (s, 2H), 1,21 (d, J = 32,6 Hz, 12H).

[0124] Os compostos que seguem foram sintetizados desta maneira:


ácido 14-bromotetradecanoico

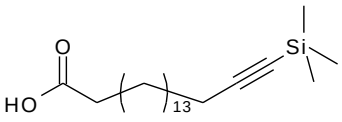
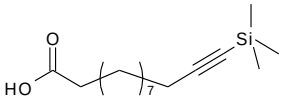
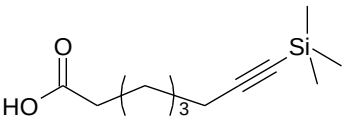
2.5.2 Síntese de ácido 14-(trimetilsilil)tetradec-13-inoico



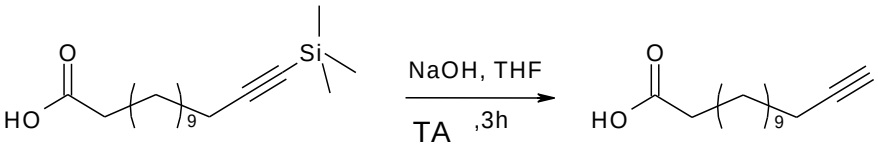
[0125] A uma mistura de etinil-trimetil-silano (63,3 g, 644,7 mmol) em THF (300 ml) foi adicionado *n*-Buli (2,5M em hexano) (258 ml, 644,7 mmol) a -78ºC sob N_2, após 10 min, HMPA (115,5 g, 644,7 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida para 0ºC por 30 min. Então ácido

12-bromododecanoicoo (30 g, 107,45 mmol) em THF (300 mL) foi adicionado. Então mistura foi agitada em TA de um dia para o outro. Água (1200 ml) foi adicionada à mistura lentamente a 0ºC, então o valor do pH foi ajustado para 3 com solução aquosa de HCl, extraída com EA (800 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4, concentrada sob vácuo para prover o produto bruto ácido 14-(trimetilsilil)tetradec-13-inoico (35g) como um óleo marrom e usado para a próxima etapa.

[0126] Os compostos que seguem foram sintetizados deste modo:

		
ácido 18-trimetilsililoctadec-17-inoico	ácido 12-trimetilsilildodec-11-inoico	ácido 8-trimetilsililoct-7-inoico

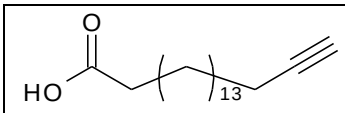
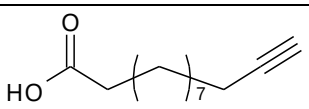
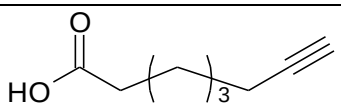
2.5.3 Síntese de ácido tetradec-13-inoico



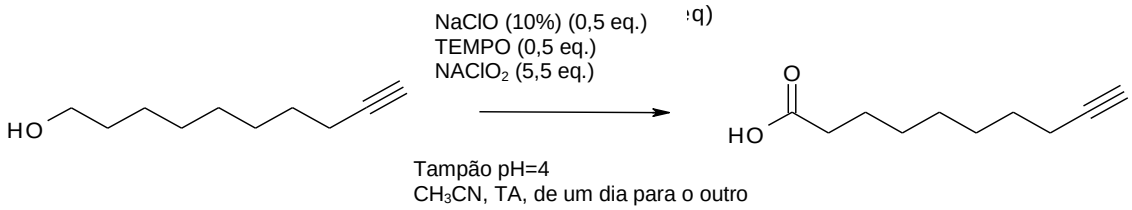
[0127] A uma mistura de ácido 14-(trimetilsilil)tetradec-13-inoico (35 g, 107,45 mmol) em H_2O (150 ml) e THF (150 ml) foi adicionado NaOH (8,6 g, 214,9 mmol). Então, a mistura foi agitada em TA por 3h. Então o valor do pH foi ajustado para 4 com solução aquosa de HCl, extraído com EA (300 ml*2). As fases orgânicas foram lavadas com salmoura, secas em Na_2SO_4 e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (PE:EA = 4: 1) para obter o produto desejado ácido tetradec-13-inoico (23 g, 102,5 mmol, rendimento de 2 etapas: 95%) como um sólido amarelo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,96 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,17 (dd, J = 16,3, 8,9 Hz, 4H), 1,51 – 1,21 (m, 18H).

[0128] Os compostos que seguem foram sintetizados deste modo:

		
ácido octadec-17-inoico	ácido dodec-11-inoico	ácido oct-7-inoico

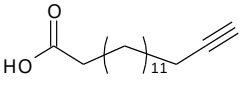
2.5.4 Síntese de ácido dec-9-inoico



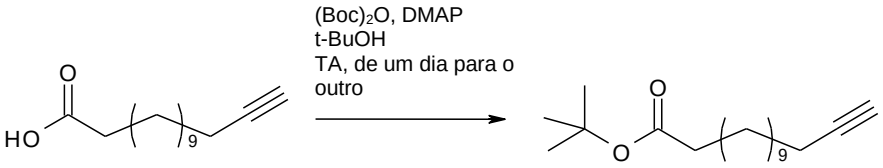
[0129] A uma solução dec-9-in-1-ol (15 g, 97,4 mmol) e TEMPO (7,6 g, 48,7 mmol) em CH_3CN (300 ml) e solução tampão de pH 4 (75 ml) foi adicionada uma solução de $NaClO_2$ (48,2 g, 536 mmol) e NaOCl (36,0 g, 48,7 mmol) simultaneamente. A mistura de reação foi agitada em TA de um dia para o outro, diluída com EA (900 mL), lavada com água (900 mL) e salmoura, seca em Na_2SO_4, concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (PE/EA = 1/1) para prover o ácido dec-9-inoico desejado (20 g, bruto) como um óleo incolor.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,36 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,18 (td, J = 6,9, 2,3 Hz, 2H), 1,93 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 1,72 – 1,59 (m, 2H), 1,54 (td, J = 14,1, 7,2 Hz, 2H), 1,48 – 1,30 (m, 6H) ppm.

[0130] Os compostos que seguem foram sintetizados deste modo:


ácido hexadec-15-inoico

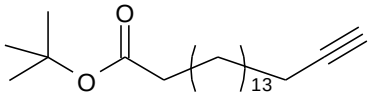
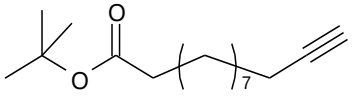
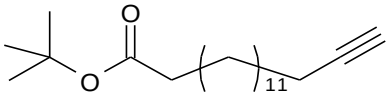
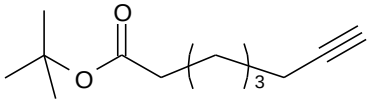
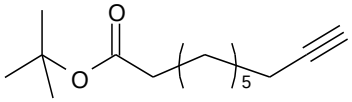
2.5.5 Síntese de tetradec-13-inoato de *terc*-butila



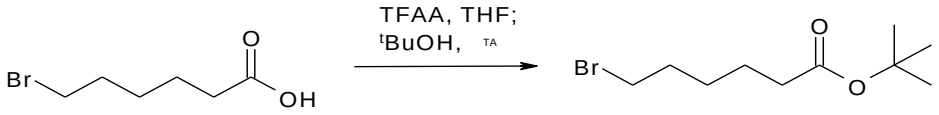
[0131] A uma mistura de ácido tetradec-13-inoico (23 g, 102,5 mmol) em t-BuOH (200 ml) foram adicionados $(Boc)_2O$ (33,6 g, 153,8 mmol) e DMAP (3,7 g, 30,7 mmol). Então, a mistura foi agitada em TA de um dia para o outro. O solvente foi removido sob vácuo. Água (400 ml) foi adicionada à mistura e extraída com EA (400 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (PE:EA=30:1) para prover o produto desejado tetradec-13-inoato de *terc*-butila (23,5g, 83,8 mmol, 82% de rendimento) como um líquido amarelo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 2,72 (s, 1H), 2,15 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 1,49 – 1,21 (m, 27H).

[0132] Os compostos que seguem foram sintetizados deste modo:

		
octadec-17-inoato de *terc*-butila	dodec-11-inoato de *terc*-butila	hexadec-15-inoato de *terc*-butila
		
oct-7-inoato de *terc*-butila	dec-9-inoato de *terc*-butila	

2.5.6 Síntese de 6-bromoexanoato de *terc*-butila

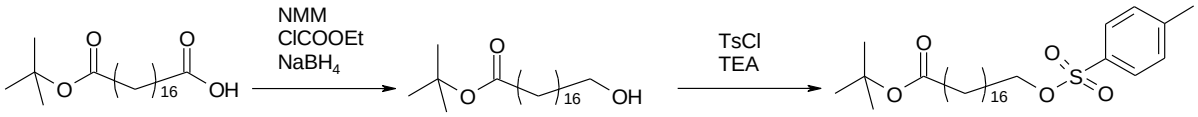


[0133] Ácido 6-bromoexanoico (6,0 g, 31 mmol), TFAA (26,0 g, 124 mmol) foi adicionado a THF (60 mL), a mistura reagiu em TA por 1 h. Então, *terc*-butilOH (30 mL) foi adicionado à mistura e agitado por 16 horas em TA. Então o pH da mistura de reação foi adaptado a pH=8

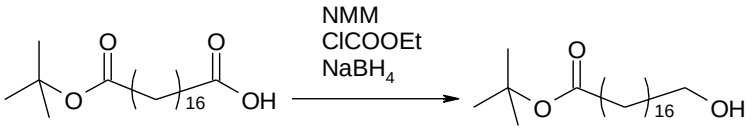
com solução de $NaHCO_3$, a mistura foi extraída com EA (150 ml*3), seca em Na_2SO_4, concentrada para prover o composto-alvo 6-bromoexanoato *terc*-butila (7,6 g, 30,4 mmol, rendimento de 98%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 3,52 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,20 (dd, *J* = 15,0, 7,8 Hz, 2H), 1,85 – 1,74 (m, 2H), 1,52 (ddd, *J* = 19,3, 10,9, 5,7 Hz, 2H), 1,44 – 1,32 (m, 9H).

2.5.6 Síntese de tosilatos I



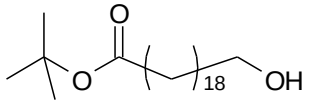
2.5.7 Síntese de 18-hidroxioctadecanoato de *terc*-butila



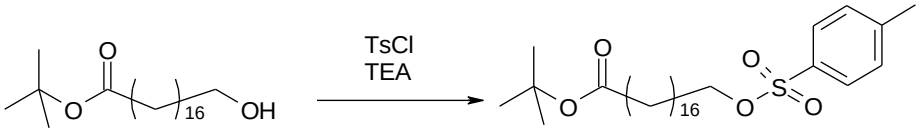
[0134] A uma solução de ácido 18-*terc*-butóxi-18-oxo-octadecanoico (5 g, 13,5 mmol) em THF (150 ml) foi adicionada N-metilmorfolina (1638 mg, 6,5 mmol). A mistura foi arrefecida para -25 °C antes de adicionar cloroformato de etila (1277 mg, 13,5 mmol) em gotas. A mistura foi agitada a -25 °C por 20 minutos e o sólido foi removido através de filtragem. A solução foi adicionada cuidadosamente a uma solução de $NaBH_4$ (770 mg, 20,25 mmol) em água (15 mL) a 0°C. A mistura foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente. THF foi removido sob vácuo e a fase aquosa foi extraída com EA (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas em $MgSO_4$ e concentradas sob vácuo para prover 18-hidroxioctadecanoato de *terc*-butila como um sólido branco (4,7 g, 99,8% de rendimento).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,63 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,19 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,57 (dd, J = 13,0, 6,5 Hz, 4H), 1,43 (d, J = 3,9 Hz, 9H), 1,38 – 1,20 (m, 27H).

[0135] Os compostos que seguem foram sintetizados deste modo:

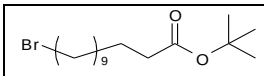
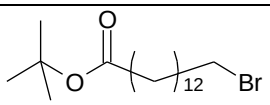
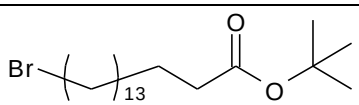

20-hidróxi-icosanoato *terc*-butila

2.5.8 Síntese de 18-(p-tolilsulfoniloxi)octadecanoato de *terc*-butila

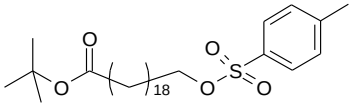


[0136] A uma solução de 18-hidroxioctadecanoato de *terc*-butila (4700 mg, 13,2 mmol) e TsCl (2508 mg, 13,2 mmol) em DCM (100 mL) foi adicionado TEA (400mg, 39,6mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Água (50 mL) foi adicionada e extraída com DCM (50 mL*2). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 mL), seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado através de coluna de gel de sílica (EA/n-hexano = 1:20) para prover 18-(p-tolilsulfoniloxi)octadecanoato de *terc*-butila (4,5g, 67% de rendimento).

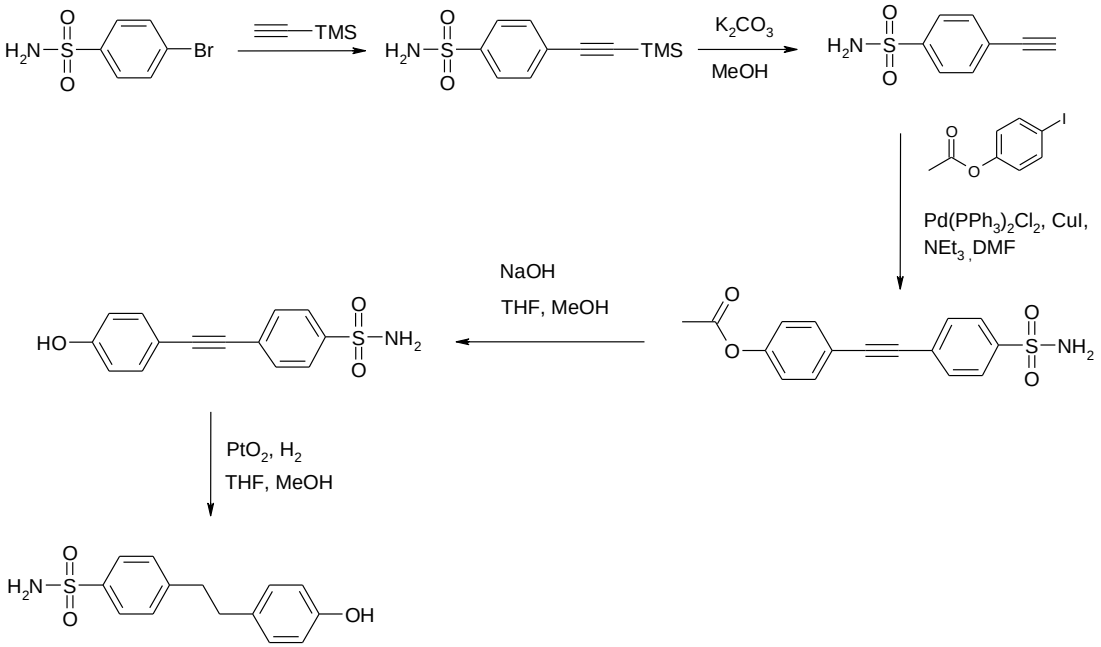
^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,20 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 4H), 1,44 (s , 9H), 1,25 (t, J = 12,1 Hz, 24H).

		
12-bromododecanoato de *terc*-butila	14-bromotetradecanoato de *terc*-butila	16-bromoexadecanoato de *terc*-butila

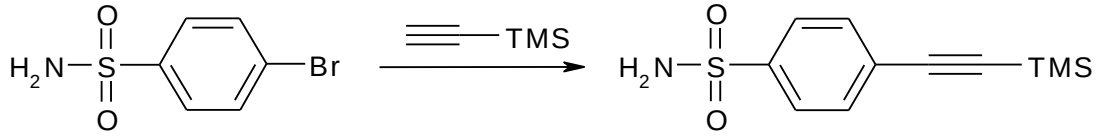
[0137] Os compostos que seguem foram sintetizados deste modo:


20-(p-tolilsulfoniloxi)icosanoato de *terc*-butila

2.6 Exemplos para a síntese de intermediários III de acordo com o esquema 4



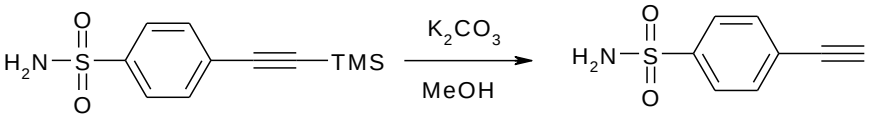
2.6.1 Síntese de 4-((trimetilsilil)etinil)benzenossulfonamida



[0138] Uma mistura de 4-bromobenzenossulfonamida (61 g, 260 mmol), trimetilsililacetileno (38,2 g, 0,09 mol), tetracis(trifenilfosfino)paládio (7,5 g, 6,5 mmol) e iodeto de cobre (2,5 g, 13 mmol) em trietilamina (500 ml) foi aquecida para 80°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 8 h. A mistura foi concentrada a vácuo e extraída com EA (300 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (eluindo com DCM 70% em PE) para obter 4-((trimetilsilil)etinil) benzenossulfonamida (50 g, 75%).

Método de LC-Massa: Fase móvel: A = TFA 10 mM/H_2O, B = MeCN; Gradiente: B = 5%-95% em 1,5 min; Taxa de fluxo: 2,0 ml/min; Coluna: Xbridge-C_{18}, 50 × 4,6mm, 3,5 um. Pureza de LC: 90 % (214 nm); Massa: encontrar pico 254,0 $(M + H)^+$ a 1,98 min.

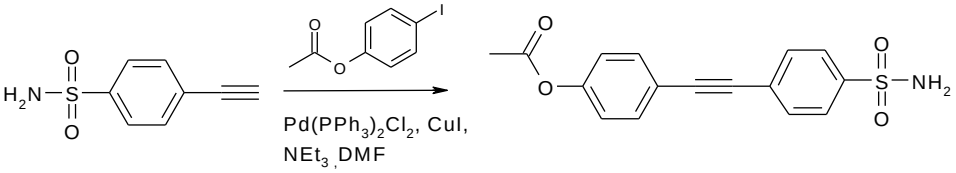
2.6.2 Síntese de 4-etinilbenzenossulfonamida



[0139] 4-((Trimetilsilil)etinil)benzenossulfonamida (40 g, 158 mmol), K_2CO_3 (2,2 g, 15,8 mmol) e metanol (400 ml) foram agitados em ta por 12 h. Depois da reação ter sido terminada (monitorada através LCMS), diluída com água (200 ml) e extraída com EA (2x200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (eluindo com DCM 100% em PE) para prover 4-etinilbenzenossulfonamida (22 g, 77%).

Método de LC-Massa: Fase móvel: A = TFA 10 mM/H_2O, B = MeCN; Gradiente: B = 5%-95% em 1,5 min; Taxa de fluxo: 2,0 ml/min; Coluna: Xbridge-C_{18}, 50 × 4,6mm, 3,5 um. Pureza de LC: 90% (214 nm); Massa: encontrar pico 182,1 $(M + H)^+$ a 1,65 min.

2.6.3 Síntese de acetato de 4-((4-sulfamoilfenil)etinil)fenila

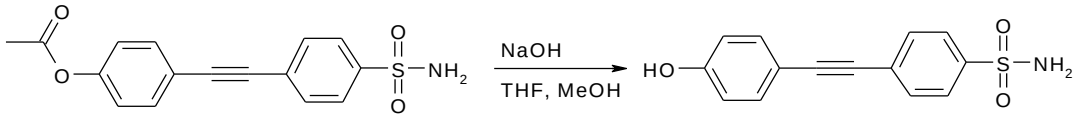


[0140] A uma mistura de 4-etinilbenzenossulfonamida (15 g, 83 mmol) em DMF (150 ml) foram adicionados $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5,8 g, 8,3 mmol), CuI (1,6 g, 8,3 mmol), Et_3N (25 g, 249 mmol) e acetato de (4-iodofenila) (27 g, 103 mmol). O frasco foi evacuado e cheio com N_2. Então a mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Água (200 ml) foi adicionada à mistura, filtragem por sucção e secagem ao ar proveem acetato de 4-((4-sulfamoilfenil)etinil)fenila como um sólido marrom (18 g, 70%).

Método de LC-Massa: Fase móvel: A = TFA 10 mM/H_2O, B = MeCN; Gradiente: B = 5%-95% em 1,5 min; Taxa de fluxo: 2,0 ml/min; Coluna: Xbridge-C_{18}, 50 × 4,6mm, 3,5 um. Pureza de LC: 90 % (214 nm);

Massa: encontrar pico 338 $(M + Na)^+$ a 1,88 min.

2.6.4 Síntese de 4-((4-hidroxifenil)etinil)benzenossulfonamida

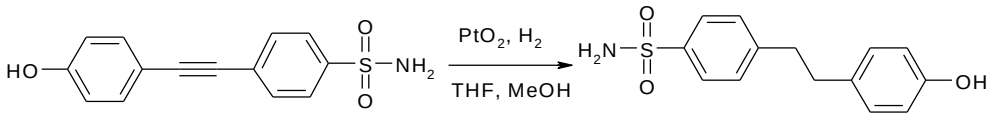


[0141] A uma solução de acetato de 4-((4-sulfamoilfenil)etinil)fenila (18 g, 57 mmol) em THF (60 ml), MeOH (60 ml) e H_2O (30 ml) foi adicionado NaOH (4,5 g, 114 mmol) a 0^o C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. Depois da reação ter sido terminada (monitorada através de LCMS), a solução foi diluída com EA (50 mL) e lavada com água (20 mL) e NaCl aquoso saturado, seca em $MgSO_4$. O filtrado foi concentrado a vácuo para prover produto bruto. O produto bruto foi transformado em pasta fluida com DCM. Filtragem por sucção e secagem ao ar proveem 4-((4-hidroxifenil)etinil) benzenossulfonamida como um sólido marrom (10,9 g, 70%).

Método de LC-Massa: Fase móvel: A = TFA 10 mM/H_2O, B = MeCN; Gradiente: B = 5%-95% em 1,5 min; Taxa de fluxo: 2,0 ml/min; Coluna: Xbridge-C_{18}, 50 × 4,6mm, 3,5 um. Pureza de LC: 95% (214 nm);

Massa: encontrar pico 296,1 $(M + Na)^+$ em 1,75 min.

2.6.5 Síntese de 4-(4-hidroxifenetil)benzenossulfonamida



[0142] A uma solução de 4-((4-hidroxifenil)etinil)benzenossulfonamida (10,9 g, 40 mmol) em 40 ml de THF e 40 ml de MeOH foi adicionado PtO_2 (1g). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob H_2 durante 24 horas. Depois da reação ter sido terminada (monitorada através de LCMS), a mistura foi então filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo para prover 4-(4-hidroxifenetil)-benzenossulfonamida (9,5 g, 86%).

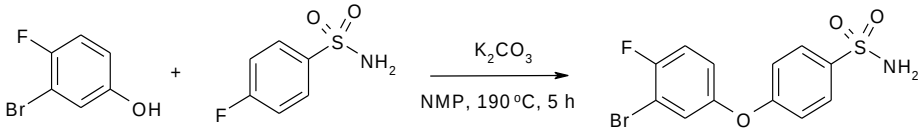
Método de LC-Massa: Fase móvel: A = TFA 10 mM/H_2O, B = MeCN; Gradiente: B = 5%-95% em 1,5 min; Taxa de fluxo: 2,0 ml/min; Coluna:

Xbridge-C_{18}, 50 × 4,6mm, 3,5 um. Pureza de LC: 100% (214 nm); Massa: encontrar pico 278,1 $(M + H)^+$ a 1,67 min.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,14 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,72 – 6,60 (m, 2H), 2,96 – 2,84 (dd, *J* = 9,2, 6,2 Hz, 2H), 2,77 (dd, *J* = 9,2, 6,3 Hz, 2H).

2.7 Exemplos para a Síntese de intermediários II de acordo com o esquema 3

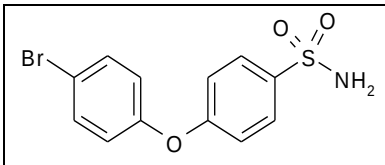
2.7.1 Síntese de 4-(3-bromo-4-fluorfenóxi)benzenossulfonamida



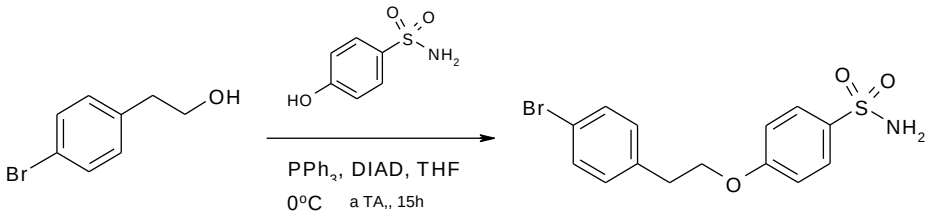
[0143] Uma mistura de 3-bromo-4-flúor-fenol (12,8 g, 66,8 mmol), 4-fluorobenzeno sulfonamida (9,00 g, 51,4 mmol) e K_2CO_3 (14,2 g, 103 mmol) em NMP (50 ml) foi agitada a 190ºC durante 5 h. A mistura de reação foi diluída com EA (500 ml), lavada com água (50 ml), salmoura (50 ml*3), seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia flash em sílica gel (eluindo com PE/EA = 3/1) para prover 4-(3-bromo-4-fluorfenóxi)benzenossulfonamida como um sólido branco (10,8 g, 31,3 mmol, Rendimento de 61%).

Método de LC-Massa: Fase móvel: A = TFA 2,5 mM/H_2O, B = TFA 2,5mM/MeCN; Gradiente: B = 10%-95% em 1,0 min; Taxa de fluxo: 1,5 ml/min; Coluna: Xbridge-C_{18}, 30 × 4,6mm, 2,5 um. LC (produto desejado) pureza: 88% (214 nm); Massa: encontrar pico 368,0 $(M + Na)^+$ a 1,74 min.

[0144] Os compostos que seguem foram sintetizados deste modo:

	
4-(4-bromofenóxi)benzenossulfonamida	

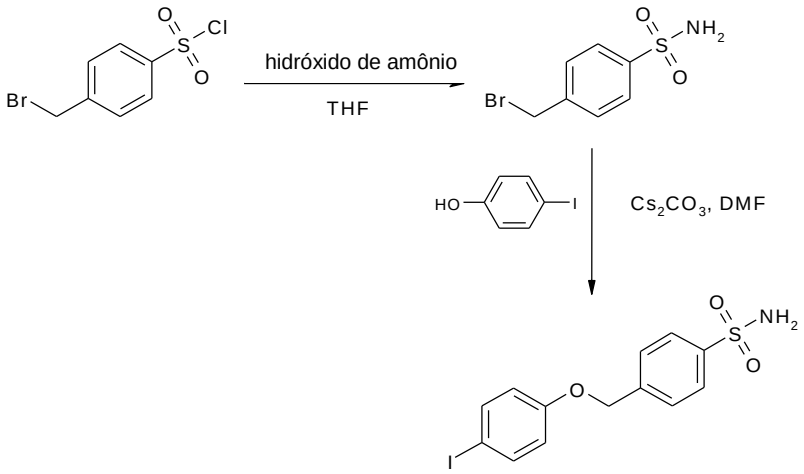
2.7.2 Síntese de 4-(4-bromofenetóxi)benzenossulfonamida



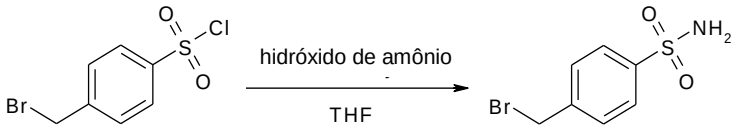
[0145] A uma solução de 2-(4-bromofenil)etanol (10 g, 49,8 mmol), 4-hidroxibenzeno sulfonamida (8,6 g, 49,8 mmol) e PPh_3 (14,3 g, 54,795 mmol) em THF seco (200 ml) foi adicionado DIAD (11,1 g, 54,7 mmol) a 0º C em gotas. A reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente com agitação por 20 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em EA (200 ml) e então lavado com água (50 ml) e salmoura (50 ml). A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4. Após filtragem, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (sílica gel, eluindo com EA em PE de 0 a 40%) para obter 4-(4-bromofenetóxi)benzenossulfonamida (6,8 g como um sólido branco) com 39% de rendimento.

Método de LC-Massa: Fase móvel: H_2O (TFA 0,01% (A)/MeCN (TFA 0,01%), (B); Gradiente: B 5 % por 0,2 min, aumentou para B 95% dentro de 1,3 min; Taxa de fluxo: 1,8 ml/min; Coluna: SunFire, 50 × 4,6mm, 3,5 um. Pureza de LC: 95% (214 nm); Massa: encontrar pico 356 $(M + H)^+$ a 2,08 min

2.7.3 Esquema de síntese de 4-((4-iodofenóxi)metil)benzenossulfonamida



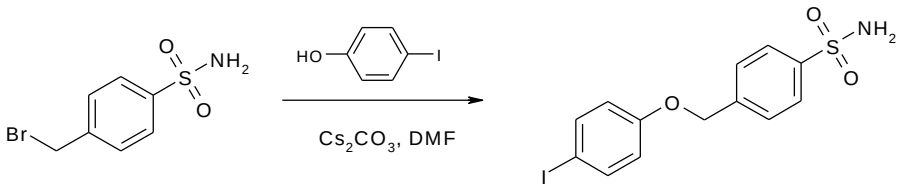
2.7.4 Síntese de 4-(bromometil)benzenossulfonamida



[0146] Uma solução de cloreto de 4-(bromometil)benzenossulfonila (7 g, 26 mmol) em THF (80 ml) foi resfriada para 0°C, amônia aquosa a 28% (6,5 ml) foi adicionada a ela e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A solução de reação foi concentrada e acetato de etila (200 ml) foi adicionado. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada. A 4-(bromometil)benzenossulfonamida bruta foi usada diretamente sem purificação adicional. (5,5 g, 86%)

Método de LC-Massa: Fase móvel: A = TFA 10 mM /H_2O, B = MeCN; Gradiente: B = 5%-95% em 1,5 min; Taxa de fluxo: 2,0 ml/min; Coluna: Xbridge-C_{18}, 50 x 4,6 mm, 3,5 um. Pureza de LC: 90% (214 nm); Massa: encontrar pico 250,1 $(M + H)^+$ a 1,64 min.

2.7.5 Síntese de 4-((4-iodofenóxi)metil)benzenossulfonamida

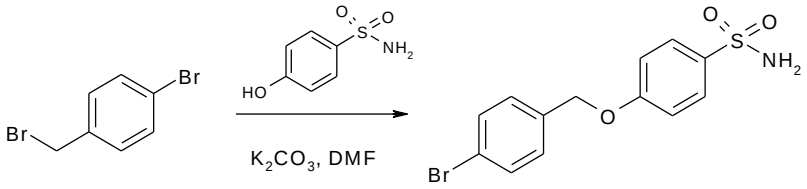


[0147] A uma mistura de 4-(bromometil)benzenossulfonamida (5,5 g, 22 mmoles) em DMF (50 ml) foi adicionado Cs_2CO_3 (10,7 g, 33 mmol) e 4-iodofenol (6 g, 27,5 mmol). Então, a mistura foi agitada em TA por

12 h. Água (200 ml) foi adicionada à mistura, o sólido resultante filtrado e então transformado em pasta fluida com Et_2O (50 ml); filtragem por sucção e a secagem ao ar proveem o produto desejado como um sólido branco (5,5 g, 65%).

Método de LC-Massa: Método: Fase móvel: A = TFA 10 mM /H_2O, B = MeCN; Gradiente: B = 5%-95% em 1,5 min; Taxa de fluxo: 1,8 ml/min; Coluna: Xbridge-C_{18}, 50 x 4,6mm, 3,5 um. Pureza de LC: 80% (214 nm); Massa: encontrar pico 389,7 $(M+H)^+$ a 1,98 min.

2.7.6 Síntese de 4-(4-bromobenzilóxi)benzenossulfonamida

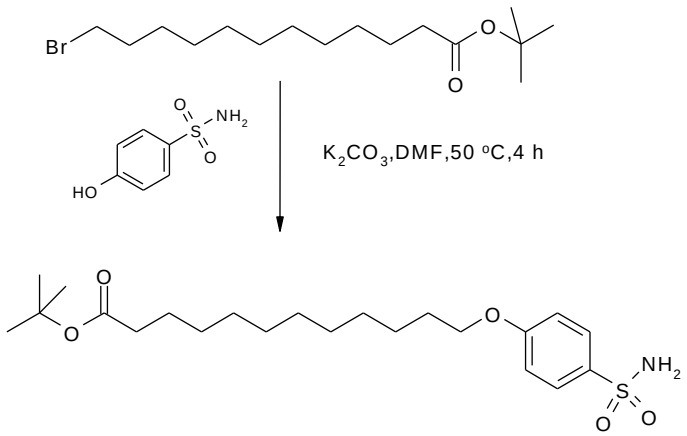


[0148] A uma mistura de 1-bromo-4-(bromometil)benzeno (6,5 g, 26 mmol) em DMF (50 ml) foram adicionados K_2CO_3 (5,5 g, 40 mmol) e 4-hidroxibenzenossulfonamida (4,5 g, 26 mmol). Então a mistura foi agitada a 50ºC por 2h. Água (200 ml) foi adicionada à mistura e o sólido foi filtrado. Então o sólido foi transformado em pasta fluida com PE:EA = 1:2 (50 ml), filtragem por sucção e a secagem ao ar proveem o produto desejado como um sólido branco. (5,3 g, 60%).

Método de LC-Massa: Método: Fase móvel: A = TFA 10 mM/H_2O, B = MeCN; Gradiente: B = 5%-95% em 1,5 min; Taxa de fluxo: 1,8 ml/min; Coluna: Xbridge-C_{18}, 50 × 4,6mm, 3,5 um. Pureza de LC: 80% (214 nm); Massa: encontrar pico 364 $(M+Na)^+$ em 1,81min.

2.8 Exemplos para a Síntese de intermediários I de acordo com o esquema 2

2.8.1 Síntese de 12-(4-sulfamoilfenóxi)dodecanoato de *terc*-butila

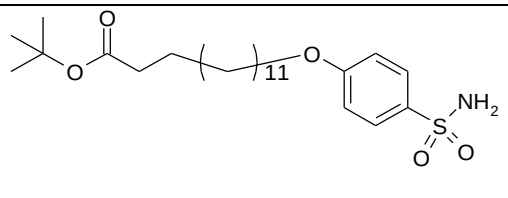
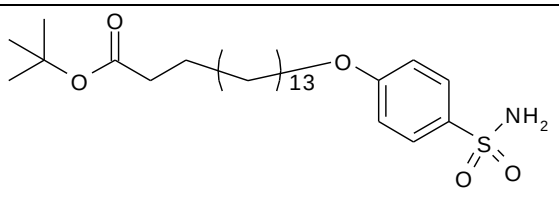


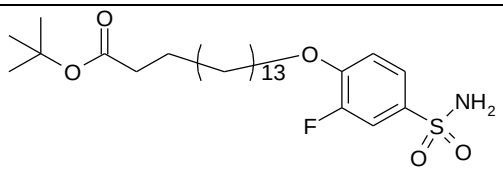
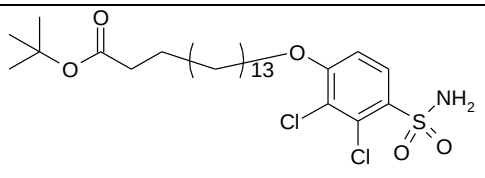
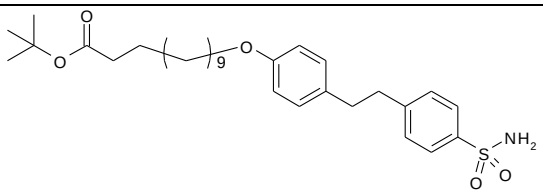
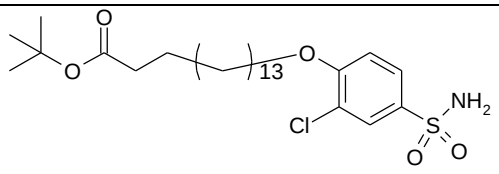
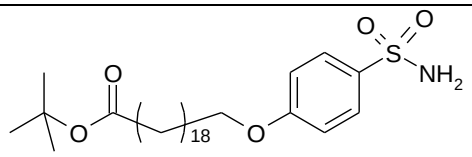
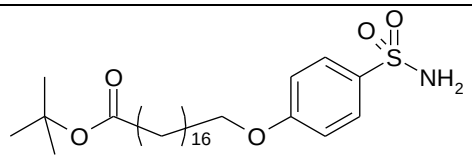
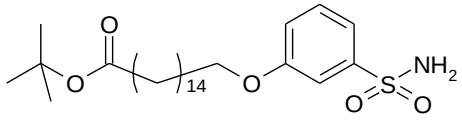
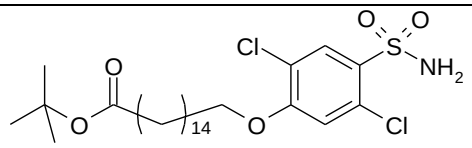
[0149] Uma mistura de 12-bromododecanoato de *terc*-butila (6 g, 18 mmol), 4-hidroxibenzeno sulfonamida (3 g, 18 mmol) e K_2CO_3 (5 g, 36 mmol) em DMF (50 ml) foi aquecida para 50°C e agitada por 4 h. Então água (300 ml) foi adicionada. O precipitado resultante foi coletado e seco para dar o 12-(4-sulfamoilfenóxi)dodecanoato de *terc*-butila bruto, que foi transformado em pasta fluida com EA/PE (1/5, 100 ml)para prover 7 g (93%) de 12-(4-sulfamoilfenóxi)dodecanoato:

Método de LC-Massa: Fase móvel: A: água (TFA 0,01%) B: MeCN (TFA 0,01%). Gradiente: B 5% por 0,2 min aumentou para B 95% dentro de 1,3 min, B 95% por 1,5 min, de volta para B 5% dentro de 0,01 min; Taxa de Fluxo: 1,8ml/min; Coluna: Sunfire, 50*4,6 mm,3,5 um. Temperatura da Coluna: 50°C. Pureza de CL-EM: 100% (214 nm); Massa: encontrar pico 450,2 $(M+Na)^+$ a 2,23 min.

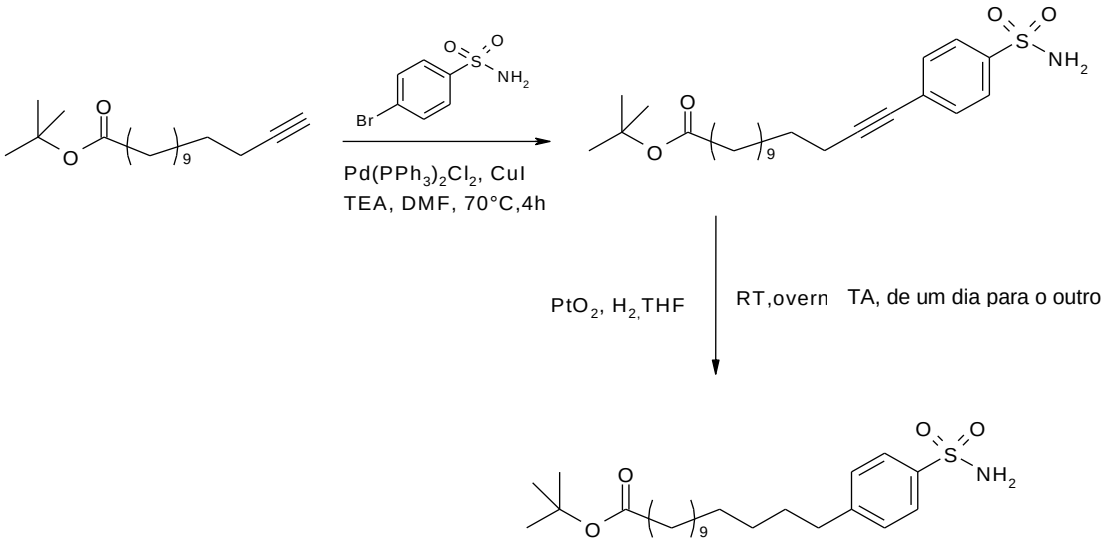
^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 7,83 (t, J = 14,8 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,03 (dt, J = 13,0, 6,6 Hz, 2H), 2,20 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,73-1,80 (m, 2H), 1,50-1,57 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 11H), 1,37 1,19 (m, 12H).

[0150] Os compostos que seguem foram sintetizados deste modo:

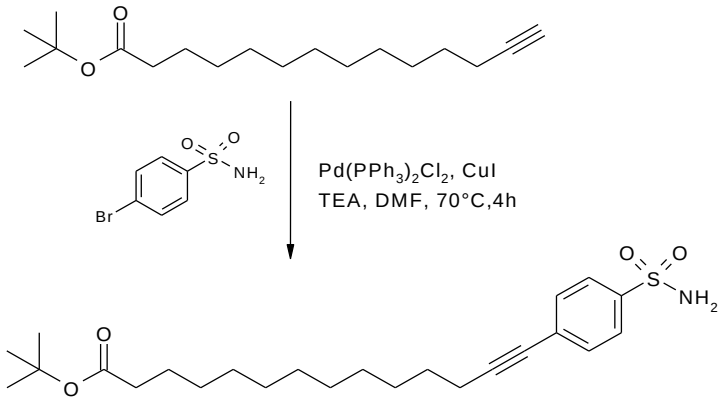
	

14-(4-sulfamoilfenóxi)tetradecanoato de *terc*-butila	16-(4-sulfamoilfenóxi)hexadecanoato de *terc*-butila
	
16-(2-flúor-4-sulfamoil-fenóxi)hexadecanoato de *terc*-butila	16-(2,3-dicloro-4-sulfamoil-fenóxi)hexadecanoato de *terc*-butila
	
12-[4-[2-(4-sulfamoilfenil)etil]fenóxi]dodecanoato de *terc*-butila	16-(2-cloro-4-sulfamoil-fenóxi)hexadecanoato de *terc*-butila
	
20-(4-sulfamoilfenóxi)icosanoato de *terc*-butila	18-(4-sulfamoil-fenóxi)octadecanoato de *terc*-butila
	
16-(3-sulfamoilfenóxi)hexadecanoato de *terc*-butila	16-(2,5-dicloro-4-sulfamoil-fenóxi)hexadecanoato de *terc*-butila

[0151] Esquema sintético: Síntese de 14-(4-sulfamoilfenil)tetradecanoato



2.8.2 Síntese de 14-(4-sulfamoilfenil)tetradec-13-inoato de *terc*-butila

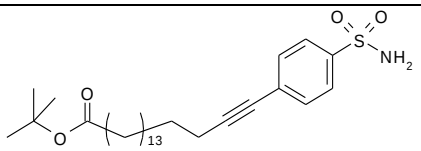
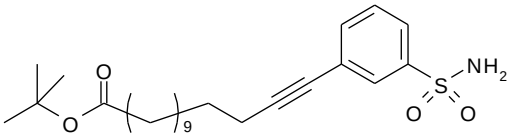
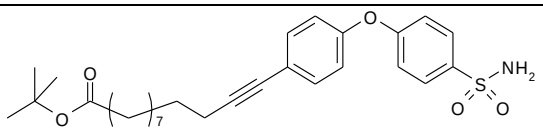
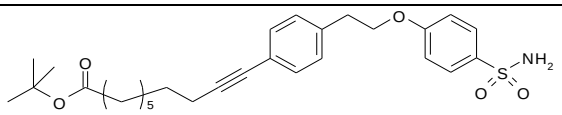
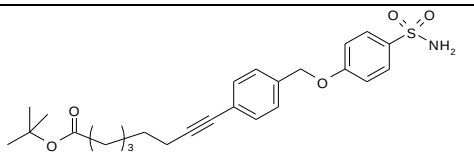
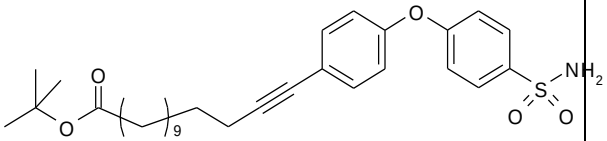
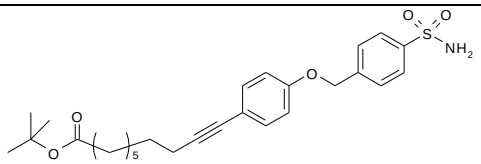
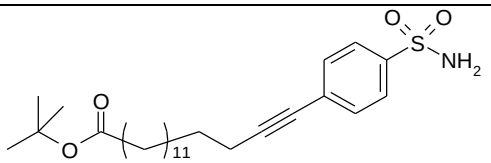
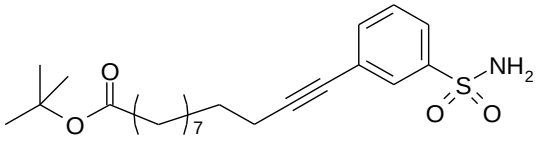
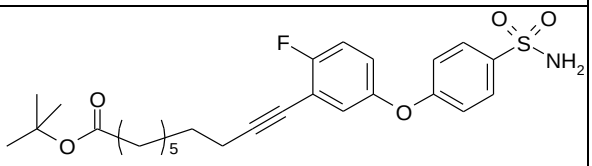


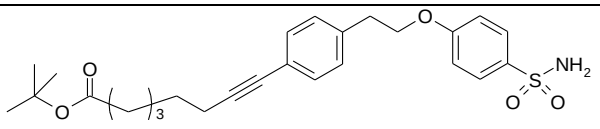
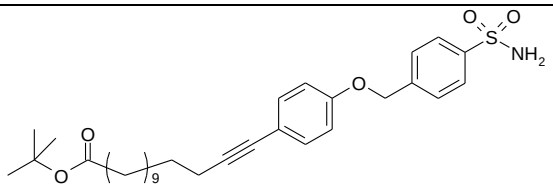
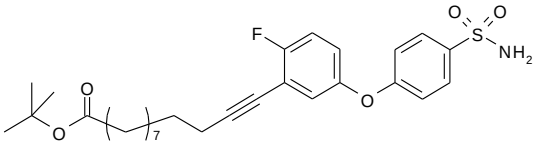
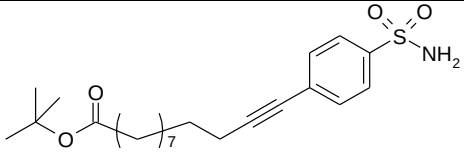
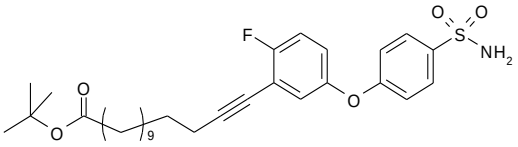
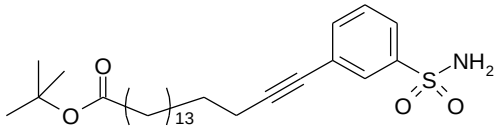
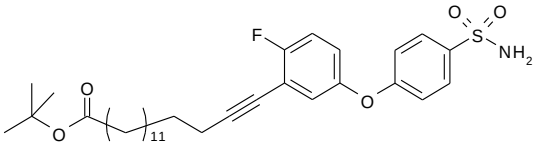
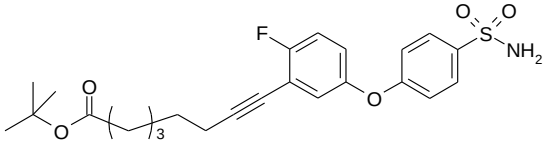
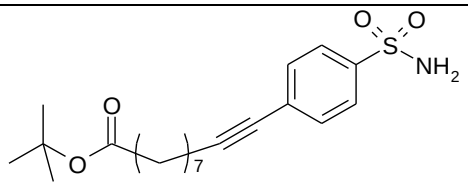
[0152] A uma mistura de 4-bromobenzenossulfonamida (1,6 g, 6,8 mmol) em DMF (20 mL) foram adicionados $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,47 g, 0,68 mmol), CuI (0,13 g, 0,68 mmol), Et_3N (2 g, 20,33 mmol) e tetradec-13-inoato de *terc*-butila (2,2 g, 7,8 mmol). O frasco foi evacuado e cheio com N_2. Então a mistura foi agitada a 70°C por 4h. Água (80 ml) foi adicionada à mistura, extraída através de EA (80 ml*2). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (PE:EA = 4:1) para prover 14-(4-sulfamoilfenil)tetradec-13-inoato de *terc*-butila (2,2 g, 5,05 mmol, rendimento: 76%) como um sólido amarelo.

Método de LC-Massa: Método: Fase móvel: A = TFA 10 mM/H_2O, B =

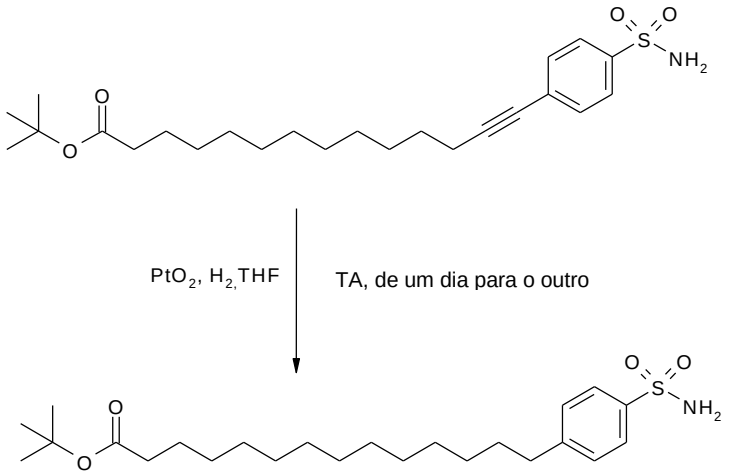
MeCN; Gradiente: B = 5%-95% em 1,5 min; Taxa de fluxo: 1,8 ml/min; Coluna: Xbridge-C_{18}, 50 x 4,6 mm, 3,5 um. Pureza de LC: 98% (214 nm); Massa: encontrar pico 458 $(M+H)^+$ a 2,37min.

[0153] Os compostos que seguem foram sintetizados deste modo:

	
18-(4-sulfamoilfenil)octadec-17-inoato de *terc*-butila	14-(3-sulfamoilfenil)tetradec-13-ino-ato de *terc*-butila
	
12-[4-(4-sulfamoilfenóxi)fenil]dodec-11-inoato de *terc*-butila	10-[4-[2-(4-sulfamoil-fenóxi)etil]fe-nil]dec-9-inoato de *terc*-butila
	
8-[4-[(4-sulfamoil fenóxi)metil]fenil]oct-7-inoato de *terc*-butila	14-[4-(4-sulfamoilfenóxi)fenil]tetra-dec-13-inoato de *terc*-butila
	
10-[4-[(4-sulfamoilfenil)metóxi]fe-nil]dec-9-inoato de *terc*-butila	16-(4-sulfamoilfenil)hexadec-15-ino-ato de *terc*-butila
	
12-(3-sulfamoilfenil)dodec-11-inoato de *terc*-butila	10-[2-flúor-5-(4-sulfamoilfenóxi)fe-nil]dec-9-inoato de *terc*-butila

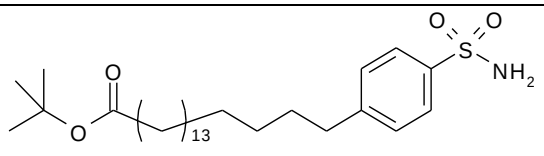
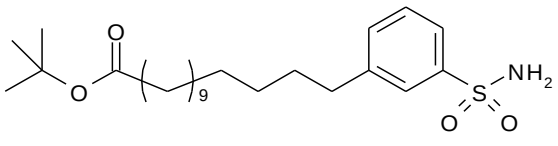
	
8-[4-[2-(4-sulfamoilfenóxi)etil]fenil]oct-7-inoato de *terc*-butila	14-[4-[(4-sulfamoilfenil)metóxi]fenil]tetradec-13-inoato de *terc*-butila
	
12-[2-flúor-5-(4-sulfamoilfenóxi)fenil]dodec-11-inoato de *terc*-butila	12-(4-sulfamoilfenil)dodec-11-inoato de *terc*-butila
	
14-[2-flúor-5-(4-sulfamoilfenóxi)fenil]tetradec-13-inoato de *terc*-butila	18-(3-sulfamoilfenil)octadec-17-inoato de *terc*-butila
	
16-[2-flúor-5-(4-sulfamoilfenóxi)fenil]hexadec-15-inoato de *terc*-butila	8-[2-flúor-5-(4-sulfamoilfenóxi)fenil]oct-7-inoato de *terc*-butila
	
10-(4-sulfamoilfenil)dec-9-inoato de *terc*-butila	

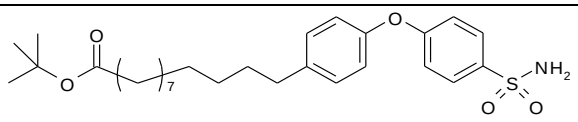
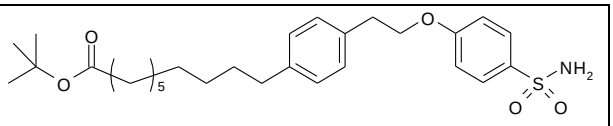
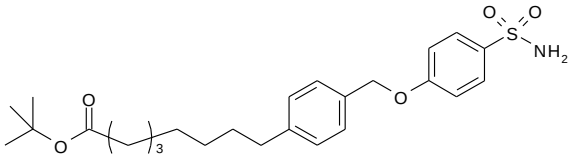
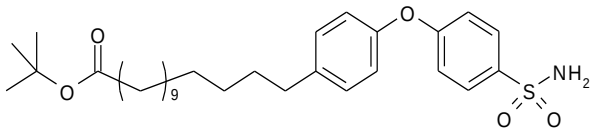
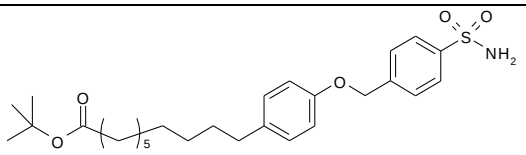
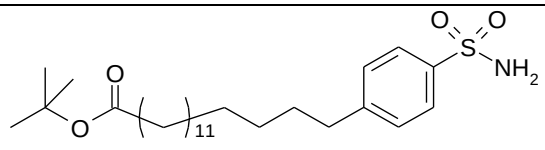
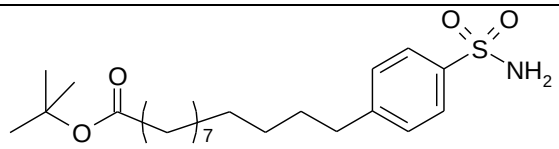
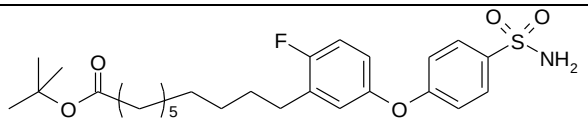
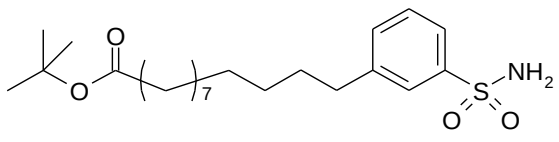
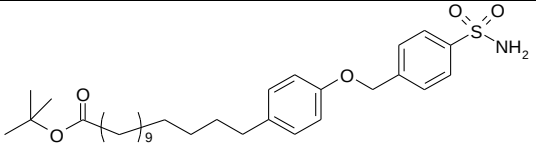
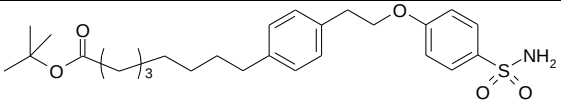
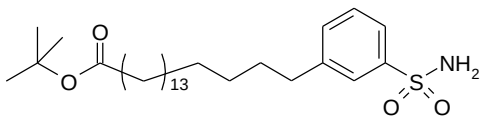
2.8.3 Síntese de 14-(4-sulfamoilfenil)tetradecanoato de *terc*-butila

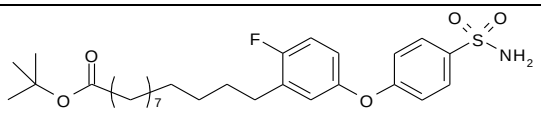
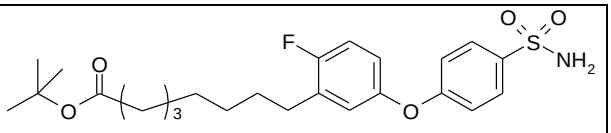
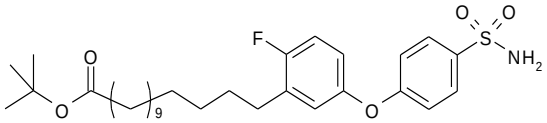
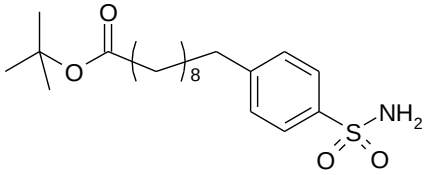
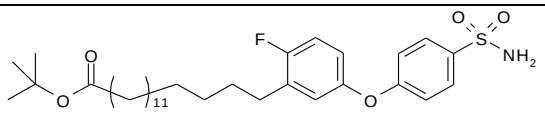


[0154] A uma mistura de 14-(4-sulfamoilfenil)tetradec-13-inoato de *terc*-butila (2,2 g, 5,05 mmol) em THF (30 ml) foi adicionado PtO_2 (0,23 g, 1,01 mmol). O frasco foi evacuado e cheio com H_2. Então a mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Filtrada, concentrada sob vácuo para prover 14-(4-sulfamoilfenil) tetradecanoato (2 g, 4,55 mmol, rendimento: 90%) como um sólido cinza.
Método de LC-Massa: Fase móvel: A = TFA 10 mM/H_2O, B = MeCN; Gradiente: B = 5%-95% em 1,5 min; Taxa de fluxo: 1,8 ml/min; Coluna: Xbridge-C_{18}, 50 × 4,6mm, 3,5 um. Pureza de LC: 93% (214 nm); Massa: encontrar pico 462 $(M+H)^+$ a 2,44 min.
^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (s, 2H), 2,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,16 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,57 (s, 2H), 1,51 – 1,43 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,25 (d, J = 14,5 Hz, 18H).

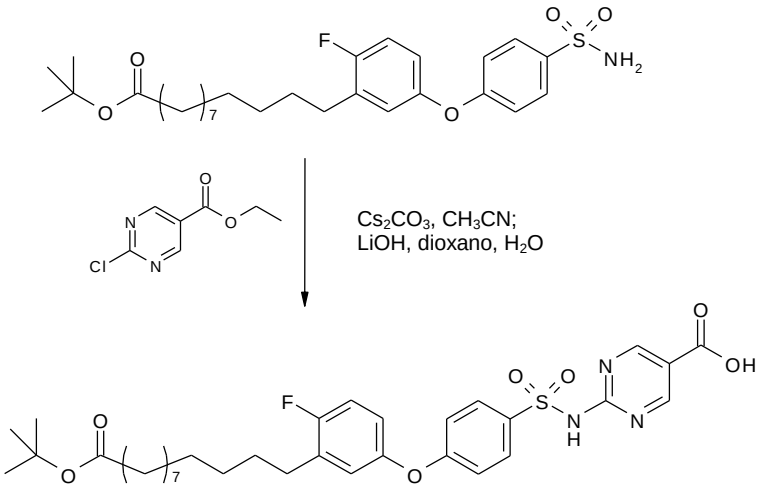
[0155] Os compostos que seguem foram sintetizados deste modo:

	
18-(4-sulfamoilfenil)octadecanoato de *terc*-butila	14-(3-sulfamoilfenil)tetradecanoato de *terc*-butila

	
12-[4-(4-sulfamoilfenóxi)fenil]dodecanoato de *terc*-butila	10-[4-[2-(4-sulfamoilfenóxi)etil]fenil]decanoato de *terc*-butila
	
8-[4-[(4-sulfamoilfenóxi)metil]fenil]octanoato de *terc*-butila	14-[4-(4-sulfamoilfenóxi)fenil]tetradecanoato de *terc*-butila
	
10-[4-[(4-sulfamoilfenil)metóxi]fenil]decanoato de *terc*-butila	16-(4-sulfamoilfenil)hexadecanoato de *terc*-butila
	
12-(4-sulfamoilfenil)dodecanoato de *terc*-butila	10-[2-flúor-5-(4-sulfamoilfenóxi)fenil]decanoato de *terc*-butila
	
12-(3-sulfamoilfenil)dodecanoato de *terc*-butila	14-[4-[(4-sulfamoilfenil) metóxi]fenil]tetradecanoato de *terc*-butila
	
8-[4-[2-(4-sulfamoilfenóxi)etil]fenil]octanoato de *terc*-butila	18-(3-sulfamoilfenil)octadecanoato de *terc*-butila

	
12-[2-flúor-5-(4-sulfamoilfenóxi)fenil]dodecanoato de *terc*-butila	8-[2-flúor-5-(4-sulfamoilfenóxi)fenil]octanoato de *terc*-butila
	
14-[2-flúor-5-(4-sulfamoilfenóxi)fenil]tetradecanoato de *terc*-butila	10-(4-sulfamoilfenil)decanoato de *terc*-butila
	
16-[2-flúor-5-(4-sulfamoilfenóxi)fenil]hexadecanoato de *terc*-butila	

2.8.4 Síntese de ácido 2-[[4-[3-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonil amino]pirimidino-5-carboxílico



[0156] Uma mistura de 12-[2-flúor-5-(4-sulfamoilfenóxi)fenil]dodecanoato de *terc*-butila (300 mg, 575 µmol), 2-cloropirimidino-5-carboxilato de etila (112 mg, 603 µmol) e Cs_2CO_3 (656 mg, 2,01 mmol) em MeCN (6 mL) foi aquecida a 60°C e agitada por 3 h (controle de TLC). A mistura de reação foi usada na próxima etapa de saponificação sem

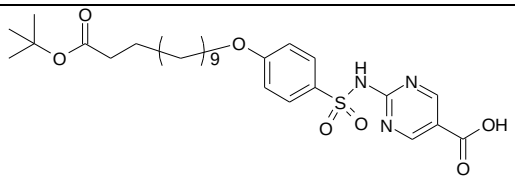
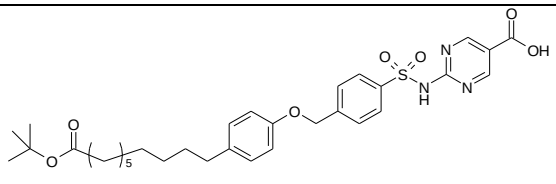
purificação adicional.

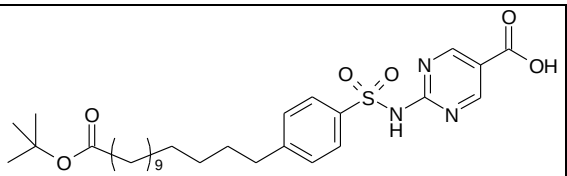
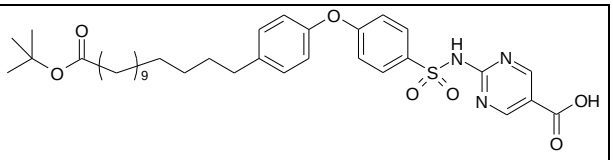
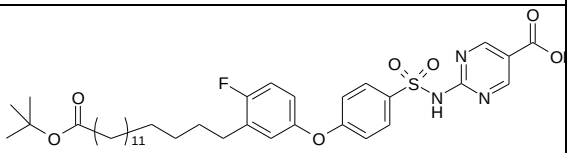
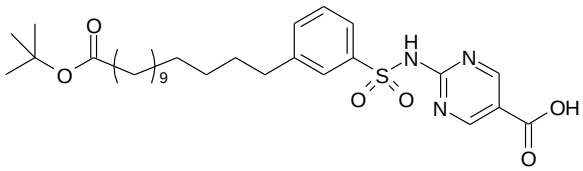
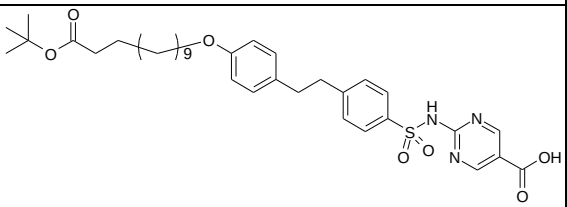
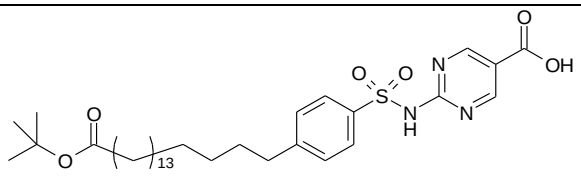
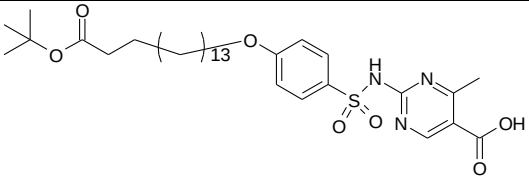
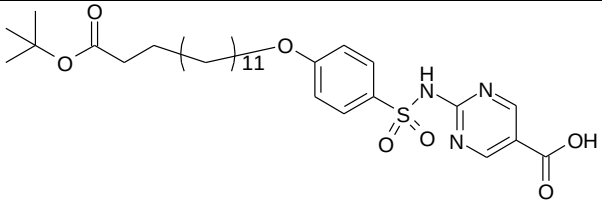
[0157] A suspensão foi diluída com dioxano (6 ml) e uma solução de LiOH (37 mg, 1,56 mmol) em água (6 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 h e mais LiOH (37 mg, 1,56 mmol) foi adicionado. No geral, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 36 h. A suspensão foi despejada em uma solução aquosa de ácido cítrico (10 porcento, 50 mL). A suspensão foi filtrada e a torta de filtro lavada com água e seca a vácuo. O composto do título ácido 2-[[4-[3-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carboxílico foi obtido como um sólido branco (350 mg, quan.).

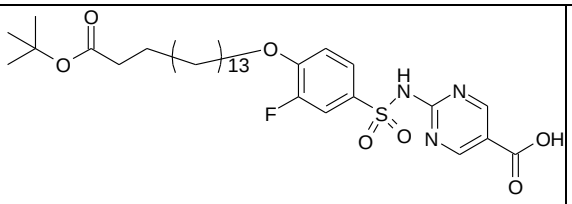
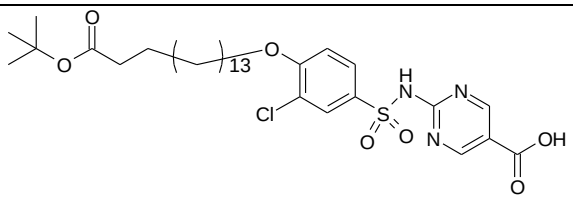
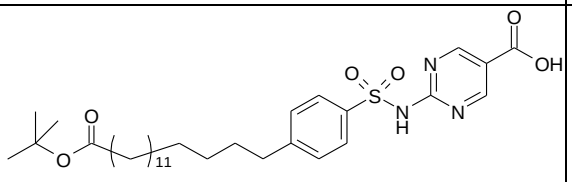
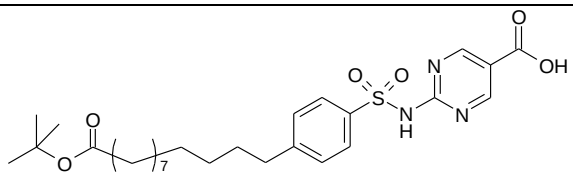
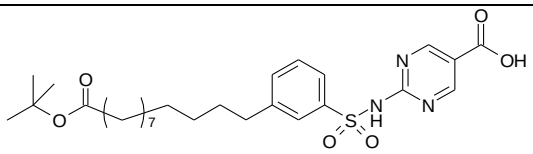
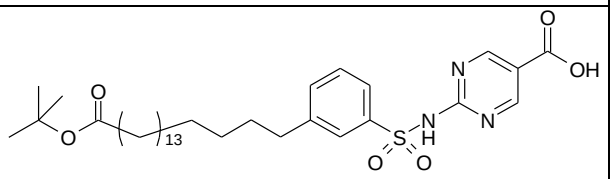
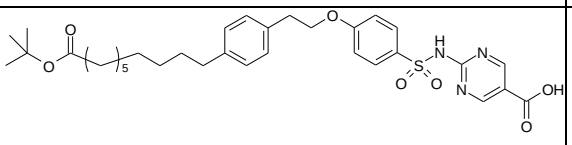
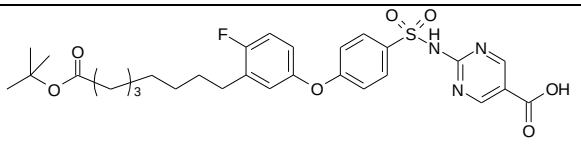
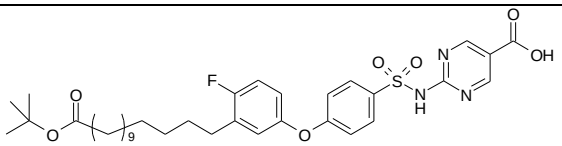
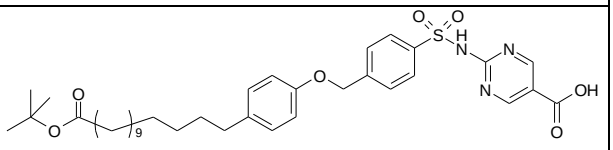
^{1}H RMN (400,23 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,2 (s amplo, 2 H), 8,89 (s, 2 H), 7,99 (d, J=8,93 Hz, 2 H), 7,21 (t, J=9,17 Hz, 1 H), 7,05 (m, 4 H), 2,58 (t amplo, J= 7,46 Hz, 2 H), 2,15 (t, J= 7,27 Hz, 2 H), 1,53 (m, 2 H), 1,47 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H), 1,26-1,22 (m, 14 H).

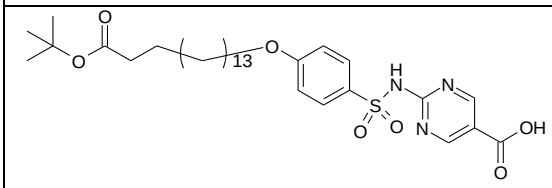
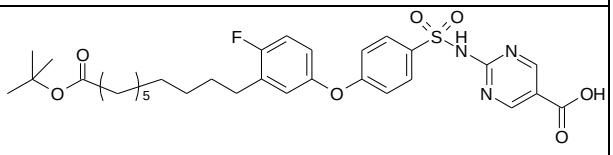
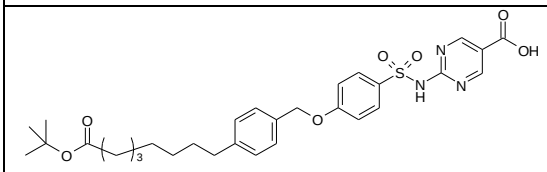
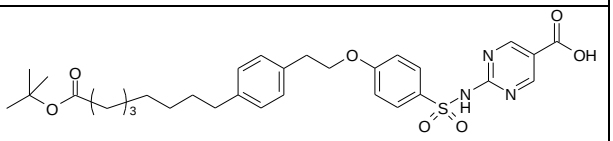
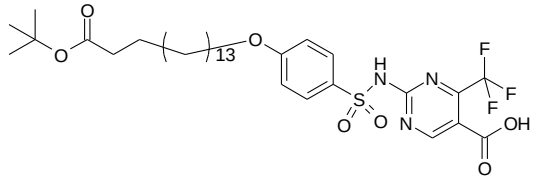
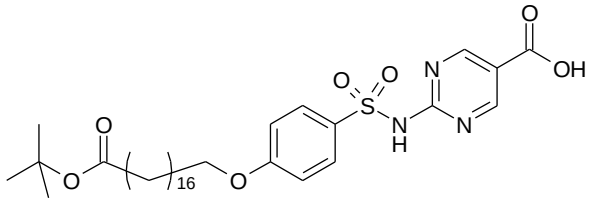
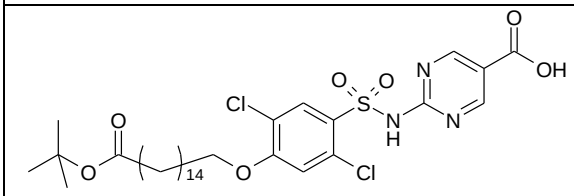
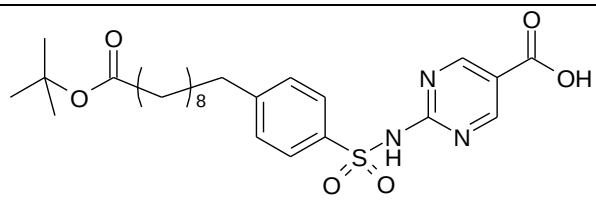
[0158] No caso do produto desejado não ter precipitado ao ser despejado em ácido cítrico aquoso, a camada aquosa foi extraída com acetato de etila, as camadas orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4, filtradas e concentradas a vácuo. Os produtos brutos foram submetidos à cromatografia em coluna usando MeOH/CH_2Cl_2 como eluente.

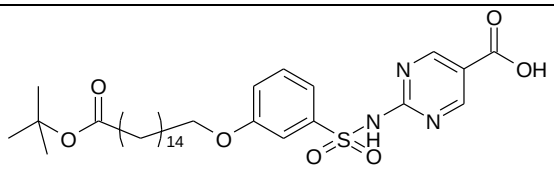
[0159] Os compostos que seguem são sintetizados deste modo:

	
ácido 5-[[4-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carboxílico	ácido 5-[[4-[[4-(10-*terc*-butóxi-10-oxo-decil)fenóxi]metil]fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carboxílico

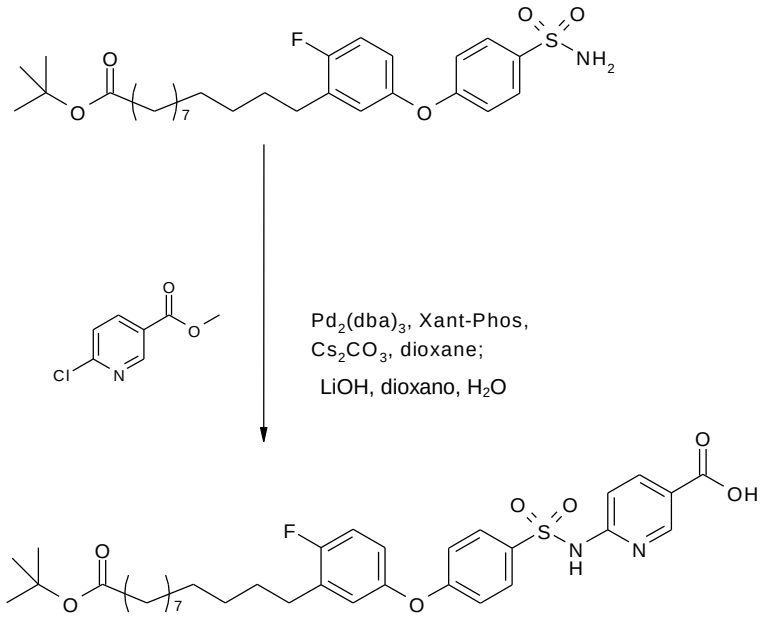
	
ácido 5-[[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carboxílico	ácido 5-[[4-[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carboxílico
	
ácido 5-[[4-[3-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carboxílico	ácido 5-[[3-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carboxílico
	
ácido 5-[[4-[2-[4-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecóxi)fenil]etil]fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carboxílico	ácido 5-[[4-(18-*terc*-butóxi-18-oxo-octadecil)fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carboxílico
	
ácido 2-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]-4-metil-pirimidino-5-carboxílico	ácido 5-[[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carboxílico

	
ácido 2-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)-3-flúor-fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carboxílico	ácido 2-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)-3-cloro-fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carboxílico
	
ácido 2-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecil)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carboxílico	ácido 2-[[4-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecil)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carboxílico
	
ácido 2-[[3-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecil)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carboxílico	ácido 2-[[3-(18-*terc*-butóxi-18-oxo-octadecil)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carboxílico
	
ácido 5-[[4-[2-[4-(10-*terc*-butóxi-10-oxo-decil)fenil]etóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carboxílico	ácido 2-[[4-[3-(8-*terc*-butóxi-8-oxo-octil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carboxílico
	
ácido 5-[[4-[3-(14-*terc*-butóxi-14-	ácido 2-[[4-[[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-

oxo-tetradecil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carboxílico	tetradecil)fenóxi]metil]fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carboxílico
	
ácido 5-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carboxílico	ácido 2-[[4-[3-(10-*terc*-butóxi-10-oxo-decil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carboxílico
	
ácido 5-[[4-[[4-(8-*terc*-butóxi-8-oxo-octil)fenil]metóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carboxílico	ácido 2-[[4-[2-[4-(8-*terc*-butóxi-8-oxo-octil)fenil]etóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carboxílico
	
ácido 2-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]-4-(trifluorometil)pirimidino-5-carboxílico	ácido 2-[[4-(18-*terc*-butóxi-18-oxo-octadecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carboxílico
	
ácido 2-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)-2,5-dicloro-fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carboxílico	ácido 2-[[4-(10-*terc*-butóxi-10-oxo-decil)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carboxílico

	
ácido 2-[[3-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carboxílico	

2.8.5 Síntese de ácido 6-[[4-[3-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonil-amino]piridina-3-carboxílico



[0160] Uma mistura de 12-[2-flúor-5-(4-sulfamoilfenóxi)fenil]dodecanoato de *terc*-butila (300 mg, 575 µmol), 6-cloronicotinoato de metila (102 mg, 603 µmol), Cs_2CO_3 (468 mg, 1, 44 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (26 mg, 29 µmol) e 4,5-bis (difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno ("xantphos", 17 mg, 29 µmol) em dioxano (6 ml) foi aquecida para 80 °C em uma atmosfera de argônio durante 3 h (controle de TLC). A mistura de reação foi usada na próxima etapa de saponificação sem purificação adicional.

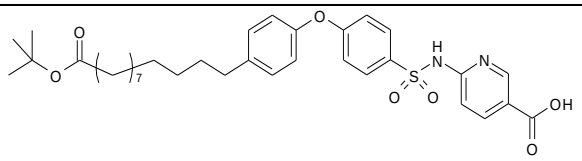
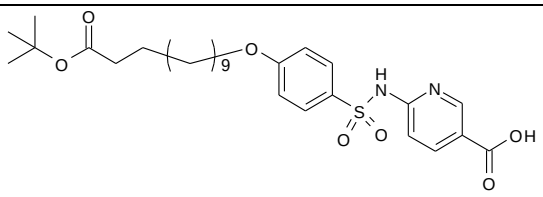
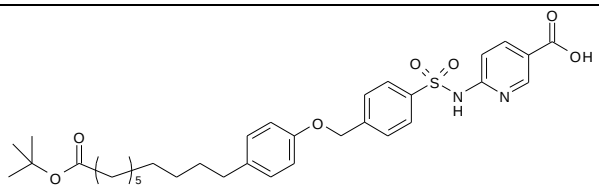
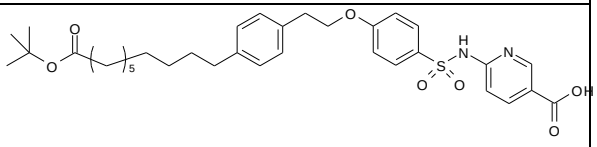
[0161] A suspensão foi diluída com dioxano (6 ml) e uma solução de LiOH (37 mg, 1,56 mmol) em água (6 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 h e mais LiOH (37 mg, 1,56

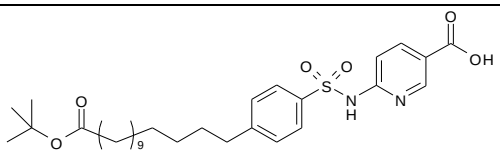
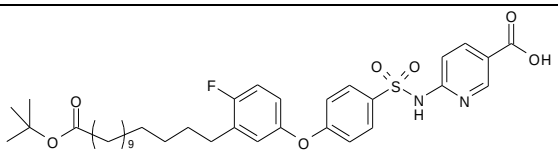
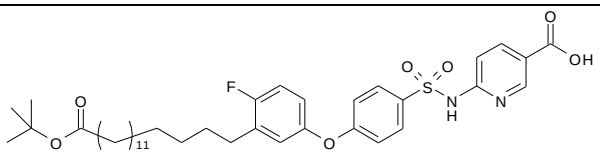
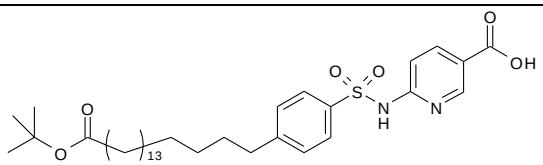
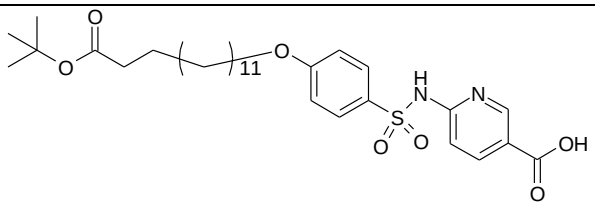
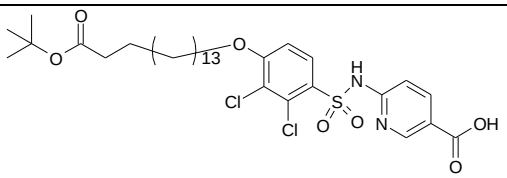
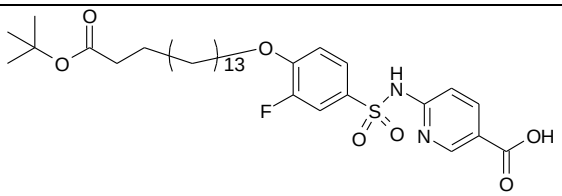
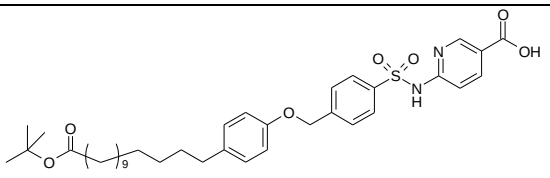
mmol) foi adicionado. No geral, a mistura foi agitada em TA por 36 h. A suspensão foi despejada em uma solução aquosa de ácido cítrico (10 porcento, 50 mL). A suspensão foi filtrada e a torta de filtro lavada com água e seca a vácuo. O composto do título ácido 6-[[4-[3-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonil-amino]piridina-3-carboxílico foi obtido como um sólido branco (350 mg, quan.).

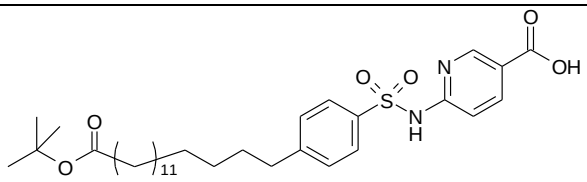
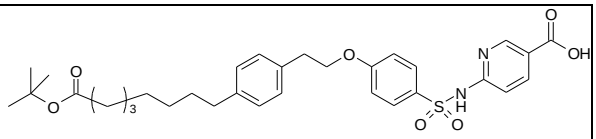
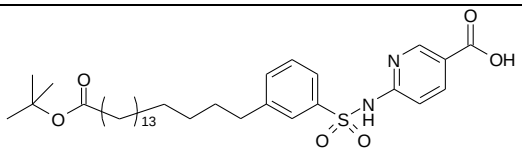
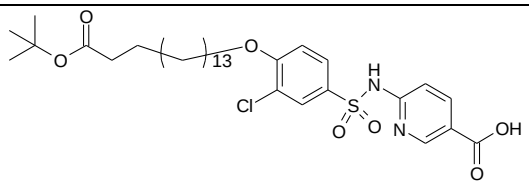
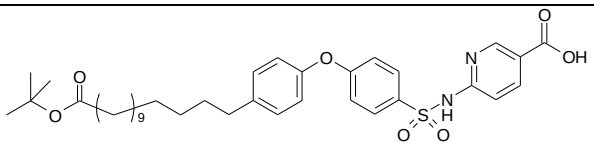
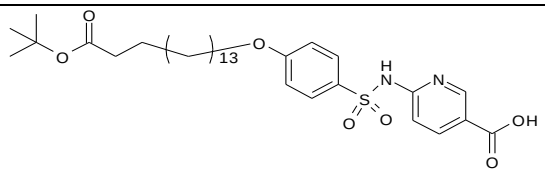
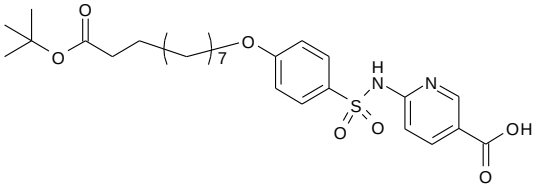
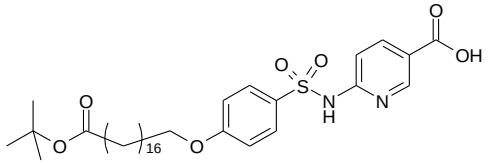
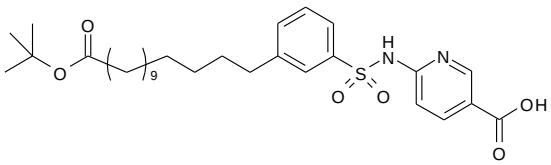
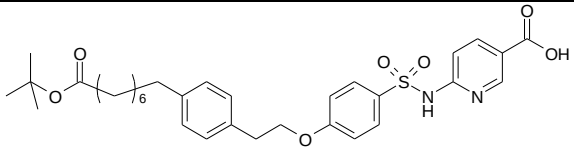
^{1}H RMN (400,23 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,5 (s amplo, 1H), 8,54 (s amplo, 1 H), 8,11 (dd, J=8,93, 2,20 Hz, 1 H), 7,91 (d amplo, J=8,68 Hz, 2 H), 7,80 (m, 1 H), 7,19 (m, 2 H), 7,04 (m, 4 H), 2,58 (t amplo, J= 7,46 Hz, 2 H), 2,15 (t, J=7,27 Hz, 2 H), 1,48 (m, 4 H), 1,38 (s, 9 H), 1,26-1,22 (m, 14 H).

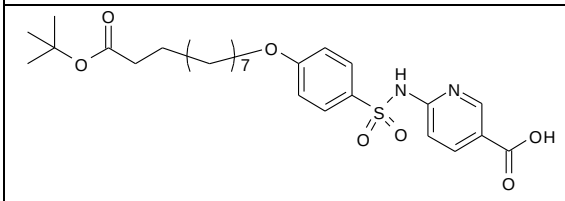
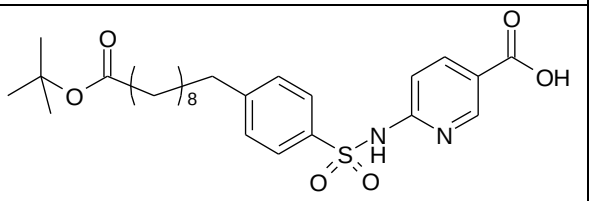
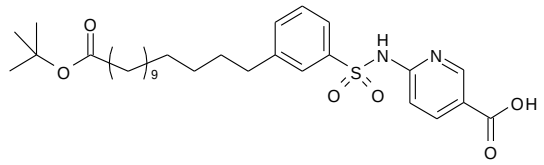
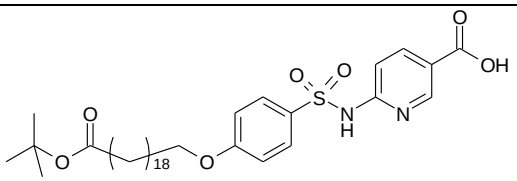
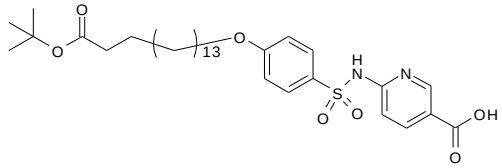
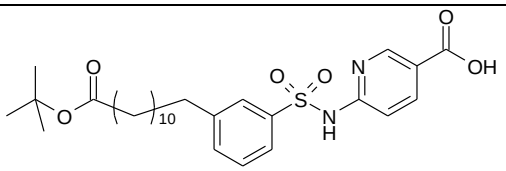
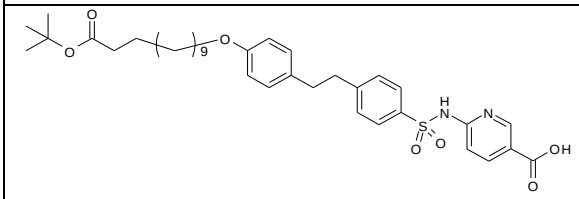
[0162] No caso do produto desejado não ter precipitado ao ser despejado em ácido cítrico aquoso, a camada aquosa foi extraída com acetato de etila, as camadas orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4, filtradas e concentradas a vácuo. Os produtos brutos foram submetidos à cromatografia em coluna usando MeOH/CH_2Cl_2 como eluente.

[0163] Os compostos que seguem foram sintetizados deste modo:

	
ácido 6-[[4-[4-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecil)fenóxi]fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico	ácido 6-[[4-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecóxi)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico
	
ácido 6-[[4-[[4-(10-*terc*-butóxi-10-oxo-	ácido 6-[[4-[2-[4-(10-*terc*-butóxi-10-

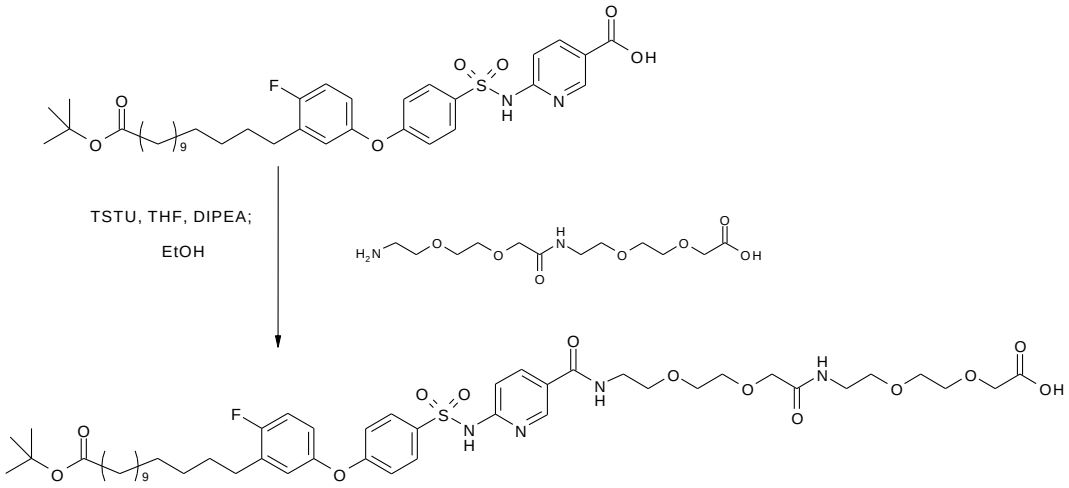
decil)fenóxi]metil]fenil]sulfonila-mino]piridina-3-carboxílico	oxo-decil)fenil]etóxi]fenil]sulfonila-mino]piridina-3-carboxílico
	
ácido 6-[[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-te-tradecil)fenil]sulfonil amino]piridina-3-carboxílico	ácido 6-[[4-[3-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonil amino]piridina-3-carboxílico
	
ácido 6-[[4-[3-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfoni-lamino]piridina-3-carboxílico	ácido 6-[[4-(18-*terc*-butóxi-18-oxo-oc-tadecil)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico
	
ácido 6-[[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-te-tradecóxi)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico	ácido 6-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)-2,3-dicloro-fenil]sulfoni-lamino]piridina-3-carboxílico
	
ácido 6-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-he-xadecóxi)-3-flúor-fenil]sulfonila-mino]piridina-3-carboxílico	ácido 6-[[4-[[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenóxi]metil]fenil]sulfo-nilamino]piridina-3-carboxílico

	
ácido 6-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecil)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico	ácido 6-[[4-[2-[4-(8-*terc*-butóxi-8-oxo-octil)fenil]etóxi]fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico
	
ácido 6-[[3-(18-*terc*-butóxi-18-oxo-octadecil)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico	ácido 6-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)-3-cloro-fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico
	
ácido 6-[[4-[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenóxi]fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico	ácido 6-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico
	
ácido 6-[[4-(10-*terc*-butóxi-10-oxo-decóxi)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico	ácido 6-[[4-(18-*terc*-butóxi-18-oxo-octadecóxi)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico
	

ácido 6-[[3-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico	ácido 6-[[4-[2-[4-(8-*terc*-butóxi-8-oxo-octil)fenil]etóxi]fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico
	
ácido 6-[[4-(10-*terc*-butóxi-10-oxo-decóxi)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico	ácido 6-[[4-(10-*terc*-butóxi-10-oxo-decil)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico
	
ácido 6-[[3-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico	ácido 6-[[4-(20-*terc*-butóxi-20-oxo-icosóxi)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico
	
ácido 6-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico	ácido 6-[[3-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecil)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico
	
ácido 6-[[4-[2-[4-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecóxi)fenil]etil]fenil]sulfonilamino]piridina-3-carboxílico	

2.9 Exemplos para Síntese dos compostos com Fórmula I de acordo com o Esquema 1

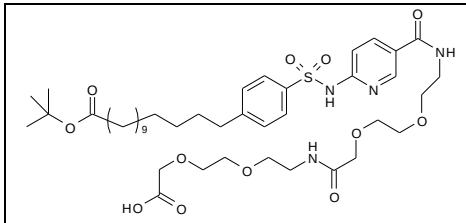
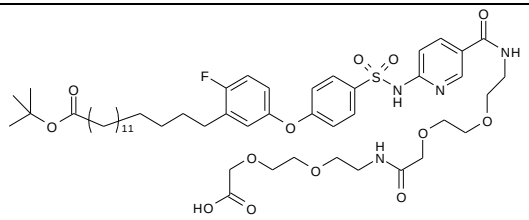
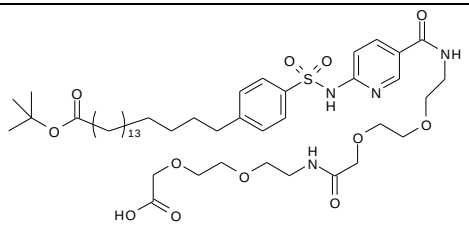
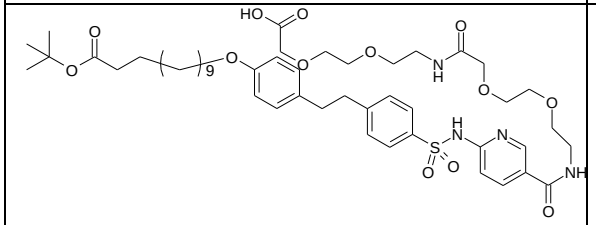
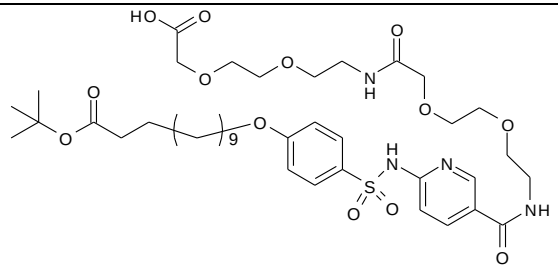
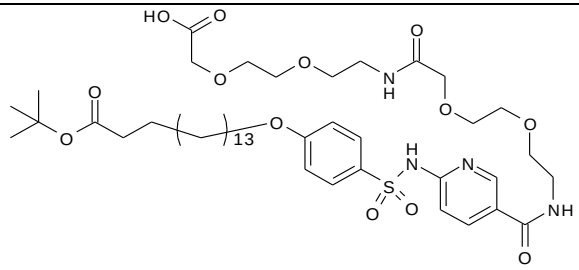
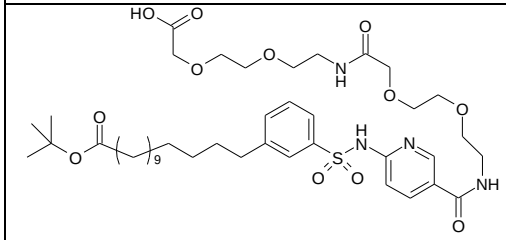
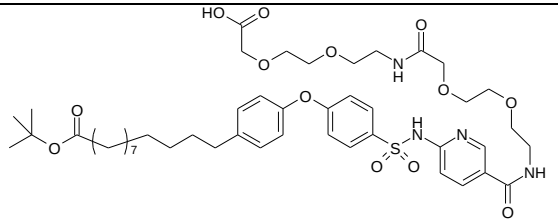
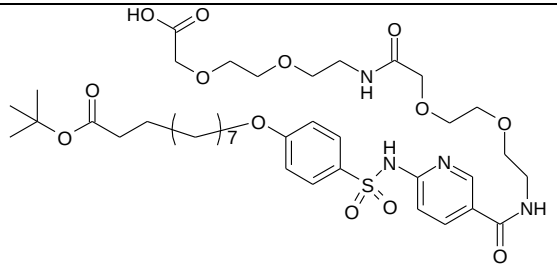
2.9.1 Síntese de ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[3-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)-4-flúor- fenóxi]fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético

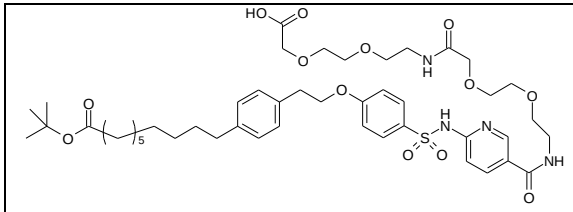
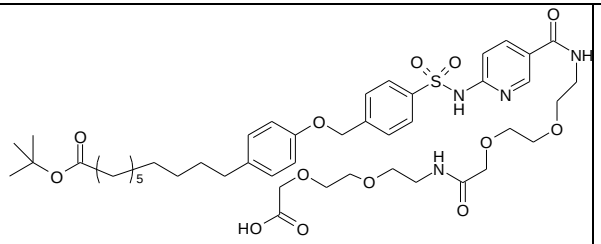
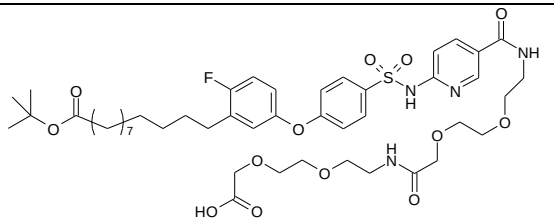
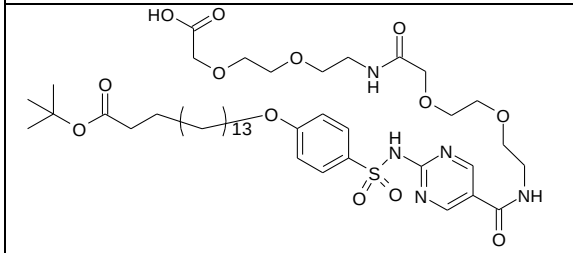
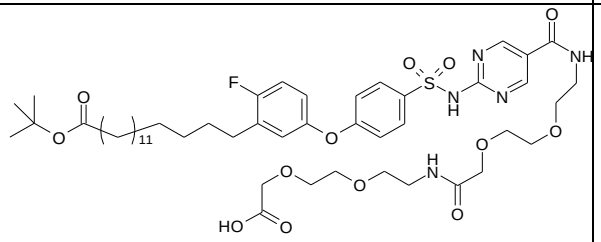
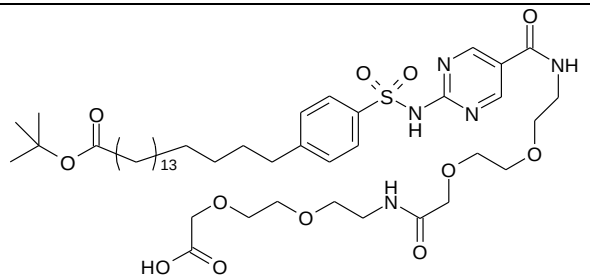
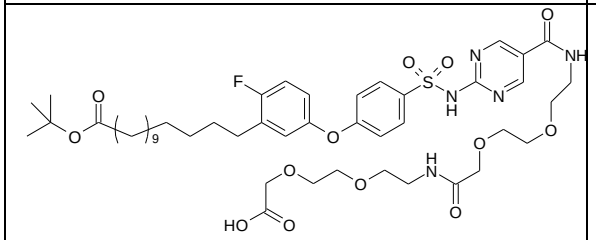
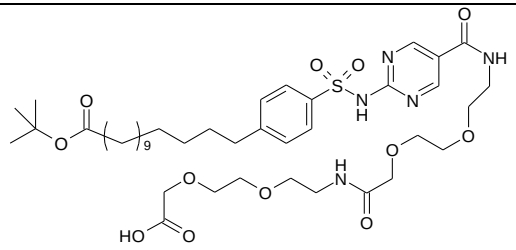
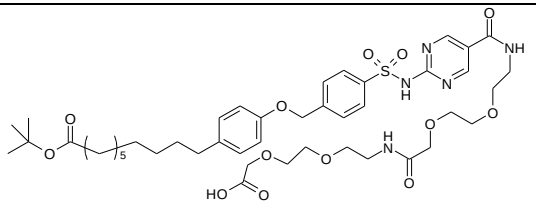


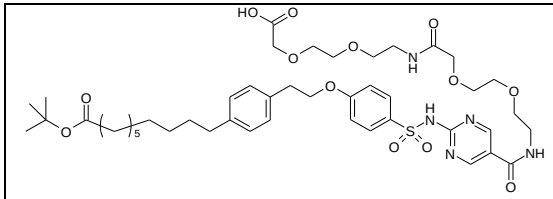
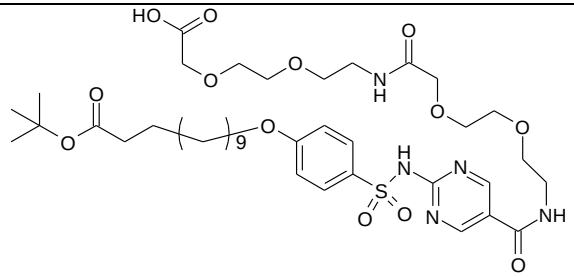
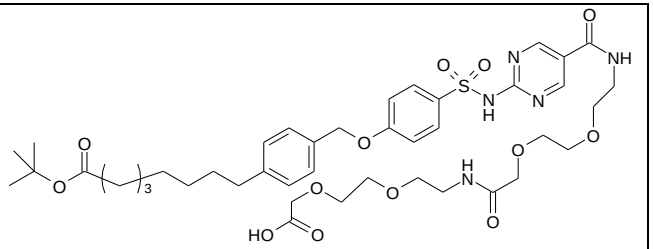
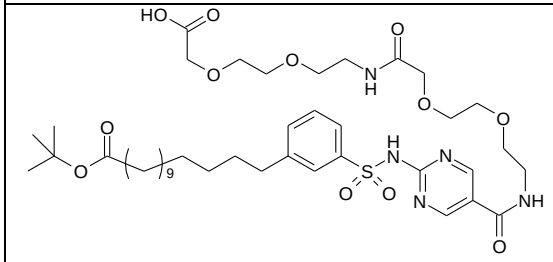
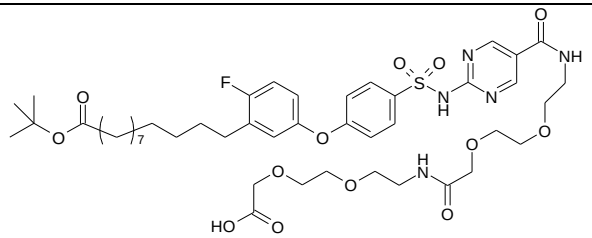
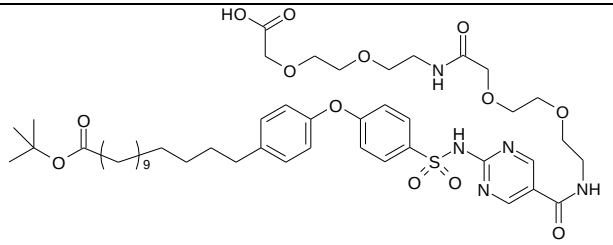
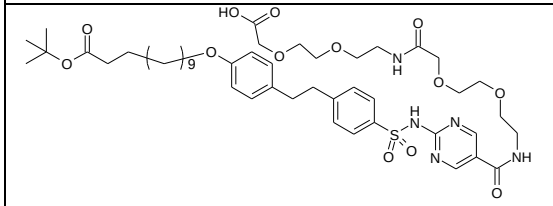
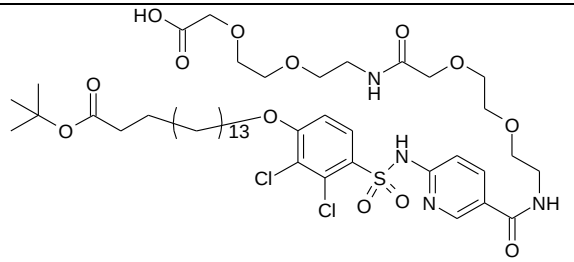
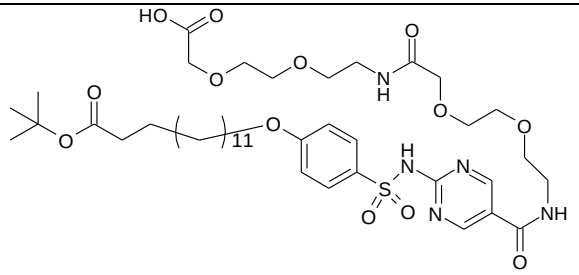
[0164] Uma mistura de ácido 6-[[4-[3-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonil amino]piridina-3-carboxílico (169 mg, 251 µmol), TSTU (80 mg, 264 µmol) e DIPEA (132 µl, 97 mg, 1,25 mmol) em 6 ml de THF foi agitada em TA por 16 h. Após 16h, o solvente foi removido sob pressão reduzida e uma solução de ácido [2-(2-{2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetilamino}-etóxi)-etóxi]-acético (85 mg, 277 µmol) em 6 ml abs. EtOH foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. Os componentes voláteis foram removidos sob pressão reduzida, o resíduo resultante dissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com solução de $KHSO_4$ 10% aquosa. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de RP HPLC para prover ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[3-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético (106 mg, 44%).
^{1}H RMN (400,23 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,29 (s amplo, 1 H), 8,52 (m, 2 H), 8,09 (dd, J=8,93, 2,32 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=8,80 Hz, 2 H), 7,61 (t amplo, J=5,69 Hz, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 7,03 (m, 4 H), 4,01 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,20 – 3,68 (m, 16 H), 2,58 (t amplo, J=7,52 Hz, 2 H), 2,15 (t,

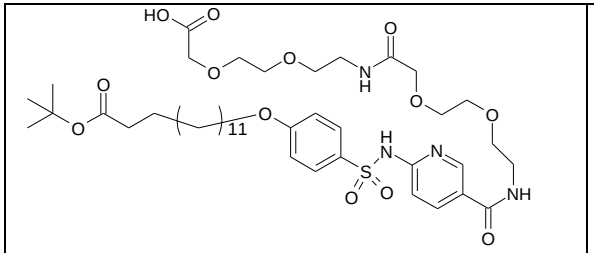
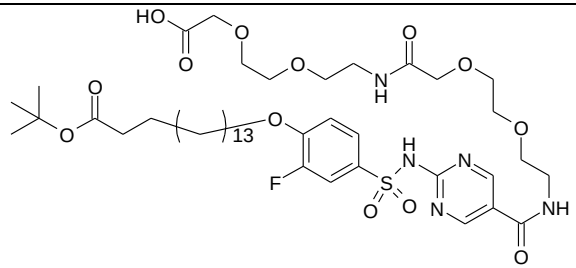
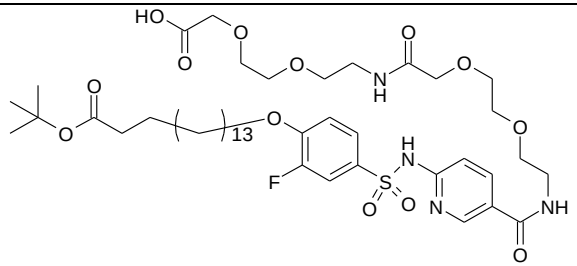
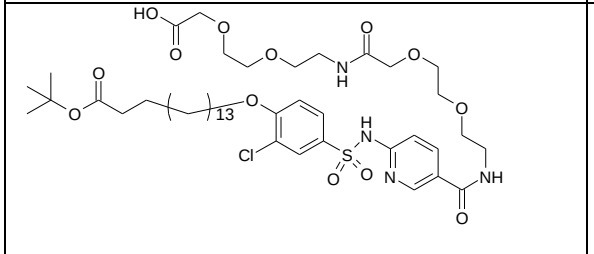
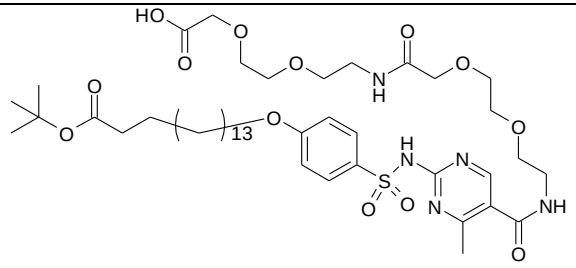
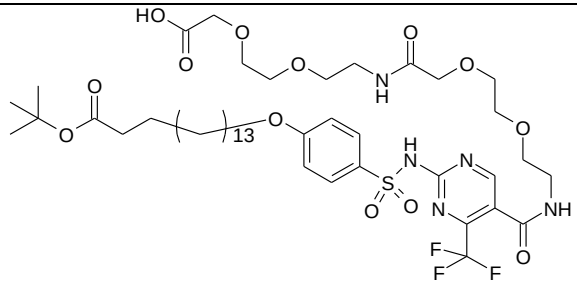
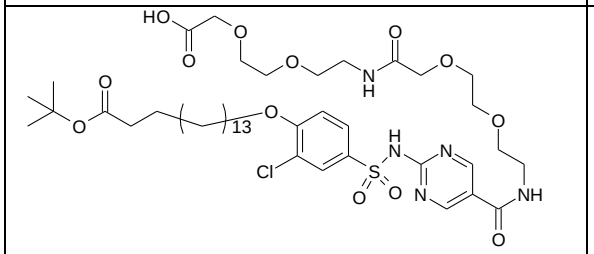
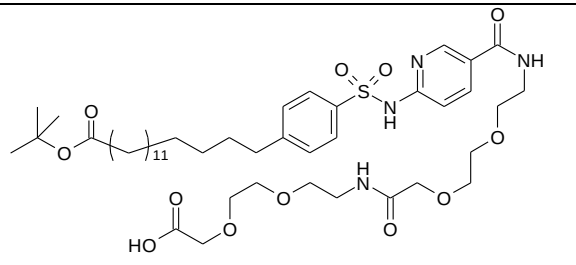
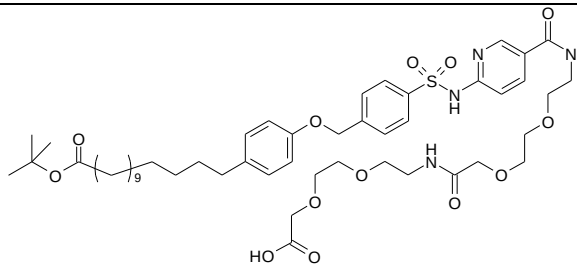
J=7,27 Hz, 2 H), 1,49 (m, 4 H), 1,38 (s, 9 H), 1,25 (m, 18 H).

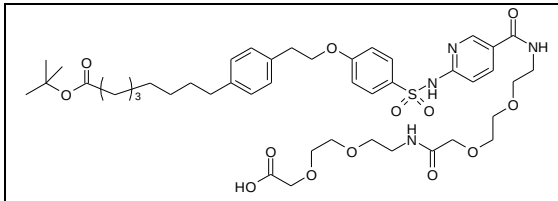
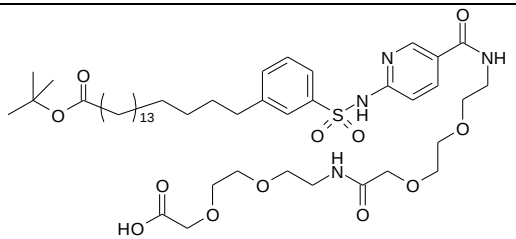
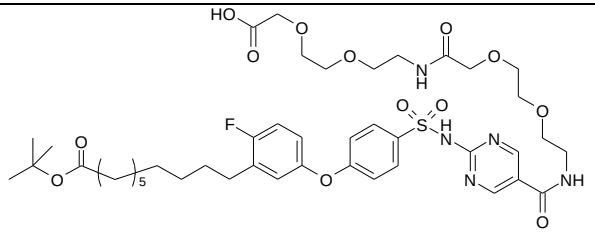
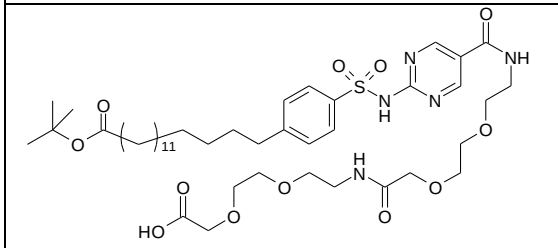
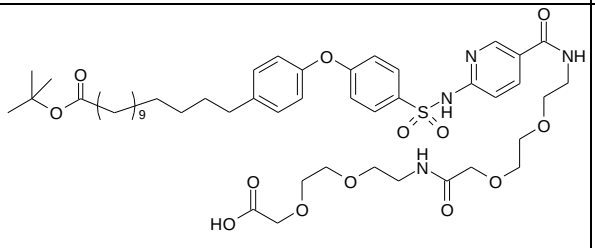
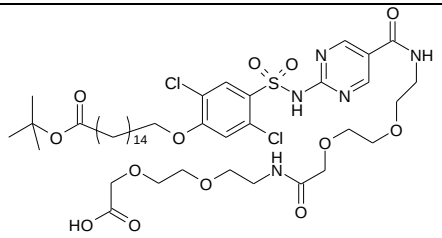
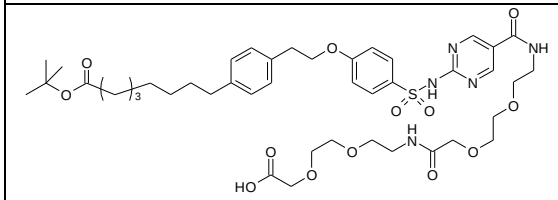
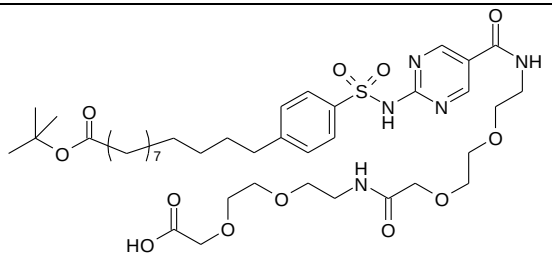
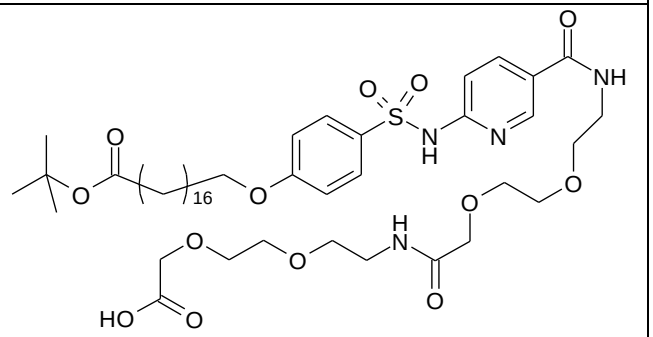
[0165] Os compostos que seguem foram sintetizados deste modo:

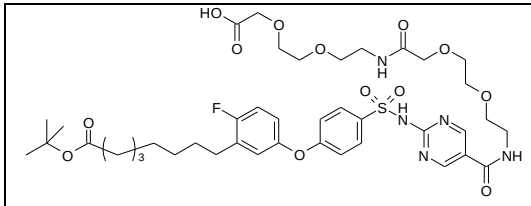
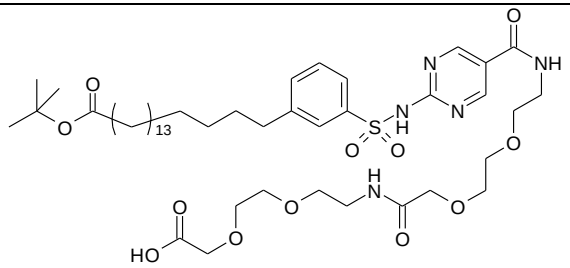
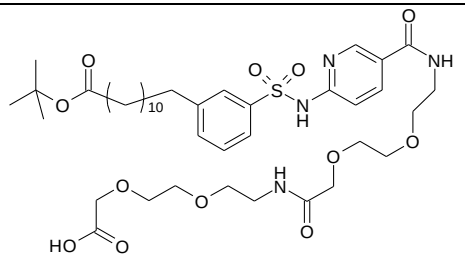
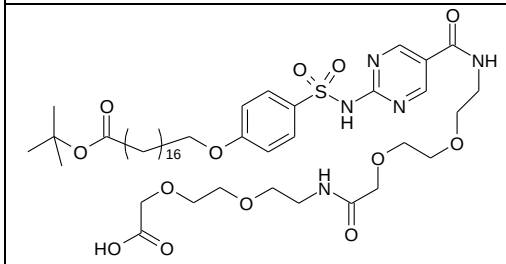
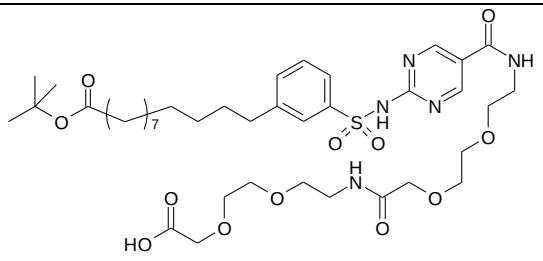
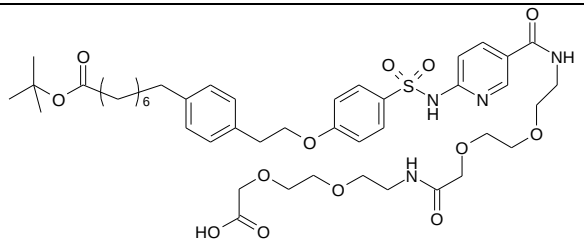
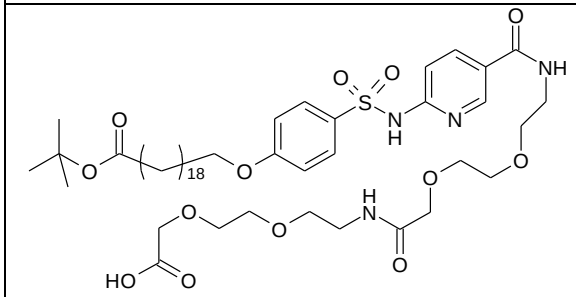
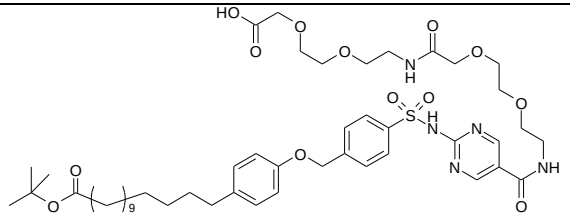
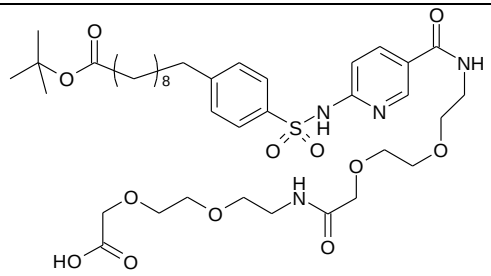
		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[[6-[[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[3-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonil amino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(18-*terc*-butóxi-18-oxo-octadecil)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético
		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[2-[4-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecóxi)fenil]etil]fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecóxi)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético
		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[3-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[4-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecil)fenóxi]fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(10-*terc*-butóxi-10-oxo-decóxi)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético

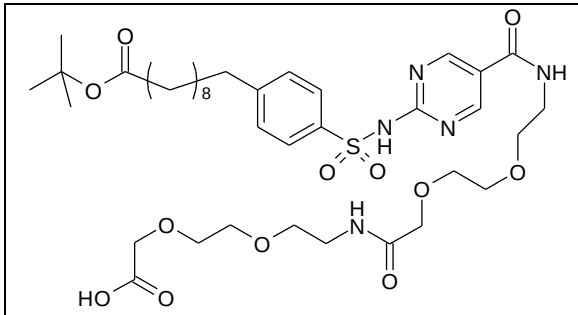
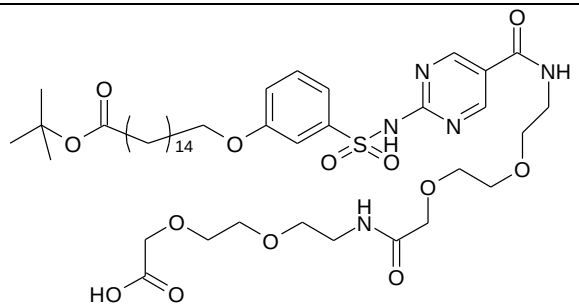
		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[2-[4-(10-*terc*-butóxi-10-oxo-decil)fenil]etóxi]fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[4-(10-*terc*-butóxi-10-oxo-decil)fenóxi]metil]fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[3-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético
		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-[3-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonil amino]pirimidino-2-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-(18-*terc*-butóxi-18-oxo-octadecil)fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético
		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-[3-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-[4-(10-*terc*-butóxi-10-oxo-decil)fenóxi]metil]fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético

		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-[2-[4-(10-*terc*-butóxi-10-oxo-decil)fenil]etóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-[4-(8-*terc*-butóxi-8-oxo-octil)fenil]metóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético
		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[3-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-[3-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonil amino]pirimidino-2-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético
		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-[2-[4-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecóxi)fenil]etil]fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)-2,3-dicloro-fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético

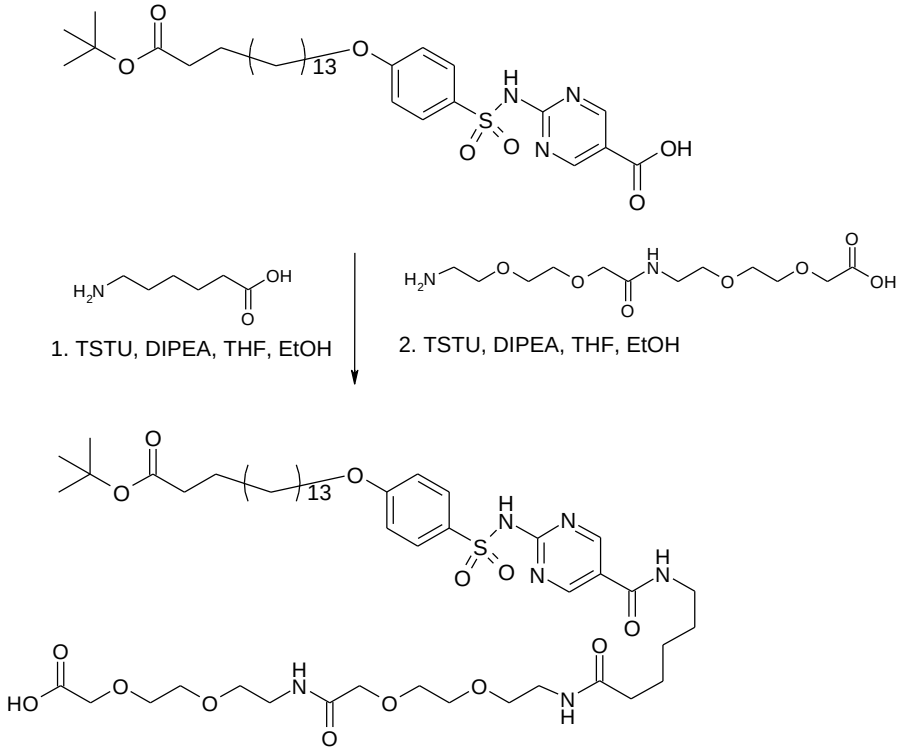
		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[[6-[[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecóxi)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)-3-flúor-fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)-3-flúor-fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético
		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)-3-cloro-fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]-4-metil-pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]-4-(trifluorometil)pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético
		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)-3-cloro-fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecil)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenóxi]metil]fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético

		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[[6-[[4-[2-[4-(8-*terc*-butóxi-8-oxo-octil)fenil]etóxi]fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[[6-[[3-(18-*terc*-butóxi-18-oxo-octadecil)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-[3-(10-*terc*-butóxi-10-oxo-decil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético
		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecil)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenóxi]fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)-2,5-dicloro-fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético
		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-[2-[4-(8-*terc*-butóxi-8-oxo-octil)fenil]etóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecil)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(18-*terc*-butóxi-18-oxo-octadecóxi)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético

		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-[3-(8-*terc*-butóxi-8-oxo-octil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[3-(18-*terc*-butóxi-18-oxo-octadecil)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[3-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecil)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético
		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(18-*terc*-butóxi-18-oxo-octadecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[3-(12-*terc*-butóxi-12-oxo-dodecil)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[2-[4-(8-*terc*-butóxi-8-oxo-octil)fenil]etóxi]fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético
		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(20-*terc*-butóxi-20-oxo-icosóxi)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-[[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenóxi]metil]fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(10-*terc*-butóxi-10-oxo-decil)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético

		
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[[2-[[4-(10-*terc*-butóxi-10-oxo-decil)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[[2-[[3-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético	

2.9.2 Síntese de ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[6-[[5-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]hexanoilamino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético

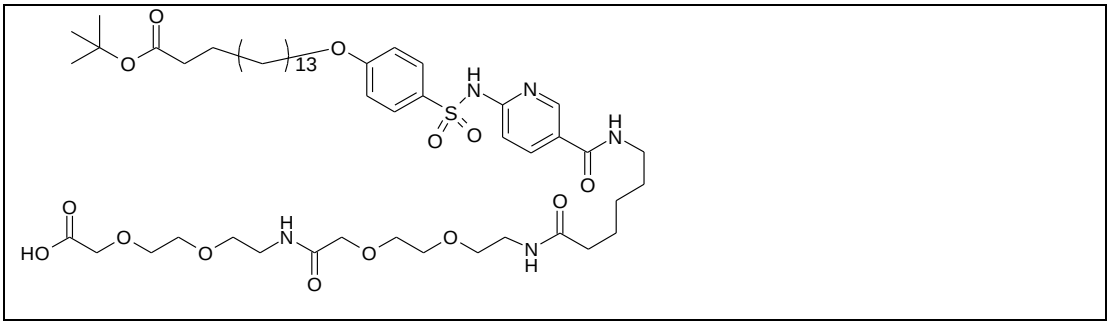


[0166] Uma mistura de ácido 5-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carboxílico (500 mg, 825 µmol), TSTU (310 mg, 1,0 mmol) e DIPEA (360 µl, 266 mg, 2,06 mmol) em 6 ml de THF foi agitada TA por 16 h. Após 16 h, o solvente foi removido sob pressão reduzida e uma solução de ácido 6-aminoexanoico (130 mg, 990 µmol) e DIPEA (360 µl, 266 mg, 2,06 mmol) em 6 ml abs. EtOH foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. Os componentes voláteis foram removidos sob pressão reduzida, o resíduo resultante dissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com solução de $KHSO_4$ 10% aquosa. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. 900 mg de ácido 6-[[5-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]hexanoico bruto obtido foram usados na etapa seguinte sem purificação adicional .

[0167] Uma mistura de ácido 6-[[5-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]hexanoico (900 mg bruto, 65% de pureza, 814 µmol), TSTU (306 mg, 1,02 mmol) e DIPEA (355 µl, 262 mg, 2,03 mmol) em 6 ml de THF foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. Após 16h, o solvente foi removido sob pressão reduzida e uma solução de ácido 2-[2-[2-[[2-[2-(2-aminoetóxi) etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético (301 mg, 976 µmol) e DIPEA (355 µl, 262 mg, 2,03 mmol) em 6 ml abs. EtOH foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. Os componentes voláteis foram removidos sob pressão reduzida, o resíduo resultante dissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com solução aquosa de $KHSO_4$ 10%. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de RP HPLC para prover ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[6-[[5-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]hexanoilamino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético (78 mg, 10%).

^{1}H RMN (400,23 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,29 (s amplo, 1 H), 8,82 (s, 2 H), 8,47 (s amplo, 1 H), 7,90 (d, J=8,93 Hz, 2 H), 7,79 (t, J=5,50 Hz, 1 H), 7,63 (t, J=5,75 Hz, 1 H), 7,07 (d, J=8,93 Hz, 2 H), 4,01 (m, 4 H), 3,87 (s, 2 H), 3,20 – 3,68 (m, 18 H), 2,15 (t, J=7,27 Hz, 2 H), 2,05 (t, J=7,34 Hz, 2 H), 1,70 (m, 2 H), 1,48 (m, 6 H), 1,38 (s, 9 H), 1,25 (m, 24 H).

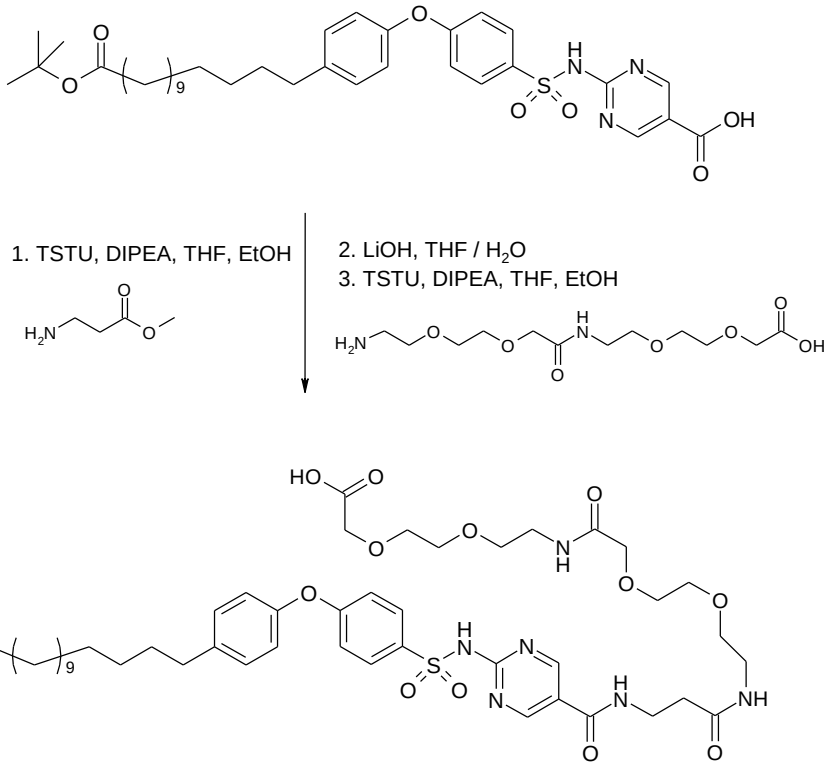
[0168] O composto que segue foi sintetizado deste modo:



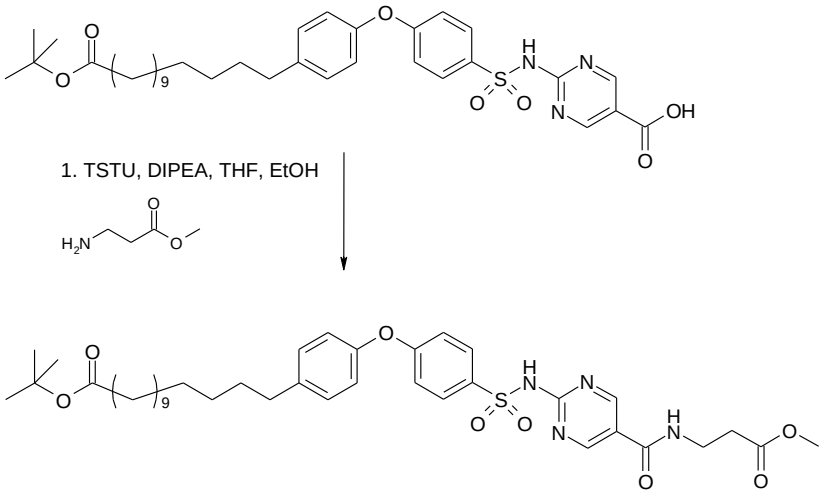
ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[6-[[6-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]hexanoilamino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético

2.10 Incorporação de (2)

2.10.1 Síntese de ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[3-[[5-[[4-[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenóxi]fenil]sulfonil amino]pirimidino-2-carbonil]-amino]propanoilamino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético

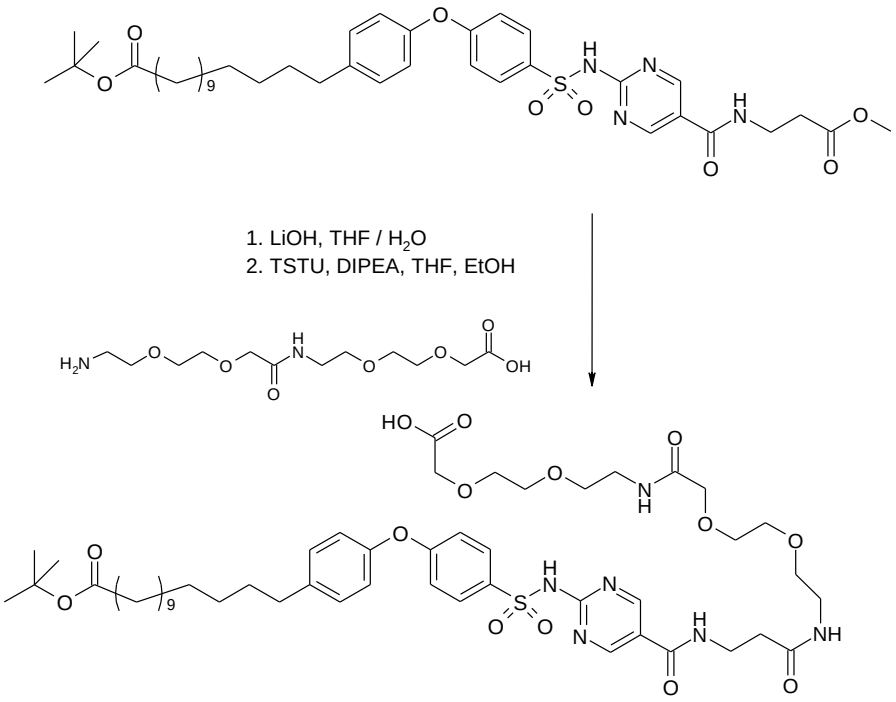


2.10.2 Síntese de 14-[4-[4-[[5-[(3-metóxi-3-oxo-propil)carbamoil]pirimidin-2-il] sulfamoil]fenóxi]fenil]tetradecanoato de *terc*-butila



[0169] Uma mistura de ácido 5-[[4-[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenóxi]fenil]sulfonil amino]pirimidino-2-carboxílico (1,0 g, 764 µmol), TSTU (241 mg, 803 µmol) e DIPEA (494 mg, 3,82 mmol) em 10 ml de THF foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. Mais TSTU foi adicionado (80 mg, 267 µmol) e agitação em temperatura ambiente foi continuada por 2h. Cloridrato de 3-aminopropanoato de metila (117 mg, 841 µmol) foi adicionado e agitação em temperatura ambiente foi continuada por 16 h. Os componentes voláteis foram removidos sob pressão reduzida, o resíduo resultante dissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com solução aquosa de $KHSO_4$ 10%. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de RP HPLC preparativa para prover tetradecanoato de 14-[4-[4-[[5-[(3-metóxi-3-oxo-propil)carbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]fenila] (235 mg, 42%).
^{1}H RMN (400,23 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,11 (s amplo, 1 H), 8,84 (s, 2 H), 8,66 (t, J=5,44 Hz, 1 H), 7,98 (d, J=8,93 Hz, 2 H), 7,26 (d, J=8,44 Hz, 2 H), 7,04 (m, 4 H), 3,60 (s, 3 H), 3,46 (m, 2H), 2,57 (m, 4 H), 2,15 (t, J=7,27 Hz, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H), 1,29 (m, 18 H).

2.10.3 Síntese de ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[3-[[5-[[4-[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenóxi]fenil]sulfonil amino]pirimidino-2-carbonil]amino]propanoilamino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético



[0170] Uma mistura de tetradecanoato de 14-[4-[4-[[5-[(3-metóxi-3-oxo-propil)carbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]fenila] (235 mg, 318 µmol), LiOH (38 mg, 1,59 mmol), THF (5 mL) e H_2O (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2h. A mistura de reação foi acidificada para aproximadamente pH = 1,0 com HCl (2,0 M) e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada para prover ácido 3-[[5-[[4-[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]propanoico (207 mg, 89% de rendimento) como um sólido branco, que foi usado na reação seguinte sem purificação adicional.

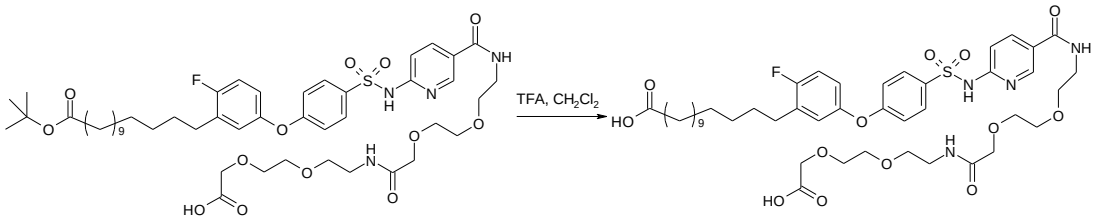
[0171] Uma mistura de ácido 3-[[5-[[4-[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenóxi]fenil]sulfonil amino]pirimidino-2-carbonil]amino]propanoico (207 mg, 285 µmol), TSTU (90 mg, 300 µmol) e DIPEA (150 µl, 110 mg, 850 µmol) em 6 ml de THF foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Após 1h, o solvente foi removido sob pressão reduzida e uma solução de ácido 2-[2-[2-[[2-[2-(2-aminoetóxi)etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético (97 mg, 314 µmol) e DIPEA (150 µl, 110 mg, 850 µmol) em 6 ml abs. EtOH foi adicionado e a mistura foi agitada em

temperatura ambiente por 16 h. Os componentes voláteis foram removidos sob pressão reduzida, o resíduo resultante dissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com solução aquosa de $KHSO_4$ 10%. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de RP HPLC para prover ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[3-[[5-[[4-[4-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)fenóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]propanoilamino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético (163 mg, 56%).

^{1}H RMN (400,23 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,11 (s amplo, 2 H), 8,84 (s, 2 H), 8,61 (t, J= 5,62 Hz, 1 H), 7,97 (m, 3 H), 7,62 (t, J=5,56 Hz, 1 H), 7,26 (d, J=8,44 Hz, 2 H), 7,04 (m, 4 H), 4,01 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,20 – 3,60 (m, 18 H), 2,58 (m, 2 H), 2,34 (t, J=7,03 Hz, 2 H), 2,15 (t, J=7,27 Hz, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H), 1,29 (m, 18 H).

2.1 Desproteção

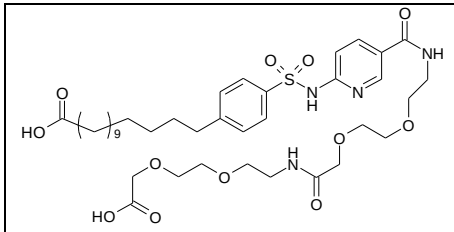
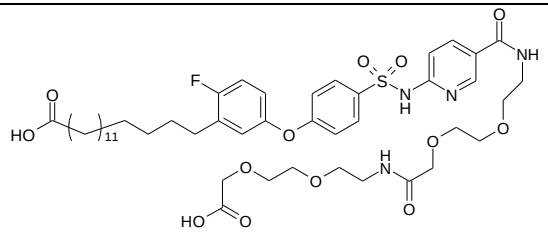
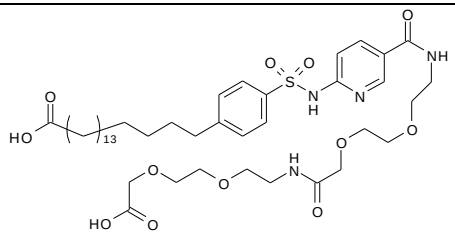
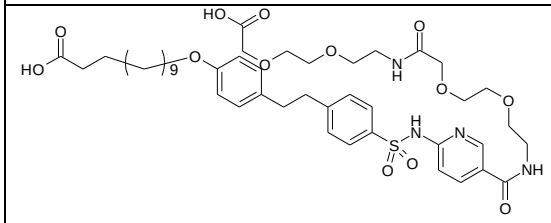
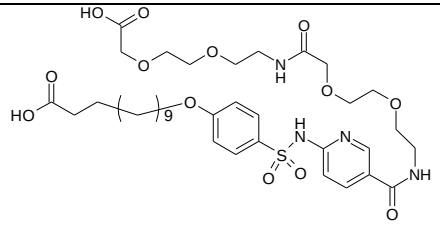
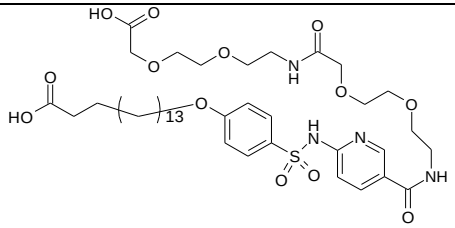
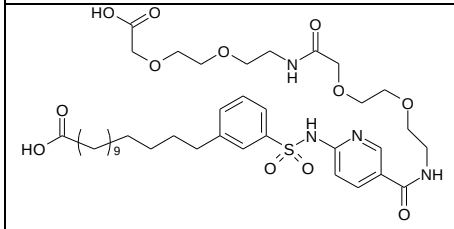
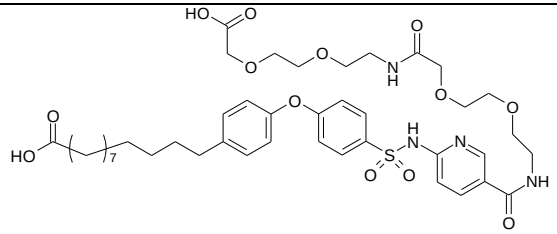
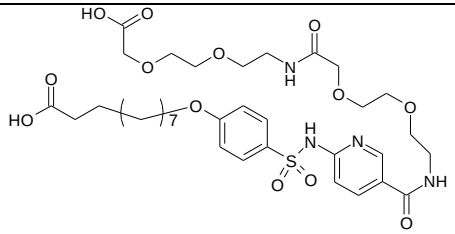
Síntese de ácido 14-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenóxi]-2-flúor-fenil]tetradecanoico

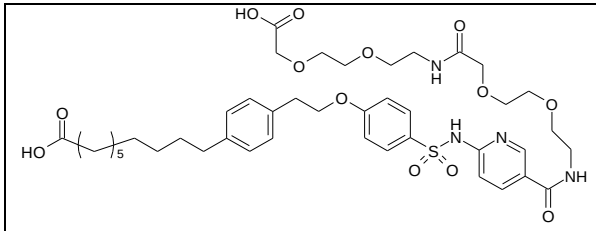
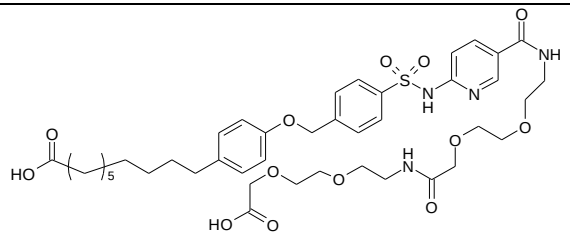
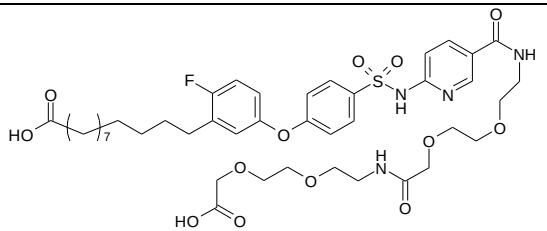
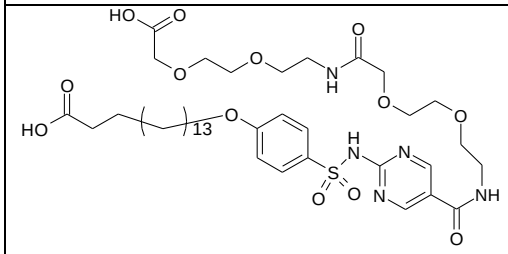
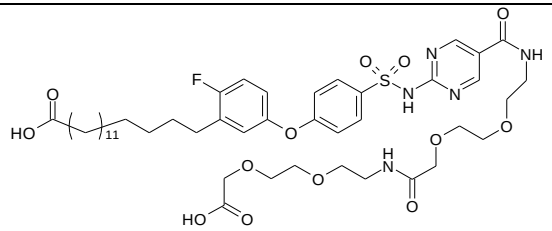
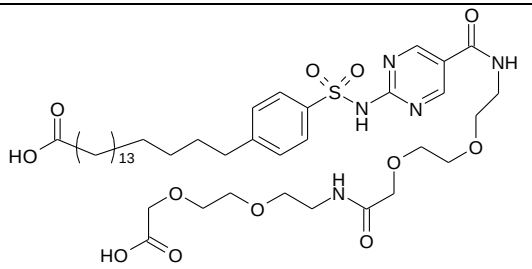
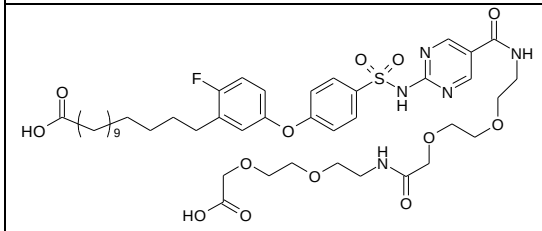
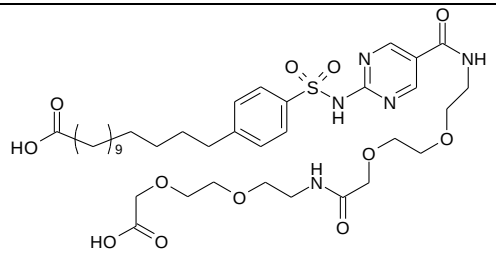
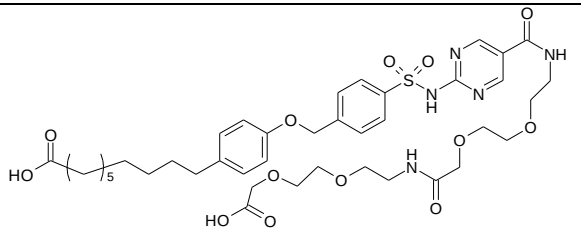


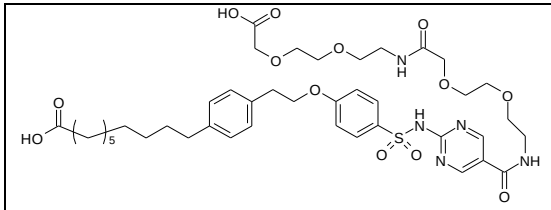
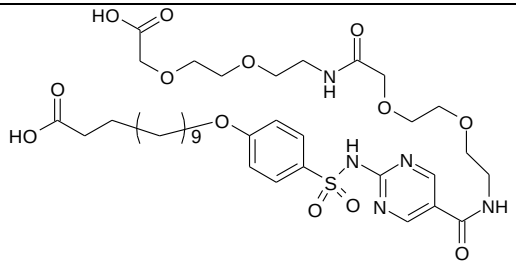
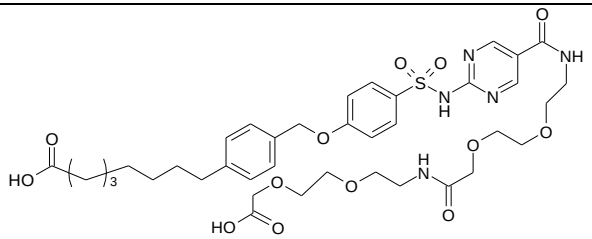
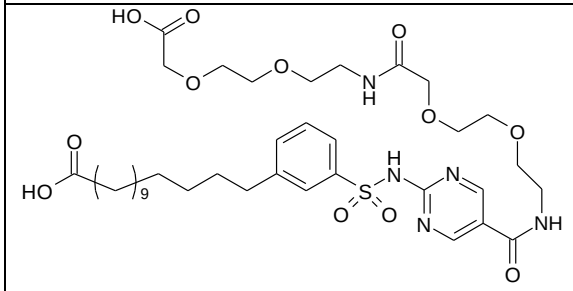
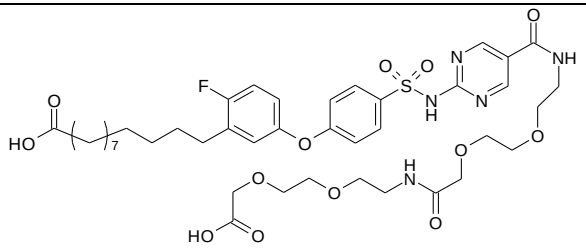
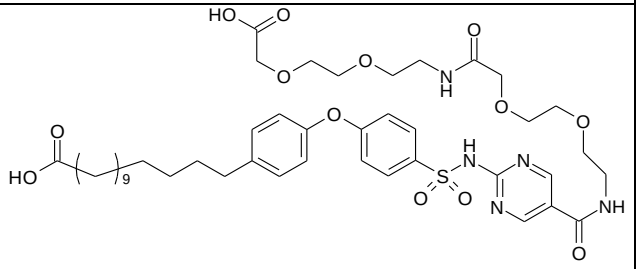
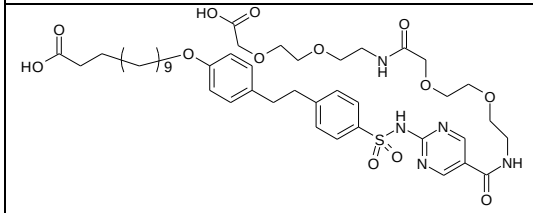
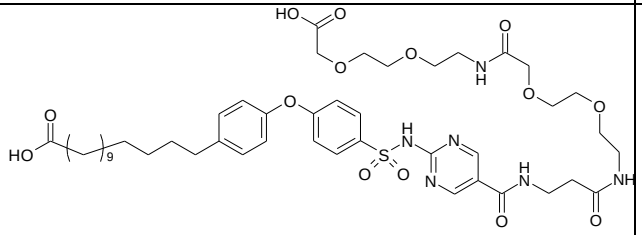
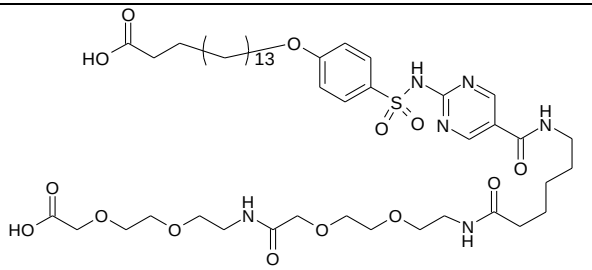
[0172] Ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[3-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetradecil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonilamino]piridina-3-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi] acético (20 mg, 21 µmol) foi dissolvido em DCM (3, 0 mL) e TFA (0,5 mL) foi adicionado em TA. A agitação foi continuada em TA por 16h. Os componentes voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo resultante dissolvido

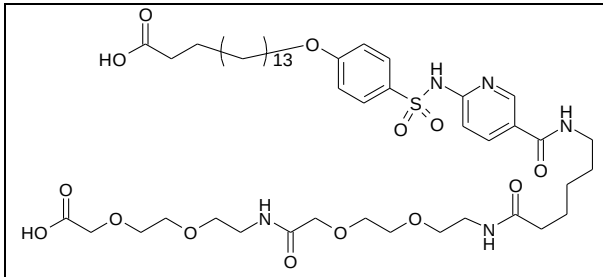
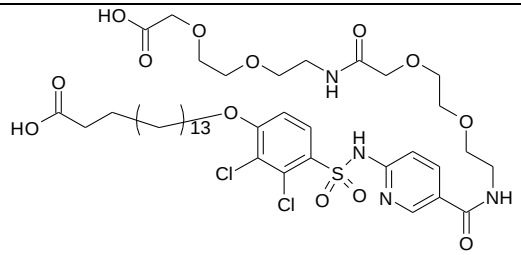
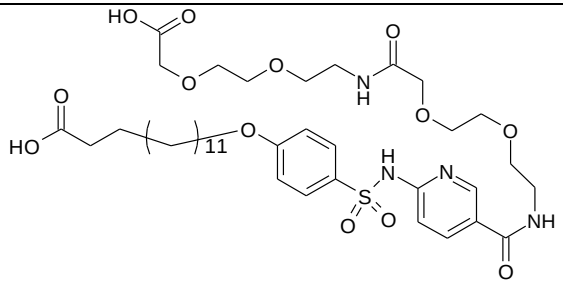
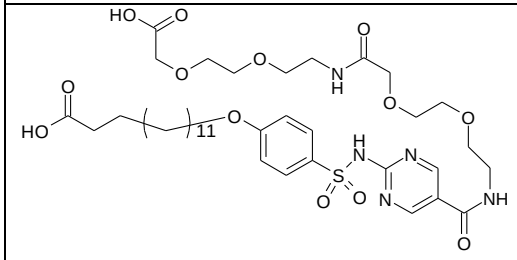
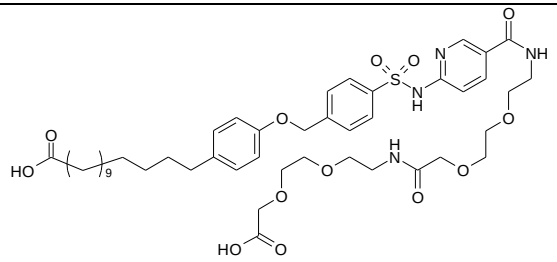
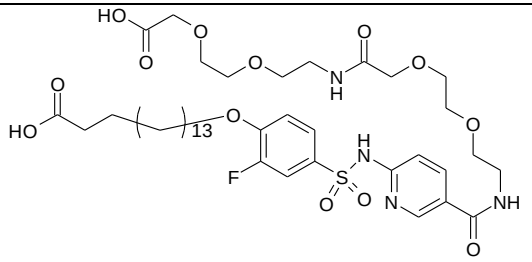
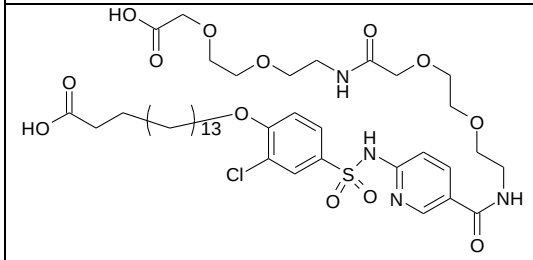
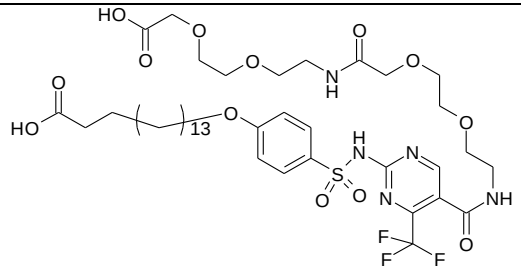
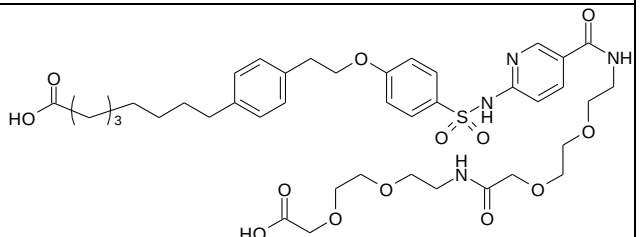
em DCM e novamente evaporado duas vezes. O produto bruto foi purificado através de RP HPLC preparativa. O composto do título ácido 1914-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilaxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenóxi]-2-flúor-fenil]tetradecanoico foi obtido como um sólido incolor (19 mg, 21 µmol, quan.). ^{1}H RMN (400,23 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,19 (s amplo, 1 H), 8,51 (m, 2 H), 8,09 (dd, J=8,93, 2,32 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=8,93 Hz, 2 H), 7,61 (t amplo, J=5,56 Hz, 1 H), 7,20 (t, J=8,93 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=8,19 Hz, 1 H), 7,03 (m, 4 H), 4,01 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,20 – 3,68 (m, 16 H), 2,58 (t amplo, J=7,52 Hz, 2 H), 2,17 (t, J=7,34 Hz, 2 H), 1,49 (m, 4 H), 1,25 (m, 18 H).

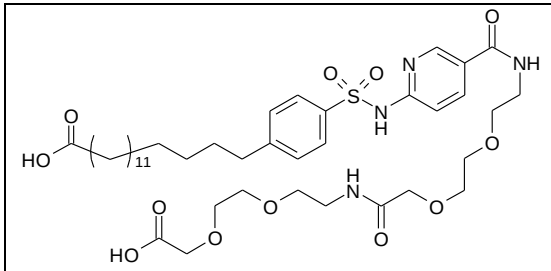
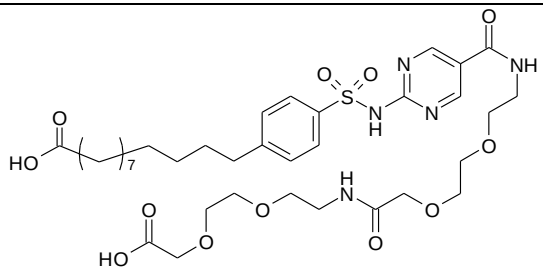
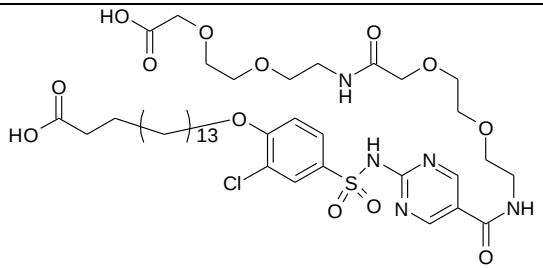
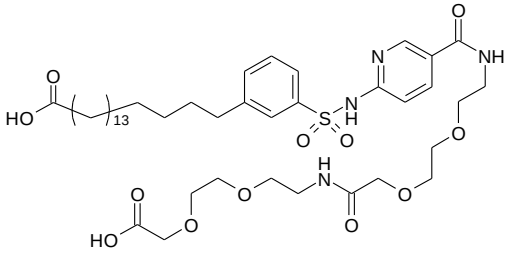
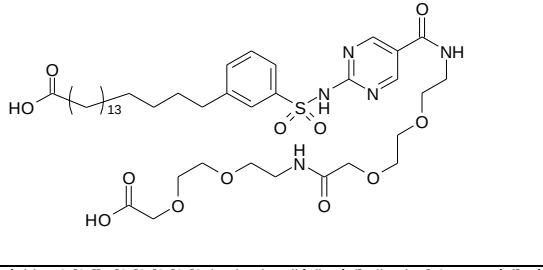
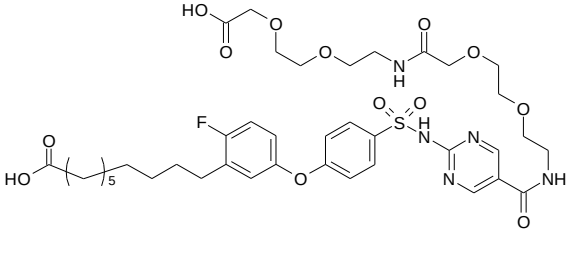
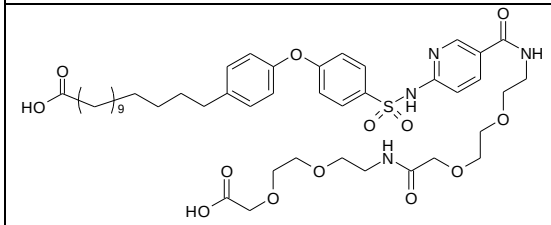
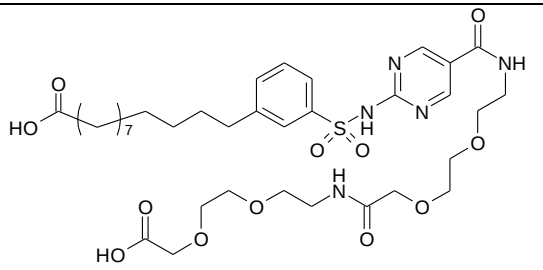
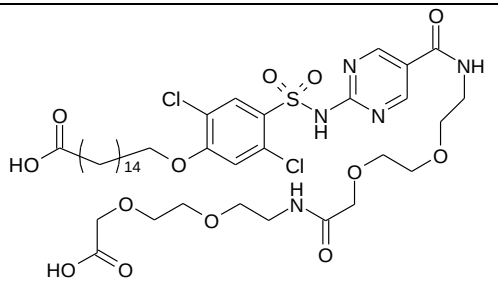
[0173] Os compostos que seguem foram sintetizados deste modo:

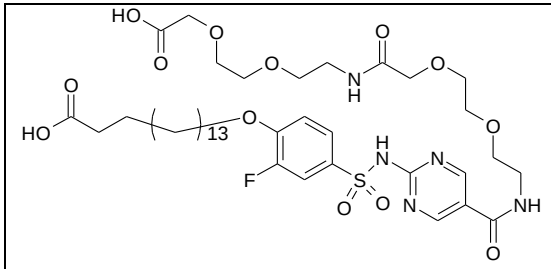
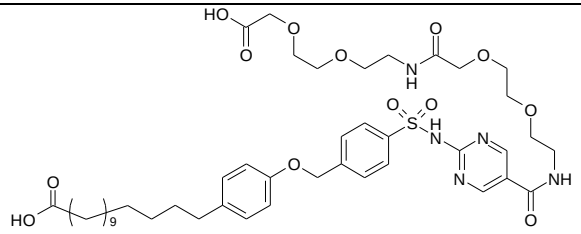
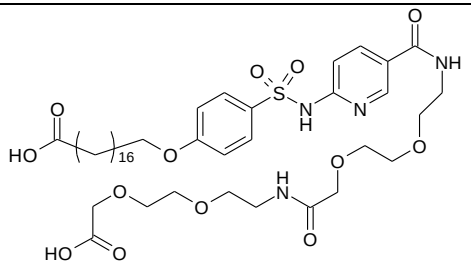
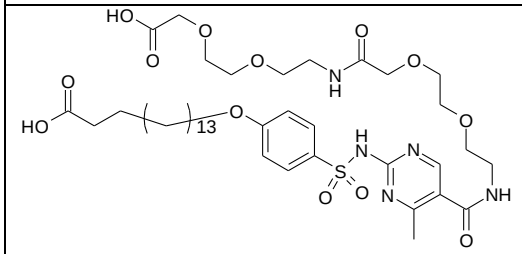
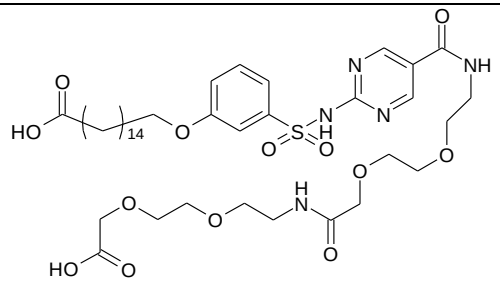
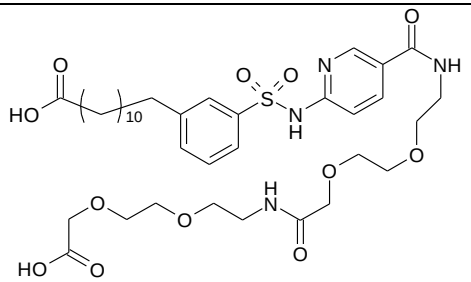
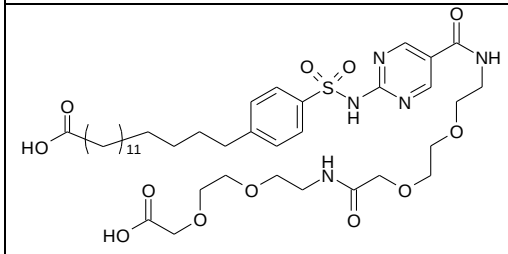
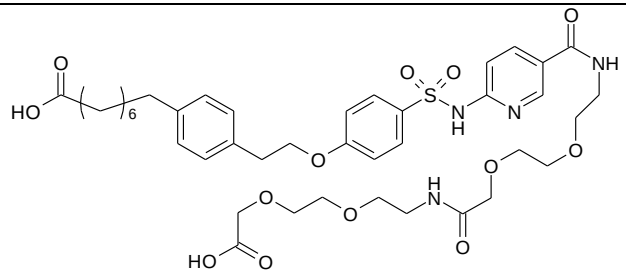
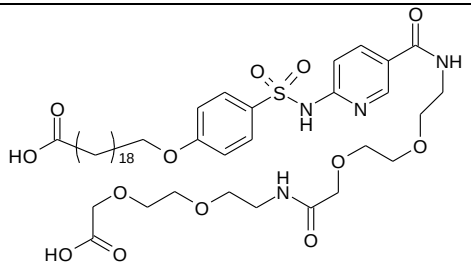
		
ácido 14-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etil carbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenil]tetradecanoico	ácido 16-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etil-carbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenóxi]-2-flúor-fenil]hexadecanoico	ácido 18-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcar-bamoil]-2-piridil] sulfamoil]fenil]octadecanoico
		
ácido 12-[4-[2-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenil]etil]fenóxi]dodecanoico	ácido 12-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcar-bamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenóxi]dodecanoico	ácido 16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcar-bamoil]-2-piridil] sulfamoil]fenóxi]hexadecanoico
		
ácido 14-[3-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etil-carbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenil]tetradecanoico	ácido 12-[4-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etil-carbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenóxi]fenil]dodecanoico	ácido 10-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcar-bamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenóxi]decanoico

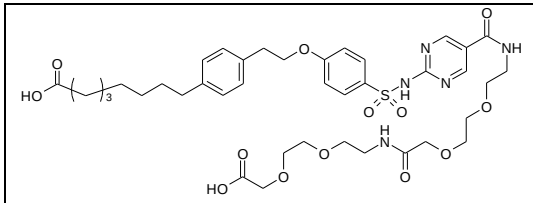
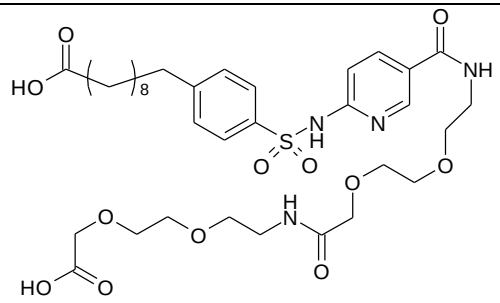
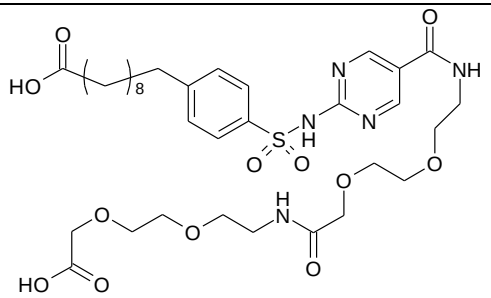
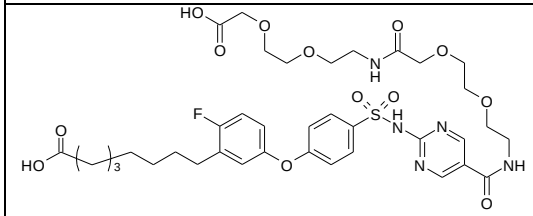
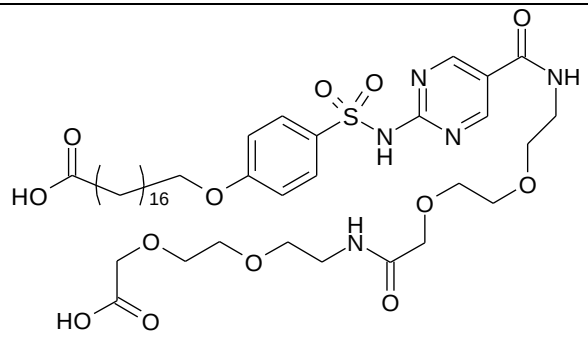
		
ácido 10-[4-[2-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenóxi]etil]fenil]decanoico	ácido 10-[4-[[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etil-carbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenil]metóxi]fenil]decanoico	ácido 12-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etil-carbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenóxi]-2-flúor-fenil]dodecanoico
		
ácido 16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etil-carbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]hexadecanoico	ácido 16-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etil-carbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]-2-flúor-fenil]hexadecanoico	ácido 18-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcar-bamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenil]octadecanoico
		
ácido 14-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]-2-flúor-fenil]tetradecanoico	ácido 14-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcar-bamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenil]tetradecanoico	ácido 10-[4-[[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etil-carbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenil]metóxi]fenil]decanoico

		
ácido 10-[4-[2-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il] sulfamoil]fenóxi]etil]fenil]decanoico	ácido 12-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]dodecanoico	ácido 8-[4-[[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]metil]fenil]octanoico
		
ácido 14-[3-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenil]tetradecanoico	ácido 12-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]-2-flúor-fenil]dodecanoico	ácido 14-[4-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]fenil]tetradecanoico
		
ácido 12-[4-[2-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenil]etil]fenóxi]dodecanoico	ácido 14-[4-[4-[[5-[[3-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilamino]-3-oxo-propil]carbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]fenil]tetradecanoico	ácido 16-[4-[[5-[[6-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilamino]-6-oxo-hexil] carbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]hexadecanoico

		
ácido 16-[4-[[5-[[6-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilamino]-6-oxo-hexil]carbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenóxi]hexadecanoico	ácido 16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]-2-piridil]sulfamoil]-2,3-dicloro-fenóxi]hexadecanoico	ácido 14-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenóxi]tetradecanoico
		
ácido 14-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]tetradecanoico	ácido 14-[4-[[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenil]metóxi]fenil]tetradecanoico	ácido 16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]-2-piridil]sulfamoil]-2-flúor-fenóxi]hexadecanoico
		
ácido 16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]-2-piridil]sulfamoil]-2-cloro-fenóxi]hexadecanoico	ácido 16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]hexadecanoico	ácido 8-[4-[2-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenóxi]etil]fenil]octanoico

		
ácido 16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etil-carbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenil]hexadecanoico	ácido 12-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcar-bamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenil]dodecanoico	ácido 16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcar-bamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]-2-cloro-fenóxi]hexadecanoico
		
ácido 18-[3-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etil-carbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenil]octadecanoico	ácido 18-[3-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcar-bamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenil]octadecanoico	ácido 10-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etil-carbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]-2-flúor-fenil]decanoico
		
ácido 14-[4-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenóxi]fenil]tetradecanoico	ácido 12-[3-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcar-bamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenil]dodecanoico	ácido 16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcar-bamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]-2,5-dicloro-fenóxi]hexadecanoico

		
ácido 16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etil-carbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]-2-flúor-fenóxi]hexadecanoico	ácido 14-[4-[[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etil-carbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenil]metóxi]fenil]tetradecanoico	ácido 18-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcar-bamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenóxi]octadecanoico
		
ácido 16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etil-carbamoil]-4-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]hexadecanoico	ácido 16-[3-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcar-bamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]hexadecanoico	ácido 12-[3-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcar-bamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenil]dodecanoico
		
ácido 16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etil-carbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenil]hexadecanoico	ácido 8-[4-[2-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etil-carbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenóxi]etil]fenil]octanoico	ácido 20-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcar-bamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenóxi]icosanoico

		
ácido 8-[4-[2-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]-etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]etil]fenil]octanoico	ácido 10-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]-2-piridil]sulfamoil]fenil]decanoico	ácido 10-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenil]decanoico
		
ácido 8-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]-2-flúor-fenil]octanoico	ácido 18-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi) etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]octadecanoico	

3. Insulinas e Síntese de conjugado

3.1. Insulina humana

[0174] As sequências de aminoácido das cadeias A e B de insulina humana são:

Cadeia A: GIVEQCCTSICSLYQLENYCN (SEQ ID NO: 5)

Cadeia B: FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT (SEQ ID NO:6)

[0175] Uma ponte dissulfeto intrachenar está presente entre *Cys(A6)* e *Cys(A11*), duas pontes dissulfeto interchenar estão presentes entre *Cys(A7)* e *Cys(B*7) e entre *Cys(A2*0) e *(Cys(B19)*.

3.2 Análogo de insulina 1

[0176] O análogo de insulina 1 é baseado em insulina humana com mutações nas posições A14, B16, B25 e uma remoção do aminoácido na posição B30:

Glu(A14): O aminoácido na posição 14 da cadeia A de insulina humana (Y, tirosina, Tyr) é substituído por ácido glutâmico (E, Glu),

His(B16): O aminoácido na posição 16 da cadeia B de insulina humana (Y, tirosina, Tyr) é substituído por histidina (H, His),

His(B25): O aminoácido na posição 25 da cadeia B de insulina humana (F, fenilalanina, Phe) é substituído por histidina (H, His),

Des(B30): O aminoácido na posição 30 da cadeia B de insulina humana é deletado.

[0177] A sequência de aminoácido completa de análogo de insulina 1 em vista das cadeias A e B é:

Cadeia A: GIVEQCCTSICSLEQLENYCN (SEQ ID NO: 7)

Cadeia B: FVNQHLCGSHLVEALHLVCGERGFHYTPK- (SEQ ID NO: 8)

[0178] A uma ponte dissulfeto intrachenar e as duas interchenar são de acordo com a insulina humana.

3.3 Conjugado com insulina humana/Síntese de ácido [16-[4-

[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etil-carbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]hexadecanoico]Lys(B29)-insulina

[0179] Um conjugado foi preparado a partir de insulina humana de acordo com 3.1 e ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbo-nil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético do Exemplo 2.9.

Síntese de 16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)óxi-2-oxo-etóxi]etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfa-moil]fenóxi]hexadecanoato:

[0180] A uma solução de 296 mg de ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-car-bonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético em 9 ml de DMF, 92,7 µl de trietilamina, 106 mg de TSTU e um traço de DMAP foram adicionados. A solução foi agitada por uma hora. 100 ml de cloreto de metileno foram adicionados e a solução resultante foi lavada três vezes com 50 ml de salmoura. A camada orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi absorvido em 11 ml de cloreto de metileno e 5,5 ml de ácido trifluoracético e armazenado de um dia para o outro a 5°C.

[0181] A solução foi concentrada. Então, o produto bruto foi dissolvido três vezes em 30 ml de cloreto de metileno e evaporado. O material sólido foi suspenso em 5 ml de éter de metil *terc*-butila, o éter decantado. O resíduo foi seco a vácuo e usado sem purificação adicional.

[0182] Uma solução de 480 mg de insulina foi suspensa em 25 ml de água e então 0,45 ml de trietilamina foi adicionado. À solução transparente, 25 ml de MeCN e então 0,9 ml (45,89 mM em DMF) de 16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)óxi-2-oxo-etóxi]etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]hexadecanoato foram adicionados. A solução foi agitada por 3 horas em

temperatura ambiente. A reação foi analisada com Waters UPLC H-class a 214 nm em tampão fosfato de cloreto de sódio. Waters BEH300 10 cm. Tempo de retenção de insulina: 3,85 min. Tempo de retenção de conjugado de insulina 6,46 min. O produto foi purificado através de HPLC com ÄKTA avant 25, Kinetex 5 µm C18 100 A 250 x 21,2 mm.
Volume da coluna (CV) 88 ml.
Volume da coluna (CV) 88 ml.
Solvente A: ácido acético 0,5% em água
Solvente B: ácido acético 0,5 em água/MeCN 2:8
Gradiente: A 95% B 5% a A 40% B 60% em 14 CV

[0183] A reação foi analisada com Waters UPLC H-class a 214 nm em um tampão de fosfato de cloreto de sódio. Waters BEH300 10 cm. Tempo de retenção de conjugado de insulina: 6,419 min. A solução foi liofilizada e proveu o produto desejado. 93 mg 34% de rendimento. Espectro de massa: 6629,6 g/mol.

3.5 Conjugados com análogo de insulina 1

[0184] Conjugados de análogo de insulina 1 de acordo com 3.2 foram preparados com moléculas ligantes do Exemplo 2.9:

Ligante 5: ácido 16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]hexadecanoico;

éster de *terc*-butila:

ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético

Ligante 8: ácido 14-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]-2-flúor-fenil]tetradecanoico; éster de *terc*-butila:

ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-[3-(14-*terc*-butóxi-14-oxo-tetra-

decil)-4-flúor-fenóxi]fenil]sulfonilamino]pirimidino-2-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético

Ligante 50: ácido 16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]-2-cloro-fenóxi]hexadecanoico; éster de *terc*-butila:

ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)-3-cloro-fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético

Ligante 54: ácido 16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenil]hexadecanoico; e éster de *terc*-butila:

ácido 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecil)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético

3.4.1 Síntese de Glu(A14)His(B16)His(B25) ácido [16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(carboximetilóxi)etóxi]etilamino]-2-oxoetóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimidin-2-il]sulfamoil]fenóxi]hexadecanoico]Lys(B29)Des(B30)-insulina

[0185] Uma ligação amida foi formada entre o grupo ε-amino de lisina B29 e o resíduo de ácido acético ativado do ligante em sua forma de éster de *terc*-butila 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-*terc*-butóxi-16-oxo-hexadecóxi)fenil]sulfonilamino]pirimidino-5-carbonil]amino]etóxi]etóxi]acetil]amino]etóxi]etóxi]acético como segue:

uma solução de 400 mg de análogo de insulina 1 (Glu(A14)His(B16)His(B25)Des(B30)-insulina de acordo com o Exemplo 3.2) foi suspensa em 20 ml de água e então 0,4 ml de trietilamina foi adicionado . À solução transparente, 20 ml de DMF e então 5 ml (17,04 mM em DMF) de 16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il) óxi-2-oxo-etóxi]etóxi]etilamino]-2-oxo-etóxi]etóxi]etilcarbamoil]pirimi-

din-2-il]sulfamoil]fenóxi]hexadecanoato) de *terc*-butila foram adicionados. A solução foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. A reação foi analisada com Waters UPLC H-class a 214 nm em um tampão de fosfato de cloreto de sódio.

Waters BEH300 10 cm.

Tempo de retenção de insulina: 2,643 min.

Tempo de retenção de conjugado de insulina: 6,224 min.

O produto foi purificado através de HPLC com ÄKTA avant 25, Kinetex 5 µm C18 100 A 250 x 21,2 mm. Volume da coluna (CV) 88 ml.

Solvente A: ácido acético 0,5% em água

Solvente B: ácido acético 0,5% em água/MeCN 4:6

Gradiente: A 80% B 20% a A 20% B 80% em 10 CV

[0186] Após liofilização do produto, o pó foi dissolvido em 2 ml de ácido trifluoracético. Após uma hora, a solução foi neutralizada com bicarbonato de sódio diluído. O produto foi purificado através de HPLC com ÄKTA avant 25, Kinetex 5 µm C18 100 A 250 x 21,2 mm. Volume da coluna (CV) 88 ml.

Solvente A: ácido acético 0,5% em água

Solvente B: ácido acético 0,5% em água/MeCN 4:6

Gradiente: A 70% B 30% a A 30% B 70% em CV 8

A reação foi analisada com Waters UPLC H-class a 214 nm em tampão de fosfato de cloreto de sódio

Waters BEH300 10 cm

Tempo de retenção do conjugado de insulina: 5,121 min

A solução foi liofilizada e proveu o produto desejado.

Rendimento de 63 mg 14%.

Espectro de massa: 6453,9 g/mol.

[0187] Conjugados de ligantes 8, 50 e 54 e análogo de insulina 1 foram preparados como segue.

4. Dados analíticos

4.1 Análise de Cromatografia líquida espectrometria de massa (LCMS)

Método de espectrometria de massa	Descrição do método	Tipo de espectrometria de massa
a	Waters SQD Single Quadrupol, tempo de varredura de 0,13s para massa 100-1400	UPLC esi
b	Waters SQD Single Quadrupol, tempo de varredura de 0,5s para massa 100-1400	UPLC esi

Método de cromatografia líquida	Descrição do método
A	Waters ACQUITY UPLC BEH C18 1,7um 2,1x50mm MV Kit; H_2O+TFA 0,05%:MeCN+TFA 0,035% 98:2(0min) a 98:2(0,2min) a 2:98(3,8min) a 2:98(4,3min) a 98:2(4,5min), 1 ml/min 55°C
B	Waters ACQUITY UPLC BEH C18 1,7um 2,1x50mm; H_2O+TFA 0,05%:MeCN+TFA 0,035% 95:5(0min) a 5:95(2min) a 5:95(2,6min) a 95:5(2,7min) a 95:5(3min), 0,9 ml/min 55°C
C	Waters ACQUITY UPLC BEH C18 1,7um 2,1x50mm; H_2O+TFA 0,05%:MeCN+TFA 0,035% 98:2(0min) a 98:2(0,2min) a 2:98(3,8min) a 2:98(4,3min) a 98:2(4,5min), 1 ml/min 55°C

[0188] A Tabela 1 na seção 4.2 mostra os resultados de análise de LCMS dos ligantes isolados.

4.2 Análise de ligação de albumina

Instrumento: Waters Alliance 2795/Waters PDA 2996 ou Waters H-Class UPLC equipado com um detector de matriz de fotodiodos Waters Acquity

Software: Waters Empower 3

Coluna: CHIRALPAK® HSA 50 x 4 mm; Tamanho de partícula 5µm
Número de Ordem Chiraltech: HSA: 34712

Eluente A: Solução salina de Tampão de fosfato (PBS) em pH=7,4

	Gibco PBS pH7,4 (10x) Solução Salina Tamponada com Fosfato 500 ml; Número de Ordem: 70011-036 (500 ml)
Eluente B:	Isopropanol Número de Ordem Fisher: A461-1 (1L)

Gradiente:

Tempo [min]	%A	%B
0	98	2
2	98	2
17	60	40
22	60	40
22,2	98	2
30	98	2
31	95	5

Temperatura da Coluna:	25 °C
Taxa de fluxo:	1,0 ml/min
Detection:	λ = 220 nm
Volume de injeção:	20 µL
Conc. da Amostra:	• 1 mg/ml de solução de insulina em PBS para amostras de insulina • 5µL de solução de estoque de DMSO 10mM (DMSO evaporado e redissolvido em 200 µL de i-propanol/água 1:1 v/v) para amostras de ligante isoladas (250µM, 0,2mg/ml a 800Da Mol/Peso)
Marcador t0	Solução de Nitrato de Sódio ($NaNO_3$) em água, 0,05mg/ml

	diluído de 1 mg/ml de solução de estoque aquosa (Número de Ordem Fluka: 74246-100ML)
Valor Reportado	Tempo de retenção líquido da amostra: TempoRet Amostra – TempoRet marcador t0

[0189] Cromatografia de afinidade foi realizada i) para conjugados de insulina de acordo com os Exemplos 3.3 e 3.4 em um Waters Alliance Separation Module 2695 equipado com um detector de matriz de fotodiodos Waters 2996 ou Waters H-Class UPLC equipado com um detector de matriz de fotodiodos Waters Acquity e ii) para ligantes isolados de acordo com o Exemplo 2.11 em um Waters Alliance Separation Module 2795 equipado com um detector de matriz de fotodiodos Waters 2996 ou Waters H-Class UPLC equipado com um detector de matriz de fotodiodos Waters Acquity.

[0190] Waters Empower 3 foi usado para todas as medições como *software* de processamento de dados.

[0191] Colunas com albumina de soro humano imobilizada (50 x 4 mm; tamanho de partícula de 5 µm) foram adquiridas da Chiralpak e usadas para separações.

[0192] Solução salina de Tampão de Fosfato (PBS) foi adquirida da Gibco e usada como Eluente A, isopropanol foi comprado da Fisher e usado como Eluente B.

[0193] O gradiente aplicado com fluxo de 1,0 ml/min é mostrado abaixo:

Tempo [min]	%Eluente A	%Eluente B
0	98	2
2	98	2
17	60	40
22	60	40
22,2	98	2
30	98	2
31	95	5

[0194] As colunas com albumina do soro imobilizada foram mantidas a 25°C durante a operação de LC, detecção de UV foi realizada a 220 nm e o volume de injeção foi de 20 µL.

[0195] O tempo de retenção líquido das amostras foi reportado de acordo com

Tempo de retenção líquido = TempoRet AMostra – TempoRet Marcador t0

[0196] A Tabela 1 mostra os resultados de ligação de albumina dos ligantes isolados, juntamente com os dados de LCMS da seção 4.1.

[0197] As abreviações usadas na Tabela 1 são definidas como segue:

NRT: Tempo de retenção líquido em colunas com albumina de soro humano imobilizada

LCMS: Cromatografia líquida espectrometria de massa

MSM: Método de espectrometria de massa

OIM: Massa iônica observada

OIT: Tipo de íon observado

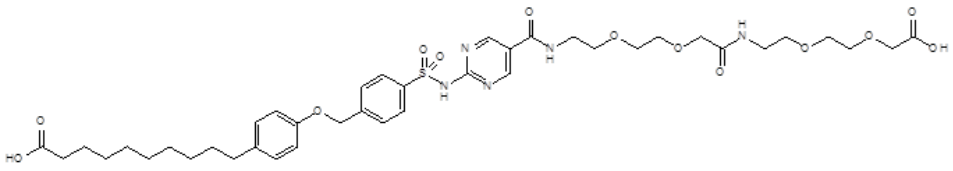
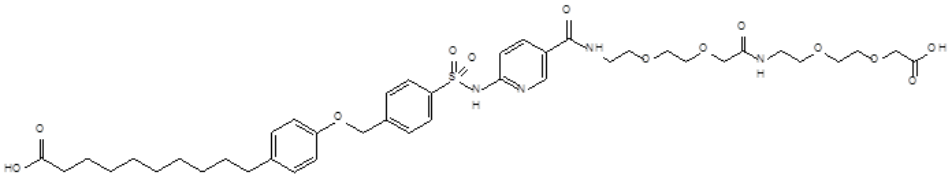
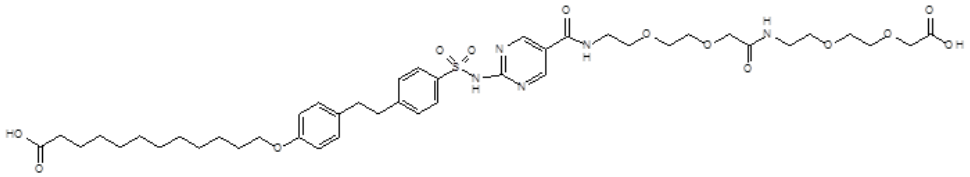
IM: Método de ionização

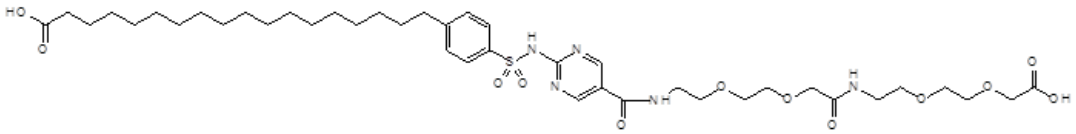
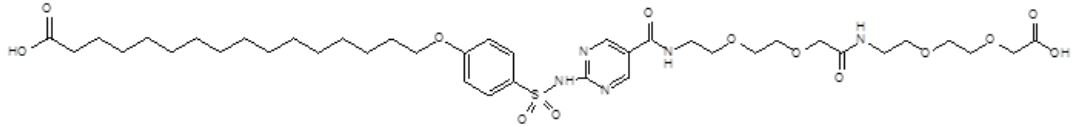
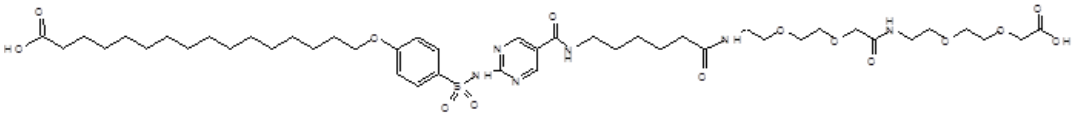
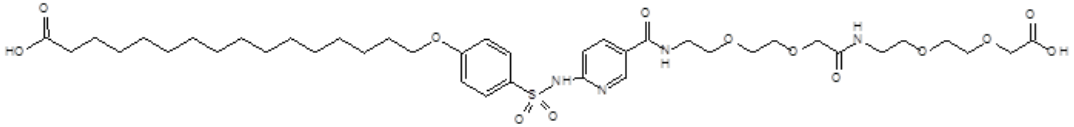
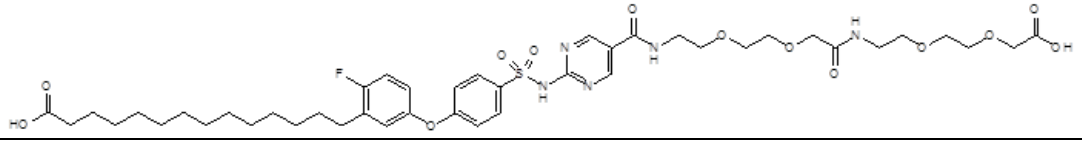
LCRT: Tempo de retenção de cromatografia líquida

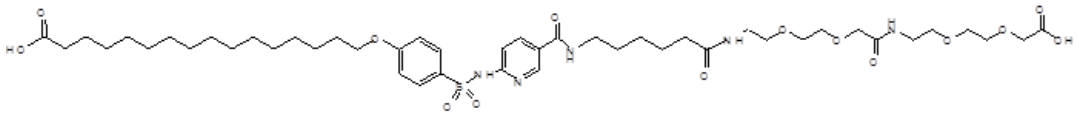
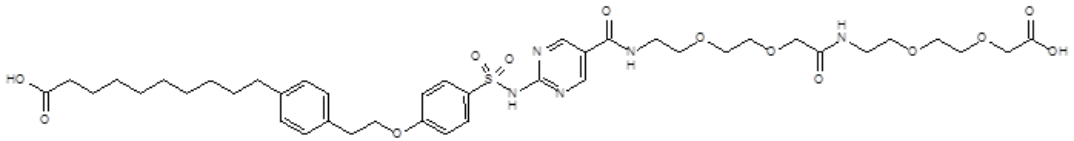
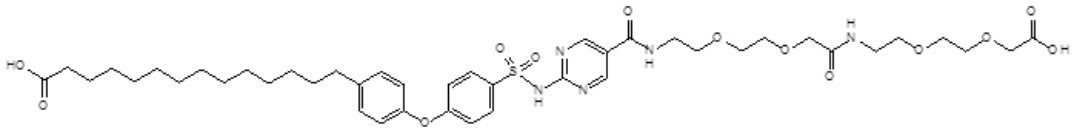
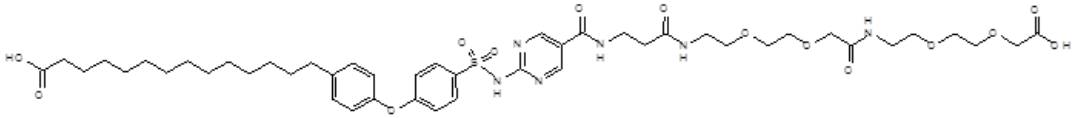
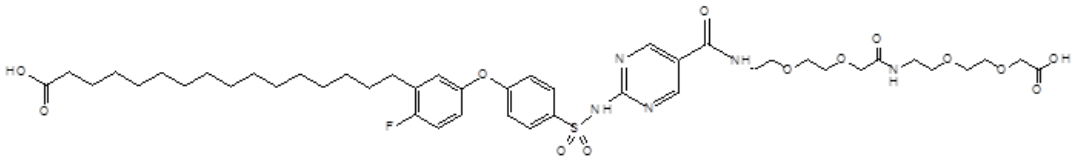
LCM: Método de cromatografia líquida

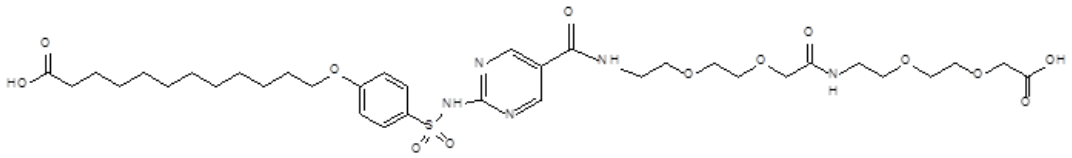
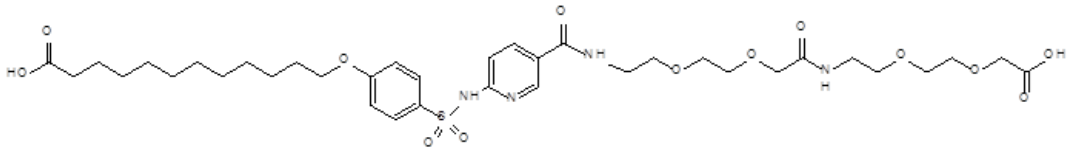
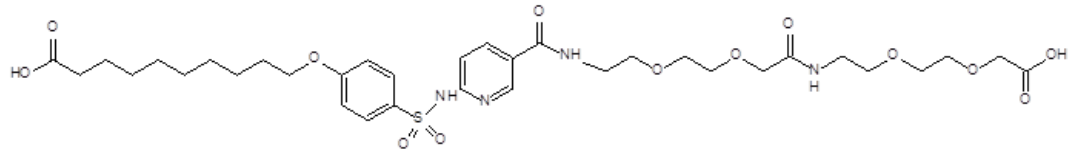
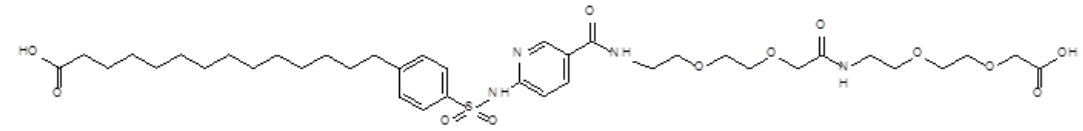
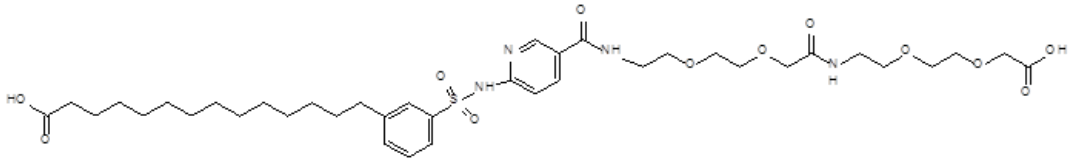
Tabela 1

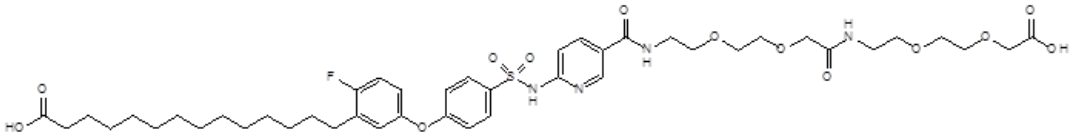
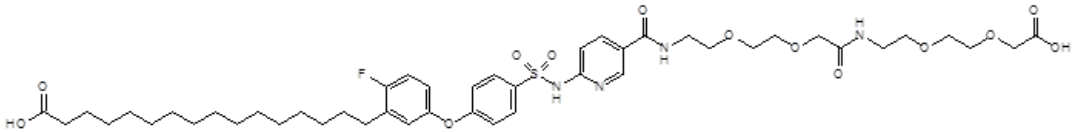
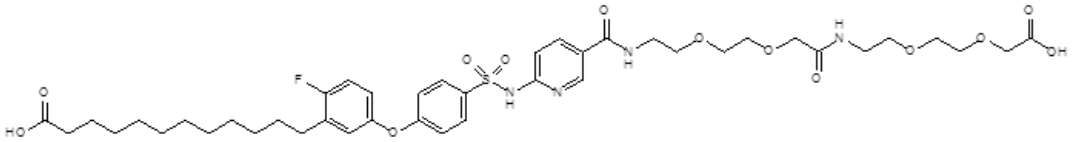
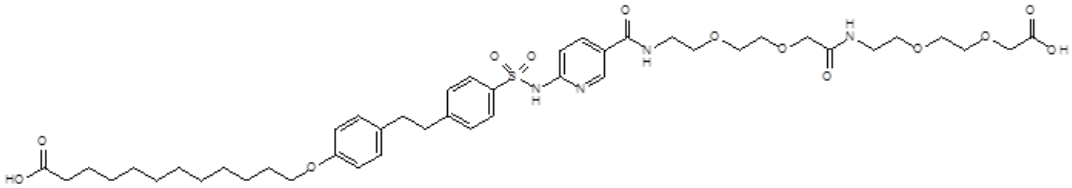
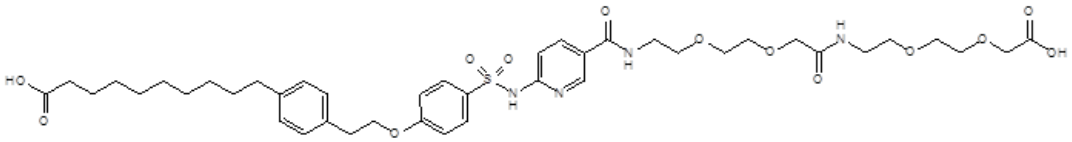
[0198] Resultados das Colunas com dados de albumina de soro imobilizada e LCMS

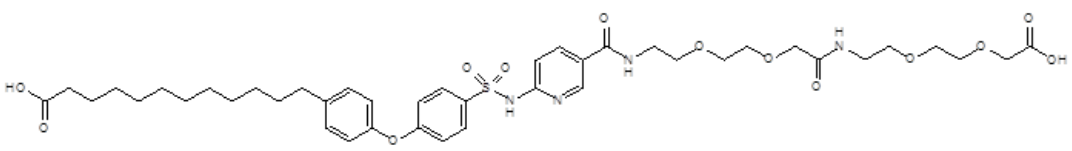
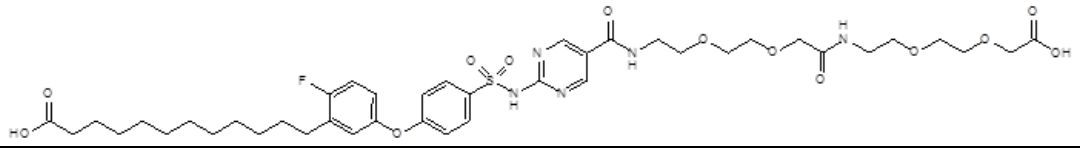
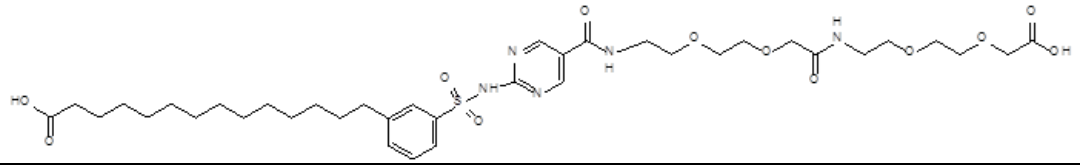
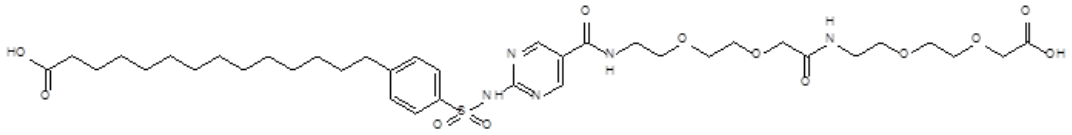
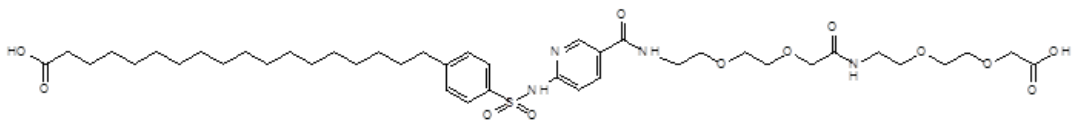
			LCMS					
No.	Estrutura	NRT [min]	MSM	OIM	OIT	IM	LCRT [min]	LCM
1		16,76	b	846,37	[M+H]+	ES+	1,78	B
2		17,88	b	845,37	[M+H]+	ES+	2,28	C
3		17,51	b	888,35	[M+H]+	ES+	2,52	C

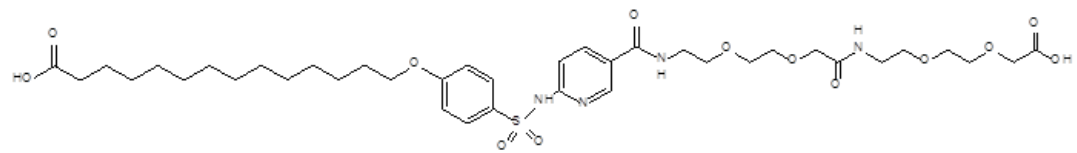
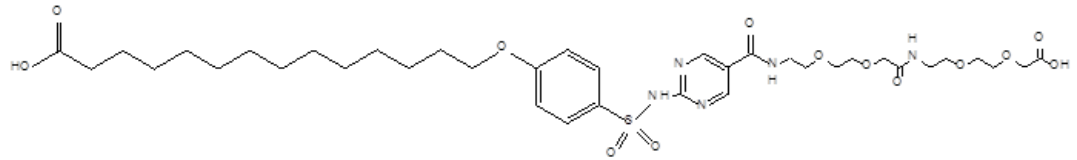
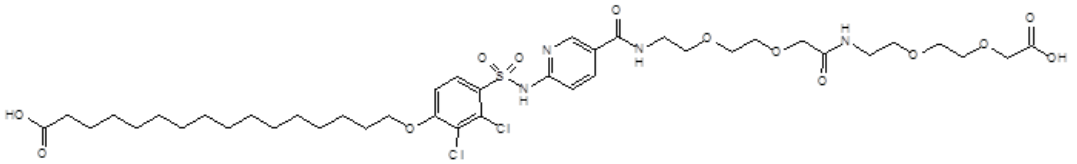
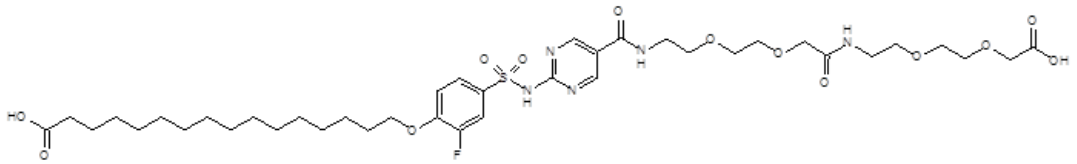
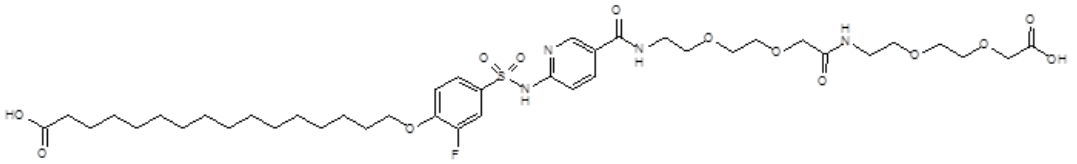
4		15,75	b	852,7	[M+H]+	ES+	2,88	A
5		14,32	b	840,35	[M+H]+	ES+	2,59	C
6		14,31	b	953,46	[M+H]+	ES+	2,58	C
7		14,65	b	839,4	[M+H]+	ES+	2,58	C
8		15,29	a	906,52	[M+H]+	ES+	2,77	C

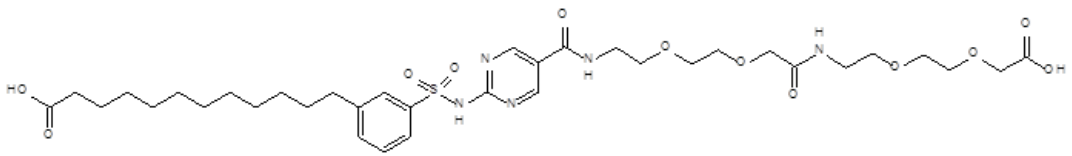
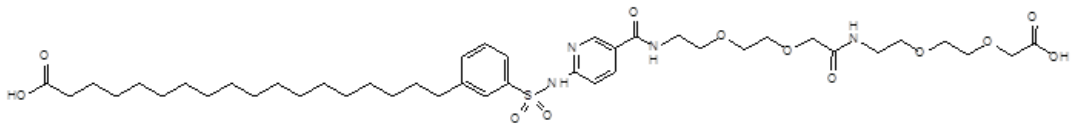
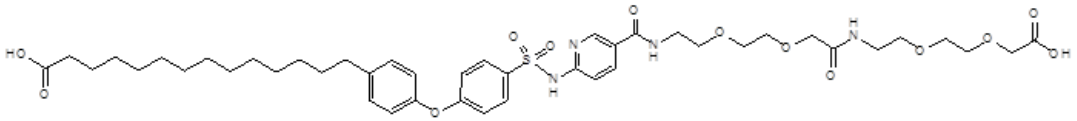
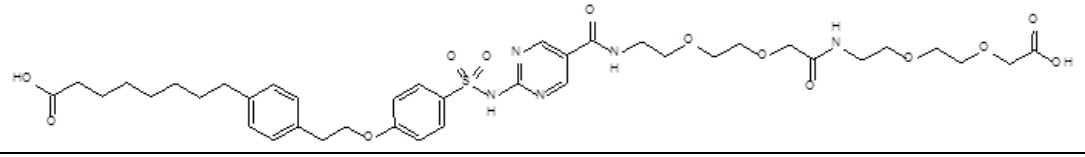
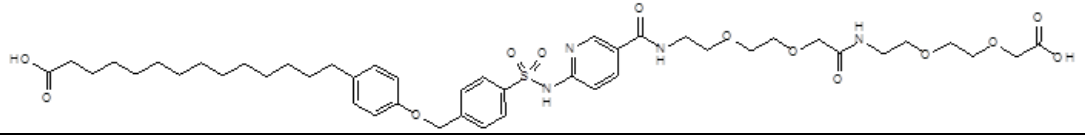
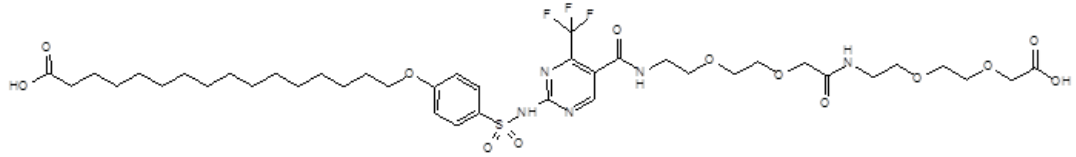
9		14,01	b	952,4	[M+H]+	ES+	2,57	C
10		15,65	b	860,32	[M+H]+	ES+	2,38	C
11		14,52	b	888,7	[M+H]+	ES+	2,78	A
12		14,95	b	957,7	[M-H]-	ES-	2,73	A
13		15,29	b	934,78	[M+H]+	ES+	2,99	A

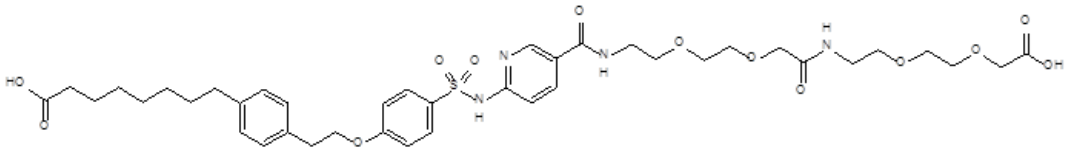
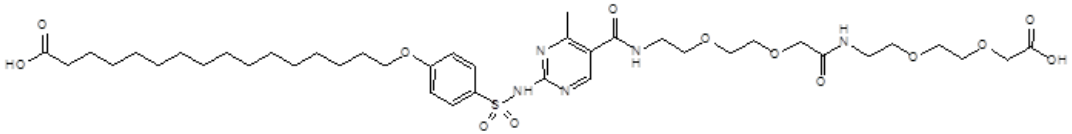
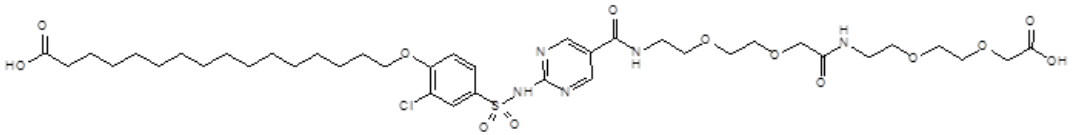
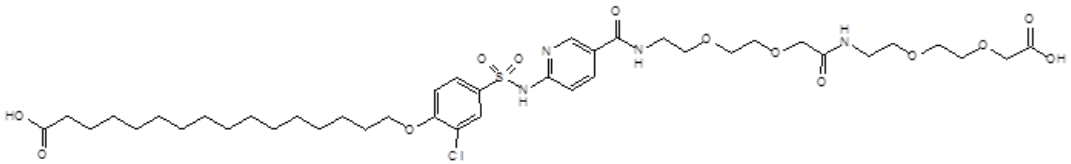
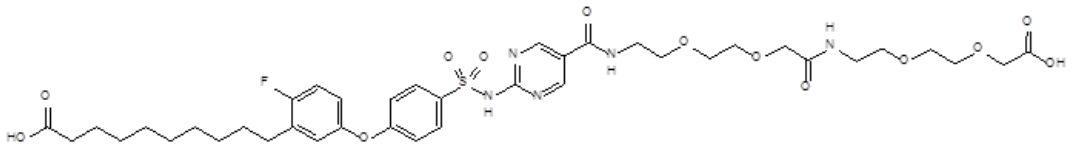
16		11,88	a	784,28	[M+H]+	ES+	2,14	C
18		12,37	a	783,34	[M+H]+	ES+	2,13	C
19		10,82	a	755,28	[M+H]+	ES+	1,87	C
20		14,8	a	795,37	[M+H]+	ES+	2,4	C
21		16,26	a	795,37	[M+H]+	ES+	2,38	C

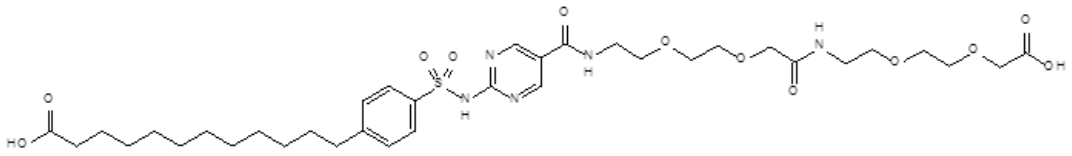
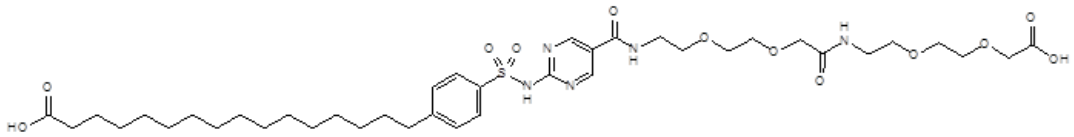
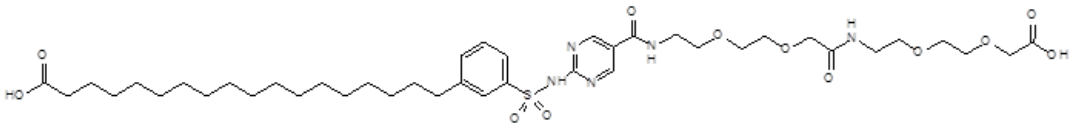
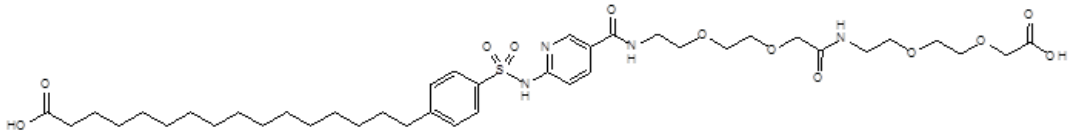
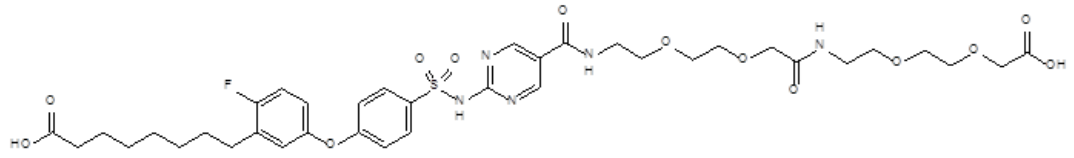
22		15,55	a	905,47	[M+H]+	ES+	2,77	C
23		15,61	a	933,54	[M+H]+	ES+	2,99	C
24		15,76	a	877,44	[M+H]+	ES+	2,55	C
25		17,48	a	887,49	[M+H]+	ES+	2,54	C
26		14,98	a	859,44	[M+H]+	ES+	2,41	C

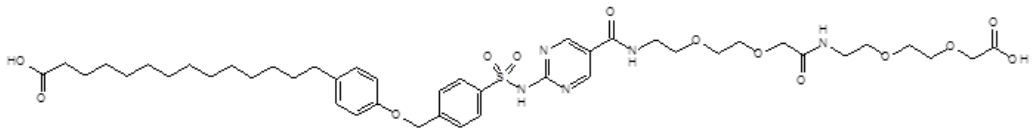
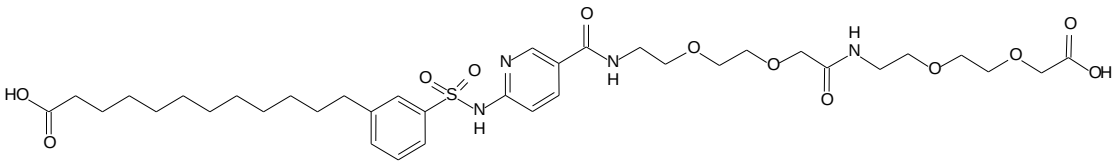
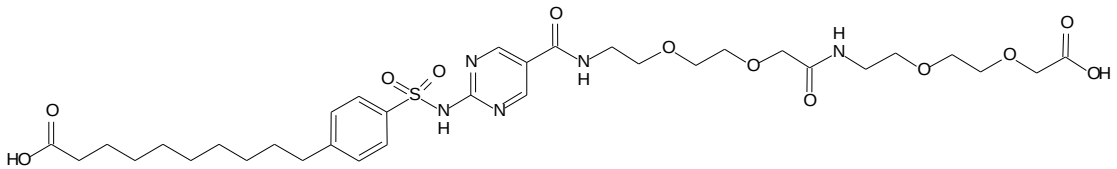
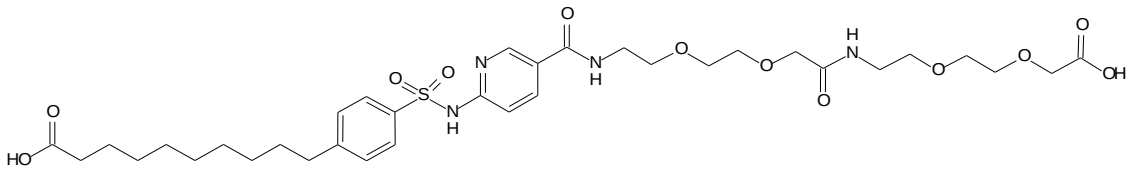
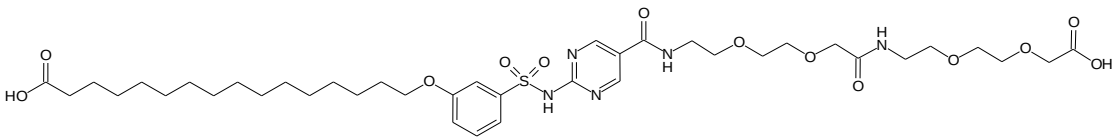
27		15,01	a	859,45	[M+H]+	ES+	2,55	C
28		15,39	a	878,4	[M+H]+	ES+	2,57	C
29		15,66	a	796,4	[M+H]+	ES+	2,39	C
30		14,36	a	796,44	[M+H]+	ES+	2,41	C
31		15,77	a	851,51	[M+H]+	ES+	2,88	C

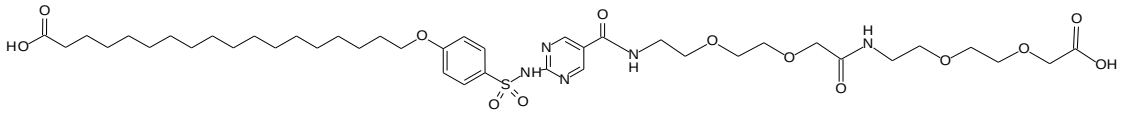
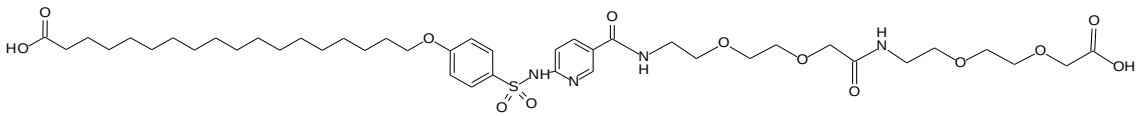
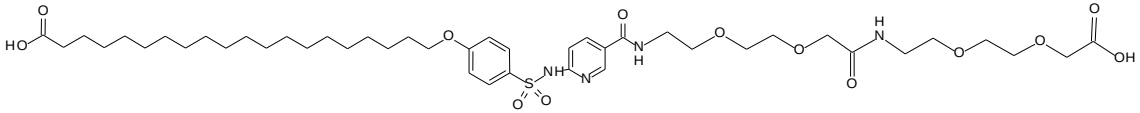
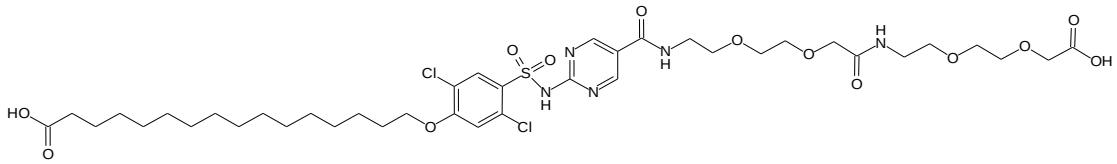
32		13,9	a	811,29	[M+H]+	ES+	2,36	C
33		13,57	a	812,23	[M+H]+	ES+	2,37	C
36		13,89	a	907,59	[M+H]+	ES+	2,74	C
38		13,53	a	858,6	[M+H]+	ES+	2,62	C
39		13,68	a	857,62	[M+H]+	ES+	2,6	C

40		11,44	a	768,6	[M+H]+	ES+	2,14	C
41		14,98	a	851,7	[M+H]+	ES+	2,82	C
42		14,35	a	887,65	[M+H]+	ES+	2,76	C
43		11,36	a	832,6	[M+H]+	ES+	2,18	C
44		15,04	a	901,72	[M+H]+	ES+	2,76	C
45		13,8	a	908,66	[M+H]+	ES+	2,77	C

46		14,48	a	831,6	[M+H]+	ES+	2,16	C
47		13,73	a	854,7	[M+H]+	ES+	2,63	C
50		13,74	a	874,6	[M+H]+	ES+	2,7	C
51		13,59	a	871,6	[M-H]-	ES-	2,68	C
52		14,56	a	850,54	[M+H]+	ES+	2,33	C

53		12,29	a	768,5	[M+H]+	ES+	2,16	C
54		15,19	a	824,61	[M+H]+	ES+	2,64	C
55		15,01	a	852,58	[M+H]+	ES+	2,84	C
59		15,47	a	821,62	[M-H]-	ES-	2,62	C
63		13,42	a	822,52	[M+H]+	ES+	2,11	C

64		14,78	a	902,65	[M+H]+	ES+	2,78	C
65		12,21	a	767,61	[M+H]+	ES+	2,13	C
66		9,87	a	740,57	[M+H]+	ES+	1,92	C
67		10,99	a	739,57	[M+H]+	ES+	1,91	C
68		14,74	a	840,57	[M+H]+	ES+	2,60	C

69		14,24	a	868,82	[M+H]+	ES+	2,84	C
70		14,26	a	867,83	[M+H]+	ES+	2,83	C
71		14,42	a	895,81	[M+H]+	ES+	3,06	C
72		13,96	a	908,79	[M+H]+	ES+	2,77	C

Afinidade de ligação de receptor de insulina

[0199] A afinidade de ligação do receptor de insulina com a insulina, análogo de insulina 1 e os respectivos conjugados listados na Tabela 2 foi determinada como descrito em Hartmann e outros (“Effect of the long-acting insulin analogues glargine and degludeca on cardiomyocyte cell signaling and function”. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15:96). O isolamento de membranas plasmáticas embutidas em receptor de insulina (M-IR) e experimentos de ligação de competição foram realizados como anteriormente descrito (Sommerfeld e outros, *PLoS One*. 2010; 5(3): e9540). Em suma, células CHO superexpressando o IR foram coletadas e ressuspensas em tampão STM 2,25 resfriado em gelo (sacarose 2,25 M, Tris-HCl 5 mM pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, inibidor de protease completo) e rompidas usando um homogeneizador Dounce seguido por sonificação. O homogenato foi sobreposto com tampão STM 0,8 (sacarose 0,8 M, Tris-HCl 5 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, inibidor de protease completo) e ultra-centrifugado por 90 min a 100.000 g. Membranas plasmáticas na interface foram coletadas e lavadas duas vezes com solução salina tamponada com fosfato (PBS). O pelete final foi ressuspenso em tampão de diluição (Tris-HCl 50 mM pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, inibidor de protease completo) e novamente homogeneizado com um homogeneizador Dounce. Experimentos de ligação de competição foram realizados em um tampão de ligação (Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, BSA 0,1%, inibidor de protease completo, ajustado para pH 7,8) em microplacas de 96 poços. Em cada poço, 2 µg de membrana isolada foram incubados com esferas de ensaio de proximidade de cintilação (SPA) de aglutinina gérmen de trigo poliviniltolueno polietilenimina. Concentrações constantes de Ins humanos marcados com [^{125}I] (100 pM) e várias concentrações dos respectivos Ins não marcados (0,001-1000 nM) foram adicionadas por 12 h em temperatura ambiente (23 °C). A radioatividade foi medida

em equilíbrio em um contador de cintilação de microplaca (Wallac Microbeta, Freiburg, Alemanha).

[0200] A afinidade de ligação de receptor de insulina em relação à insulina humana com o análogo mostrado na Tabela 2 compreende as faixas que seguem: A (≥ 40%); B (<20%). Conjugado insulina humana + ligante no. 5 pertence à categoria A, enquanto todos os outros conjugados e o análogo de insulina 1 foram classificados na categoria B.

Tabela 2

Afinidade de ligação de receptor B de insulina em relação à insulina humana

No. do ligante	Estrutura principal	Ativação de receptor B de insulina *In vitro*
5	Insulina humana	A
5	Análogo de insulina 1	B
8	Análogo de insulina 1	B
50	Análogo de insulina 1	B
54	Análogo de insulina 1	B
---	Análogo de insulina 1	B

6. Teste *In vivo* – Avaliação de efeitos farmacocinéticos

[0201] Minoporcos Göttingen normoglicêmicos saudáveis (com idade entre 8-11 meses, peso corporal ~ 12-18 kg) foram usados para avaliar os efeitos farmacodinâmicos e farmacocinéticos de análogos de insulina de ação muito longa em animais. Os porcos foram mantidos em condições normais de biotério e foram alimentados uma vez por dia com acesso à água da torneira *ad libitum*. Após jejum de um dia para o outro, os porcos foram tratados com uma injeção subcutânea única de uma solução que continha ou uma formulação de placebo, insulina ou um análogo de insulina ou o respectivo conjugado. Insulina humana pura e análogo de insulina puro 1, bem como o conjugado de ligante no. 5 com insulina humana e os conjugados de ligantes 5, 50 e 54 com análogo de insulina 1 foram testados.

[0202] Coleta de sangue foi realizada por meio de cateteres venosos centrais pré-implantados para determinação de glicose no sangue, farmacocinética e biomarcadores adicionais de plasma K-EDTA. A coleta de sangue começou antes da administração do item de teste (linha basal) e foi repetida 1-4 vezes por dia até o final do estudo. Durante o estudo, os animais foram alimentados após a última coleta de sangue do dia. Todos os animais foram manuseados regularmente e os sinais clínicos foram registrados pelo menos duas vezes no dia de tratamento e uma vez por dia durante o restante do estudo. Os animais foram monitorados cuidadosamente quanto a quaisquer sinais clínicos de hipoglicemia, incluindo comportamento, pelos, urina e excreção fecal, condição dos orifícios corporais e quaisquer sinais de doença. Em caso de hipoglicemia grave, o investigador tinha permissão para oferecer alimentos ou infundir solução de glicose por via intravenosa (i.v.) caso a ingestão de alimentos não fosse possível. Após a última coleta de sangue, os animais foram transportados de volta para a instalação de criação de animais não GLP.

[0203] Para determinação dos parâmetros farmacocinéticos as condições experimentais que seguem foram usadas.

6.1 Materiais e Agente Químicos

[0204] MeCN (hyperSolv cromanorm), sulfóxido de dimetila (uvasol), 2-propanol, metanol (hyperSolv cromanorm), água (hyperSolv cromanorm), ácido fórmico (98-100%) foram comprados da Merck (Darmstadt, Alemanha). Analito e referência interna adequada foram obtidos na Sanofi. O plasma *blank* (K2-EDTA como anticoagulante) foi obtido na Seralab (West Sussex, Reino Unido).

6.2 Soluções de estoque e trabalho do composto de teste e padrão interno

[0205] Soluções estoque do composto de teste e seu padrão interno foram preparadas em MeCN/água/ácido fórmico (50:50: 1, v/v/v) em

uma concentração de 1 mg/ml. As soluções de trabalho do composto de teste e do padrão interno correspondente foram preparadas no mesmo solvente em uma concentração de, respectivamente, 100 µg/ml e 1250 ng/ml.

6.3 Preparação da amostra de plasma

[0206] Uma porção de 25 µl de plasma foi salpicada com 10 µl de solução de trabalho padrão interna (1250 ng/ml) em um tubo Eppendorf de 1,5 ml. Após selagem e mistura, 75 µl de MeCN/metanol (80:20, v/v) foram adicionados e as amostras foram vortexadas por 5 s e vortexadas por 10 min em aproximadamente 5 °C e 3000 g. Em seguida, 75 µl de sobrenadante foram transferidos para um frasco de autoamostrador contendo 75 µl de água. Os frascos foram selados, misturados e analisados.

6.4 Análise de LC-MS/MS

[0207] A análise LC-MS/MS da insulina intacta foi realizada em um HPLC Agilent 1290 Series (Waldbronn, Alemanha), acoplado a um espectrômetro de massa ABSciex QqQ API 4000 (Darmstadt, Alemanha). O LC foi equipado com uma coluna analítica Aeris PEPTIDE XB-C18 (100 x 2,1 mm, tamanho de partícula 3,6 µm, Phenomenex) operada a 40 °C. A Fase móvel A consistia em água/ácido fórmico/DMSO (100:0,1:1, v/v/v) e Fase móvel B em MeCN/ácido fórmico/DMSO (100:0,1:1, v/v/v). O programa de HPLC começou mantendo as condições iniciais de B 2% por 0,5 min, então um gradiente de B 2% a B 90% em 7,5 minutos foi aplicado e a coluna foi novamente equilibrada por 2 minutos. A taxa de fluxo foi de 600 µl/min e um volume de 40 µl foi injetado no sistema. O espectrômetro de massa foi operado no modo positivo em uma tensão de pulverização de íons de 5500 V e o potencial de desagregação foi otimizado para o isolamento eficiente das moléculas protonadas 5 vezes. O espectrômetro de massa estava operando em

modo positivo e os parâmetros específicos do composto MS foram otimizados para melhor sensibilidade. Nitrogênio foi usado como gás de colisão.

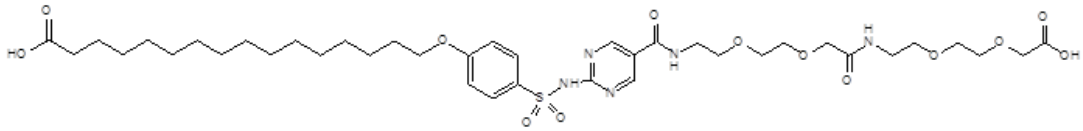
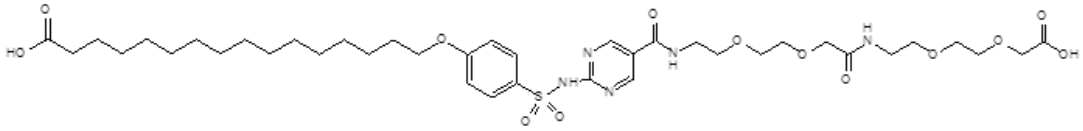
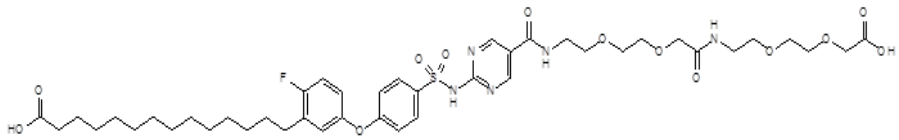
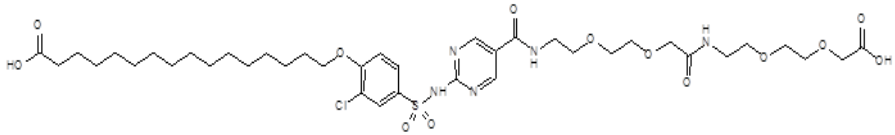
[0208] Os parâmetros farmacocinéticos (PK), tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) e o Tempo Médio de Residência (MRT) são mostrados na Tabela 3.

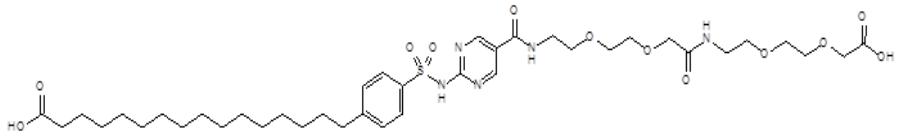
[0209] Para insulina humana, o valor de MRT da literatura obtido em miniporcos Yucatan diabéticos crônicos é dado (Lin, S.; Chen, L.-L. H. Chen, Y.W. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,* 1998, 286, 959-966). O $t_{1/2}$ listado foi calculado como uma aproximação usando a Fórmula $t_{1/2}$ * 1,44 de acordo com o livro *Clinical Pharmacokinetics Concepts and applications* de Tozer e Rowland, 3ª edição (Publisher Lippincott Williams & Wilkins), 1995- Seção II-6).

[0210] Como pode ser visto, conjugação de derivados de insulina, aqui insulina humana ou análogo de insulina 1, com os ligantes da invenção teve um impacto significante sobre as propriedades PK (farmacocinéticas) dos conjugados resultantes, levando em todos os casos a aumento de $t_{1/2}$ e MRTs.

Tabela 3

Resultados farmacocinéticos de insulinas puras vs. conjugados

No. de ligante	Estrutura de ligante	Estrutura principal	PK $t_{1/2}$	MRT
---	Sem ligante	Insulina humana	~2h**	2,8 h*
5		Insulina humana	30 h	47,2 h
5		Análogo de insulina 1	37h	57,7 h
8		Análogo de insulina 1	38h	63,3 h
50		Análogo de insulina 1	52h	83 h

54		Análogo de insulina 1	33h	56,5 h

* De: Lin, S.; Chen, L.-L. H.; Chien, Y.W. , *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 1998, 286, 959-966,

** Calculado a partir de $t_{1/2}$ = MRT/1,44 de acordo com *Clinical Pharmacokinetics Concepts and applications* de Tozer e Rowland, 3ª edição (Publisher Lippincott Williams & Wilkins), 1995- Seção II-6).

Os efeitos farmacodinâmicos de várias insulinas e conjugados são mostrados nas Figuras 1 e 2, isto é, o efeito sobre glicose no sangue após administração s.c. é mostrado. Os dados demonstraram um prolongamento significante da duração de ação para todos os conjugados de insulina-ligante testados (> 48 h), em relação ao análogo de insulina 1 e à insulina humana, respectivamente, para os quais uma duração de ação nas doses testadas menor do que 24 h foi observada. Para os conjugados de insulina de teste com uma afinidade de ligação de receptor de insulina reduzida, a dose *in vivo* escolhida foi mais alta do que para as insulinas de origem correspondentes, que não foram testadas em doses mais altas para evitar efeitos hipoglicêmicos.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0211] A Fig. 1 mostra o efeito de diminuição de glicose no sangue após aplicação s.c. dos conjugados de análogo de insulina 1 com ligante no. 50 e ligante no. 54, respectivamente, em miniporcos (Göttingen) (12-18 kg, n = 3). Ambos compostos foram testados em uma dose de (18 nmol/kg).

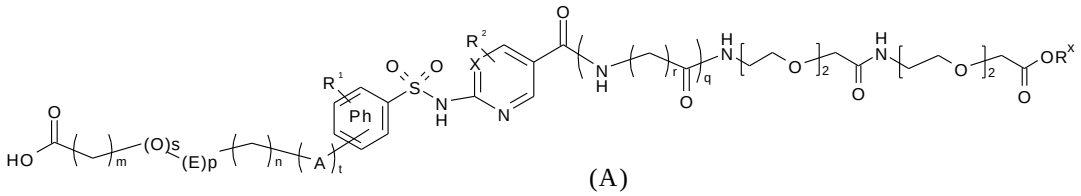
[0212] A Fig. 2 mostra o efeito de diminuição de glicose no sangue após aplicação s.c. das insulinas e conjugados de insulina, respectivamente, em miniporcos (Göttingen) (19-20 kg, n = 3): Insulina humana + ligante no. 5 (18 nmol/kg), insulina humana (3 nmol/kg), análogo de insulina 1 + ligante no. 5 (18 nmol/kg), análogo da insulina 1 (3 nmol/kg).

LITERATURA CITADA

- S. Chen, L.L.H.: Chien, Y.W. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 1998, 286, 959-966.
- *Clinical Pharmacokinetics Concepts and applications de Tozer and Rowland*, 3ª edição (Publisher Lippincott Williams & Wilkins), 1995- Section II-6).
- Hartmann e outros, Effect of the long-acting insulin analogues glargine and degludec on cardiomyocyte cell signaling and function, *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:96,
- Sommerfeld e outros, *PLoS One*. 2010; 5(3): e9540,
- *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* de Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

REIVINDICAÇÕES

1. Sulfonamida, caracterizada pelo fato de que apresenta a Fórmula (A)



(A)

na qual:

A é selecionado do grupo consistindo em átomo de oxigênio, grupo $-CH_2CH_2-$, grupo $-OCH_2-$ e grupo $-CH_2O-$;

E representa um grupo $-C_6H_3R-$ com R sendo um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo;

X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

m é um número inteiro na faixa de 5 a 17;

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

p é zero ou 1;

q é zero ou 1;

r é um número inteiro na faixa de 1 a 6;

s é zero ou 1;

t é zero ou 1;

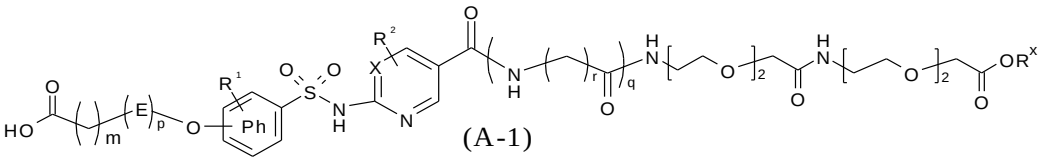
R^1 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado;

R^2 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado;

R^x representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de ativação.

2. Sulfonamida, acordo com a reivindicação 1, caracterizada

pelo fato de que apresenta a Fórmula (A-1)



(A-1)

na qual:

E representa um grupo -C_6H_3R- com R sendo um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo;

X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

p é zero ou 1;

q é zero ou 1;

r é um número inteiro na faixa de 1 a 6;

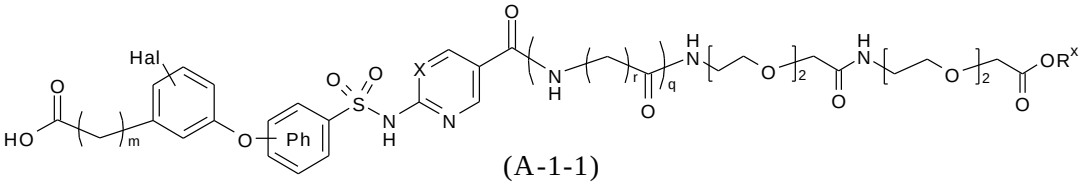
R^1 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio e átomo de halogênio;

R^2 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado;

R^x representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de ativação; e

com m sendo um número inteiro na faixa de 5 a 15 se p for zero ou m sendo um número inteiro na faixa de 7 a 15 se p for 1.

3. Sulfonamida, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a sulfonamida apresenta a Fórmula (A-1-1)



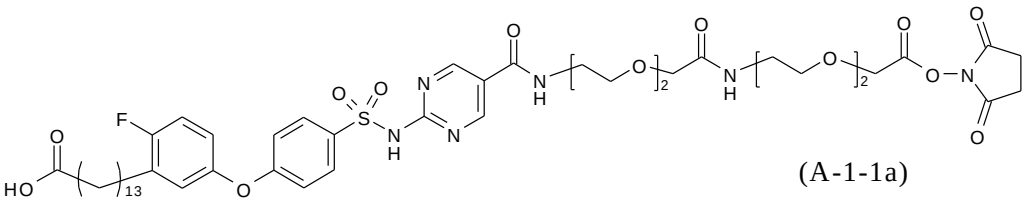
(A-1-1)

na qual X é um átomo de nitrogênio ou um grupo –CH-; m é um número inteiro na faixa de 7 a 15; r é um número inteiro na faixa de 1 a 6; q é

zero ou 1; Hal é um átomo de halogênio selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo;

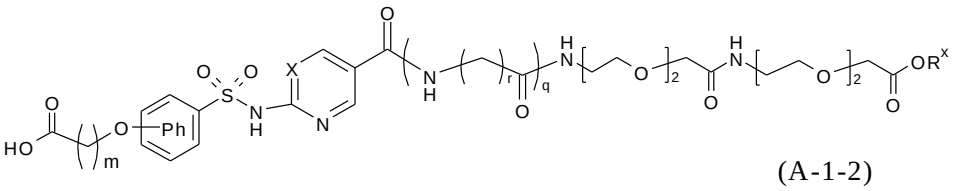
R^x representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de ativação; e o grupo HOOC-$(CH_2)_m$-C_6H_3Hal-O- está situado em posição meta ou para no anel fenila Ph com relação ao grupo -$S(O)_2$-.

4. Sulfonamida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a sulfonamida apresenta a Fórmula (A-1-1a)



(A-1-1a)

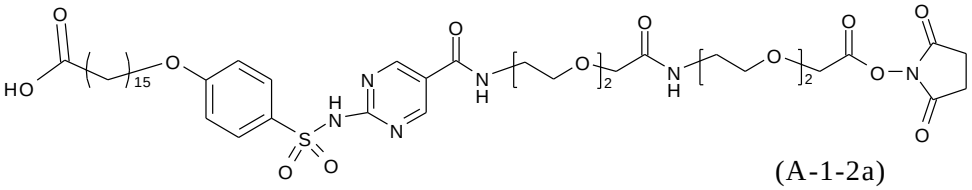
5. Sulfonamida, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a sulfonamida apresenta a Fórmula (A-1-2)



(A-1-2)

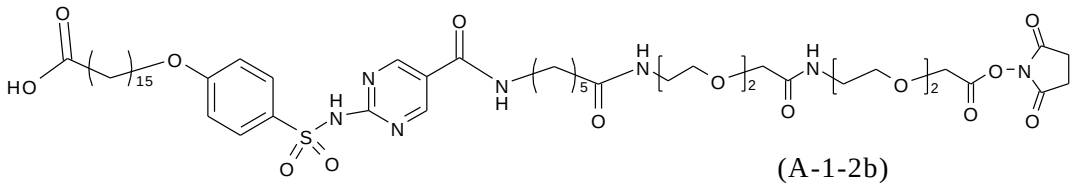
na qual X é um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-; m é um número inteiro na faixa de 5 a 15; r é um número inteiro na faixa de 1 a 6; q é zero ou 1; e o grupo HOOC-$(CH_2)_m$-O- está situado em posição meta ou para no anel fenila Ph com relação ao grupo -$S(O)_2$-.

6. Sulfonamida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2 ou 5, caracterizada pelo fato de que a sulfonamida apresenta a Fórmula (A-1-2a)



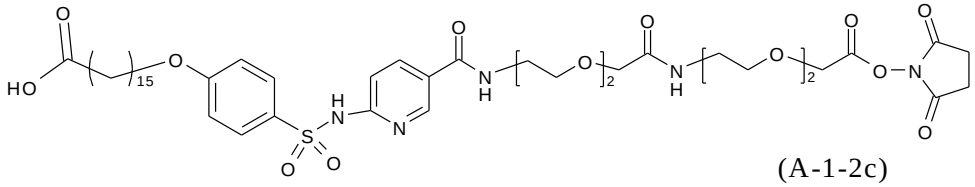
(A-1-2a) ou

a Fórmula (A-1-2b)



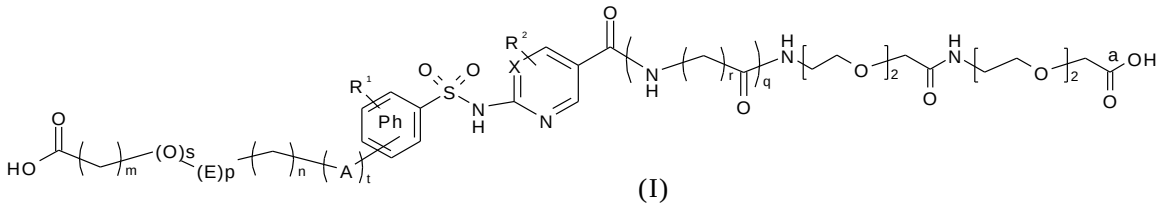
(A-1-2b)

ou a Fórmula (A-1-2c)



(A-1-2c) .

7. Conjugado, caracterizado pelo fato de que compreende uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo



(I)

em que na sulfonamida de Fórmula (I):

A é selecionado do grupo consistindo em átomo de oxigênio, grupo $-CH_2CH_2-$, grupo $-OCH_2-$ e grupo $-CH_2O-$;

E representa um grupo $-C_6H_3R-$ com R sendo um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e iodo;

X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

m é um número inteiro na faixa de 5 a 17;

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

p é zero ou 1;

q é zero ou 1;

r é um número inteiro na faixa de 1 a 6;

s é zero ou 1;

t é zero ou 1;

R^1 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo

C1 a C3 alquila halogenado;

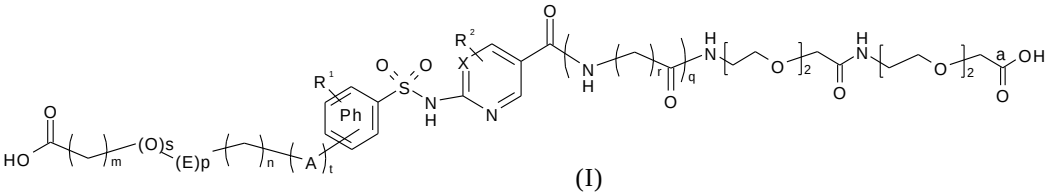
R^2 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado;

em que a sulfonamida de Fórmula (I) é ligada covalentemente ao ingrediente farmacêutico ativo em que o grupo carbóxi terminal “a” da sulfonamida de Fórmula (I) é covalentemente ligado a um grupo amino do agente farmaceuticamente ativo.

8. Conjugado, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o ingrediente farmacêutico ativo é selecionado do grupo que consiste em insulina, análogo de insulina, GLP-1 e análogo de GLP-1.

9. Conjugado, de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que o ingrediente farmacêutico ativo é insulina ou um análogo de insulina, em que o grupo amino do peptídeo, ao qual a sulfonamida de Fórmula (I) é covalentemente ligada, é um grupo epsilon amino de uma lisina presente na insulina ou análogo de insulina ou é o grupo amino N-terminal da cadeia B da insulina ou análogo de insulina.

10. Processo para preparação de um conjugado, caracterizado pelo fato de que compreende uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo



(I)

em que na sulfonamida de Fórmula (I):

A é selecionado do grupo consistindo em átomo de oxigênio, grupo $-CH_2CH_2-$, grupo $-OCH_2-$ e grupo $-CH_2O-$;

E representa um grupo $-C_6H_3R-$ com R sendo um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, em que o átomo de halogênio é selecionado do grupo consistindo em átomo de flúor, cloro, bromo e

iodo;

X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo -CH-;

m é um número inteiro na faixa de 5 a 17;

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

p é zero ou 1;

q é zero ou 1;

r é um número inteiro na faixa de 1 a 6;

s é zero ou 1;

t é zero ou 1;

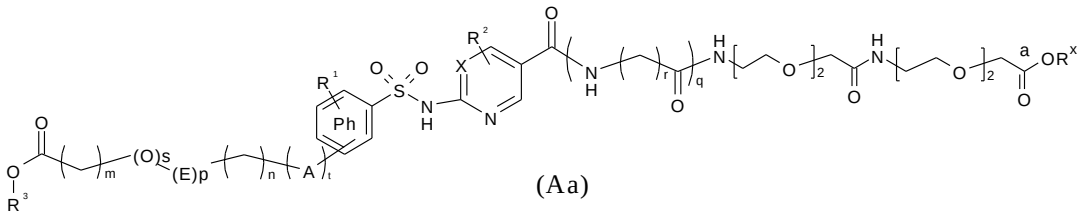
R^1 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado;

R^2 representa pelo menos um resíduo selecionado do grupo de átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, grupo C1 a C3 alquila e grupo C1 a C3 alquila halogenado;

em que a sulfonamida de Fórmula (I) é covalentemente ligada ao ingrediente farmacêutico ativo pelo fato do grupo carbóxi terminal “a” da sulfonamida de Fórmula (I) estar covalentemente ligado a um grupo amino do ingrediente farmacêutico ativo;

compreendendo:

(a) prover uma sulfonamida de Fórmula (Aa)



(Aa)

em que X, Y, A, E, R^1, R^2 e os índices m, n, p, q, r, s, t têm o significado como definido na reivindicação 1, R^x é um átomo de hidrogênio ou um grupo de ativação; e R^3 é um grupo protetor ou um átomo de hidrogênio; e um ingrediente farmacêutico ativo tendo um terminal C protegido ou não protegido;

(b) reagir a sulfonamida de Fórmula (Aa) e o ingrediente farmacêutico ativo tendo um terminal C protegido ou não protegido sob condições adequadas para formar uma ligação amida entre o grupo carbóxi "a" livre ou ativado da sulfonamida de Fórmula (Aa) e um grupo amino do ingrediente farmacêutico ativo tendo um terminal C protegido ou não protegido;

(c) opcionalmente remover um ou ambos grupos de proteção.

11. Conjugado, caracterizado pelo fato de que compreende uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo obtido ou obtenível a partir do processo, como definido na reivindicação 10.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende em uma quantidade farmaceuticamente eficaz do conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo, como definido em qualquer uma das reivindicações 7 a 9 ou 11.

13. Conjugado, caracterizado pelo fato de que compreende uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo, como definido em qualquer uma das reivindicações 7 a 9 ou 11, para uso como um medicamento.

14. Conjugado, caracterizado pelo fato de que compreende uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo, como definido em qualquer uma das reivindicações 7 a 9 ou 11, para uso como um medicamento para tratamento de uma doença selecionada do grupo consistindo em diabetes gestacional, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 e hiperglicemia e/ou para diminuição de níveis de glicose no sangue.

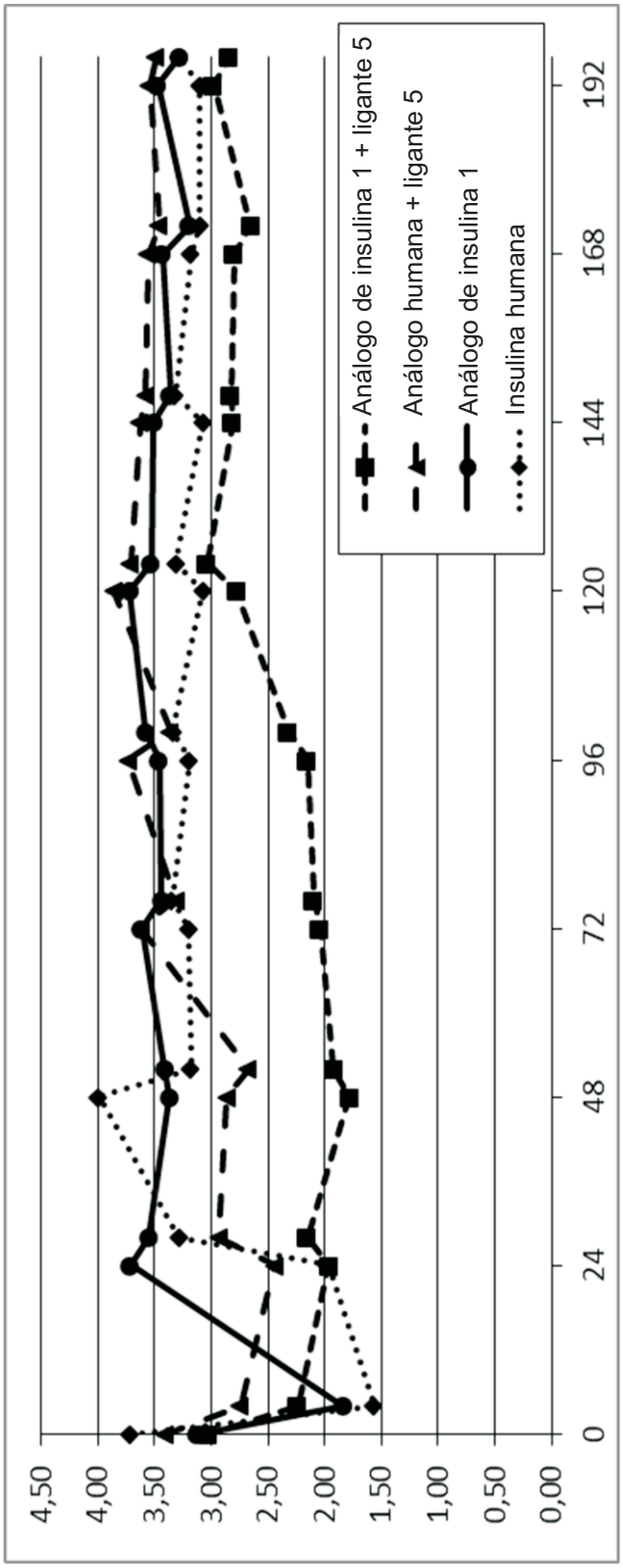

4,50
4,00
3,50
3,00
2,50
2,00
1,50
1,00
0,50
0,00
0
24
48
72
96
120
144
168
192
Análogo de insulina 1 + ligante 5
Análogo humana + ligante 5
Análogo de insulina 1
Insulina humana

Fig. 2

LISTAGEM DE SEQUÊNCIA

<110> Sanofi

<120> Ligante Peptídico

<130> DE2018/058

<140>PCT/EP2019/084433 – A ser depositado no Brasil
<141>10/12/2019

<150> EP 18 306 657.0
<151> 11/12/2018

<150> EP 18 306 658.8
<151> 11/12/2018

<150> EP 18 306 659.6
<151> 11/12/2018

<160> 8

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1
<211> 44
<212> PRT
<213> Sequência Artificial

<220>
<223> Lixisenatida

<400> 1

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
1				5				10						15	
Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
			20					25					30		
Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Ser	Lys	Lys	Lys	Lys	Lys	Lys				
		35					40								

<210> 2
<211> 39
<212> PRT
<213> Sequência Artificial

RESUMO

Patente de Invenção: **“LIGANTE PEPTÍDICO”.**

A presente invenção refere-se a uma sulfonamida de Fórmula (A); um conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo; um processo para preparação de um conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo; uma composição farmacêutica compreendendo o conjugado compreendendo uma sulfonamida de Fórmula (I) e um ingrediente farmacêutico ativo; e ao uso do conjugado como um medicamento.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: listagem de sequência p253980.txt
- Data de Geração do Código: 08/06/2021
- Hora de Geração do Código: 11:43:54
- Código de Controle:
    - Campo 1: 3F201F8CF969C294
    - Campo 2: 8E81F2747F95EAFE