

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

(21) **PI0608469-9 A2**



(22) Data de Depósito: 21/04/2006
(43) Data da Publicação: 05/01/2010
(RPI 2035)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 403/12 (2009.01)
C07D 207/16 (2009.01)
C07D 413/12 (2009.01)
C07D 401/12 (2009.01)
C07D 413/10 (2009.01)
C07D 495/04 (2009.01)
C07D 487/08 (2009.01)
A61K 31/4155 (2009.01)
A61K 31/4162 (2009.01)
A61P 3/10 (2009.01)

(54) Título: **INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE-IV**

(30) Prioridade Unionista: 22/04/2005 US 60/674,151

(73) Titular(es): Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.

(72) Inventor(es): Arthur Tavares, Bert Nolte, Christoph Steeneck, Frank Richter, Fritz-Frieder Frickel, Heiko Kroth, Jürgen Boer, Matthias Hochguertel, Matthias Schneider, Michael Essers, Tim Feuerstein

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006015200 de 21/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/116157 de 02/11/2006

(57) Resumo: INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE-IV. A presente invenção refere-se em geral aos compostos inibidores de DPP-IV de pirrolidina e tiazolidina. A presente invenção também provê processos sintéticos para preparação de tais compostos, processos de inibir DPP-IV usando tais compostos e formulações farmacêuticas os contendo para tratamento de doenças mediadas por DPP- IV, em particular, diabetes Tipo 2.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE-IV"**.

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se a inibidores com base em pirrolidina e tiazolidina de dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) e a processos para tratar diabetes, particularmente diabetes Tipo 2 como também tolerância à glicose prejudicada, homeóstase de glicose prejudicada e complicações associadas à diabetes inibindo DPP-IV com tais inibidores de amido cíclico e pirrolidina de ureído cíclico e de tiazolidina.

10 Antecedentes da Invenção

Diabetes é o resultado da ocorrência de um ou mais de vários fatores causativos, e é caracterizada por uma elevação anormal nos níveis de glicose no plasma (hiperglicemia). Hiperglicemia persistente ou descontrolada resulta em uma probabilidade aumentada de morbidez
15 prematura e mortalidade. Homeóstase de glicose anormal está usualmente associada às alterações no metabolismo de lipídio, lipoproteína e de apolipoproteína, ou devido a outras doenças metabólicas e hemodinâmicas.

Pacientes afligidos com diabetes melito Tipo 2 ou diabetes melito não-insulino-dependente (NIDDM), especialmente estão em risco
20 aumentado de sofrer de complicações macrovasculares e microvasculares, incluindo cardiopatia coronariana, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, hipertensão, nefropatia, neuropatia e retinopatia. Controle terapêutico de homeóstase de glicose, metabolismo de lipídio e hipertensão são críticos no gerenciamento clínico e tratamento de diabetes
25 melito Tipo 2.

As terapêuticas correntemente disponíveis para tratar diabetes Tipo 2 disponíveis, embora eficazes, reconheceram limitações. Compostos com base em sulfoniluréias (por exemplo tolbutamida, glipizida, etc.), que estimulam as células pancreáticas beta para segregar mais insulina, são
30 limitadas pelo desenvolvimento de tecidos resistentes ao inibidor, as levando tornar ineficientes ou ineficazes, até mesmo em doses altas. Por outro lado, compostos de Biguanida aumentam sensibilidade à insulina para causar

correção de hiperglicemia até certo ponto. Porém, biguanidas clinicamente usadas como fenformina e metformina podem induzir efeitos colaterais como acidose láctica, náusea e diarreia.

Os compostos do tipo glitazona mais recentes (isto é 5-benziltiazolidino-2,4-dionas) substancialmente aumentam a sensibilidade à insulina em tecido muscular, fígado e adiposo que resulta em correção parcial ou completa dos níveis elevados de glicose no plasma sem ocorrência de hipoglicemia. Glitazonas correntemente usadas são agonistas do receptor ativado de proliferador de peroxissoma (PPAR) que é atribuído ser responsável por sua sensibilização à insulina melhorada. Porém, efeitos colaterais sérios (por exemplo toxicidade de fígado) têm sido conhecidos ocorrer com algumas glitazonas como, por exemplo, troglitazona. Compostos que são inibidores da enzima de dipeptidil peptidase-IV ("DPP-IV", "DPP-4" ou "DP-IV") estão também sob investigação como fármacos que podem ser úteis no tratamento de diabetes, e particularmente diabetes Tipo 2. Vide por exemplo, WO 97/40832, WO 98/19998 e patente U.S. Nº 5.939.560.

DPP-IV é uma serina aminodipeptidase não-clássica ligada à membrana que fica localizada em uma variedade de tecidos (intestino, fígado, pulmão, rim) como também em T-linfócitos circulantes (onde a enzima é conhecida como CD-26). É responsável pela clivagem metabólica de certos peptídeos endógenos (GLP-1(7-36), glucagon) *in vivo* e demonstrou atividade proteolítica contra uma variedade de outros peptídeos (por exemplo GHRH, NPY, GLP-2, VIP) *in vitro*.

A utilidade de inibidores de DPP-IV no tratamento de diabetes Tipo 2 é com base no fato que DPP-IV *in vivo* facilmente inativa peptídeo-1 semelhante a glucagon (GLP-1) e peptídeo inibidor gástrico (GIP). GLP-1(7-36) é um peptídeo de 29 aminoácidos derivado por processamento pós-translacional de proglucagon no intestino delgado. GLP-1(7-36) tem ações múltiplas *in vivo* incluindo a estimulação de secreção de insulina, inibição de secreção de glucagon, a promoção de saciedade e a redução de esvaziamento gástrico. Com base em seu perfil fisiológico, as ações de

GLP-1(7-36) são esperadas ser benéficas na prevenção e tratamento de diabetes Tipo 2, e potencialmente obesidade. Para suportar esta reivindicação, administração exógena de GLP-1(7-36) (infusão contínua) em pacientes diabéticos demonstrou eficácia nesta população de pacientes.

5 GLP-1(7-36) é rapidamente degradado *in vivo* e foi mostrado ter uma meia-vida curta *in vivo* ($t_{1/2}$ de cerca de 1,5 min). Com base em um estudo de camundongos de KO de DPP-IV geneticamente criados e em estudos *in vivo/in vitro* com inibidores de DPP-IV seletivos, DPP-IV foi mostrado ser a enzima degradante primária de GLP-1(7-36) *in vivo*. GLP-1(7-36) é
10 degradado eficazmente por DPP-IV a GLP-1(9-36) que foi especulado agir como um antagonista fisiológico para GLP-1(7-36). Portanto, inibição de DPP-IV *in vivo* deveria potencializar os níveis endógenos de GLP-1(7-36) e atenuar a formação de seu antagonista GLP-1(9-36) e servir para melhorar a condição diabética.

15 GLP-1 e GIP são incretinas que são produzidas sob ingestão de alimento, e que estimulam produção de insulina. Inibição de DPP-IV causa inativação diminuída das incretinas que por sua vez, resulta em um aumento em sua eficácia estimulando produção pancreática de insulina. Inibição de DPP-IV portanto, resulta em um aumento no nível de insulina no soro. Uma
20 vez que as incretinas são produzidas sob consumo de alimento apenas, não é esperado que a inibição de DPP-IV aumente os níveis de insulina quando não requerido, assim impedindo a redução excessiva de açúcar no sangue (hipoglicemia). Inibição de DPP-IV, portanto, é esperado aumentar os níveis de insulina sem aumentar o risco de hipoglicemia, assim diminuindo os
25 efeitos colaterais deletérios associados aos secretagogues de insulina correntemente usados. Embora inibidores de DPP-IV não foram extensivamente estudados como terapêuticas para doenças diferentes de diabetes, é esperado que eles tenham outras utilidades terapêuticas potenciais.

30 Sumário da Invenção

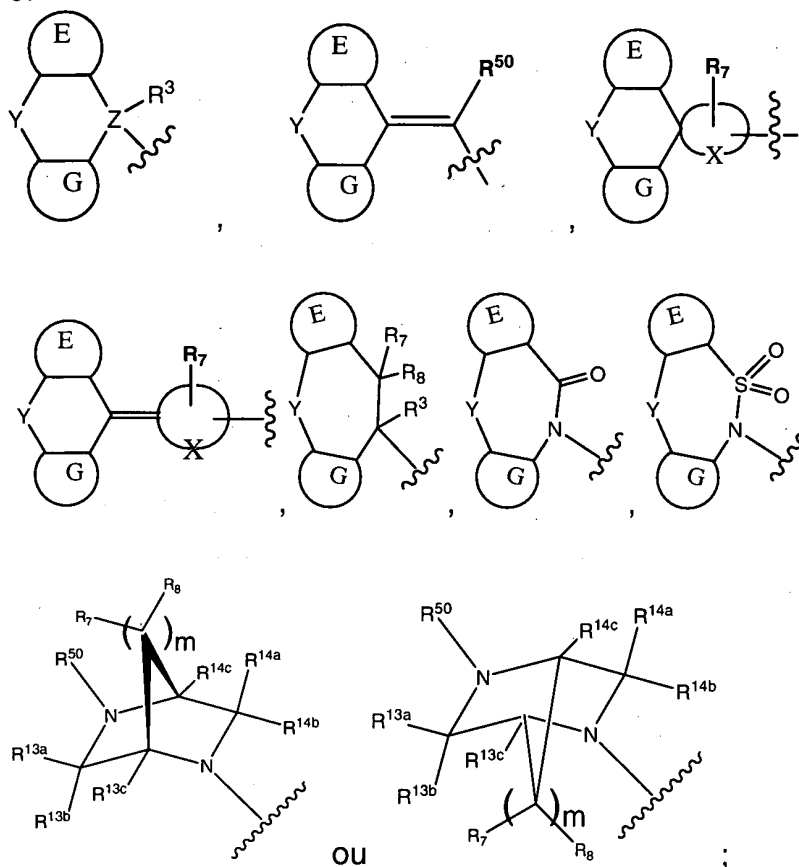
A presente invenção diz respeito a uma classe de inibidores com base em pirrolidina de dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV). Em particular, a

presente invenção fornece uma classe nova de compostos inibidores de DPP-IV de pirrolidina e tiazolidina ("inibidores de DPP-IV").

Um aspecto da presente invenção inclui um composto da fórmula (I):

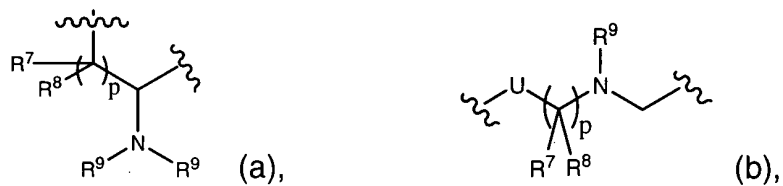
5 A-B-D (I)

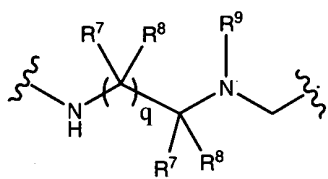
e todos os estereoisômeros, diastereômeros, misturas racêmicas e sais farmaceuticamente aceitáveis deste e todos os polimorfos; em que A é:



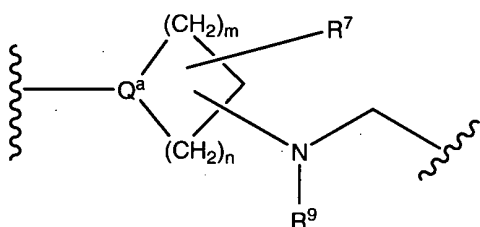
B é:

10

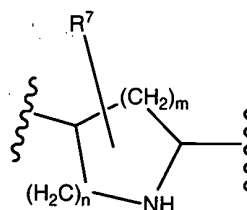




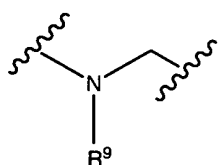
(c),



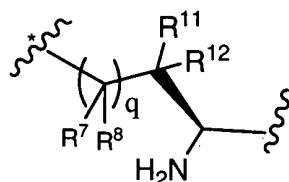
(d),



(e),

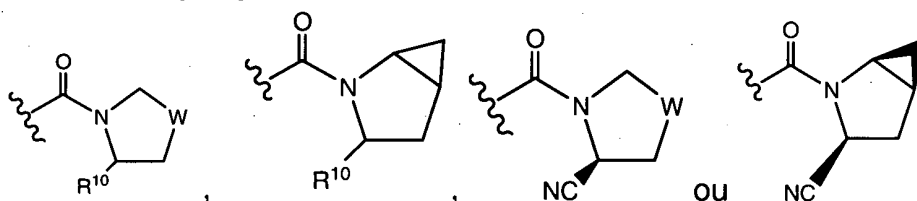


(f) ou



(g),

e D é:



em que

E e G são independentemente arila de 6 membros, ou heteroarila de 5 membros ou heteroarila de 6 membros;

5

E pode ser substituído com um ou mais grupos R^1 ;

G pode ser substituído com um ou mais grupos R^2 ;

X e Y são divalentes e são cada um independentemente: uma ligação, CR^4R^5 , O, NR^4 , S, $S=O$, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $(C=O)N(R^4)$, $S(=O)_2N(R^4)$, $C=N-OR^4$, $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$, $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$, $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$, $-C(R^4)=C(R^5)-$, $-C(R^4R^5)NR^4-$, $-C(R^4R^5)O-$, $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$, 10 $-(C=O)O-$, $-(C=NR^a)N(R^4)-$, $-(C=NR^a)-$, $N(C=O)NR^4$, NR^5 , $N(C=O)R^4$, $N(C=O)OR^4$, $NS(=O)_2NR^4$, NR^5 , $NS(=O)_2R^4$; ou arila, heteroarila, cicloalquila ou anel heterocíclico todos destes podem ser opcionalmente substituídos;

R^1 e R^2 são cada um independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , 15

- $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{S(O)}_t\text{R}^4$, SO_3H , OC(O)R^4 , $\text{OC(O)NR}^4\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C(O)R}^5$, $\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$,
 $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(=NR}^a\text{)NHR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(=NR}^4\text{)NHR}^a$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-}$
 $\text{NR}^4\text{C(=NR}^4\text{)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)OR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-}$
 $\text{C}_6)\text{-alquil-C(O)-NH-CN}$, $\text{O-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-}$
5 C(O)OR^4 , $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-}$
 $\text{alquil-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-}$
 $\text{NR}^4\text{-C(O)OR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-}$
 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-SO}_2\text{R}^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila,
cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila,
10 haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila,
alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila,
arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila
todas destas podem ser opcionalmente substituídas;
- 15 R^3 está ausente ou é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 ,
 CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , CONR^4R^5 , CO_2H , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{S(O)}_t\text{R}^4$, SO_3H ,
 OC(O)R^4 , $\text{OC(O)NR}^4\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C(O)R}^5$, $\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-}$
 $\text{C(=NR}^a\text{)NHR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(=NR}^4\text{)NHR}^a$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{C(=NR}^4\text{)}$
 NR^4R^5 , $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)OR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-}$
20 C(O)-NH-CN , $\text{O-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)OR}^4$,
 $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4$
 R^5 , $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-}$
 C(O)OR^4 , $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-}$
 $\text{C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-SO}_2\text{R}^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
25 heterocicloalquila, fluoroalquila, heterociclila, heterocicloalquilalquila,
haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila,
alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila,
arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila
30 todas destas podem ser opcionalmente substituídas;
- R^a é hidrogênio, CN , NO_2 , alquila, haloalquila, $\text{S(O)}_t\text{NR}^4\text{R}^5$,
 $\text{S(O)}_t\text{R}^4$, C(O)OR^4 , C(O)R^4 ou $\text{C(O)NR}^4\text{R}^5$; em cada ocorrência R^4 , R^5 , R^{20} e

R^{21} são cada um independentemente: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas, ou R^4 e R^5 quando considerados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados completam um anel de 3 a 8 membros contendo átomos de carbono e podem opcionalmente conter um heteroátomo selecionado de O, S, ou NR^{50} e o anel de 3 a 8 membros pode ser opcionalmente substituído;

R^{50} é, em cada ocorrência, R^{20} , CN, NO_2 , $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

em cada ocorrência R^7 e R^8 são cada um independentemente:

halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN, SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t$ - (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t$ - (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas;

R^9 é H ou C_{1-6} alquila;

R^{10} é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN, SO_2OR^4 ,

CO_2R^4 , CONR^4R^5 , CO_2H , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{S(O)}_t\text{R}^4$, SO_3H , $\text{OC(O)}\text{R}^4$,
 $\text{OC(O)}\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C(O)}\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(=NR}^a\text{)NHR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-}$
 $\text{alquil-C(=NR}^4\text{)NHR}^a$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{C(=NR}^4\text{)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-}$
 C(O)OR^4 , $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)-NH-CN}$, $\text{O-(C}_0\text{-C}_6)\text{-}$
5 $\text{alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)OR}^4$, $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-}$
 $\text{C(O)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-}$
 NR^4R^5 , $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)OR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-}$
 $\text{alquil-NR}^4\text{-C(O)-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-}$
 SO_2R^4 , hidrogênio, B(OH)_2 , alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
10 heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila,
alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila,
alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila,
arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são
15 todas opcionalmente substituídas;

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente: halogênio, CF_3 ,
 COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , CONR^4R^5 , CO_2H ,
 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{S(O)}_t\text{R}^4$, SO_3H , $\text{OC(O)}\text{R}^4$, $\text{OC(O)}\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C(O)}\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$,
 $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(=NR}^a\text{)NHR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(=NR}^4\text{)NHR}^a$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-}$
20 $\text{NR}^4\text{C(=NR}^4\text{)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)OR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-}$
 $\text{C}_6)\text{-alquil-C(O)-NH-CN}$, $\text{O-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-}$
 C(O)OR^4 , $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-}$
 $\text{alquil-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-}$
 $\text{NR}^4\text{-C(O)OR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-}$
25 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-SO}_2\text{R}^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila,
cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila,
haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila,
alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila,
30 arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são
todas opcionalmente substituídas;

R^{13a} e R^{13b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são

=O;

R^{14a} e R^{14b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são

=O;

R^{13c} e R^{14c} são cada um independentemente R^5 ;

5 Q^a é CH ou N;

U é $-C(O)-$, $-C(=NR^4)-$, $-(CR^4R^5)_p$, NR^{50} , $S(=O)_2$, $C(=O)$, $(C=O)N(R^4)$, $N(R^4)(C=O)$, $S(=O)_2N(R^4)$, $N(R^4)S(=O)_2$, $C=N-OR^4$, $-C(R^4)=C(R^5)-$, $-C(R^4R^5)_pNR^{50}-$, $N(R^{50})C(R^4R^5)_p-$, $-O-C(R^4R^5)-$, $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$, $-(C=O)O-$, $-(C=NR^a)N(R^4)-$, $-(C=NR^a)-$, $N(C=O)NR^4$, NR^5 ,

10 $N(C=O)R^4$, $N(C=O)OR^4$, $NS(=O)_2NR^4$, NR^5 , $NS(=O)_2R^4$, ou uma arila opcionalmente substituída, heteroarila, cicloalquila ou anel heterocíclico todos destes podem ser opcionalmente substituídos;

W é $-CH_2-$, $-S-$, $-CHF-$ ou $-CF_2-$;

Z é C ou N;

15 m é 1 ou 2;

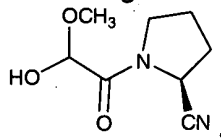
n é 0, 1 ou 2;

p é 0 a 6;

q é 0 a 6; e

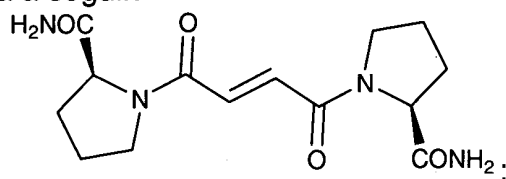
t é 0, 1 ou 2.

20 Outro aspecto da presente invenção inclui um processo de preparar um composto da fórmula a seguir:

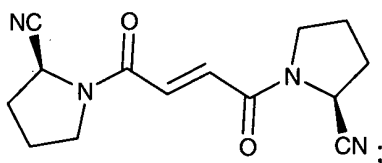


compreendendo

(a) acoplar prolinamida com fumarilcloreto para fornecer um composto da fórmula a seguir:

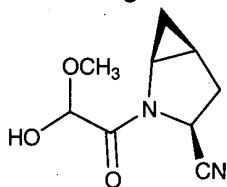


25 (b) desidratar as carboxamidas do composto da etapa (a) para ciano para fornecer um composto da fórmula:



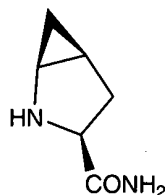
e (c) clivar a ligação de C=C com um agente oxidante ou: (1) na presença de metanol, e depois adicionar um agente redutor à mistura de reação, ou (2) e reagir os produtos de clivagem com um agente redutor e subsequente adicionar metanol à mistura de produto de clivagem.

5 Um outro aspecto da presente invenção fornece um processo de preparar um composto da fórmula a seguir:

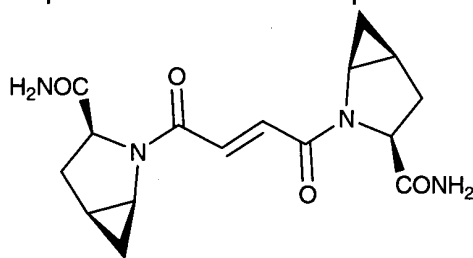


compreendendo:

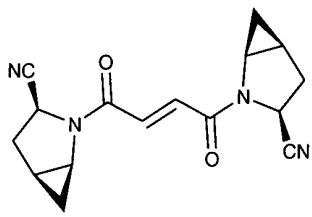
(a) acoplar um composto da fórmula:



com cloreto de fumarila para fornecer um composto da fórmula



10 (b) desidratar a carboxamida no composto da etapa (a) para fornecer um composto da fórmula:



e (c) clivar a ligação de C=C com um agente oxidante ou: (1) na presença de metanol, e depois adicionar um agente redutor à mistura de

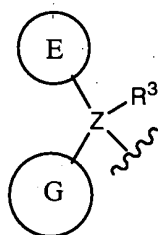
reação, ou (2) e reagir os produtos de clivagem com um agente redutor e subsequentemente adicionar metanol à mistura de produto de clivagem.

Outro aspecto da presente invenção fornece um composto da fórmula A composto da fórmula (I):

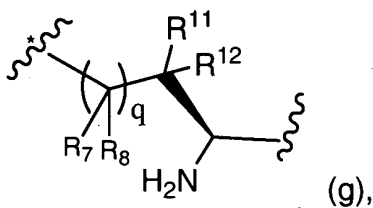
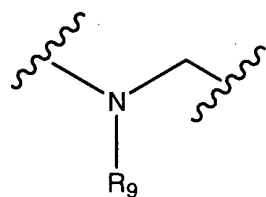
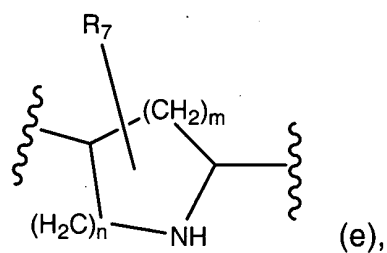
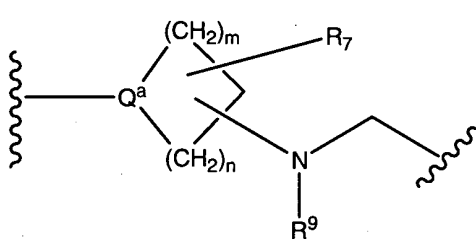
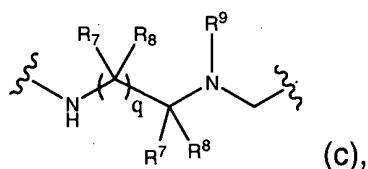
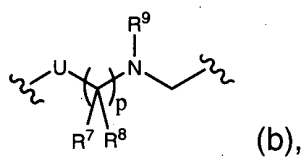
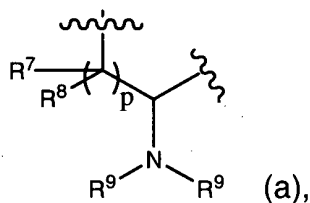
A-B-D (I)

5

em que A é:

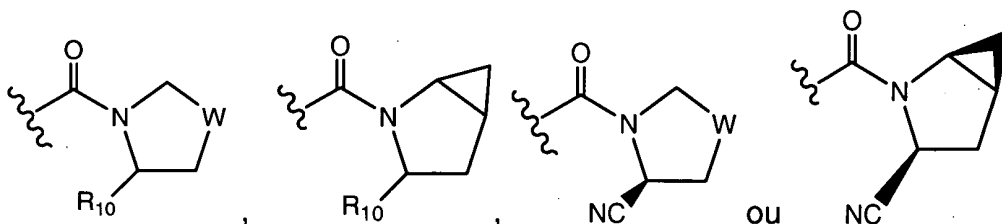


B é:



e

D é:



em que

E e G são independentemente selecionados de arila de 6 membros, heteroarila de 5 membros, heteroarila de 6 membros e anéis carbocíclicos ou heterocíclicos de 5-6 membros saturado ou parcialmente saturado;

E pode ser substituído com um ou mais grupos R^1 ;

G pode ser substituído com um ou mais grupos R^2 ;

R^1 e R^2 são independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas;

R^3 está ausente ou é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil-

$C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)-alquil-C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t(C_0-C_6)-alquil-C(O)OR^4$,
 $S(O)_t(C_0-C_6)-alquil-C(O)NR^4R^5$, $(C_0-C_6)-alquil-C(O)NR^4-(C_0-C_6)-alquil-NR^4$
 R^5 , $(C_0-C_6)-alquil-NR^4R^5$, $(C_0-C_6)-alquil-NR^4-C(O)R^5$, $(C_0-C_6)-alquil-NR^4-$
 $C(O)OR^4$, $(C_0-C_6)-alquil-NR^4-C(O)-NR^4R^5$, $(C_0-C_6)-alquil-NR^4-SO_2NR^4R^5$, $(C_0-$
5 $C_6)-alquil-NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila,
alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila,
alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila,
10 arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são
todas opcionalmente substituídas;

R^a é hidrogênio, CN , NO_2 , alquila, haloalquila, $S(O)_tNR^4R^5$,
 $S(O)_tR^4$, $C(O)OR^4$, $C(O)R^4$ ou $C(O)NR^4R^5$;

em cada ocorrência R^4 , R^5 , R^{20} e R^{21} são cada um
15 independentemente: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquinila, arila,
heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila ou aminoalquila, em que alquila,
cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila,
heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila,
20 heteroarilalquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas, ou R^4
e R^5 quando considerados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados
completam um anel de 3 a 8 membros contendo átomos de carbono e
podem ser opcionalmente contendo um heteroátomo selecionado de O , S ,
ou NR^{50} e o anel de 3 a 8 membros pode ser opcionalmente substituído;

25 R^{50} é, em cada ocorrência, R^{20} , CN , NO_2 , $S(O)_tNR^{20}R^{21}$,
 $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$,
 $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

em cada ocorrência R^7 e R^8 são cada um independentemente:
halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$,
30 CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$,
 $NR^4CO_2R^5$, $(C_0-C_6)-alquil-C(=NR^a)NHR^4$, $(C_0-C_6)-alquil-C(=NR^4)NHR^a$, $(C_0-$
 $C_6)-alquil-NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, $(C_0-C_6)-alquil-C(O)OR^4$, $(C_0-C_6)-alquil-$

$C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t$ -
 (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t$ -(C_0-C_6)-alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $C(O)NR^4$ -(C_0-C_6)-alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4 -
 $C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, $(C_0-$
5 $C_6)$ -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila,
cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila,
heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila,
arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila,
cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila,
10 heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila,
heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser
opcionalmente substituídas;

R^9 é H ou C_{1-6} alquila;

R^{10} é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 ,
15 CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$,
 $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -
alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -
alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t$ -(C_0-C_6)-alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t$ -(C_0-C_6)-alquil-
20 $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4$ -(C_0-C_6)-alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil-
 NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -
alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4-
 SO_2R^4 , hidrogênio, $B(OH)_2$, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila,
25 alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila,
alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila,
arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila
todas podem ser opcionalmente substituídas;

30 R^{11} e R^{12} são cada um independentemente: halogênio, CF_3 ,
 COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H ,
 $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$,

(C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil-
 $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $(C_0-$
 $C_6)$ -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil-
 $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)-$
5 alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4-
 $SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila,
cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila,
haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila,
10 alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila,
arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila
todas podem ser opcionalmente substituídas;

R^{13a} e R^{13b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são
15 $=O$;

R^{14a} e R^{14b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são
 $=O$;

R^{13c} e R^{14c} são cada um independentemente R^5 ;

Q^a é CH ou N;

20 U é $-C(O)-$, $-C(=NR^4)-$, $-(CR^4R^5)_p$, NR^{50} , $S(=O)_2$, $C(=O)$,
 $(C=O)N(R^4)$, $N(R^4)(C=O)$, $S(=O)_2N(R^4)$, $N(R^4)S(=O)_2$, $C=N-OR^4$,
 $-C(R^4)=C(R^5)-$, $-C(R^4R^5)_pNR^{50}$, $N(R^{50})C(R^4R^5)_p$, $-O-C(R^4R^5)-$,
 $-C(R^4R^5)S(=O)_t$, $-(C=O)O-$, $-(C=NR^a)N(R^4)-$, $-(C=NR^a)-$, $N(C=O)NR^4$ NR^5 ,
 $N(C=O)R^4$, $N(C=O)OR^4$, $NS(=O)_2NR^4$ NR^5 , $NS(=O)_2R^4$, ou uma arila
25 opcionalmente substituída, heteroarila, cicloalquila ou anel heterocíclico
todos destes podem ser opcionalmente substituídos;

W é $-CH_2-$, $-S-$, $-CHF-$ ou $-CF_2-$;

Z é C ou N;

m é 1 ou 2;

30 n é 0, 1 ou 2;

p é 0 a 6;

q é 0 a 6; e

t é 0, 1 ou 2

em que: quando E e G ou forem ambos fenila:

(1) pelo menos um de R^1 ou R^2 está presente e é:

CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$,

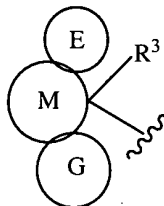
- 5 CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t$ - (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t$ - (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
10 $C(O)NR^4$ - (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4 - $C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4 - $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4 - $C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4 - $SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4 - SO_2R^4 , hidrogênio, (C_{5-20}) alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila,
15 arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas; e em que OR^4 é alcóxi, OR^4 é (C_{5-20}) alcóxi;
20 ou (2) e quando B for (b) R^7 e R^8 não são selecionados de hidrogênio, hidróxi, hidroximetila e fenila; ou (3) e quando B for (b) ou (f), R^9 é: C_{1-6} alquila.

Outro aspecto da presente invenção fornece um composto da fórmula A composto da fórmula (I):

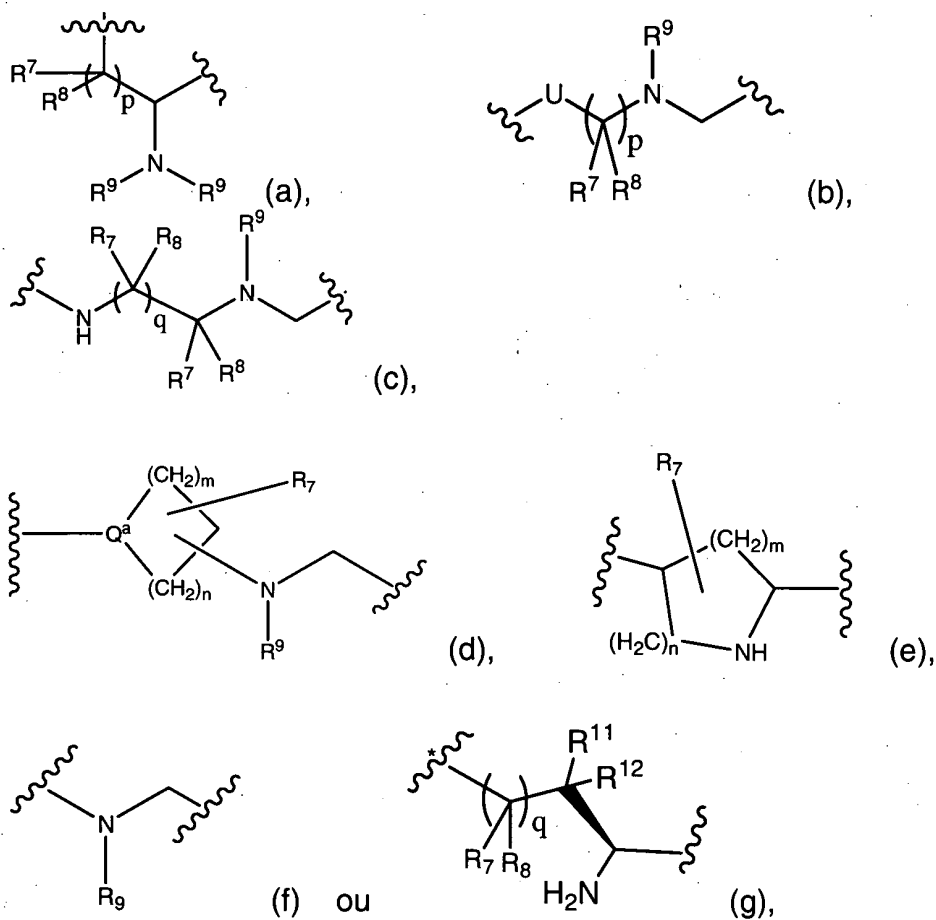
A-B-D (I)

25

em que A é:

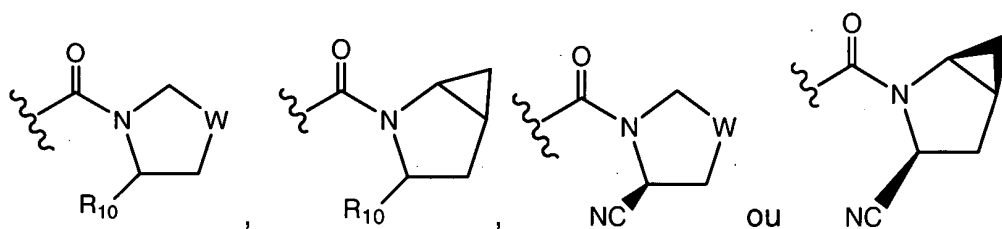


B é:



e

D é:



em que

5 E, G e M incluem um sistema de três anéis em que M compartilha dois átomos de carbono com cada um de E e G;

E, G e M são cada um independentemente selecionados de um anel carbocíclico de 5-7 membros saturado ou parcialmente saturado, um anel heterocíclico de 5-7 membros saturado ou parcialmente saturado, um
 10 anel aromático de 5-6 membros e um anel heteroaromático de 5-6 membros;
 E pode ser substituído com um ou mais grupos R^1 ;

G pode ser substituído com um ou mais grupos R^2 ;

R^1 e R^2 são independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 5 $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil-
 $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil-
 $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -
 alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 10 $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$,
 (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
 15 heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas;

R^3 está ausente ou é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H ,
 20 $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$,
 $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 ,
 25 (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila,
 30 alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são

todas opcionalmente substituídas;

R^a é hidrogênio, CN, NO_2 , alquila, haloalquila, $\text{S(O)}_t\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{S(O)}_t\text{R}^4$, C(O)OR^4 , C(O)R^4 ou $\text{C(O)NR}^4\text{R}^5$;

em cada ocorrência R^4 , R^5 , R^{20} e R^{21} são cada um
 5 independentemente: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila,
 10 heteroarilalquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas, ou R^4 e R^5 quando considerados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados completam um anel de 3 a 8 membros contendo átomos de carbono e podem ser opcionalmente contendo um heteroátomo selecionado de O, S, ou NR^{50} e o anel de 3 a 8 membros pode ser opcionalmente substituído;

15 R^{50} é, em cada ocorrência, R^{20} , CN, NO_2 , $\text{S(O)}_t\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $\text{S(O)}_t\text{R}^{20}$, C(O)OR^{20} , $\text{C(O)R}^{20}\text{C(=NR}^a\text{)NR}^{20}\text{R}^{21}$, $\text{C(=NR}^{20}\text{)NR}^{21}\text{R}^a$, $\text{C(=NOR}^{20}\text{)R}^{21}$ ou $\text{C(O)NR}^{20}\text{R}^{21}$;

em cada ocorrência R^7 e R^8 são cada um independentemente:
 halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN, SO_2OR^4 , CO_2R^4 , CONR^4R^5 ,
 20 CO_2H , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{S(O)}_t\text{R}^4$, SO_3H , OC(O)R^4 , $\text{OC(O)NR}^4\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C(O)R}^5$, $\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(=NR}^a\text{)NHR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(=NR}^4\text{)NHR}^a$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{C(=NR}^4\text{)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)OR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)-NH-CN}$, $\text{O-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)OR}^4$, $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)OR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-SO}_2\text{R}^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila,
 30 arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila,

heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser opcionalmente substituídas;

R^9 é H ou C_{1-6} alquila;

R^{10} é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 ,
 5 CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$,
 $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -
 alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -
 alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil-
 10 $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil-
 NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -
 alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4-
 SO_2R^4 , hidrogênio, $B(OH)_2$, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
 heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila,
 15 alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila,
 alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
 heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila,
 arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila
 todas podem ser opcionalmente substituídas;

20 R^{11} e R^{12} são cada um independentemente: halogênio, CF_3 ,
 COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H ,
 $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$,
 (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil-
 $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $(C_0-$
 25 $C_6)$ -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil-
 $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -
 alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4-
 $SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila,
 30 cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila,
 haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila,
 alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,

heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser opcionalmente substituídas;

- 5 R^{13a} e R^{13b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são $=O$;
 R^{14a} e R^{14b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são $=O$;
 R^{13c} e R^{14c} são cada um independentemente R^5 ;
 Q^a é CH ou N;

- U é $-C(O)-$, $-C(=NR^4)-$, $-(CR^4R^5)_p$, NR^{50} , $S(=O)_2$, $C(=O)$,
 $(C=O)N(R^4)$, $N(R^4)(C=O)$, $S(=O)_2N(R^4)$, $N(R^4)S(=O)_2$, $C=N-OR^4$,
 10 $-C(R^4)=C(R^5)-$, $-C(R^4R^5)_pNR^{50}-$, $N(R^{50})C(R^4R^5)_p-$, $-O-C(R^4R^5)-$,
 $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$, $-(C=O)O-$, $-(C=NR^a)N(R^4)-$, $-(C=NR^a)-$, $N(C=O)NR^4$, NR^5 ,
 $N(C=O)R^4$, $N(C=O)OR^4$, $NS(=O)_2NR^4$, NR^5 , $NS(=O)_2R^4$, ou uma arila
 opcionalmente substituída, heteroarila, cicloalquila ou anel heterocíclico
 todos destes podem ser opcionalmente substituídos;

- 15 W é $-CH_2-$, $-S-$, $-CHF-$ ou $-CF_2-$;

Z é C ou N;

m é 1 ou 2;

n é 0, 1 ou 2;

p é 0 a 6;

- 20 q é 0 a 6; e

t é 0, 1 ou 2

em que: quando E e G forem ambos fenila:

(1) pelo menos um de R^1 ou R^2 está presente e é:

- CF₃, COR⁴, OR⁴, NR⁴R⁵, NO₂, CN, SO₂OR⁴, CO₂R⁴, CONR⁴R⁵,
 25 CO₂H, SO₂NR⁴R⁵, S(O)_tR⁴, SO₃H, OC(O)R⁴, OC(O)NR⁴R⁵, NR⁴C(O)R⁵,
 NR⁴CO₂R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(=NR^a)NHR⁴, (C₀-C₆)-alquil-C(=NR⁴)NHR^a, (C₀-
 C₆)-alquil-NR⁴C(=NR⁴)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)OR⁴, (C₀-C₆)-alquil-
 C(O)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)-NH-CN, O-(C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, S(O)_t-
 (C₀-C₆)-alquil-C(O)OR⁴, S(O)_t-(C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-
 30 C(O)NR⁴-(C₀-C₆)-alquil-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-
 C(O)R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)OR⁴, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)-NR⁴R⁵, (C₀-
 C₆)-alquil-NR⁴-SO₂NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-SO₂R⁴, hidrogênio, (C₅-

20)alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas; e em que OR^4 é alcóxi, OR^4 é (C_{5-20}) alcóxi; ou (2) e quando B for (b) R^7 e R^8 não são selecionados de hidrogênio, hidróxi, hidroximetila e fenila; ou (3) e quando B for (b) ou (f), R^9 é: C_{1-6} alquila.

Compostos da presente invenção tendo um ou mais carbonos opticamente ativos podem existir como racematos e misturas racêmicas, misturas diastereoméricas e diastereômeros individuais, misturas enantioméricas e enantiômeros simples, tautômeros, atropisômeros e rotâmeros, com todas as formas isoméricas sendo incluídas na presente invenção. Compostos descritos nesta invenção contendo ligações duplas olefínicas incluem isômeros geométricos E e Z. Também inclusas nesta invenção são todas as formas de sal, polimorfos, hidratos e solvatos. Todos dos compostos supracitados são incluídos dentro do escopo da invenção.

A presente invenção também fornece processos de inibir a enzima de DPP-IV.

A presente invenção também fornece processos de tratamento ou prevenção de doenças em que a enzima de dipeptidil peptidase-IV está envolvida, como diabetes e particularmente diabetes Tipo 2.

A presente invenção também provê processos para obter os compostos de inibição de DPP-IV e composições farmacêuticas os compreendendo ou isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais para a prevenção ou tratamento de doenças mediadas por enzima de DPP-IV, particularmente diabetes Tipo 2.

Descrição Detalhada da Invenção

Definições

Os termos "alquila" ou "alqu", como aqui usado sozinho ou como

parte de outro grupo, denotam grupos hidrocarbonetos saturados de cadeia reta e ramificada opcionalmente substituído, preferivelmente tendo 1 a 10 carbonos na cadeia normal, o mais preferivelmente grupos alquila inferior. Tais grupos insubstituídos exemplares incluem metila, etila, propila, isopropila, n-butila, t-butila, isobutila, pentila, hexila, isoexila, heptila, 4,4-dimetilpentila, octila, 2,2,4-trimetilpentila, nonila, decila, undecila, dodecila e similares. Substituintes exemplares podem incluir, mas não são limitados a, um ou mais dos grupos a seguir: halo, alcóxi, alquiltio, alquenila, alquinila, arila (por exemplo, para formar um grupo benzila), cicloalquila, cicloalquenila, hidróxi ou hidróxi protegido, carboxila (--COOH), alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquilcarbonila, carbamoíla ($\text{NH}_2\text{--CO--}$), carbamoíla substituída ($(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{N--CO--}$ em que R^4 ou R^5 são como definidos abaixo, exceto que pelo menos um de R^4 ou R^5 não seja hidrogênio), amino, heterociclo, mono- ou dialquilamino ou tiol (--SH).

Os termos "alqu inferior" ou "alquila inferior" como aqui usados, denotam tais grupos opcionalmente substituídos como descritos acima para alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono na cadeia normal.

O termo "alcóxi" denota um grupo alquila como descrito acima ligado através de uma ligação de oxigênio (--O--).

O termo "alquenila", como aqui usado sozinho ou como parte de outro grupo, denota grupos hidrocarbonetos de cadeia reta e ramificada opcionalmente substituído contendo pelo menos um carbono para ligação dupla de carbono na cadeia, e preferivelmente tendo 2 a 10 carbonos na cadeia normal. Tais grupos insubstituídos exemplares incluem etenila, propenila, isobutenila, butenila, pentenila, hexenila, heptenila, octenila, nonenila, decenila e similares. Substituintes exemplares podem incluir, mas não são limitados a, um ou mais dos grupos a seguir: halo, alcóxi, alquiltio, alquila, alquinila, arila, cicloalquila, cicloalquenila, hidróxi ou hidróxi protegido, carboxila (--COOH), alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquilcarbonila, carbamoíla ($\text{NH}_2\text{--CO--}$), carbamoíla substituída ($(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{N--CO--}$ em que R^4 ou R^5 são como definidos abaixo, exceto que pelo menos um de R^4 ou R^5 não seja hidrogênio), amino, heterociclo, mono- ou

dialquilamino, ou tiol (--SH).

O termo "alquinila", como aqui usado sozinho ou como parte de outro grupo, denota grupos hidrocarboneto de cadeia reta e ramificada opcionalmente substituído contendo pelo menos uma ligação tripla de carbono para carbono na cadeia, e preferivelmente tendo 2 a 10 carbonos na cadeia normal. Tais grupos insubstituídos exemplares incluem, mas não são limitados a, etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila, heptinila, octinila, noninila, decinila e similares. Substituintes exemplares podem incluir, mas não são limitados a, um ou mais dos grupos a seguir: halo, alcóxi, alquiltio, alquila, alquenila, arila, cicloalquila, cicloalquenila, hidróxi ou hidróxi protegido, carboxila (--COOH), alquiloxicarbonila, alquilcarbonilóxi, alquilcarbonila, carbamoíla (NH₂--CO--), carbamoíla substituída ((R⁴)(R⁵)N--CO-- em que R⁴ ou R⁵ são como definidos abaixo, exceto que pelo menos um de R⁴ ou R⁵ não seja hidrogênio), amino, heterociclo, mono- ou dialquilamino, ou tiol (--SH).

O termo "cicloalquila", como aqui usado sozinho ou como parte de outro grupo, denota sistemas de anel de hidrocarboneto cíclico, saturados, opcionalmente substituído, incluindo sistemas de anéis ligados, desejavelmente contendo 1 a 3 anéis e 3 a 9 carbonos por anel. Tais grupos insubstituídos exemplares incluem, mas não são limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, ciclodecila, ciclododecila e adamantila. Substituintes exemplares incluem, mas não são limitados a, um ou mais grupos alquila como descritos acima, ou um ou mais grupos descritos acima como substituintes de alquila.

Os termos "ar" ou "arila", como aqui usado sozinho ou como parte de outro grupo, denotam grupos aromáticos, homocíclicos, opcionalmente substituídos, preferivelmente contendo 1 ou 2 anéis e 6 a 12 carbonos no anel. Tais grupos insubstituídos exemplares incluem, mas não são limitados a, fenila, bifenila e naftila. Substituintes exemplares incluem, mas não são limitados a, um ou mais grupos nitro, grupos alquila como descritos acima ou grupos descritos acima como substituintes de alquila.

O termo "heterociclo" ou "sistema heterocíclico" denota um

grupo heterociclila, heterociclenila ou heteroarila como descrito aqui contendo átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados do grupo que consiste em N, O e S e incluindo qualquer grupo bicíclico ou tricíclico em que quaisquer dos anéis heterocíclicos acima

5 definidos são fundidos em um ou mais grupos heterociclo, arila ou cicloalquila. Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados. O anel heterocíclico pode ser ligado a seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono resultando em uma estrutura estável. Os anéis heterocíclicos descritos aqui podem ser substituídos em

10 carbono ou em um átomo de nitrogênio.

Exemplos de heterociclos incluem, mas não são limitados a, 1H-indazol, 2-pirrolidonila, 2H,6H-1,5,2-ditiazinila, 2H-pirrolila, 3H-indolila, 4-piperidonila, 4aH-carbazol, 4H-quinolizinila, 6H-1,2,5-tiadinila, acridinila, azocinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofuranila, benzotiofenila,

15 benzoxazolinila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, benztetrazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, benzimidazonila, carbazolila, 4aH-carbazolila, b-carbolinila, cromanila, cremenila, cinolinila, decaidroquinolinila, 2H,6H-1,5,2-ditiazinila, diidrofuro[2,3-*b*]tetraidrofurano, furanila, furazanila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, 1H-indazolila, indolnila, indolinila,

20 indolizinila, indolila, isatinoíla, isobenzofuranila, isocromanila, isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila, isotiazolila, isoxazolila, morfolinila, naftiridinila, octaidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, oxazolidinila, oxazolila, oxazolidinilperimidinila, oxindolila, fenantridinila, fenantrolinila, fenarsazinila,

25 fenazinila, fenotiazinila, fenoxatiinila, fenoxazinila, ftalazinila, piperazinila, piperidinila, pteridinila, piperidonila, 4-piperidonila, pteridinila, purinila, piranila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinila, piridila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolinila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila, 4H-quinolizinila,

30 quinoxalinila, quinuclidinila, carbolinila, tetraidrofurana, tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinolinila, tetrazolila, 6H-1,2,5-tiadinila, 1,2,3-tiadinila, 1,2,4-tiadinila, 1,2,5-tiadinila, 1,3,4-tiadinila,

tiantrenila, tiazolila, tienila, tienotiazolila, tienooxazolila, tienoimidazolila, tiofenila, triazinila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila, xantenila.

"Heterociclenila" denota um sistema de anel de hidrocarboneto não-aromático monocíclico ou multicíclico de cerca de 3 a cerca de 10 átomos, desejavelmente cerca de 4 a cerca de 8 átomos em que um ou mais dos átomos de carbono no sistema de anel é/são heteroelemento(s) diferente(s) de carbono, por exemplo átomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e contendo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono ou ligação dupla de carbono-nitrogênio. Tamanhos de anel dos anéis do sistema de anel podem incluir 5 a 6 átomos no anel. A designação da aza, oxa ou tia como um prefixo antes de heterociclenila define que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre está respectivamente presente como um átomo no anel. A heterociclenila pode ser opcionalmente substituída por um ou mais substituintes como definidos aqui. O átomo de nitrogênio ou enxofre da heterociclenila pode também ser opcionalmente oxidado no N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido correspondente. "Heterociclenila" como aqui usada inclui por meio de exemplo e não limitação aquelas descritas em Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, Nova Iorque, 1968), particularmente Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 e 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New Iorque, 1950 até o presente), em particular Volumes 13, 14, 16, 19, e 28; e "J. Am. Chem. Soc.", 82:5566 (1960), os conteúdos de todos estes são aqui incorporados por referência. Grupos azaeterociclenila monocíclica exemplares incluem, mas não são limitados a, 1,2,3,4-tetraidropiridina, 1,2-diidropiridila, 1,4-diidropiridila, 1,2,3,6-tetraidropiridina, 1,4,5,6-tetraidropirimidina, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila e similares. Grupos oxaeterociclenila exemplares incluem, mas não são limitados a, 3,4-diidro-2*H*-piran, diidrofuranila e fluorodiidrofuranila. Um grupo oxaeterociclenila multicíclica exemplar é 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenila.

"Heterociclila" ou "heterocicloalquila" denota um sistema de anel

monocíclico ou multicíclico não-aromático saturado de cerca de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, desejavelmente 4 a 8 átomos de carbono em que um ou mais dos átomos de carbono no sistema de anéis é/são heteroelemento(s) diferente(s) de carbono, por exemplo nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Tamanhos de anel dos anéis do sistema de anel podem incluir 5 a 6 átomos no anel. A designação da aza, oxa ou tia como um prefixo antes de heterociclila define que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre está respectivamente presente como um átomo no anel. A heterociclila pode ser opcionalmente substituída por um ou mais substituintes que podem ser os mesmos ou diferentes, e é como definida aqui. O átomo de nitrogênio ou enxofre da heterociclila podem também ser opcionalmente oxidados no N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido correspondente.

"Heterociclila" como aqui usado inclui por meio de exemplo e não limitação aqueles descritos em Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, Nova Iorque, 1968), particularmente Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 e 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1950 até o presente), em particular Volumes 13, 14, 16, 19 e 28; e "J. Am. Chem. Soc.", 82:5566 (1960). Anéis de heterociclila monocíclica exemplares incluem, mas não são limitados a, piperidila, pirrolidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, tiazolidinila, 1,3-dioxolanila, 1,4-dioxanila, tetraidrofurânila, tetraidrotiofenila, tetraidrotiopirânila e similares.

"Heteroarila" denota um sistema de anel monocíclico ou multicíclico aromático de cerca de 5 a cerca de 10 átomos em que um ou mais dos átomos no sistema de anéis é/são heteroelemento(s) diferente(s) de carbono, por exemplo nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Tamanhos de anel dos anéis do sistema de anel incluem 5 a 6 átomos no anel. A "heteroarila" pode também ser substituída por um ou mais substituintes que podem ser os mesmos ou diferentes, e são como definidos aqui. A designação da aza, oxa ou tia como um prefixo antes de heteroarila define que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre está respectivamente presente como um átomo no anel. Um átomo de nitrogênio de uma heteroarila pode

ser opcionalmente oxidado no N-óxido correspondente. Heteroarila como aqui usada inclui por meio de exemplo e não limitando aquelas descritas em Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, Nova Iorque, 1968), particularmente Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 e 9;

5 "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1950 até o presente), em particular Volumes 13, 14, 16, 19 e 28; e "J. Am. Chem. Soc.", 82:5566 (1960). Grupos heteroarila e heteroarila substituída exemplares incluem, mas não são limitados a,

10 pirazinila, tienila, isotiazolila, oxazolila, pirazolila, furazanila, pirrolila, 1,2,4-tiadiazolila, piridazinila, quinoxalinila, ftalazinila, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[2,1-b]tiazolila, benzofurazanila, azaindolila, benzimidazolila, benzotienila, tienopiridila, tienopirimidila, pirrolopiridila, imidazopiridila, benzoazaindol, 1,2,3-triazinila, 1,2,4-triazinila, 1,3,5-triazinila, benzotiazolila, dioxolila, furanila, imidazolila, indolila, indolizinila, isoxazolila, isoquinolinila,

15 isotiazolila, morfolino, oxadiazolila, oxazinila, oxiranila, piperazinila, piperidinila, piranila, pirazinila, piridazinila, pirazolila, piridila, pirimidinila, pirrolila, pirrolidinila, quinazolinila, quinolinila, tetrazinila, tetrazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, tiatriazolila, tiazinila, tiazolila, tienila, 5-tioxo-1,2,4-diazolila, tiomorfolino, tiofenila,

20 tiopiranila, triazolila e triazonila.

O termo "amino" denota o radical -NH_2 em que um ou ambos dos átomos de hidrogênio podem ser substituídos por um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído. Grupos amino exemplares incluem, mas não são limitados a, n-butilamino, terc-butilamino,

25 metilpropilamino e etildimetilamino.

O termo "cicloalquilalquila" denota um grupo cicloalquilalquila em que uma cicloalquila como descrita acima é ligada através de uma alquila, como definida acima. Grupos cicloalquilalquila podem conter uma metade de alquila inferior. Grupos cicloalquilalquila exemplares incluem, mas não são

30 limitados a, ciclopropilmetila, ciclopentilmetila, cicloexilmetila, ciclopropiletila, ciclopentiletila, cicloexilpropila, ciclopropilpropila, ciclopentilpropila e cicloexilpropila.

O termo "arilalquila" denota um grupo arila como descrito acima ligado através de uma alquila, como definida acima.

O termo "heteroarilalquila" denota um grupo heteroarila como descrito acima ligado através de uma alquila, como definida acima.

- 5 O termo "heterociclilalquila" ou "heterocicloalquilalquila", denota um grupo heterociclila como descrito acima ligado através de uma alquila, como definida acima.

Os termos "halogênio", "halo" ou "hal", como aqui usados sozinhos ou como parte de outro grupo, denotam cloro, bromo, flúor e iodo.

- 10 O termo "haloalquila" denota um grupo halo como descrito acima entretanto ligado uma alquila, como definida acima. Fluoroalquila é um grupo exemplar.

O termo "aminoalquila" denota um grupo amino como definido acima ligado através de uma alquila, como definida acima.

- 15 A frase "sistema de anel fundido bicíclico em que pelo menos um anel é saturado parcialmente" denota um grupo de anel bicíclico fundido de 8 a 13 membros em que pelo menos um dos anéis é não-aromático. O grupo de anel tem átomos de carbono e opcionalmente 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S. Exemplos ilustrativos
20 incluem, mas não são limitados a, indanila, tetraidronaftila, tetraidroquinolila e benzocicloeptila.

- A frase "sistema de anel fundido tricíclico em que pelo menos um anel é saturado parcialmente" denota um grupo de anel tricíclico fundido de 9 a 18 membros em que pelo menos um dos anéis é não-aromático. O
25 grupo de anel tem átomos de carbono e opcionalmente 1-7 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S. Exemplos ilustrativos incluem, mas não são limitados a, fluoreno, 10,11-diidro-5H-dibenzo[a,d]ciclopteno e 2,2a,7,7a-tetraidro-1H-ciclobuta[a]indeno.

- O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se aos
30 derivados dos compostos descritos em que o composto de origem é modificado fazendo sais de ácido ou de base destes. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, sais de

ácido mineral ou orgânico de resíduos básicos como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos acídicos como ácidos carboxílicos; e similares. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais não-tóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternário do composto de origem formados, por exemplo, de ácidos inorgânicos ou orgânicos não-tóxicos. Por exemplo, tais sais não-tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos como, mas não limitados a, clorídrico, hidrobrômico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e outros; e os sais preparados de ácidos orgânicos como, mas não limitados a, acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamóico, maléico, hidroximaléico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzóico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etanodissulfônico, oxálico, isetiônico e similares.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados do composto de origem contendo uma metade básica ou acídica através de processos químicos convencionais. Em geral, tais sais podem ser preparados reagindo as formas de ácido ou base livres destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriada em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois. Solventes orgânicos incluem, mas não são limitados a, meios não-aquosos como éteres, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila. Listas de sais adequados são encontradas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p., 1445, a revelação deste é por este meio incorporada por referência.

A frase "farmaceuticamente aceitável" denota aqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo do julgamento médico legal, adequados para o uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação comensurável com uma relação de benefício/risco razoável.

"Substituído" é intencionado indicar que um ou mais hidrogênios no átomo indicado na expressão usando "substituído" são substituídos com

uma seleção do(s) grupo(s) indicado(s), contanto que a valência normal do átomo indicado não seja excedida, e que a substituição resulte em um composto estável. Quando um substituinte for grupo ceto (isto é, =O), então 2 hidrogênios no átomo são substituídos.

- 5 A menos que as metades de um composto da presente invenção sejam definidas como sendo insubstituídas, as metades do composto podem ser substituídas. Além de quaisquer substituintes fornecidos acima, as metades dos compostos da presente invenção podem ser opcionalmente substituídas com um ou mais grupos independentemente selecionados de,
- 10 mas não limitados a:
- C₁-C₄ alquila;
- C₂-C₄ alquenila;
- C₂-C₄ alquinila;
- CF₃;
- 15 halo;
- OH;
- O-(C₁-C₄ alquila);
- OCH₂F;
- OCHF₂;
- 20 OCF₃;
- COCF₃;
- OC(O)-(C₁-C₄ alquila);
- OC(O)NH-(C₁-C₄ alquila);
- OC(O)N(C₁-C₄ alquila)₂;
- 25 OC(S)NH-(C₁-C₄ alquila);
- OC(S)N(C₁-C₄ alquila)₂;
- ONO₂;
- SH;
- S-(C₁-C₄ alquila);
- 30 S(O)-(C₁-C₄ alquila);
- S(O)₂-(C₁-C₄ alquila);
- SC(O)-(C₁-C₄ alquila);

- $\text{SC(O)O-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{NH}_2;$
 $\text{N(H)-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{N(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)}_2;$
5 $\text{N(H)C(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{N(CH}_3\text{)C(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{N(H)C(O)-CF}_3;$
 $\text{N(CH}_3\text{)C(O)-CF}_3;$
 $\text{N(H)C(S)-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
10 $\text{N(CH}_3\text{)C(S)-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{N(H)S(O)}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{N(H)C(O)NH}_2;$
 $\text{N(H)C(O)NH-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{N(CH}_3\text{)C(O)NH-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
15 $\text{N(H)C(O)N(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)}_2;$
 $\text{N(CH}_3\text{)C(O)N(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)}_2;$
 $\text{N(H)S(O)}_2\text{NH}_2;$
 $\text{N(H)S(O)}_2\text{NH-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{N(CH}_3\text{)S(O)}_2\text{NH-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
20 $\text{N(H)S(O)}_2\text{N(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)}_2;$
 $\text{N(CH}_3\text{)S(O)}_2\text{N(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)}_2;$
 $\text{N(H)C(O)O-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{N(CH}_3\text{)C(O)O-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{N(H)S(O)}_2\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
25 $\text{N(CH}_3\text{)S(O)}_2\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{N(CH}_3\text{)C(S)NH-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{N(CH}_3\text{)C(S)N(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)}_2;$
 $\text{N(CH}_3\text{)C(S)O-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{N(H)C(S)NH}_2;$
30 $\text{NO}_2;$
 $\text{CO}_2\text{H};$
 $\text{CO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$

- $\text{C(O)N(H)OH};$
 $\text{C(O)N(CH}_3\text{)OH};$
 $\text{C(O)N(CH}_3\text{)OH};$
 $\text{C(O)N(CH}_3\text{)O-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
5 $\text{C(O)N(H)-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{C(O)N(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)}_2;$
 $\text{C(S)N(H)-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{C(S)N(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)}_2;$
 $\text{C(NH)N(H)-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
10 $\text{C(NH)N(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)}_2;$
 $\text{C(NCH}_3\text{)N(H)-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{C(NCH}_3\text{)N(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)}_2;$
 $\text{C(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{C(NH)-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
15 $\text{C(NCH}_3\text{)-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{C(NO H)-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{C(NOCH}_3\text{)-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{CN};$
 $\text{CHO};$
20 $\text{CH}_2\text{OH};$
 $\text{CH}_2\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{CH}_2\text{NH}_2;$
 $\text{CH}_2\text{N(H)-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)};$
 $\text{CH}_2\text{N(C}_1\text{-C}_4\text{ alquila)}_2;$
25 arila;
heteroarila;
cicloalquila; e
heterociclila.

O termo "clivar" ou "clivagem" significa dividir uma molécula
30 complexa em pelo menos duas moléculas separadas. "Produtos de
 clivagem" são as moléculas separadas que resultam da clivagem.

O termo "metabólito" refere-se a uma composição que resulta de

um processo metabólico. Exemplos dos resultados de metabolismo nos compostos da presente invenção incluem adição de -OH, hidrólise e clivagem.

O termo "polimorfos" refere-se às várias estruturas cristalinas dos compostos da presente invenção. Este pode incluir, mas não é limitado a, morfologias de cristal (e materiais amorfos), todas formas de treliça cristalina, e todos os sais. Sais da presente invenção podem ser cristalinos e podem existir como mais de um polimorfo. Cada polimorfo forma outro aspecto da invenção. Hidratos como também formas anidras do sal são também abrangidos pela invenção.

"Teoc" é 2-(trimetilsilil)etoxicarbonila

"Et" é etila (-CH₂CH₃) ou etileno (-CH₂CH₂-).

"Me" é metila (-CH₃) ou metileno (-CH₂-).

"Boc" é terc-butiloxicarbonila.

"PhCH₂" é benzila.

O termo "metade tricíclica farmacologicamente aceitável" é significado incluir, mas não é limitado a, benzocicloheptapiridila, benzodiazepinila e benzozapinila.

Em outra modalidade da presente invenção, os compostos inibidores de DPP-IV são usados na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença mediada por uma enzima de DPP-IV.

Em outro aspecto, os compostos inibidores de DPP-IV da presente invenção são usados em combinação com outro fármaco modificador de doença. Exemplos de outros fármacos modificadores de doença incluem, mas não são limitados a: (a) outros inibidores de dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) como Vildagliptin (Novartis), Sitagliptin (Merck & Co.), Saxagliptin (BMS); (b) sensibilizadores de insulina incluindo (i) agonistas de PPAR γ como as glitazonas (por exemplo troglitazona, pioglitazona, edagliptazona, rosiglitazona e similares) e outros ligandos de PPAR, incluindo agonistas duais de PPAR α/γ como muragliptazar (BMS) e tesagliptazar (AstraZeneca) e agonistas de PPAR α como derivados de ácido fenofibrato (genfibrozil, clofibrato, fenofibrato e bezafibrato), (ii) biguanidas como

metformina e fenformina, e (iii) inibidores de proteína tirosina fosfatase-1B (PTP-1B); (c) insulina ou miméticos de insulina; (d) incretina e miméticos de incretina como (i) Exenatide disponível de Amylin Pharmaceuticals, (i) amilina e miméticos de amilina como acetato de pramlintida, disponível como

5 Symlin®, (iii) GLP-1, miméticos de GLP-1 e agonistas de receptor de GLP-1, (iv) GIP, miméticos de GIP e agonistas de receptor de GIP; (e) sulfoniluréias e outros secretagogues de insulina, como tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida, meglitinidas e repaglinida; (f) inibidores de α -glucosidase (como acarbose e miglitol); (g) antagonistas de receptor de glucagon; (h) PACAP,

10 miméticos de PACAP e agonistas de receptor de PACAP; (i) agentes redutores de colesterol como (i) inibidores de HMG-CoA reductase (lovastatina, sinvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina e rosuvastatina, e outras statinas), (ii) seqüestrantes como colestiramina, colestipol e derivados de

15 dialquilaminoalquila de uma dextrana reticulada, (iii) álcool de nicotinila, ácido nicotínico ou um sal deste, (iv) agonistas de PPAR α como derivados de ácido fenofíbrico (genfibrozil, clofibrato, fenofibrato e bezafibrato), (v) agonistas duais de PPAR α/γ como muraglitazar (BMS) e tesaglitazar (AstraZeneca), (vi) inibidores de absorção de colesterol, como beta-sitosterol

20 e ezetimiba, (vii) inibidores de acil CoA:colesterol aciltransferase como avasimibe, e (viii) antioxidante como probucol; (j) agonistas de PPAR δ como GW-501516 de GSK; (k) compostos de antiobesidade como fenfluramina, dexfenfluramina, fentemina, sibutramina orlistat, neuropeptídeo Y1 ou antagonistas de Y5, inibidores de MTP, inibidor de esqualeno sintase,

25 inibidor de lipoxigenase, inibidor de ACAT, antagonistas de receptor CB-1 Canabinóide de Neuropeptídeo, agonistas e antagonistas reversos de receptor de CB-1, inibidores de oxidação de ácido graxo, supressores de

30 apetite. (1) agonistas de receptor adrenérgico, agonistas de receptor de melanocortina, em particular - agonistas de receptor de melanocortina-4, antagonistas de grelina e antagonistas de receptor de hormônio de concentração de melanina (MCH) os; (m) inibidores de transportador de ácido biliar ileal; (n) agentes intencionados para o uso em condições

inflamatórias como aspirina, fármacos antiinflamatórios não-esteróides, glicocorticóides, azalfidina, e inibidores de ciclooxygenase-2 seletivos; (o) agentes anti-hipertensivos como inibidores de ACE (enalapril, lisinopril, captopril, quinapril, fosinoprol, ramipril, espirapril, tandolapril), bloqueadores de receptor de angiotensino-II (AT-1) (losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, eprosartan), bloqueadores beta e bloqueadores de canal de cálcio; e (p) ativadores de glucocinase (GKAs); (q) agentes que podem ser usados para a prevenção, retardo de progressão ou tratamento de distúrbios neurodegenerativos, distúrbios cognitivos ou um fármaco para

5 melhorar memória como fármacos antiinflamatórios, antioxidantes, agentes neuroprotetores, antagonistas de receptor de glutamato, inibidores de esterase de acetilcolina, inibidores de butirilcolinesterase, inibidores de MAO, agonistas ou antagonistas de dopamina, inibidores gama e secretases beta, inibidores de agregação amilóide, peptídeo beta amilóide, anticorpos

10 para peptídeo beta amilóide, inibidores de acetilcolinesterase, ativadores de glucocinase, agentes direcionados em modular GABA, NMDA, canabinóide, AMPA, cainato, fosfodiesterase (PDE), PKA, PKC, CREB ou sistemas nootrópicos; (r) promotores de crescimento de leucócito intencionados para o tratamento e prevenção de produção de medula óssea reduzida, doenças

15 infecciosas, distúrbios hormônio-dependentes, doenças inflamatórias, HIV, alergias, leucocitopenia e reumatismo; (s) inibidor de SGLT2; (t) inibidor de glicogênio fosforilase; (u) inibidores de α P2; (v) inibidor de aminopeptidase N; (w) inibidores de vasopectidase como inibidores de neprilisina e/ou inibidores de ACE ou inibidor de NEP/ACE dual; (x) secretagogue de

20 hormônio de crescimento para intensificar níveis de hormônio de crescimento e para tratar retardamento de crescimento / dwarfismo ou distúrbios metabólicos ou onde o distúrbio for uma lesão, uma ferida em necessidade de curar ou um paciente mamífero que se restabelece de

25 cirurgia; (y) moduladores de receptor de 5-HT 3 ou 5-HT 4 (tegaserod, cisaprida, nem-cisaprida, renzaprida, zacoprida, mosaprida, prucaloprida, buspirona, norcisaprida, cilansetron, ramosetron, azasetron, ondansetron, etc.); (Za) inibidores de aldose reductase; (Zb) inibidores de sorbitol

30

desidrogenase; (Zc) inibidores de AGE; (Zd) agonista de eritropoietina como EPO, miméticos de EPO e agonistas de receptor de EPO.

Em um outro aspecto, os compostos inibidores de DPP-IV da presente invenção são usados nas doenças de tratamento ou sintomas mediados por uma enzima de DPP-IV. Exemplos de doenças ou sintomas mediados por uma enzima de DPP-IV incluem, mas não são limitados a, Diabetes Tipo II (Tipo 2) e Distúrbios Relacionados, como hiperglicemia, baixa tolerância à glicose, resistência à insulina, obesidade, distúrbios de lipídio, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, níveis baixos de HDL, níveis altos de LDL, aterosclerose e suas 30 seqüelas, restenose vascular, síndrome de intestino irritável, doença inflamatória do intestino, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, outras condições inflamatórias, pancreatite, obesidade abdominal, doença neurodegenerativa, retinopatia, nefropatia, neuropatia, cataratas, glaucoma, glomerulosclerose, ulcerações no pé e colite unclerativa, motilidade gastrointestinal alterada, Síndrome X, hiperandrogenismo ovariano, síndrome ovariana policística, síndrome pré-menstrual, outros distúrbios onde resistência à insulina é um componente. Em Síndrome X, também conhecida como Síndrome Metabólica, obesidade é julgada promover resistência à insulina, diabetes, dislipidemia, hipertensão e risco cardiovascular aumentado, deficiência de hormônio de crescimento, neutropenia, distúrbios neuronais, invasão de tumor e metástase, hipertrofia prostática benigna, gengivite, osteoporose, fragilidade de envelhecimento, lesão intestinal, hipertrofia prostática benigna (BPH) e motilidade espermática/contracepção masculina.

Em um outro aspecto, os compostos inibidores de DPP-IV da presente invenção são úteis para a prevenção, retardo de progressão ou o tratamento de umas doenças ou danos cardíacas precoces ou cardiovasculares precoces, doenças ou danos renais, parada cardíaca ou parada cardíaca associada a doenças como (i) doenças ou danos cardiovasculares por exemplo hipertrofia cardíaca, remodelagem cardíaca após infartação do miocárdio, congestão pulmonar e fibrose cardíaca em cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica, cardiomiopatia como cardiomiopatia

- dilatada ou cardiomiopatia hipertrófica, hipertrofia mesangial ou cardiomiopatia diabética, hipertrofia ventricular esquerda ou direita, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina pectoris, reoclusão de desvio cardíaco, claudicação intermitente, disfunção diastólica e/ou sistólica, miopatia diabética, prevenção de acidente vascular cerebral em parada cardíaca congestiva, engrossamento medial hipertrófico em artérias e/ou vasos grandes, hipertrofia de vasculatura mesentérica ou arterosclerose, preferivelmente arterosclerose em pacientes mamíferos com hipertensão de diabetes; (ii) doenças ou danos renais como hiperfiltração renal como após separação renal portal, proteinúria em doença renal crônica, arteriopatia renal como consequência de hipertensão, nefrosclerose, nefrosclerose hipertensiva ou hipertrofia mesangial; (iii) parada cardíaca a ser tratada é secundária à cardiomiopatia dilatada idiopática e/ou doença isquêmica coronária;
- Em outro aspecto, os compostos inibidores de DPP-IV da presente invenção são usados para a prevenção, o retardo do princípio, o retardo da progressão ou o tratamento de distúrbios neurodegenerativos, distúrbios cognitivos e para melhorar a memória (tanto a curto prazo como a longo prazo) e habilidade de aprendizagem em que o (i) distúrbio neurodegenerativo é demência, demência senil, esquizofrenia, prejuízo cognitivo moderado, demência relacionada à Alzheimer, coréias de Huntington, discinesia tardia, hipercinesias, mania, Doença de Parkinson, síndrome de Steel-Richard, síndrome de Down, miastenia grave, trauma de nervo e de cérebro, amiloidose vascular, hemorragia cerebral I com amiloidose, inflamação do cérebro, ataxia de Friedrich, distúrbios de confusão agudos, distúrbios de confusão agudos com necrocitose apoptótica, esclerose lateral amiotrófica, glaucoma e doença de Alzheimer; (ii) distúrbios cognitivos como déficits cognitivos associado à esquizofrenia, prejuízo de memória induzido pela idade, déficits cognitivos associados à psicose, prejuízo cognitivo associado à diabetes, déficits cognitivos associados a pós-acidente vascular cerebral, defeitos de memória associados à hipoxia, déficits cognitivos e de atenção associados à

demência senil, distúrbios de déficits de atenção, problemas de memória associados ao prejuízo cognitivo, função cognitiva prejudicada associada à demência vascular, problemas cognitivos associados a tumores cerebrais, doença de Pick, déficits cognitivos devido a autismo, déficits cognitivos pós-terapia eletroconvulsiva, déficits cognitivos associados à lesão de cérebro traumática, distúrbios amnésicos, delírios, deficiência de vitamina, demências, função cognitiva prejudicada associada à doença de Parkinson, distúrbios de déficit de atenção; (iii) prevenção de prejuízo de memória como resultado de doença de Alzheimer, doença de Creutzfeld-Jakob, doença de Pick, doença de Huntington, AIDS, lesão cerebral, aneurisma cerebral, epilepsia, acidente vascular cerebral, exposição a toxicantes, retardamento mental em crianças, doença de Huntington; (iv) para melhorar a velocidade de aprendizagem e potencial em contextos educacionais e de reabilitação.

Em outro aspecto, os compostos inibidores de DPP-IV da presente invenção são usados para estimular uma resposta imune em um indivíduo tendo ou em risco de ter câncer em que o câncer é selecionado do grupo que consiste em carcinomas de células basais incluindo cânceres do trato binário, bexiga, sistema urinário, osso, cérebro, mama, cervical, endometrial, ovariano, uterino, coriocarcinoma, sistema nervoso central, cânceres de cólon e retais, câncer de tecido conjuntivo, câncer do sistema digestivo, esofágico, gástrico, estômago, laringe, fígado, cânceres pancreáticos, colorretais, renais; cânceres do sistema urinário; cânceres de olho, cabeça e pescoço, cavidade oral, pele, próstata; cânceres do trato biliar, testicular, tireóide; intraneoplasma epitelial, leucemia, leucemia mielóide aguda, leucemia linfóide aguda, leucemia mielóide crônica, leucemia linfóide crônica; e outros cânceres do sistema respiratório, pulmão, pulmão de célula, pulmão de célula não-pequena; linfoma, linfoma de Hodgkin, linfoma de não-Hodgkin; melanoma, mieloma, neuroblastoma, retinoblastoma, fibrossarcoma (sarcoma de osso ou de tecido conjuntivo), rabdomiossarcoma; e outros cânceres incluindo condições neoplásicas, tumores de célula adiposa, carcinomas de célula adiposa, como lipossarcoma.

Em um outro aspecto, os compostos inibidores de DPP-IV da presente invenção são úteis para o tratamento ou profilaxia de doenças inflamatórias crônicas como distúrbios autoimunes como artrite reumatóide, lúpus sistêmico eritematoso, esclerose múltipla, psoríase, alergias ou asma.

5 Em outro aspecto, os compostos inibidores de DPP-IV da presente invenção podem ser úteis no tratamento de dor, dor neuropática, dor reumatóide, dor de osteoartrite, adjunto de anestesia em pacientes mamíferos passando por cirurgia, dor crônica em câncer avançado, tratamento de diarreia refratária, dor biliar causada por cálculos biliares.

10 Em um outro aspecto, os compostos inibidores de DPP-IV da presente invenção são úteis para o tratamento de pacientes mamíferos que sofrem de transplantação de ilhota/pâncreas, para a prevenção ou retardo de rejeição de transplante, ou rejeição de aloenxerto em transplantação, para melhorar a função pancreática aumentando o número e tamanho de
15 células pancreáticas beta no tratamento de pacientes de diabetes Tipo 1, e para melhorar a função pancreática aumentando o número e tamanho de células pancreáticas beta em geral.

 Além disso, os compostos inibidores de DPP-IV da presente invenção são úteis para o tratamento de pacientes mamíferos com acne,
20 distúrbios de pele (por exemplo distúrbios de pigmentação ou psoríase), escleroderma, micoses; ansiedade, neurose de ansiedade, distúrbio de depressão principal, abuso de fármacos, vício de álcool, insônia, fadiga crônica, apnéia de sono; anorexia nervosa; epilepsia; enxaqueca; encefalomielite; osteoartrite, osteoporose, osteoporose induzida por
25 calcitonina; disfunção sexual masculina e feminina, infertilidade; diabetes Tipo 1; imunossupressão, infecção de HIV; hematopoiese, anemia; e para redução de peso.

 Em um outro aspecto, os compostos inibidores de DPP-IV da presente invenção são úteis para a prevenção, retardo de progressão ou
30 tratamento de (i) infecções bacterianas de Escherichia coli, Staphylococcus, Streptococcus, Pseudomonas, infecção de Clostridium difficile, Legionella, Pneumococcus, Haemophilus, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter,

Neisseria, Shigella, Salmonella, Listeria, Pasteurella, Streptobacillus, Spirillum, Treponema, Actinomyces, Borrelia, Corynebacterium, Nocardia, Gardnerella, Campylobacter, Spirochaeta, Proteus, Bacteriodes, Helicobacter pylori, e infecção de antraz; (ii) infecção micobacteriana de tuberculose e lepra; (iii) infecção viral de HIV, vírus do herpes simples 1, vírus do herpes simples 2, Citomegalovírus, vírus da hepatite A, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, vírus do papiloma humano, vírus de Epstein Barr, rotavírus, adenovírus, vírus de influenza A, vírus sincicial respiratório, zóster vírus de varicela, varíola pequena, varíola de macaco e SARS; (iv) infecção fúngica de candidíase, lombriga, histoplasmose, blastomicose, paracoccidioidomicose, criptococose, aspergilose, cromomicose, infecções de micetoma, pseudallesqueriose, Infecção de Tinea versicolor; (v) infecção de parasita de amebíase, Trypanosoma cruzi, Fasciolíase, Leishmaníase, Plasmódio, Oncocercíase, Paragonimíase, Trypanosoma brucei, Pneumociste, Trichomonas vaginalis, Taenia, Himenolepíase, Equinococo, Esquistossomíase, neurocisticerose, Necator americanus, e Trichuris trichuria.

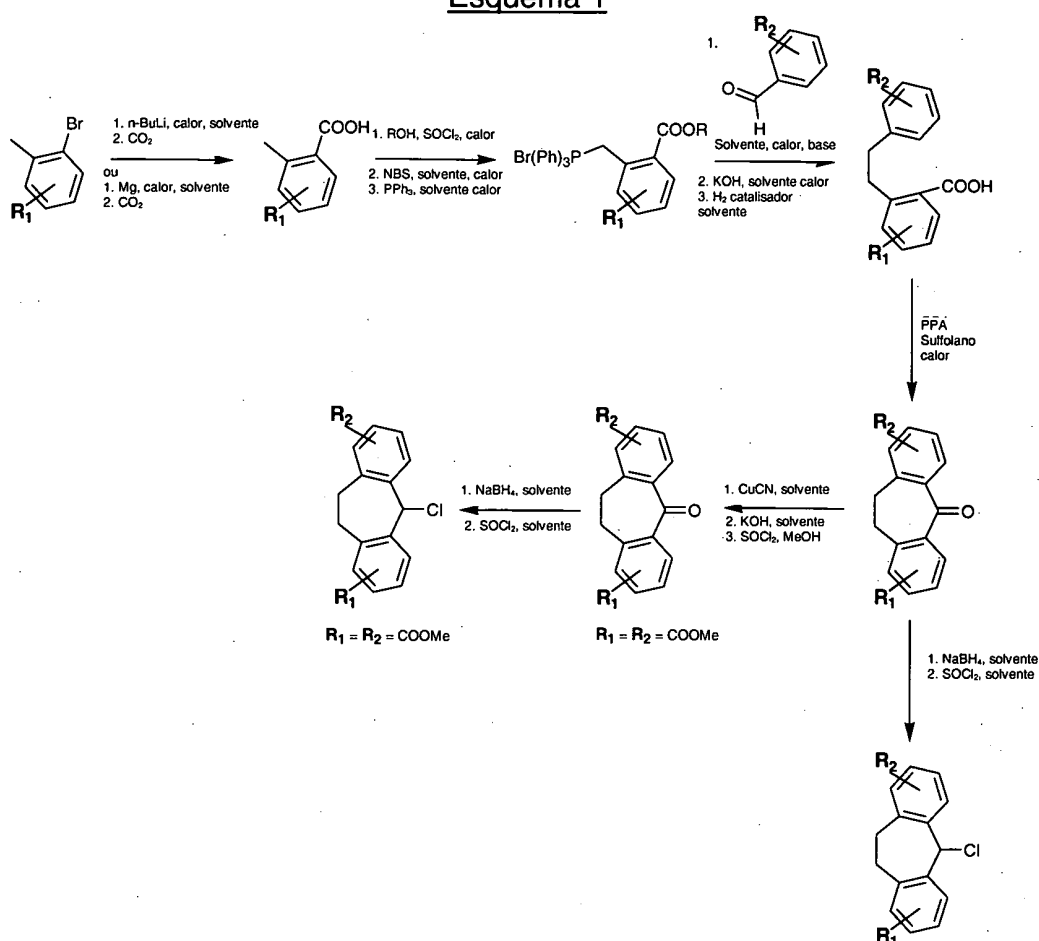
Os compostos desta invenção são adequados para administração oral, sublingual, retal, tópica, parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inalação de aerossol), ou nasal, embora a rota mais adequada em qualquer caso dado dependerá da natureza e severidade das condições sendo tratadas e da natureza do ingrediente ativo. Os compostos desta invenção são convenientemente apresentados em forma de dosagem de unidade e preparados por quaisquer dos processos bem-conhecidos na técnica de farmácia.

Os compostos inibidores de DPP-IV da presente invenção são sintetizados pelo processo geral mostrado nos Esquemas 1-14.

Esquemas Genéricos

Esquemas sintéticos gerais para a preparação de blocos de construção tricíclicos desta invenção:

Esquema 1



Derivados de bromotolueno comercialmente disponíveis foram tratados com n-butilítio e aquecidos, seguido por tratamento com gelo seco em um solvente apropriado para fornecer o composto desejado.

5 Alternativamente, o ácido pode ser preparado por reação de Grignard seguido por tratamento com gelo seco em um solvente apropriado. Esterificação do composto seguido por bromação de NBS e conversão subsequente no sal de fosfônio em um solvente adequado e aquecimento fornecem o composto desejado. Reação de Wittig do sal de fosfônio com um

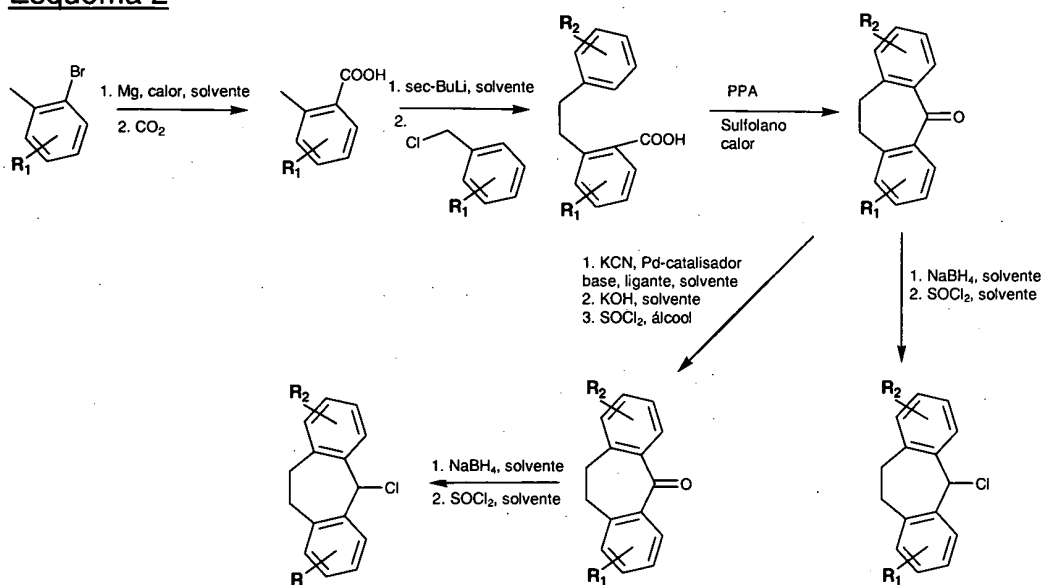
10 aldeído adequado em um solvente apropriado e aquecimento, seguido por saponificação da metade de éster e hidrogenação catalítica subsequente fornecem o composto desejado. Ciclização do composto com ácido polifosfórico em sulfolano e aquecimento fornecem o composto desejado após purificação. Para $R^1 = COOMe$ o produto tricíclico da etapa de ácido

15 polifosfórico foi tratado com tionilcloreto em um álcool. Redução da cetona

com um hidreto de metal em um solvente apropriado rende o composto após purificação. Tratamento do álcool com tionilcloreto em um solvente adequado fornece o composto desejado final. Para obter os compostos com $R^1 = R^2 = \text{COOMe}$, o produto tricíclico da etapa de ácido polifosfórico com $R^1 = \text{COOH}$ e $R^2 = \text{Br}$ foi tratado com CuCN em um solvente adequado, seguido por saponificação da nitrila no ácido. Formação de éster usando tionilcloreto em um álcool e redução da cetona com um hidreto de metal em um solvente apropriado rende o composto após purificação. Tratamento do álcool com tionilcloreto em um solvente adequado fornece o composto desejado final.

Esquema sintético alternativo para a preparação de blocos de construção tricíclicos desta invenção:

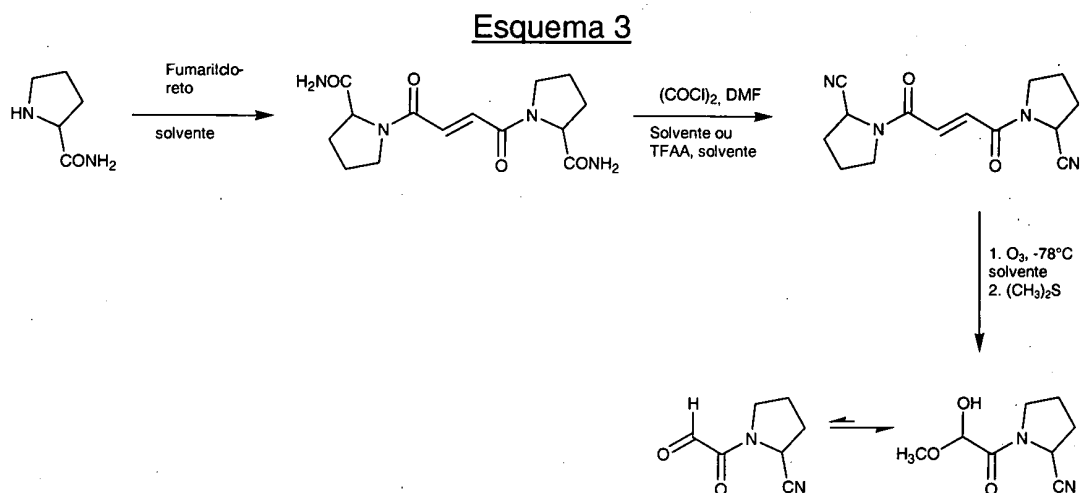
Esquema 2



Derivados de bromotolueno comercialmente disponíveis são tratados com Magnésio em uma reação de Grignard seguido por tratamento com gelo seco em um solvente apropriado para render o ácido desejado. Este ácido é depois tratado com sec-butillítio em um solvente apropriado em temperatura mais baixa. O ânion é adicionado em temperatura mais baixa a uma solução de um benzilcloreto comercialmente disponível em um solvente apropriado para fornecer o composto desejado. Ciclização do composto com ácido polifosfórico em sulfolano e aquecimento fornecem o composto desejado. Para obter os compostos com $R^1 = R^2 = \text{COOMe}$, o produto

tríclico da etapa de ácido polifosfórico com $R^1 = R^2 = \text{Cl}$ foi tratado com KCN, um catalisador de Pd, um ligando adequado e uma base adequada em um solvente apropriado para fornecer o composto de diciano que foi convertido no diácido através de tratamento com base em um solvente adequado. Formação de éster usando tionilcloreto em um álcool e redução da cetona com um hidreto de metal em um solvente apropriado rendem o composto após purificação. Tratamento do álcool com tionilcloreto em um solvente adequado fornece o composto desejado final.

Esquema sintético geral para a preparação de blocos de construção de aldeído desta invenção:



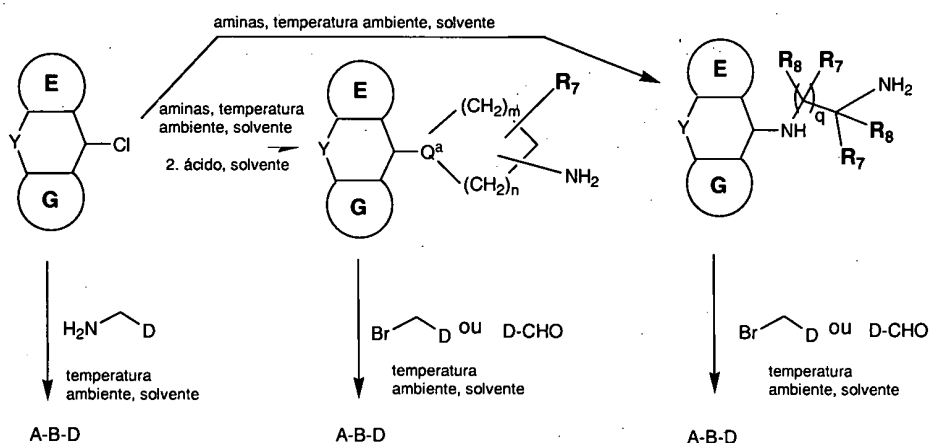
Prolinamida comercialmente disponível é tratada com fumarilcloreto em um solvente apropriado para fornecer o composto desejado. Este composto é depois tratado com oxalilcloreto em dimetilformamida para fornecer o composto desejado após purificação. Alternativamente, o produto de acoplamento de prolinamida com fumarilcloreto pode ser tratado com anidrido de ácido trifluoroacético em um solvente adequado para fornecer o composto desejado. Ozonólise deste composto a -78°C em um solvente adequado, seguido por processamento redutor fornece o composto final desejado como uma mistura do aldeído e seu hemiacetal de metila.

Tratamento de amida de ácido 2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico, preparada de acordo com WO 01/68603, da mesma maneira que descrita acima rende o composto final desejado contendo uma metade

de ciclopipila na posição 4,5 da metade de pirrolidina.

Esquema sintético geral para a preparação dos compostos tricíclicos desta invenção com $R^3 = H$:

Esquema 4

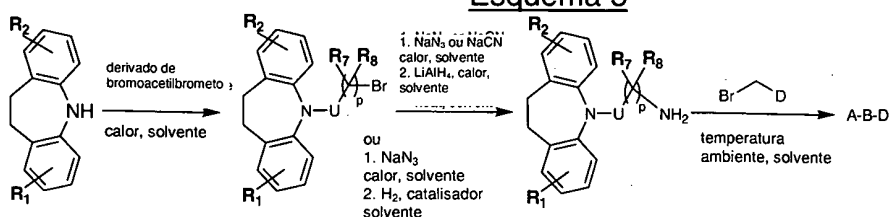


- 5 A reação de cloretos tricíclicos substituídos ou insubstituídos com um derivado de amino em um solvente adequado como descrito acima fornece o produto final desejado após purificação. Cloretos tricíclicos substituídos ou insubstituídos são tratados em um solvente apropriado com um excesso de aminas adequadas para fornecer o produto desejado após purificação.
- 10 No caso de o produto de reação conter grupos de proteção de amino adicionais como Boc, eles são clivados através de tratamento de ácido para fornecer o composto desejado. Usando estas aminas para uma reação de deslocamento nucleofílico em um solvente adequado com um derivado de bromo adequado rende o produto desejado final após purificação.
- 15 Alternativamente, as aminas são tratadas com um aldeído adequado ($D-CHO$) por meio de aminação redutora para fornecer o composto final após purificação.

Esquema sintético geral para a preparação dos compostos tricíclicos desta invenção com $Z = N$:

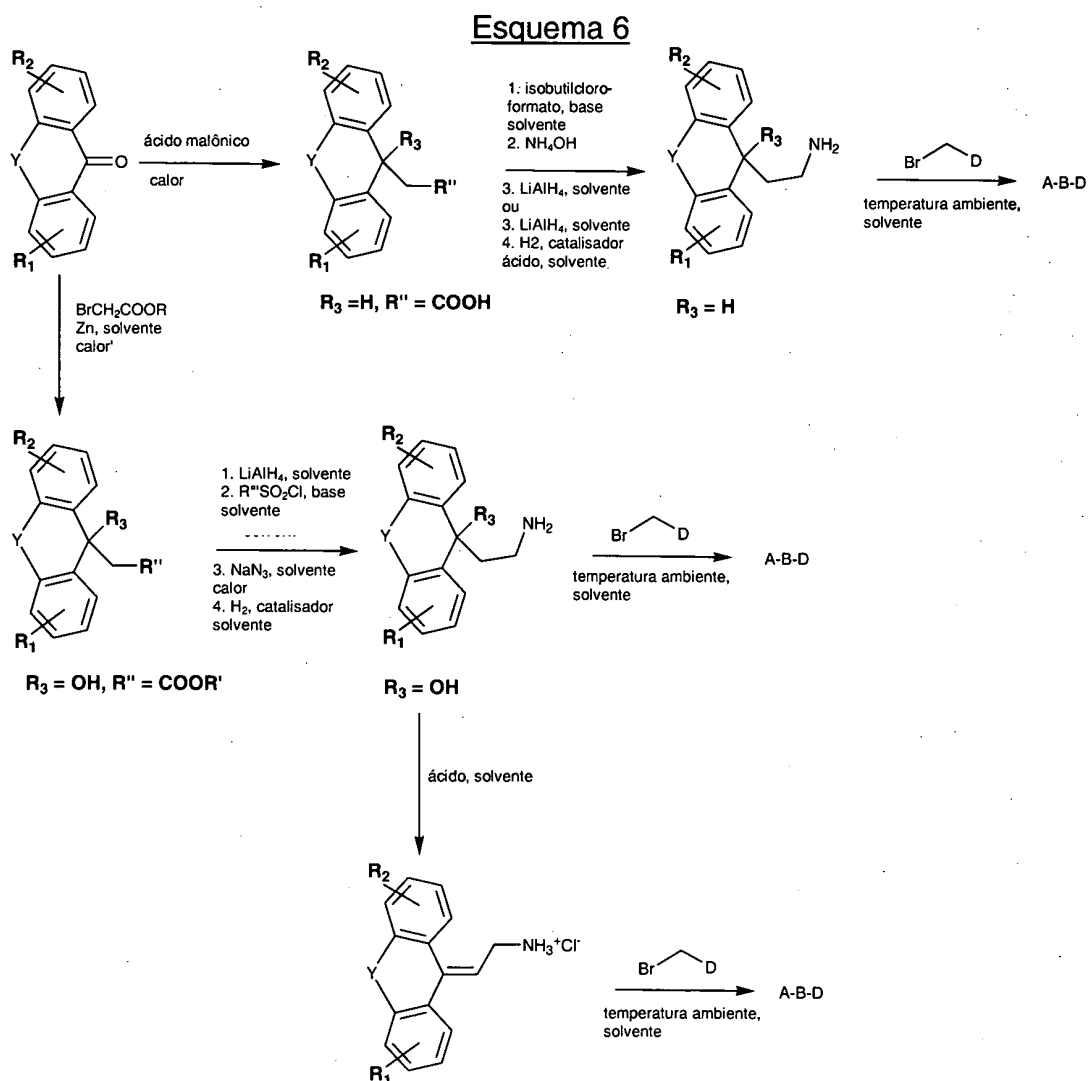
20

Esquema 5



- Triciclos substituídos ou insubstituídos contendo um nitrogênio na posição duplamente benzílica são tratados com bromoacetilbrometo e aquecidos para fornecer os compostos desejados. Tratando estes compostos com azida de sódio ou cianeto de sódio em um solvente adequado e aquecimento fornecem os compostos de azido ou ciano desejados após purificação. Hidrogenação catalítica ou redução com hidreto de alumínio de lítio em um solvente adequado fornece os compostos de amina desejados. Usando estas aminas para uma reação de deslocamento nucleofílico em um solvente adequado com um derivado de bromo adequado rende o produto desejado final após purificação.

Esquema sintético geral para a preparação dos compostos tricíclicos desta invenção tendo H, OH ou nenhum substituinte em R^3

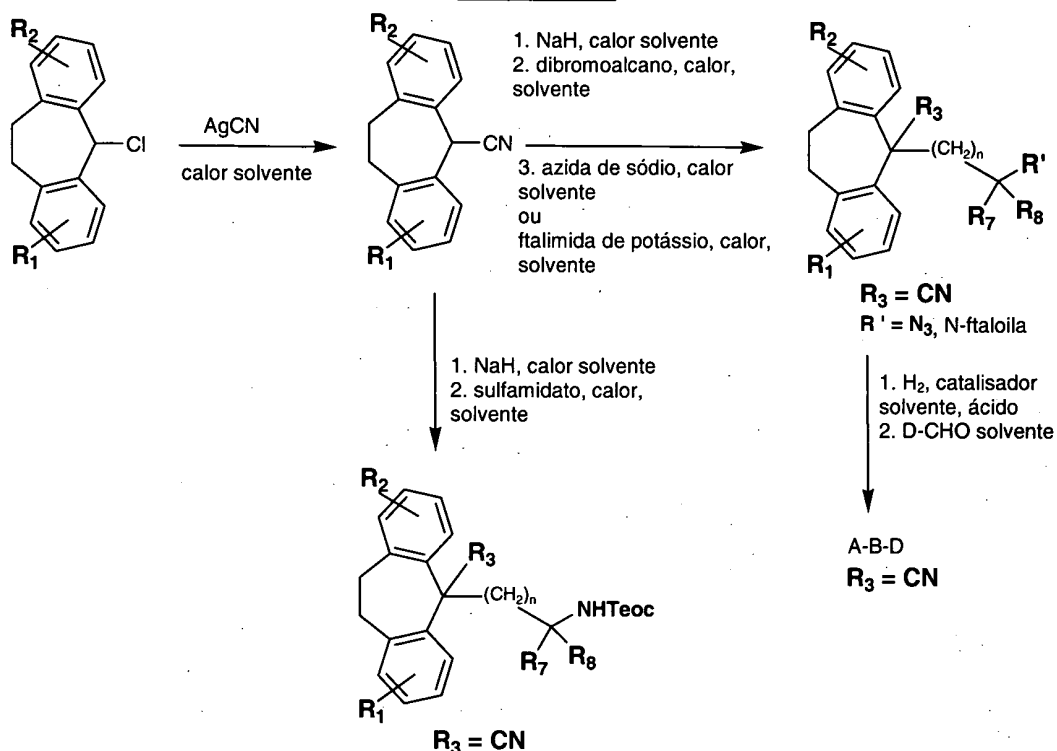


Cetonas tricíclicas substituídas ou insubstituídas com $Y = C(R_4)=C(R_5)$ são tratadas com ácido malônico em temperaturas elevadas para fornecer o produto desejado após purificação. Estes compostos são convertidos nas amidas correspondentes através de tratamento com isobutilcloroformato e amônia. As amidas são depois convertidas nos produtos de amina desejados com $Y = C(R_4)=C(R_5)$ por redução com hidreto de alumínio de lítio ou nos produtos de amina desejados com $Y = C(R_4R_5)C(R_4R_5)$ por redução com hidreto de alumínio de lítio seguido por hidrogenação catalítica com um catalisador adequado. Usando estas aminas para uma reação de deslocamento nucleofílico em um solvente adequado com um derivado de bromo adequado descrito acima rende o produto desejado final após purificação.

Tratando as cetonas tricíclicas em uma reação de Reformatskij fornece o produto desejado após purificação. Redução com $LiAlH_4$ em um solvente adequado fornece os produtos de álcool com $R_3 = OH$ após purificação. Ativação de um dos grupos hidroxila com sulfonilcloretos em um solvente adequado seguido por tratamento com NaN_3 fornece os compostos desejados após purificação. Redução dos produtos de reação de azida com um catalisador em um solvente adequado fornece os compostos de amina desejados após purificação. Usando estas aminas para uma reação de deslocamento nucleofílico em um solvente adequado com um derivado de bromo adequado descrito acima rende os produtos desejados finais após purificação.

Tratando as aminas com $R_3 = OH$ com ácido em um solvente adequado rende os produtos de amina insaturada desejados. Usando estas aminas para uma reação de deslocamento nucleofílico em um solvente adequado com um derivado de bromo adequado descrito acima rende os produtos desejados finais após purificação.

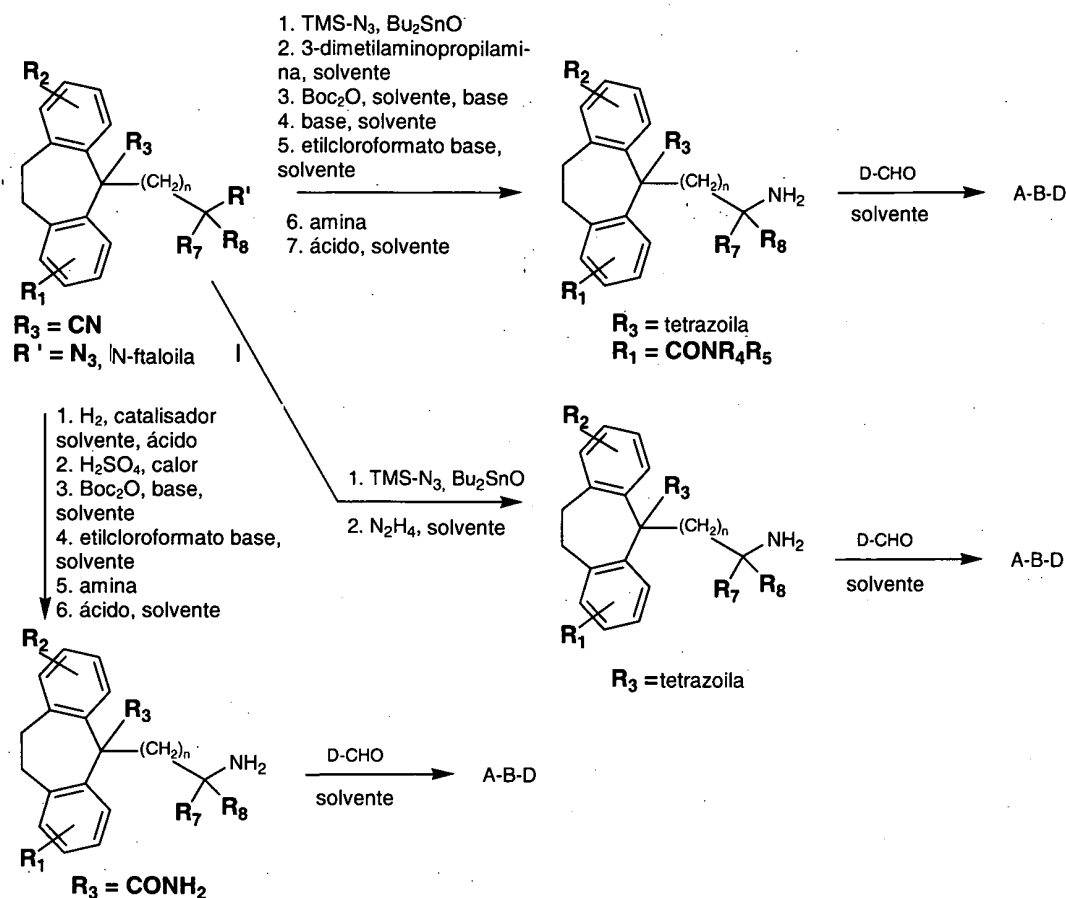
Esquemas sintéticos gerais (7-9) para a preparação dos compostos tricíclicos desta invenção com $R^3 =$ nitrila, amida, tetrazolila ou N-alquil-tetrazolila

Esquema 7

Suberilcloretos substituídos ou insubstituídos são tratados em um solvente adequado com um excesso leve de AgCN e aquecidos para fornecer o produto desejado após purificação. O composto contendo nitrila é depois tratado com hidreto de sódio em um solvente adequado e aquecido. A mistura é depois tratada em TA com um dibromoalcano adequado e aquecida para dar um intermediário que após tratamento com azida de sódio ou ftalimida de potássio em um solvente apropriado e aquecimento fornece o composto desejado após purificação. Tratando a mistura após a adição de hidreto de sódio em TA com um sulfamidato adequado em um solvente apropriado fornece o composto protegido por Teoc desejado após aquecer por várias horas e purificação subsequente.

Hidrogenação catalítica dos compostos com $R' = \text{N}_3$ em um solvente adequado e na presença de um excesso leve de ácido fornece os compostos de amina livres. Acoplamento destas aminas com um aldeído adequado (CHO-D) por meio de aminação redutora e purificação subsequente fornece os compostos desejados finais com $R^3 = \text{CN}$.

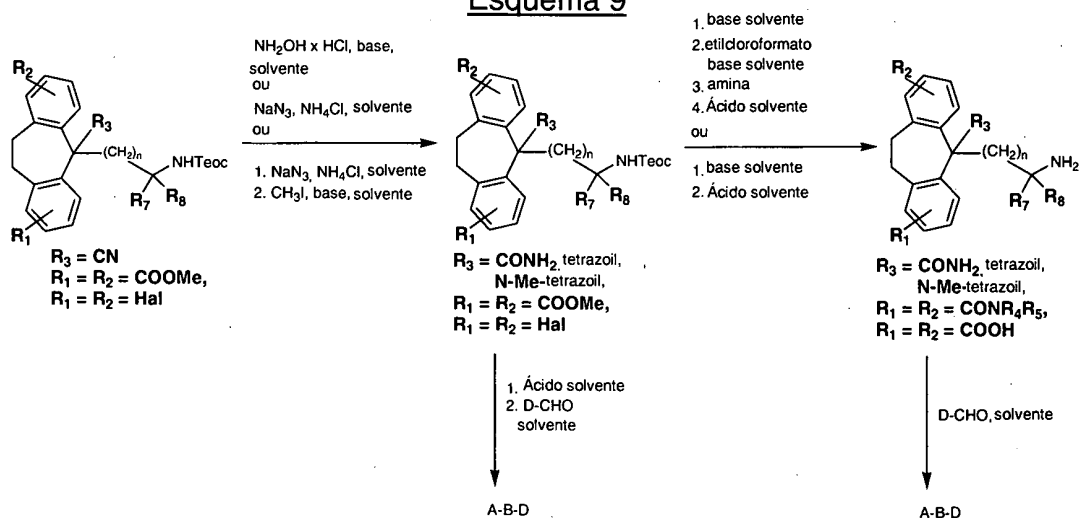
Esquema 8



- 5 Hidrogenação catalítica dos compostos com R₃ = CN e R' = N₃ em um solvente adequado e na presença de um excesso leve de ácido fornece os compostos de amina livres. Tratamento dos produtos de hidrogenação com ácido sulfúrico fornece os compostos desejados após purificação. No caso de R₁ = R₂ ≠ COOH, as aminas são reagidas com um aldeído adequado (D-CHO) em um solvente apropriado para render os compostos finais desejados com R₃ = CONH₂ e R₁ = R₂ ≠ COOH, CONR₄R₅, COOMe. No caso de R₁ = COOH, as aminas são tratadas com Boc₂O em um solvente adequado para fornecer as aminas Boc-protégidas. Estes compostos são depois tratados com etilcloroformato, seguido por tratamento com uma amina para render os compostos desejados após purificação. Os compostos são depois tratados com ácido, seguido por reação com um
- 10
- 15 aldeído adequado (D-CHO) em um solvente apropriado para render os compostos finais desejados com R₃ = CONH₂ e R₁ = CONR₄R₅ após purificação.

Os compostos com $R_3 = \text{CN}$ e $R' = \text{N-ftaloíla}$ são tratados com um excesso de azida de trimetilsilila e Bu_2SnO em um solvente apropriado e aquecimento para fornecer os compostos desejados com $R_3 = \text{tetrazolila}$ e $R' = \text{N-ftaloíla}$. No caso de $R_1 = R_2 \neq \text{COOH}$, os compostos são tratados com hidrato de hidrazina em temperatura elevada em um solvente apropriado para render as amins desejadas com $R_3 = \text{tetrazoíla}$. A reação destas amins com um aldeído adequado (D-CHO) em um solvente apropriado rende o composto final desejado com $R_3 = \text{tetrazoíla}$ e $R_1 = R_2 \neq \text{COOH}$, CONR_4R_5 , COOMe após purificação. No caso de $R_1 = \text{COOMe}$, os compostos são tratados com uma amina apropriada em um solvente adequado para fornecer os compostos de amina livres. Proteção das amins com Boc_2O fornece os produtos Boc-protegidos após purificação. Saponificação das metades de éster fornece os derivados de ácido carboxílico NH-Boc-protegidos desejados. Os derivados de ácido são depois tratados com etilcloroformato, seguido por uma amina para fornecer os produtos desejados após tratamento de ácido. A reação destas amins com um aldeído adequado (D-CHO) em um solvente apropriado rende o composto final desejado com $R_3 = \text{tetrazoíla}$ e $R_1 = \text{CONR}_4\text{R}_5$ após purificação.

20

Esquema 9

Os compostos NH-Teoc -protegidos com $R_3 = \text{CN}$ e $R_1 = R_2 = \text{COOMe}$ ou $R_1 = R_2 = \text{Hal}$ foram tratados com cloridrato de hidroxilamina e um excesso de base em temperaturas elevadas em um solvente apropriado

para fornecer os compostos desejados com $R_3 = \text{CONH}_2$ após purificação. Os mesmos compostos NH-Teoc-protidos são também reagidos com azida de sódio e cloreto de amônio em um solvente adequado para render os compostos desejados com $R_3 = \text{tetrazoíla}$ após purificação. Outra reação do

5 composto com $R_3 = \text{tetrazoíla}$ com iodeto de metila e base em um solvente adequado conduz à formação do composto desejado com $R_3 = \text{N-Me-tetrazoíla}$ após purificação. Para os compostos com $R_3 = \text{tetrazoíla}$, N-Me-tetrazoíla e $R_1 = R_2 = \text{COOMe}$, Hal, o grupo de proteção de Teoc é removido através de tratamento com ácido para fornecer os compostos de amina

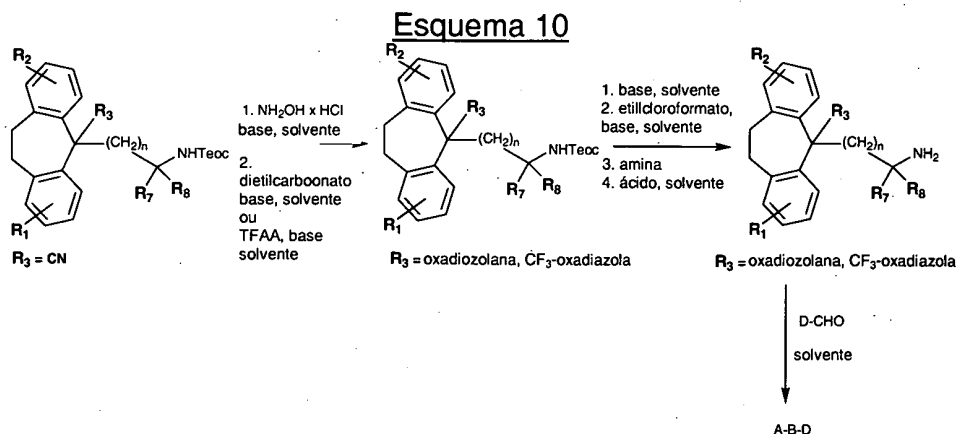
10 desejados. A reação destas aminas com um aldeído adequado (D-CHO) em um solvente apropriado rende o composto final desejado com $R_3 = \text{tetrazoíla}$, N-Me-tetrazoíla e $R_1 = R_2 = \text{COOMe}$, Hal após purificação. Para os compostos com $R_3 = \text{tetrazoíla}$, N-Me-tetrazoíla e $R_1 = R_2 = \text{COOMe}$, as metades de éster são removidas através de tratamento com base em um

15 solvente apropriado para fornecer os derivados de ácido dicarboxílico desejados após purificação. Tratamento destes compostos com etilcloroformato, seguido por uma amina rende os compostos de amina desejados com $R_3 = \text{tetrazoíla}$, N-Me-tetrazoíla e $R_1 = R_2 = \text{CONR}_4\text{R}_5$ após purificação. Clivagem do grupo de proteção de Teoc com ácido fornece os

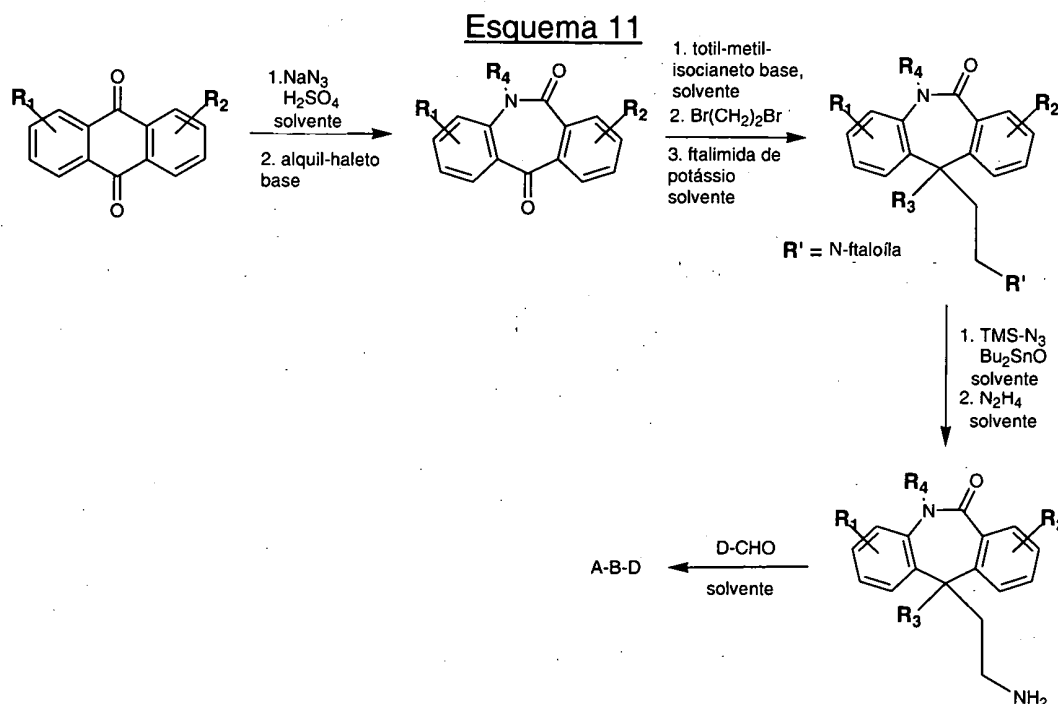
20 compostos de amina correspondentes. A reação destas aminas com um aldeído adequado (D-CHO) em um solvente apropriado fornece os compostos finais desejados com $R_3 = \text{tetrazoíla}$, N-Me-tetrazoíla e $R_1 = R_2 = \text{CONR}_4\text{R}_5$ após purificação. Para obter os compostos finais desejados com $R_3 = \text{tetrazoíla}$, N-Me-tetrazoíla e $R_1 = R_2 = \text{COOH}$ após purificação, as

25 etapas de formação de amida 2 e 3 são omitidas.

Esquema sintético geral para a preparação dos compostos tricíclicos desta invenção com $R_3 = \text{heteroarila}$ (por exemplo, oxadiazolona ou trifluroroxadiazol)



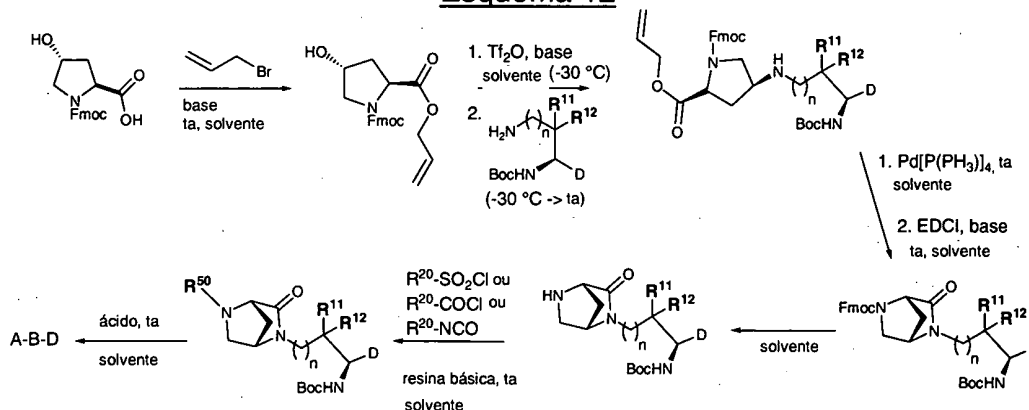
- Os compostos NH-Teoc-protegidos com $R_3 = \text{CN}$ e $R_1 = R_2 = \text{COOMe}$ foram tratados com cloridrato de hidroxilamina e uma base em
- 5 temperaturas elevadas, seguido por dietilcarbonato em um solvente apropriado para fornecer os compostos desejados com $R_3 = \text{oxadiazolona}$ após purificação. No caso anidrido de ácido trifluoroacético e base são usados em um solvente adequado para etapa 2 do esquema acima, os compostos desejados com $R_3 = \text{CF}_3\text{-oxadiazol}$ são obtidos após purificação.
- 10 Os compostos com $R_3 = \text{oxadiazolona}$ e $R_3 = \text{CF}_3\text{-oxadiazol}$ são depois tratados com base para fornecer os derivados de ácido dicarboxílico. Estes ácidos são tratados com etilcloroformato, seguido por uma amina para render o desejado compostos de NH-Teoc-protegidos com $R_3 = \text{oxadiazolona}$, $\text{CF}_3\text{-oxadiazol}$ e $R_1 = R_2 = \text{CONR}_4\text{R}_5$ após purificação.
- 15 Clivagem do grupo de proteção de Teoc com ácido fornece os compostos de amina correspondentes. A reação destas aminas com um aldeído adequado (D-CHO) em um solvente apropriado fornece os compostos finais desejados com $R_3 = \text{oxadiazolona}$, $\text{CF}_3\text{-oxadiazol}$ e $R_1 = R_2 = \text{CONR}_4\text{R}_5$ após purificação.
- 20 **Esquema sintético geral para a preparação dos compostos tricíclicos desta invenção com $R_3 = \text{tetrazol}$ e $Y = \text{CONR}_4$**



- Derivados de antraquinona são tratados com azida de sódio e ácido sulfúrico em um solvente adequado para render os compostos desejados. Estes compostos são depois tratados com haletos de alquila e base em um solvente adequado para obter os compostos desejados após purificação. Reação dos compostos de testes com isocianeto de tosilmetila e base em um solvente adequado, seguido por tratamento com dibromoetano e ftalimida de potássio fornece os compostos desejados com $\text{R}_3 = \text{CN}$ e $\text{R}' = \text{N-ftaloila}$ após purificação. A reação destes compostos com trimetilsilil-azida e óxido de dibutilestanho em um solvente adequado fornecem os compostos com $\text{R}_3 = \text{tetrazoila}$ e $\text{R}' = \text{N-ftaloila}$. Clivagem do grupo de proteção com hidrato de hidrazina fornece as amins desejadas que são reagidas com um aldeído adequado (D-CHO) em um solvente apropriado para fornecer o composto final desejado com $\text{R}_3 = \text{tetrazoila}$. O composto final desejado com $\text{R}_3 = \text{tetrazoila}$ e $\text{R}_4 = \text{H}$ pode ser obtido omitindo a etapa de alquilação com haletos de alquila no esquema acima.

Esquema sintético geral para a preparação dos compostos com piperazinonas ligadas em ponte desta invenção com $\text{R}^{14a,b} = (=O)$

Esquema 12



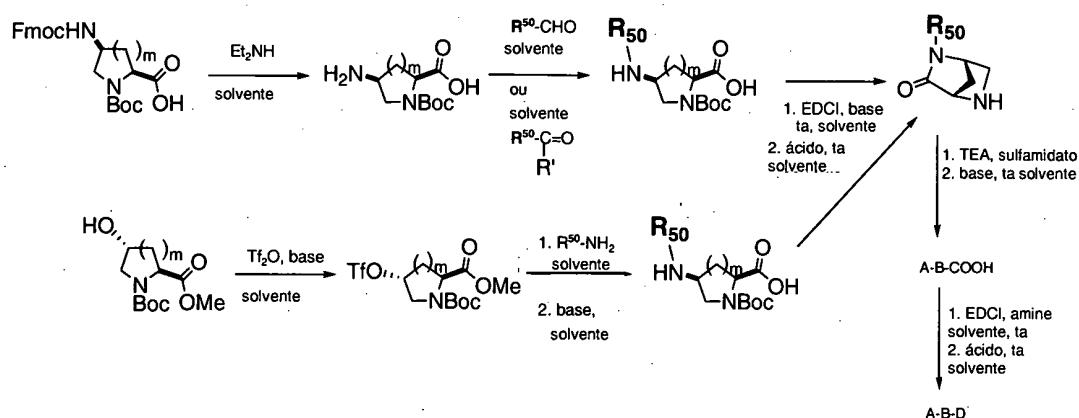
- Um derivado de hidroxila-prolina comercialmente disponível é tratado com base e alquilado com alilbrometo em um solvente apropriado para fornecer o aminoácido alil-protetido após purificação. Este composto é
- 5 depois tratado a -30°C com uma base apropriada, anidrido trifílico e depois um diâmino ácido apropriadamente protegido em um solvente apropriado para fornecer o composto desejado após purificação. Após clivagem da metade de éster com paládio(0) em um solvente apropriado, o composto é
- 10 tratado com EDCI e base em um solvente apropriado para fornecer o composto desejado após purificação. Clivagem do grupo de proteção de Fmoc por tratamento com uma base adequada fornece o produto desejado. A amina livre é depois tratada na presença de uma base suportada em polímero adequado com cloreto de sulfonila, cloreto de ácido ou isocianatos para fornecer os compostos desejados após purificação. Remoção do grupo
- 15 Boc-protetendo com ácido em um solvente adequado fornece os compostos desejados finais após purificação.

Iniciando acima com os enantiômeros dos derivados de aminoácido, e prosseguindo através dos procedimentos gerais como descritos acima, os derivados de piperazinona enantioméricos podem ser

20 feitos.

Esquema sintético geral para a preparação dos compostos com piperazinonas ligadas em ponte desta invenção com $\text{R}^{13a,b} = (=O)$

Esquema 13

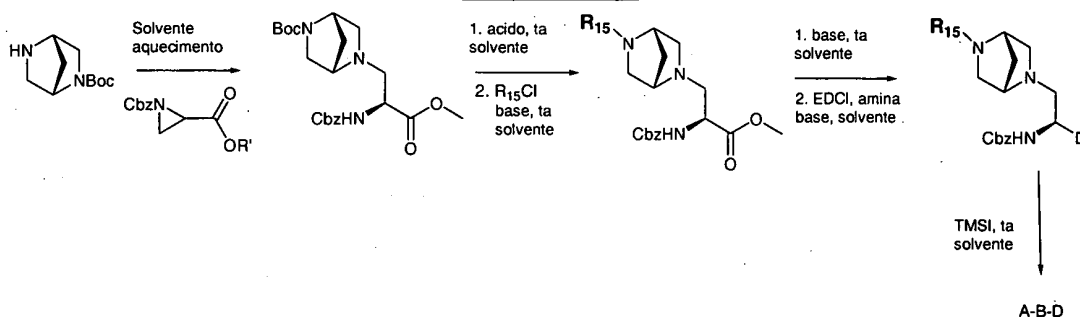


- Após remover o grupo Fmoc do aminoácido comercialmente disponível com Et_2NH , a amina primária é tratada em um solvente apropriado com aldeídos ou cetonas em uma reação de aminação redutora para fornecer os produtos desejados. Alternativamente, o éster de aminoácido de hidróxi N-Boc-protégido comercialmente disponível pode ser tratado com anidrido de ácido trifluoroacético. A reação de deslocamento nucleofílico do triflato com aminas comercialmente disponíveis fornece os produtos desejados, após saponificação da metade de éster com base e purificação. Estes compostos são depois tratados com EDCI e uma base em um solvente adequado para fornecer as amidas cíclicas após purificação. Estes compostos são convertidos nos produtos desejados removendo o grupo de proteção Boc. Estes compostos são depois reagidos em um solvente adequado com um sulfamidato cíclico, derivado de um derivado de serina, na presença de base. Saponificação do éster do produto de reação com uma base adequada rende os compostos de ácido desejados após purificação. Tratamento adicional dos ácidos livres com EDCI na presença de uma base apropriada e um derivado de amina adequado, seguido por remoção acídica do grupo protetor Boc rende os compostos desejados após purificação.

Iniciando com os enantiômeros dos derivados de aminoácido e de amina acima, e prosseguindo através dos procedimentos gerais como descritos acima, os derivados de piperazinona enantiomérica podem ser feitos.

Esquema sintético geral para a preparação dos compostos com piperazinas ligadas em ponte desta invenção com $R^{13a,b}$ e $R^{14a,b} = H$

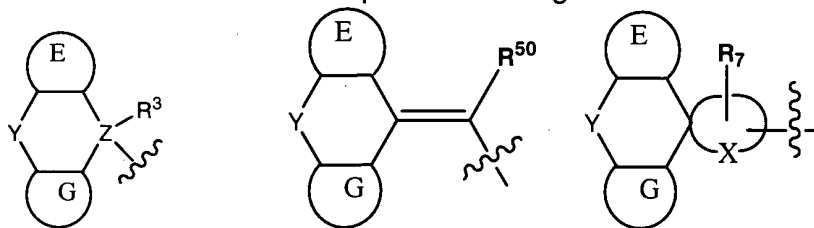
Esquema 14

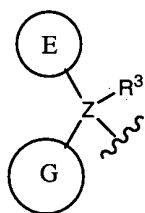
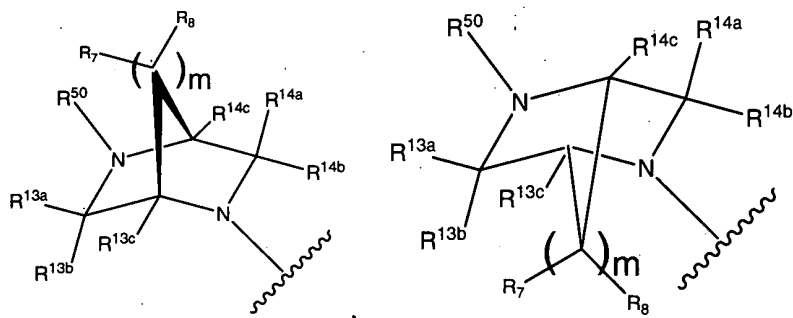
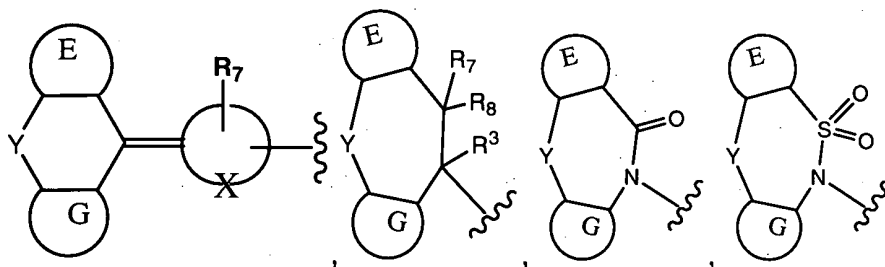


O derivado de piperazina ligada em ponte comercialmente disponível é tratado com um éster de aziridina comercialmente disponível em um solvente apropriado fornece o composto desejado após purificação. Após remoção ácida do grupo de proteção Boc, o produto desejado reage na presença de uma base com um cloreto de ácido ou cloreto de ácido sulfônico para render os produtos desejados após purificação. Após saponificação básica, os ácidos livres são tratados com EDCI na presença de uma base apropriada e um derivado de amina adequado para fornecer os compostos desejados após purificação. O grupo de proteção Cbz é depois removido mediante tratamento com TMSI e purificação subsequente para fornecer os compostos finais desejados.

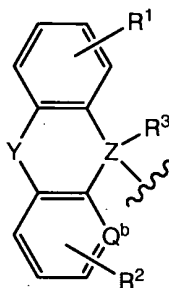
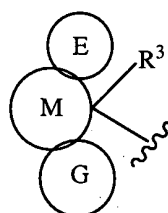
Iniciando com os enantiômeros da amina e derivados de aziridina acima, e prosseguindo através dos procedimentos gerais como descritos acima, os derivados de piperazina enantiomérica podem ser feitos.

Como pode ser visto pelos esquemas genéricos, cada uma das estruturas "B" liga às estruturas "A" em seu lado esquerdo e às estruturas "D" em seu lado direito conforme cada uma é descrita abaixo. O composto A-B-D seleciona um "A" que inclui o seguinte:



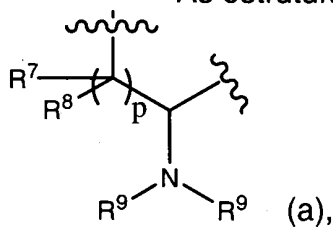


; e

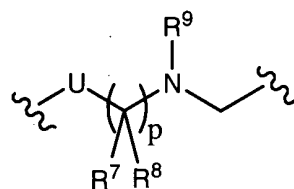


A desejavelmente é

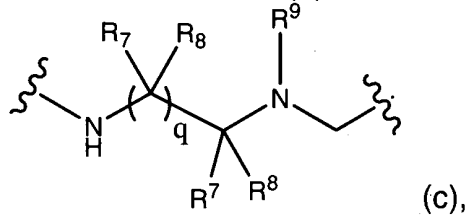
As estruturas "B" são escolhidas de:



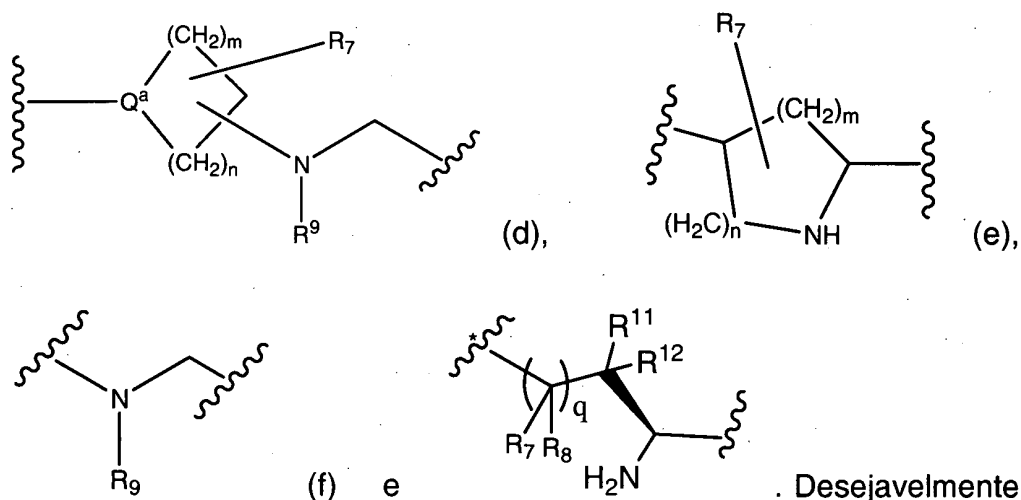
(a),



(b),

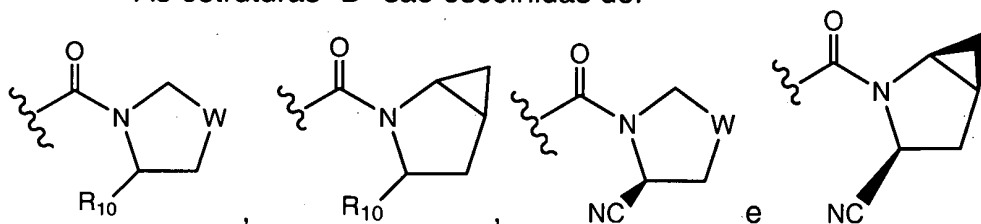


(c),



. Desejavelmente, B é uma das estruturas (a), (b), (c) e (d). Mais desejavelmente, B é a estrutura (b).

As estruturas "D" são escolhidas de:



5

Os substituintes são selecionados como segue:

E, G e M representam um sistema de três anéis em que M compartilha dois átomos de carbono com cada um de E e G;

E e G são cada um independentemente selecionados de arila de 6 membros, heteroarila de 5 membros; heteroarila de 6 membros; um anel carbocíclico de 5-7 membros saturado ou parcialmente saturado; e um anel heterocíclico de 5-7 membros saturado ou parcialmente saturado; desejavelmente E e G são fenila substituída; M é um anel carboxílico ou heterocíclico de 5-7 membros saturado ou parcialmente saturado, ou um anel aromático de 5-6 membros ou heteroaromático.

15

E pode ser substituído com um ou mais grupos R^1 ;

G pode ser substituído com um ou mais grupos R^2 ;

X e Y são divalentes e são cada um independentemente: uma ligação, CR^4R^5 , O, NR^4 , S, $S=O$, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $(C=O)N(R^4)$, $S(=O)_2N(R^4)$, $C=N-OR^4$, $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$, $-C(R^4)=C(R^5)-$, $-C(R^4R^5)NR^4-$, $-C(R^4R^5)O-$, $-C(R^4R^5)S(=O)-$, $-(C=O)O-$, $-(C=NR^a)N(R^4)-$, $-(C=NR^a)-$, $N(C=O)NR^4$, NR^5 ,

20

$N(C=O)R^4$, $N(C=O)OR^4$, $NS(=O)_2NR^4$, NR^5 , $NS(=O)_2R^4$; ou arila, heteroarila, cicloalquila ou anel heterocíclico, todos podem ser opcionalmente substituídos;

- R^1 e R^2 são cada um independentemente: halogênio, CF_3 ,
 5 COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H ,
 $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$,
 (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil-
 $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $(C_0-$
 $C_6)$ -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil-
 10 $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)-$
 $alquil-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4-
 $SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila,
 cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila,
 15 haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila,
 alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
 heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila,
 arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila
 todas destas podem ser opcionalmente substituídas. Desejavelmente, R^1 e
 20 R^2 podem ser definidos independentemente como $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CONR^4R^5$, $-$
 CO_2H , $-CN$ ou $-SO_2NR^4R^5$ R^2 .

- R^3 está ausente ou é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 ,
 CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H ,
 $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 25 $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil-
 $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $(C_0-$
 $C_6)$ -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil-
 $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)-$
 $alquil-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 30 $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4-
 $SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila,
 cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila,

haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila
 5 todas destas podem ser opcionalmente substituídas. Desejavelmente, R^3 está ausente ou é -H, -OH, -CO₂H, -CN, -CONR⁴R⁵, R⁵, arila, NH(C=O)R⁴, NH(SO₂)R⁴, heteroarila - SO₃H, -PO₃H₂, -CONR⁴R⁵, R⁵, arila, NH(C=O)R⁴, ou NH(SO₂)R⁴, e mais desejavelmente, R^3 é -CONR⁴R⁵ ou tetrazolila.

R^a é hidrogênio, CN, NO₂, alquila, haloalquila, S(O)_tNR⁴R⁵,
 10 S(O)_tR⁴, C(O)OR⁴, C(O)R⁴ ou C(O)NR⁴R⁵;

em cada ocorrência R^4 , R^5 , R^{20} e R^{21} são cada um independentemente: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila ou aminoalquila, em que alquila,
 15 cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas, ou R^4 e R^5 quando considerados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados completam um anel de 3 a 8 membros contendo átomos de carbono e
 20 podem opcionalmente conter um heteroátomo selecionado de O, S, ou NR⁵⁰ e o anel de 3 a 8 membros podem ser opcionalmente substituídos. Desejavelmente, R^4 e R^5 são cada um independentemente -H ou alquila.

R^{50} é, em cada ocorrência, R^{20} , CN, NO₂, S(O)_tNR²⁰R²¹, S(O)_tR²⁰, C(O)OR²⁰, C(O)R²⁰C(=NR^a)NR²⁰R²¹, C(=NR²⁰)NR²¹R^a,
 25 C(=NOR²⁰)R²¹ ou C(O)NR²⁰R²¹;

em cada ocorrência R^7 e R^8 são cada um independentemente: halogênio, CF₃, COR⁴, OR⁴, NR⁴R⁵, NO₂, CN, SO₂OR⁴, CO₂R⁴, CONR⁴R⁵, CO₂H, SO₂NR⁴R⁵, S(O)_tR⁴, SO₃H, OC(O)R⁴, OC(O)NR⁴R⁵, NR⁴C(O)R⁵, NR⁴CO₂R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(=NR^a)NHR⁴, (C₀-C₆)-alquil-C(=NR⁴)NHR^a, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴C(=NR⁴)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)OR⁴, (C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)-NH-CN, O-(C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, S(O)_t-(C₀-C₆)-alquil-C(O)OR⁴, S(O)_t-(C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-

$C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser opcionalmente substituídas. Desejavelmente, R^7 e R^8 são independentemente H ou alquila.

R^9 é H ou C_{1-6} alquila, desejavelmente H.

R^{10} é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, $B(OH)_2$, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas. Desejavelmente R^{10} é CN.

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil-

$\text{NR}^4\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)OR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)-NH-CN}$, $\text{O-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)OR}^4$, $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)OR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-SO}_2\text{R}^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser opcionalmente substituídas;

R^{13a} e R^{13b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são $=\text{O}$;

R^{14a} e R^{14b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são $=\text{O}$;

R^{13c} e R^{14c} são cada um independentemente R^5 ;

Q^a é CH ou N;

Q^b é CH ou N;

U é $-\text{C(O)}-$, $-\text{C(=NR}^4)-$, $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_p$, NR^{50} , S(=O)_2 , C(=O) , $(\text{C=O})\text{N(R}^4)$, $\text{N(R}^4)\text{C(=O)}$, $\text{S(=O)}_2\text{N(R}^4)$, $\text{N(R}^4)\text{S(=O)}_2$, C=N-OR^4 , $-\text{C(R}^4)=\text{C(R}^5)-$, $-\text{C(R}^4\text{R}^5)_p\text{NR}^{50}-$, $\text{N(R}^{50})\text{C(R}^4\text{R}^5)_p-$, $-\text{O-C(R}^4\text{R}^5)-$, $-\text{C(R}^4\text{R}^5)\text{S(=O)}_t-$, $-(\text{C=O})\text{O}-$, $-(\text{C=NR}^a)\text{N(R}^4)-$, $-(\text{C=NR}^a)-$, N(C=O)NR^4 , NR^5 , N(C=O)R^4 , N(C=O)OR^4 , $\text{NS(=O)}_2\text{NR}^4$, NR^5 , $\text{NS(=O)}_2\text{R}^4$, ou uma arila opcionalmente substituída, heteroarila, cicloalquila ou anel heterocíclico todos destes podem ser opcionalmente substituídos. Desejavelmente, U é CH_2 .

W é $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{CHF}-$ ou $-\text{CF}_2-$;

Z é C ou N;

m é 1 ou 2;

n é 0, 1 ou 2;

p é 0 a 6;

q é 0 a 6; e
t é 0, 1 ou 2.

Exemplos

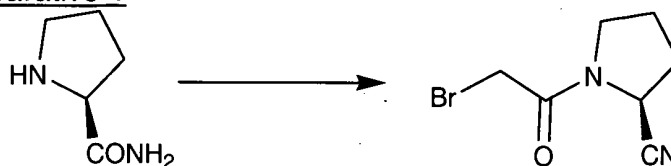
Compostos da presente invenção tendo um ou mais carbonos
5 opticamente ativos podem existir como racematos e misturas racêmicas,
misturas diastereoméricas e diastereômeros individuais, misturas
enantioméricas e enantiômeros simples, tautômeros, atropisômeros e
rotâmeros, com todas formas isoméricas estando incluídas na presente
invenção. Compostos descritos nesta invenção contendo ligações duplas
10 olefínicas incluem isômeros geométricos E e Z. Também inclusos nesta
invenção são todas as formas de sal, polimorfos, hidratos e solvatos. Todos
dos compostos supracitados estão inclusos dentro do escopo da invenção.

A atividade de inibição de DPP-IV dos compostos inibidores de
DPP-IV da presente invenção pode ser medida usando qualquer ensaio
15 adequado conhecido na técnica. Um ensaio padrão *in vitro* para medir
atividade de inibição de DPP-IV é descrito.

A síntese de compostos inibidores de DPP-IV da invenção e seu
ensaio de atividade biológica é descrita nos exemplos a seguir que não são
intencionados ser limitativos de forma alguma.

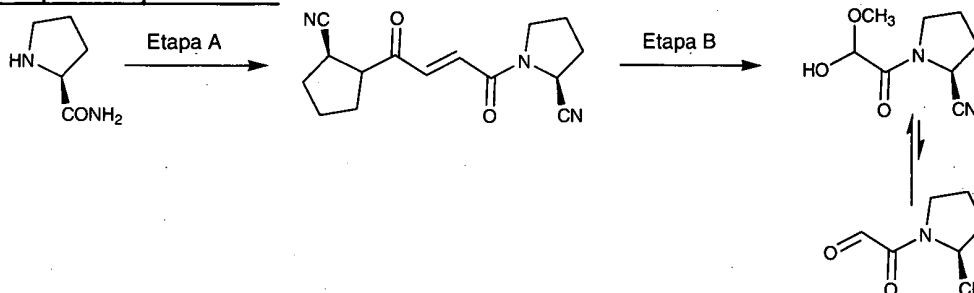
20 Exemplos e Processos

Todos os reagentes e solventes foram obtidos de fontes
comerciais e usados sem outra purificação. Espectros de prótons (^1H) foram
registrados em um espectrômetro de RMN de 250 MHz em solventes
deuterados. Cromatografia foi executada usando sílica-gel de Roth (Si 60,
25 0,06-0,2 mm) e solventes orgânicos adequados como indicado nos
exemplos específicos. Para cromatografia instantânea, sílica-gel de Roth (Si
60, 0,04-0,063 mm) foi usado. Cromatografia de camada fina (TLC) foi
realizada em placas de sílica-gel com detecção de UV. Cromatografia de
camada fina preparativa (Prep-TLC) foi conduzida com placas de sílica-gel
30 de 0,5 mm ou 1 mm (Merck Si 60, F254) e os solventes indicados nos
exemplos específicos.

Exemplo Preparativo 1

Prolinamida comercialmente disponível (5 g) foi tratada primeiro com bromacetilbrometo (4,2 ml) em CH_2Cl_2 e depois com anidrido de ácido trifluoracético em CH_2Cl_2 como descrito em WO 98/19998 para fornecer o composto do título (7,85 g; 83 %).

$^1\text{HRMN } \delta$ (CDCl_3) 2,05 - 2,40 (m, 4H), 3,51-3,70 (m, 2H), 3,80-3,85 (m, 2H), 4,70-4,86 (m, 1H).

Exemplo Preparativo 2Etapa A

L-prolinamida comercialmente disponível (25 g) foi dissolvida em CH_2Cl_2 (1200 ml) e trietilamina (30 ml) e 4-dimetilaminopiridina (1,9 g) adicionada. A mistura foi esfriada para 0°C e tratada com cloreto de fumarila (11,7 ml). A mistura escura foi agitada em TA durante 16 h e esfriada para 0°C . TFAA (77 ml) foi adicionado a gotas sob agitação e a solução deixada aquecer-se para TA por 6 horas. A mistura de reação foi agitada em TA durante 1 a 2 dias. Gelo (500 g) foi adicionado seguido por adição cautelosa de NaHCO_3 sat. (600 ml). Após a evolução de gás ter cessado, a fase orgânica foi separada e lavada com NaHCO_3 sat. (350 ml), H_2O (350 ml) e salmoura (200 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 e concentrada para fornecer o composto do título (28,6 g; 98 %).

$^1\text{HRMN } \delta$ (CDCl_3) 2,12-2,30 (m, 8H), 3,58-3,69 (m, 2H), 3,73-3,89 (m, 2H), 4,72-4,83 (m, 2H), 7,26 (s, 2H).

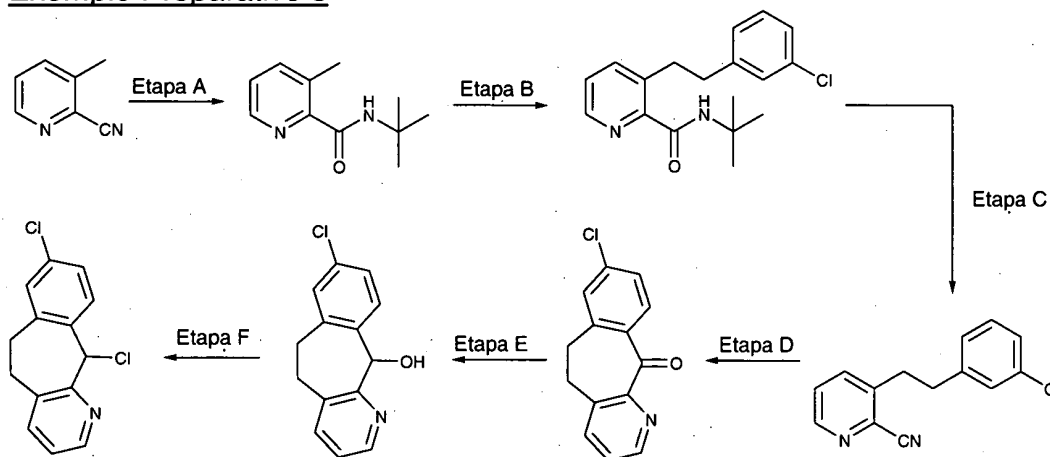
Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (9,6 g) foi dissolvido em

CHCl₃ (90 ml) e MeOH (90 ml) e esfriado para -78° C. A -78° C um fluxo lento de ozônio (originando de um cilindro de O₂) foi passado através da mistura para 3 h. A mistura foi purgada com N₂ e dimetilsulfeto (6 ml) adicionado. A mistura foi agitada por 1 h, deixada alcançar TA e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 -> 92:8) para fornecer o composto do título como uma mistura do aldeído e hemiacetal de metóxi em uma razão de ~ 1:9 (8,9 g; 69 %).

¹HRMN δ (D₂O) 2,10-2,38 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,60-3,84 (m, 2H), 4,72-4,81 (m, 1H), 5,5 (s, 9/10H), 7,9 (s, 1/10 H).

Exemplo Preparativo 3



Etapa A

Piridina de 2-ciano-3-metila comercialmente disponível (25 g) foi dissolvida em t-butanol (50 ml) e agitada a 80° C. Ácido sulfúrico concentrado (25 ml) foi lentamente adicionado em um período de 45 minutos. Após adição completa do ácido agitação foi continuada a 80° C por 1 h. A reação foi diluída com água (50 ml) e tolueno (125 ml). O pH foi ajustado em 10 com 25 % de amônia aquosa (110 ml). A fase orgânica separada foi concentrada a vácuo fornecendo o produto desejado (27 g, 90 %).

¹HRMN δ (CDCl₃) 1,4 (s, 9H), 2,7 (s, 3H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 8,1 (s br, 1H), 8,4 (m, 1H)

Etapa B

O composto do título da Etapa A (12 g) acima foi dissolvido em

THF (150 ml) e esfriado para -64° C. n-Butillítio (1,6 M em hexano, 77 ml) foi adicionado em um período de 30 min. Após adição de brometo de sódio (0,6 g) agitação foi continuada por 30 min a -64° C. m-Clorobenzilcloreto (11 g) foi adicionado enquanto em temperatura foi mantida abaixo de -55° C. A

5 mistura foi agitada durante 2 horas a -60° C e por mais 2 h a -10° C. Subseqüentemente, a reação foi extinguida com água (100 ml) e concentrada. A fase aquosa foi extraída com clorofórmio (3 x 100 ml). A fase orgânica combinada foi secada em MgSO₄ e concentrada a vácuo fornecendo o composto do título (22 g; 82 %).

10 ¹HRMN δ (CDCl₃) 1,4 (s, 9H), 2,9-3,0 (m, 2H), 3,4-3,5 (m, 2H), 7,0-7,4 (m, 6H), 8,0 (s br, 1H), 8,4 (m, 1H)

Etapa C

O composto do título da Etapa B (21,5 g) acima foi dissolvido em oxiclureto de fósforo (80 ml) e refluxado por 5 h. A reação foi concentrada e

15 neutralizada com 50 % de NaOH aquoso. O sólido foi separado e lavado com isopropanol quente para fornecer o composto do título (10,4 g; 63 %)

¹HRMN δ (CDCl₃) 2,9-3,0 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 7,0-7,3 (m, 4H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 8,5-8,6 (m, 1H)

Etapa D

20 O composto do título da Etapa C (10 g) acima foi dissolvido em ácido trifluorossulfônico (80 ml) e agitada a 60° C por 1 h. Em TA HCl aquoso 6 N (80 ml) foram adicionados a gotas. A reação foi refluxada por 1 h e subseqüentemente, vertida em gelo. Apos neutralização com 50 % de NaOH aquoso o precipitado foi separado, lavado com água e recristalizado

25 de isopropanol/água (3,1) fornecendo o composto do título. O licor-mãe foi concentrado e o resíduo lavado com água e cloroformiza para fornecer composto do título adicional (9,4 g; 94 %).

¹HRMN δ (MeOD-d₄) 3,3-3,4 (m, 2H), 3,4-3,5 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 8,1-8,2 (m, 2H), 8,7 (d, 1H), 8,9 (d, 1H)

30 Etapa E

O composto do título da Etapa D (700 mg) acima foi dissolvido em MeOH (10 ml) e esfriado para 0° C. NaBH₄ (95 mg) foi adicionado em

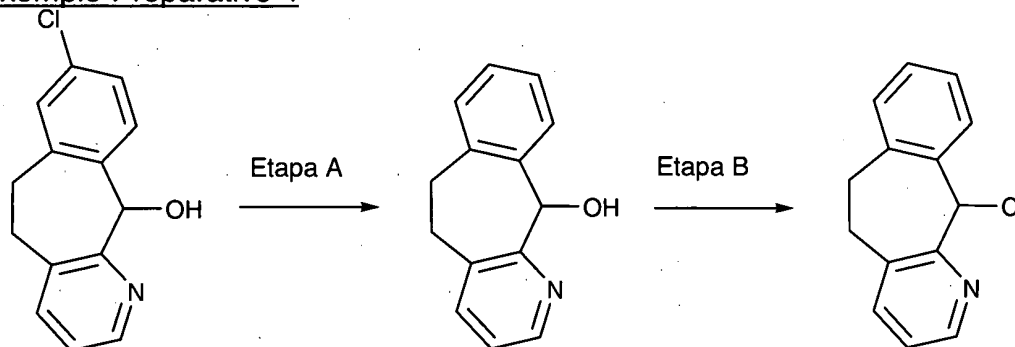
uma porção. A mistura foi deixada aquecer-se para TA e agitada por 1 h. A reação foi acidificada com HCl 1 N e subsequente, traga para pH 12 com NaOH 1 N. A mistura foi vertida em água (100 ml) e extraída com CHCl₃ (100 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO₄ e concentrada para render o composto do título (705 mg; 100 %).

¹HRMN δ (MeOD-d₄) 3,0-3,4 (m, 4H), 6,1 (s, 1H), 7,1,7,3 (m, 3H), 7,5-7,6 (m, 2H), 8,3,8,4 (m, 1H)

Etapa F

O composto do título da etapa E (370 mg) acima foi dissolvido em tolueno (5 ml) e esfriado para -15° C. Cloreto de tionila (286 mg) foi lentamente adicionado e a reação foi deixada vir para TA e operada durante a noite. A solução foi neutralizada com trietilamina e diretamente usada na próxima etapa.

Exemplo Preparativo 4



Etapa A

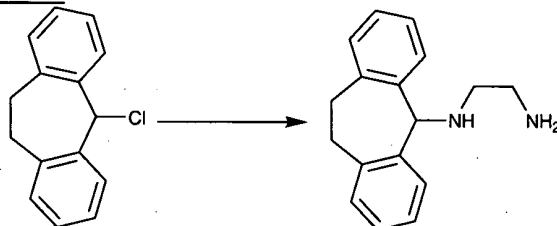
O composto do título do Exemplo Preparativo 3 Etapa E (285 mg) foi dissolvido em etanol (10 ml) e 10 % de Pd/C (100 mg) e formiato de amônio (916 mg) foi adicionado. A mistura foi refluxada por 2 h. Subseqüentemente, a reação foi tratada com água (20 ml) e extraída duas vezes com clorofórmio (50 ml). A fase orgânica combinada foi secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano 1:4) para fornecer o composto do título (200 mg; 82 %).

¹HRMN δ (MeOD-d₄) 2,9-3,1 (m, 2H), 3,3-3,6 (m, 2H), 6, 3 (s, 1H), 7,0-7,3 (m, 4H), 7,4 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,3 (m, 1H)

Etapa B

O composto do título da Etapa A (200 mg) acima foi dissolvido em tolueno (5 ml) e esfriado para -15°C . Cloreto de tionila (235 mg) foi lentamente adicionado e a reação foi deixada vir para TA e operada durante a noite. A solução foi neutralizada com trietilamina diretamente usada.

5 Exemplo Preparativo 5

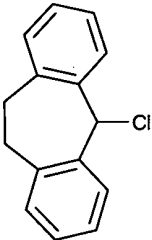
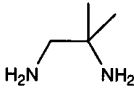
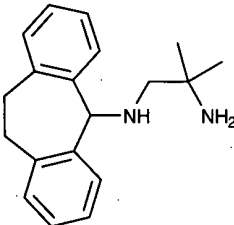
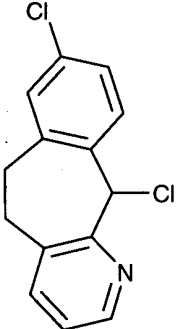
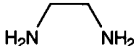
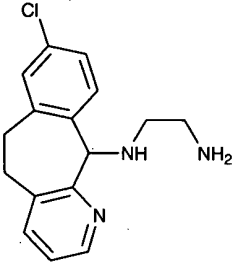
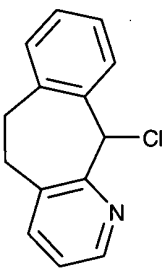
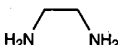
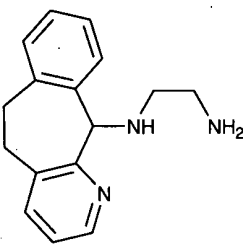


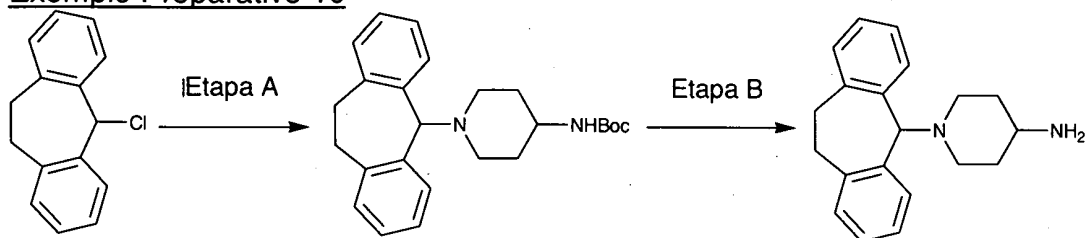
A uma solução esfriada (12°C) de etilenodiamina comercialmente disponível (30 ml) foi adicionado dentro de 5 min dibenzosuberilcloreto comercialmente disponível (3,3 g). A mistura foi agitada em TA durante 1 h e depois K_2CO_3 (5,8 g) foi adicionado. Após um adicional de 30 min em TA, a mistura foi filtrada, os sais lavados com 5 ml de etilenodiamina e os filtrados concentrados. O resíduo foi dissolvido em 80 ml de EtOAc, 20 ml de H_2O e 5 ml de solução de NH_4OH (25 %). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 e concentrada para fornecer o composto do título (3,4 g; 93 %; $\text{MH}^+ = 253$).

15 Exemplo Preparativo 6-9

Os compostos do título do Exemplo Preparativo 6 a 9 foram preparados de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 5 usando os cloretos e aminas como indicados na Tabela abaixo. No caso de os cloretos não dissolverem nas aminas após 10 Min, CH_3CN ou THF foi adicionado até que uma solução clara fosse obtida.

Exemplo Preparativo	Cloreto	Amina	Produto	1. Rendimento 2. MH^+
6		NH_4OH		1. 61 % 2. $^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3) 2,0 (s, 2H), 3,10-3,24 (m, 2H), 3,31-3,45 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 7,10-7,19 (m, 6H), 7,36-7,41

Exemplo Preparativo	Cloreto	Amina	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺ (m, 2H)
7				1. 97 % 2. 281
8				1. 60 % 2. 288
9				1. 78 % 2. ¹ H-RMN δ (CD ₃ OD) 2,6-2,8 (m, 4H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,3-3,6 (m, 2H), 5,2 (s, 1H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 8,2-8,3 (m, 1H)

Exemplo Preparativo 10

Etapa A

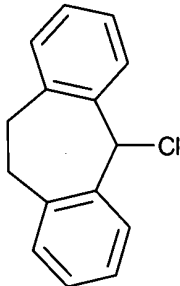
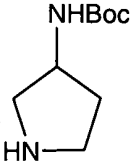
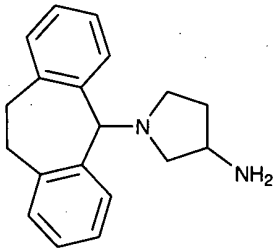
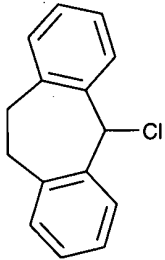
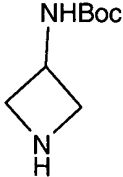
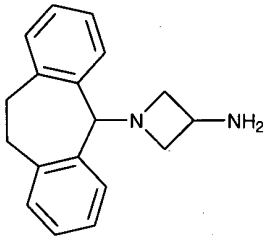
Dibenzosuberilcloreto comercialmente disponível (300 mg) e 4-N-Boc-amino-piperidina (290 mg) foram suspensos em CH₃CN (10 ml). Após 10 min K₂CO₃ (545 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada em TA durante 3 h. A mistura foi diluída com EtOAc (30 ml) e H₂O (15 ml), a fase orgânica separada, secada em MgSO₄ e concentrada para fornecer o composto do título (460 mg; 89 %; MH⁺ = 393).

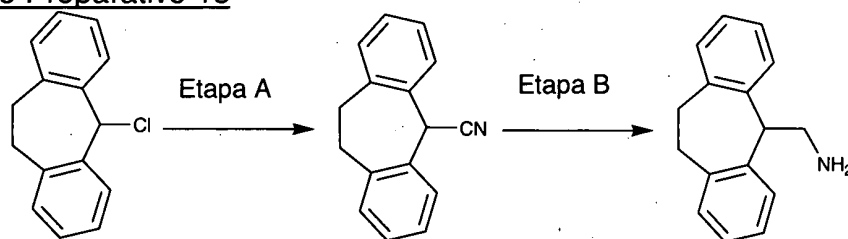
Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (460 mg) foi dissolvido em uma solução de HCl 4 M em dioxano (20 ml). A mistura foi agitada em TA durante 2 h e concentrada para fornecer o composto do título (335 mg; 97 %; MH⁺ = 293).

Exemplo Preparativo 11-12

Os compostos do título do Exemplo Preparativo 11 e 12 foram preparados de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 10 usando os cloretos e aminas como indicados na Tabela abaixo.

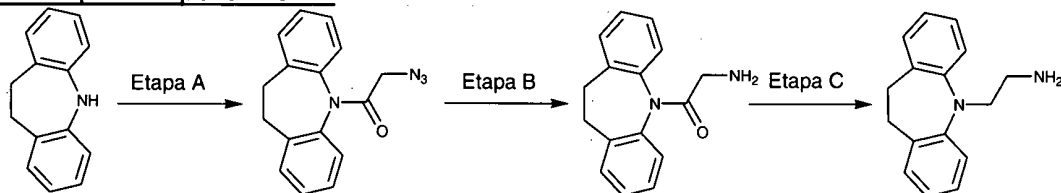
Exemplo Preparativo	Cloreto	Amina	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
11				1. 64 % 2. 279
12				1. 56 % 2. 265

Exemplo Preparativo 13**Etapa A**

A uma suspensão de AgCN (4,7 g) em CH₃CN (60 ml) sob nitrogênio foi adicionado em TA uma solução de dibenzosuberilcloreto comercialmente disponível (6 g) em CH₃CN (60 ml) e benzeno (10 ml). A mistura foi aquecida a refluxo por 2 h, esfriada para TA e filtrada. Os sais foram lavados com 20 ml de CH₃CN e os filtrados concentrados. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/ciclohexano, 1:9) para fornecer o composto do título (5 g; 87 %; MNa⁺ = 242).

Etapa B

Uma suspensão de LiAlH₄ (360 mg) em Et₂O (20 ml) foi lentamente tratada com uma solução de AlCl₃ (950 mg) em Et₂O (20 ml). A mistura foi agitada em TA durante 10 min e depois o composto do título da Etapa A acima (1,03 g) foi adicionado dentro de 5 min. A mistura foi agitada em TA durante 10 min e depois refluxada por 8 h. Após a adição de H₂O (20 ml) e 25 % de NH₄OH (6 ml), a mistura foi filtrada e os sais lavados com H₂O (20 ml) e Et₂O (10 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO₄ e concentrada para fornecer o composto do título (157 mg; 15 %; MH⁺ = 224).

Exemplo Preparativo 14**Etapa A**

A uma solução de iminodibenzila comercialmente disponível (5 g) em tolueno (25 ml) foi adicionado bromoacetilbrometo comercialmente disponível (4,35 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h 30 Min, esfriada e concentrada. Uma porção do produto bruto (800 mg) foi dissolvida em DMA (6 ml) e tratada com NaN₃ (815 mg). A mistura foi aquecida para

60-70° C durante a noite e diluída com EtOAc (30 ml) e H₂O (10 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi tratado com EtOAc/cicloexano (1:9) (2 ml), sonificado por 2 min e os solventes removidos por seringa. O resíduo foi secado para fornecer o composto do título (483 mg; 69 %; MH⁺ = 279).

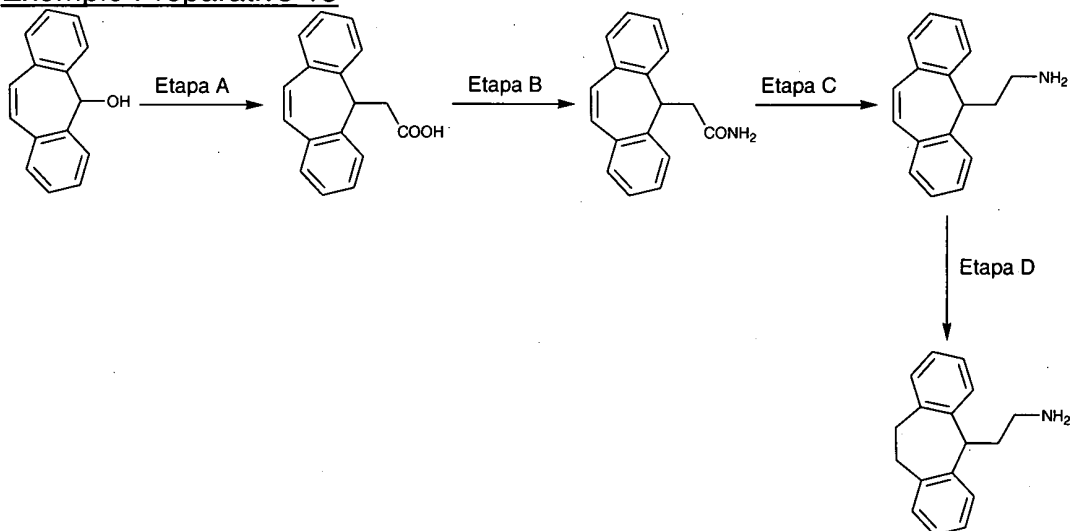
Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (483 mg) foi dissolvido em MeOH (25 ml) e 10 % de Pd/C (100 mg) adicionado. A mistura foi hidrogenada por 1 h, filtrada e o catalisador lavado com MeOH (10 ml). Os filtrados foram concentrados e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) para fornecer o composto do título (415 mg; 95 %; MH⁺ = 253).

Etapa C

A uma suspensão de LiAlH₄ (242 mg) em THF (6 ml) foi adicionada uma solução do composto do título acima da Etapa B (322 mg) em THF (6 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h 30 min. A mistura foi esfriada para 0° C, extinta com H₂O (0,3 ml) e diluída com 15 % de solução de NH₄OH (0,3 ml) e H₂O (0,8 ml). A mistura foi agitada em TA durante 45 Min, filtrada e os sais lavados com THF (8 ml). Os filtrados foram concentrados e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) para fornecer o composto do título (79 mg; 26 %; MH⁺ = 239).

Exemplo Preparativo 15



Etapa A

Uma mistura de dibenzossubereno comercialmente disponível (1,5 g) e ácido malônico (830 mg) foi aquecida a 160-170° C por 2 h. Uma mistura de H₂O (5 ml) e HCl 0,1 M (5 ml) foi adicionada e a mistura esfriada para TA. A mistura foi diluída com EtOAc (100 ml) e H₂O (10 ml), a fase orgânica separada, secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/acetona, 98:2 -> CH₂Cl₂/acetona, 9:1) para fornecer o composto do título (775 mg; 43 %; MNa⁺ = 273).

10 Etapa B

Uma mistura de composto do título da Etapa A acima (775 mg) e trietilamina (0,59 ml) em THF (20 ml) foi esfriada para -40° C e tratada com isobutilcloroformato. Após agitar a -40° C por 1 h, a mistura foi filtrada e os sais lavados com THF (5 ml). Os filtrados foram depois tratados a 0° C com 25 % de NH₄OH (15 ml) por 1 h 30 min. A mistura foi diluída com EtOAc (60 ml), a fase orgânica separada, secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi tratado com CHCl₃ (1,5 ml), o solvente removido por seringa e o resíduo secado para fornecer o composto do título (677 mg; 88 %; MH⁺ = 250).

Etapa C

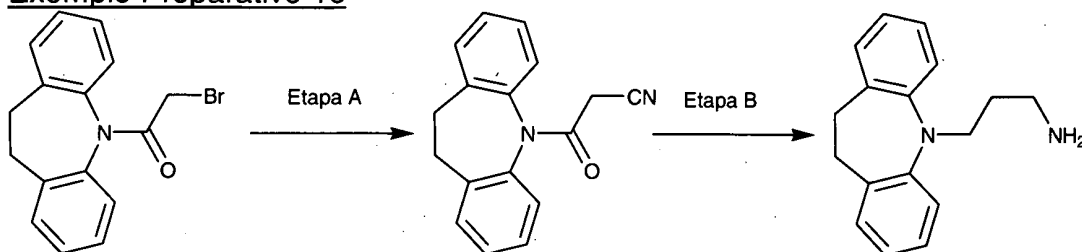
20 A uma suspensão de LiAlH₄ (513 mg) em THF (15 ml) foi adicionada uma solução do composto do título acima da Etapa B (677 mg) em THF (25 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h. A mistura foi esfriada para 0° C, extinta com H₂O (0,65 ml) e diluída com 4 M de solução de NaOH (2,5 ml). A mistura foi agitada em TA durante 45 Min, filtrada e os 25 sais lavados com THF (15 ml). Os filtrados foram concentrados e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) para fornecer o composto do título (560 mg; 88 %; MH⁺ = 236).

Etapa D

30 O composto do título da Etapa C acima (350 mg) foi dissolvido em MeOH (15 ml) e 10 % de Pd/C (300 mg) e HCl 1 M (1,5 ml) foi adicionado. A mistura foi hidrogenada durante a noite, filtrada e o catalisador lavado com MeOH (10 ml). Os filtrados foram concentrados e o resíduo

dissolvido em EtOAc (30 ml) e NaHCO_3 sat. (10 ml). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com EtOAc (20 ml). A fase orgânica combinada foi secada em MgSO_4 e concentrada para fornecer o composto do título (232 mg; 66 %; $\text{MH}^+ = 238$).

5 Exemplo Preparativo 16

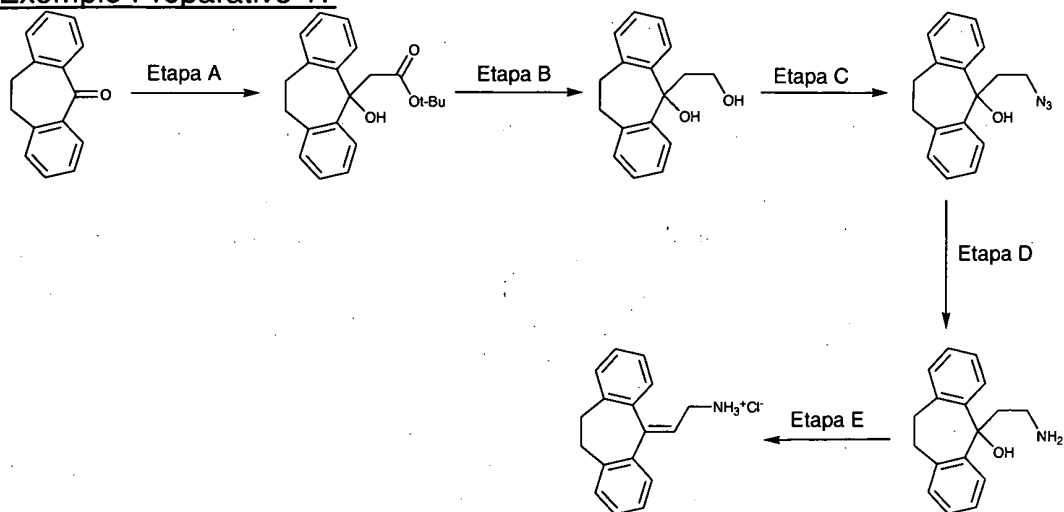


Etapa A

O intermediário do Exemplo Preparativo 14 Etapa A (1 g) foi dissolvido em DMA (6 ml) e tratado com NaCN (368 mg). A mistura foi aquecida para 60-70° C durante a noite e diluída com EtOAc (50 ml) e H_2O (15 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 98:2) para fornecer o composto do título (282 mg; 34 %; $\text{MH}^+ = 263$).

Etapa B

15 A uma suspensão de LiAlH_4 (123 mg) em THF (6 ml) foi adicionada uma solução do composto do título da Etapa A acima (282 mg) em THF (6 ml). A mistura foi aquecida para 50° C por 2 h, esfriada para 0° C e tratada com H_2O (0,2 ml) e 4 M NaOH (0,8 ml). A mistura foi agitada em TA durante 45 Min, tratada com MgSO_4 e filtrada. O filtrado foi concentrado e
20 o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5 -> CH_2Cl_2 /MeOH, 9:1) para fornecer o composto do título (32 mg; 12 %; $\text{MH}^+ = 253$).

Exemplo Preparativo 17**Etapa A**

A uma suspensão de magnésio (701 mg) em Et_2O (7 ml) foi lentamente adicionado etilbrometo (2,15 ml). Após a formação do reagente de Grignard, a mistura foi esfriada para $5^\circ C$ e uma solução de dietilamina (3 ml) em Et_2O (5 ml) foi lentamente adicionada. A mistura foi refluxada por 30 Min, esfriada para $5^\circ C$ e tratada com uma mistura de dibenzossuberona comercialmente disponível (3 g) e terc-butilacetato (1,95 ml) em Et_2O (15 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h, esfriada para TA e vertida sobre gelo - água contendo um excesso de NH_4Cl . A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 100 ml), a fase orgânica secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano, 1:9) para fornecer o composto do título (3,5 g; 75 %; $MNa^+ = 347$).

Etapa B

A uma suspensão de $LiAlH_4$ (346 mg) em THF (12 ml) foi adicionada uma solução do composto do título da Etapa A acima (2 g) em THF (12 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h, esfriada para $0^\circ C$ e tratada 4 M NaOH (4,5 ml). A mistura foi agitada em TA durante 45 min e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo dissolvido em EtOAc (100 ml), H_2O (10 ml) e NH_4Cl sat. (10 ml). A fase orgânica foi separada, secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano, 3:7) para fornecer o composto do título (937 mg; 60

%; $MNa^+ = 277$).

Etapa C

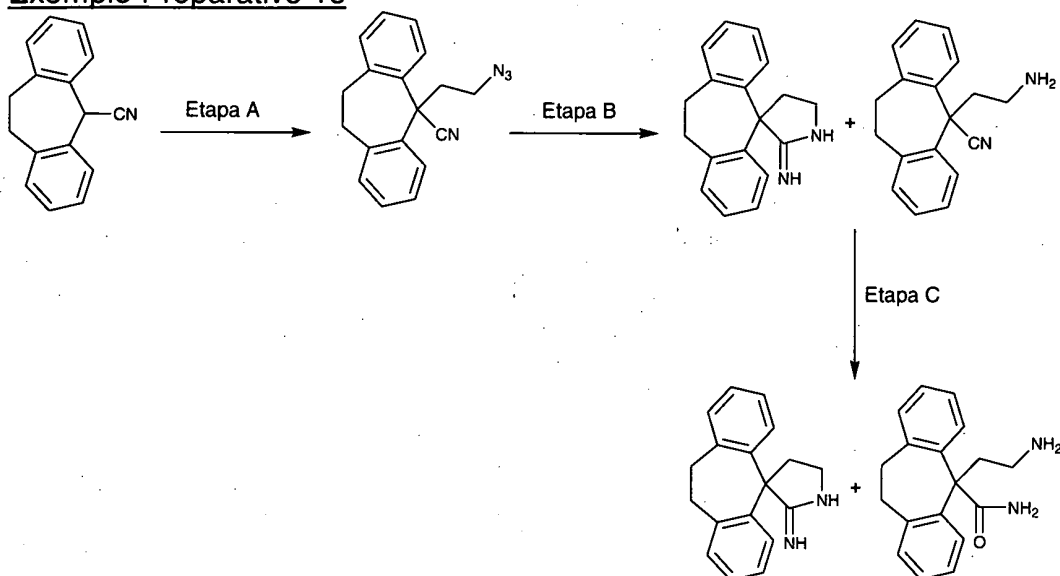
O composto do título da Etapa B acima (937 mg) foi dissolvido em benzeno (1,5 ml) e piridina (1,5 ml). A mistura foi esfriada para 5° C e tratada com uma solução de p-tosilcloreto em benzeno (1,5 ml). A mistura foi agitada em TA durante 7 h, diluída com EtOAc (40 ml) e lavada com HCl 0,1 M (10 ml), $NaHCO_3$ sat. (10 ml) e salmoura (10 ml). A fase orgânica foi separada, secada em $MgSO_4$ e concentrada. O intermediário bruto foi dissolvido em DMA (9 ml) e tratado com NaN_3 (1,2 g). A mistura foi aquecida para 70° C durante a noite e o DMA removido. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (50 ml), $NaHCO_3$ sat. (10 ml) e salmoura (10 ml). A fase orgânica foi separada, secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano, 1:4) para fornecer o composto do título (704 mg; 68 %; $MNa^+ = 302$).

15 Etapa D

O composto do título da Etapa C acima (200 mg) foi dissolvido em MeOH (8 ml) e 10 % de Pd/C (40 mg) adicionados. A mistura foi hidrogenada por 1 h 30 Min, filtrada e o catalisador lavado com MeOH (10 ml). Os filtrados foram concentrados para fornecer o composto do título (175 mg; 96 %; $MH^+ = 254$).

20 Etapa E

O composto do título da Etapa D acima (75 mg) foi dissolvido em EtOH (1 ml) e uma solução a 4 M de HCl em dioxano (1 ml) adicionada. A mistura foi agitada em TA durante 12 h e concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (20 ml) e $NaHCO_3$ sat. (5 ml). A fase orgânica foi separada, secada em $MgSO_4$ e concentrada para fornecer o composto do título (67 mg; 96 %; $M^+ - NH_3 = 219$).

Exemplo Preparativo 18**Etapa A**

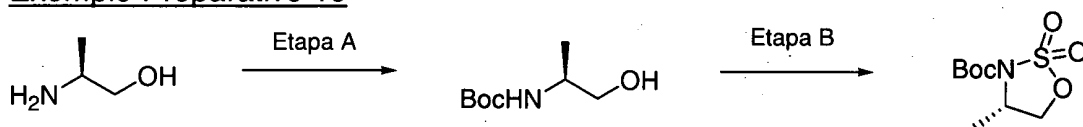
O composto do título do Exemplo Preparativo 13 Etapa A (1,1 g) foi dissolvido em THF (5 ml) e adicionado a uma suspensão de NaH (132 mg) em THF (5 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 1 h, esfriada para TA e tratada com 1,2-dibromoetano (0,9 ml) em THF (1 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 4 h, esfriada para TA e filtrada. Os sais foram lavados com THF (5 ml) e os filtrados concentrados. O resíduo foi dissolvido em DMA (12 ml) e tratado com NaN_3 (1,6 g). A mistura foi aquecida para 60-70° C durante a noite e o DMA removido. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (40 ml) e H_2O (10 ml), a fase orgânica separada, secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/ciclohexano, 1:9) para fornecer o composto do título (1,14 g; 78 %; $\text{MH}^+ = 289$).

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (510 mg) foi dissolvido em MeOH (20 ml) e 10 % de Pd/C (150 mg) e HCl 2 M (0,9 ml) adicionados. A mistura foi hidrogenada por 1 h 30 Min, filtrada e o catalisador lavado com MeOH (10 ml). Os filtrados foram concentrados e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5 para $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 4:1) para fornecer uma mistura do composto do título e a amidina cíclica (450 mg; 96 %; $\text{MH}^+ = 263$).

Etapa C

Os compostos do título da Etapa B acima (350 mg) foi tratado com 2 ml 57 % de H_2SO_4 . A mistura foi aquecida para 100°C por 3 h, esfriada para TA e diluída com H_2O (10 ml). A mistura foi feita alcalina (pH ~ 11) adicionando 10 % de NaOH e extraída com EtOAc (3 x 30 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1 para $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (7 M NH_3), 9:1) para fornecer uma mistura do composto do título e a amidina cíclica (223 mg; 60 %; $\text{MH}^+ = 281$).

10 Exemplo Preparativo 19Etapa A

(S)-2-aminopropan-1-ol comercialmente disponível (2,0g) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (20 ml) e Boc_2O (6,4g) foi adicionado. Após agitar por 4 h em temperatura ambiente o solvente foi removido para fornecer o composto do título (4,7 g, 99 %).

^1H -RMN δ (CDCl_3): 1,10 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 2,40 (s, 1H), 3,45-3,70 (m, 2H), 3,75-3,80 (m, 1H), 4,80 (s, 1H).

Etapa B

Imidazol (4,1 g) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (50 ml) e esfriado para 0°C . Cloreto de tionila (1,3 ml) dissolvido em CH_2Cl_2 (10 ml) foi adicionado a gotas e a suspensão resultante foi deixada aquecer-se para TA. Agitação foi continuada por 1 h em TA e depois a mistura foi esfriada para -78°C . Uma solução do composto do título da Etapa A acima (1,8 g) em CH_2Cl_2 (50 ml) foi adicionada em um período de 1 h e a mistura resultante foi deixada aquecer-se para TA e agitada durante a noite. A mistura foi filtrada através de celite e o auxiliar de filtro foi lavado bem com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com água e salmoura, secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada para um volume de aprox. 100 ml.

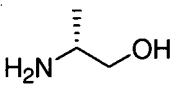
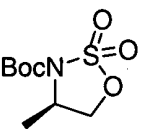
Uma solução de NaIO_4 (4,3g) em água (100 ml) foi adicionada e a mistura foi esfriada para 0°C . Hidrato de Ru(IV)O_2 (150 mg) foi adicionado

e a suspensão preta foi agitada por 2 h a 0° C. Ela foi depois aquecida para TA e agitada durante a noite. A mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi extraído com CH₂Cl₂. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada e filtrada. Tratamento do filtrado com carvão ativado (2g) por 30 min removeu os traços de rutênio. A mistura foi filtrada novamente e evaporada para render o composto do título (1,5 g, 63 %).

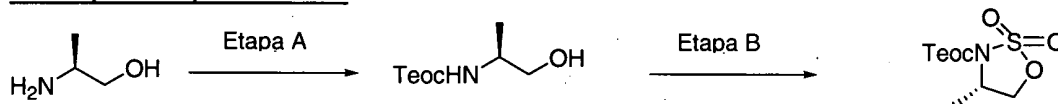
¹H-RMN δ (CDCl₃): 1,45 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 4,14 (dd, 1H), 4,29-4,42 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H).

Exemplo Preparativo 20

O composto do título do Exemplo Preparativo 20 foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 19 usando o aminoalcoól como indicado na Tabela abaixo.

Exemplo Preparativo	Aminoalcoól	Produto	1. Rendimento 2. ¹ H-RMN
20			1. 69 % 2. ¹ H-RMN δ (CDCl ₃): 1,45 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 4,14 (dd, 1H), 4,29-4,42 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H).

Exemplo Preparativo 21



15 Etapa A

A uma solução agitada do 2-(S)-amino propanol comercialmente disponível (17,4 g) em água (200 ml) foi adicionada uma solução de trietilamina (32 ml) em dioxano (200 ml). À solução foi adicionada 1-[2-(Trimetilsilil)etóxi-carbonilóxi]pirrolidin-2,5-diona comercialmente disponível (60 g). A mistura foi agitada em TA durante a noite, depois diluída com água (200 ml), acidificada com HCl 1 N, e extraída com Et₂O (2 x 500 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada em MgSO₄ e evaporada para fornecer o composto do título (44,2 g; 87 %).

¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,02 (s, 9H), 0,90-1,05 (m, 2H), 1,20 (d, 3H), 2,80 (br s, 1H), 3,40-3,80 (m, 3H), 4,10-4,20 (m, 2H), 4,85 (s, 1H).

Etapa B

Imidazol (96 g) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (1200 ml) e esfriado para 0°C . Cloreto de tionila (30,8 ml) foi diluído com CH_2Cl_2 (600 ml) e adicionado a gotas. A suspensão resultante foi deixada aquecer-se para TA.

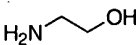
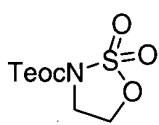
- 5 Agitação foi continuada por 1 h em TA e depois a mistura foi esfriada para -78°C . Uma solução do composto do título da Etapa A acima (44,2 g) em CH_2Cl_2 (1200 ml) foi adicionada em um período de 1 h e a mistura resultante foi deixada aquecer-se para TA e agitada durante a noite. A mistura foi filtrada através de celite, o auxiliar de filtro foi lavado bem com CH_2Cl_2 . A
- 10 fase orgânica foi lavada com água (2 x 700 ml), secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada para um volume de aprox. 1000 ml.

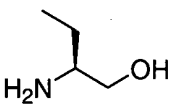
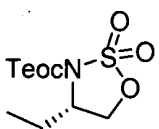
- Uma solução de NaIO_4 (100 g) em água (1000 ml) foi adicionada e a mistura foi esfriada para 0°C . $\text{RuO}_2 \cdot x \text{H}_2\text{O}$ (1 g) foi adicionado e a suspensão preta foi agitada por 2 h a 0°C . Ela foi depois aquecida para TA
- 15 e agitada durante a noite. As fases foram separadas e a fase orgânica foi tratada com carvão granulado (~ 20 g). A mistura foi agitada por aprox. 1 h, filtrada através de celite e o filtrado foi secado com MgSO_4 , filtrado e evaporado para render o composto do título (50,7 g, 89 %).

- ^1H -RMN δ (CDCl_3): 0,02 (s, 9H), 1,00-1,15 (m, 2H), 1,50 (d, 3H),
- 20 4,15 (dd, 1H), 4,35-4,45 (m, 3H), 4,65 (dd, 1H).

Exemplo Preparativo 22-23

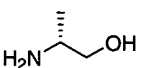
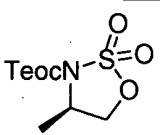
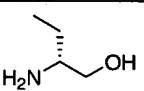
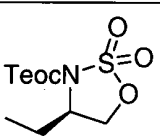
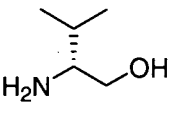
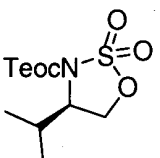
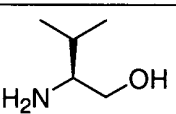
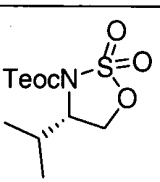
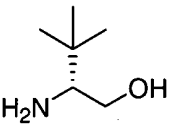
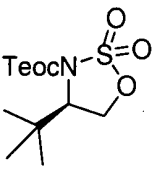
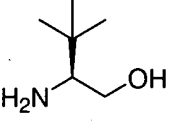
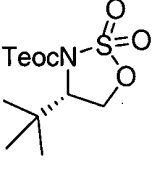
Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 21 mas usando os aminoalcoóis como indicado na Tabela abaixo, os compostos do título foram obtidos.

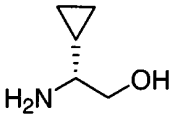
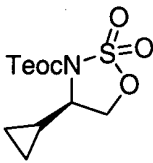
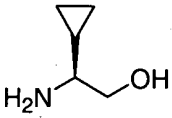
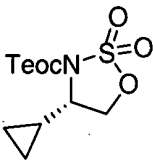
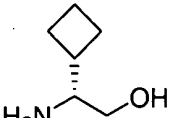
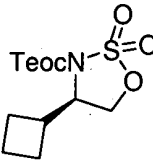
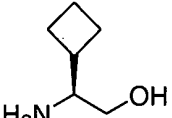
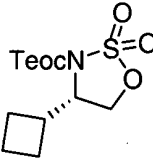
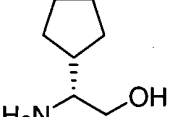
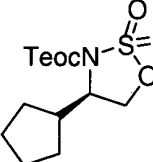
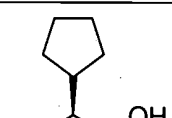
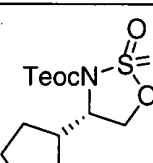
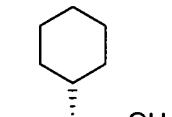
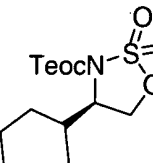
Preparativo Exemplo	Aminoálcool	Produto	1. Rendimento 2. ^1H -RMN
22			1. 58 % 2. ^1H -RMN δ (CDCl_3): 0,02 (s, 9H), 1,00-1,15 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 2H), 4,25-4,40 (m, 2H), 4,55-4,65 (m, 2H).

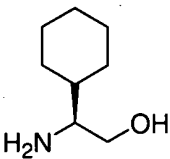
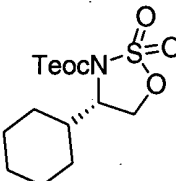
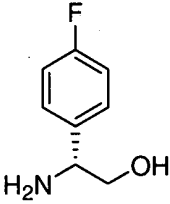
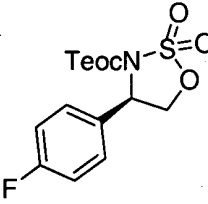
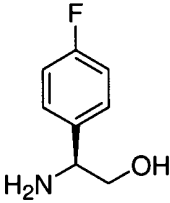
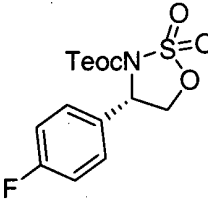
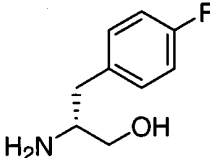
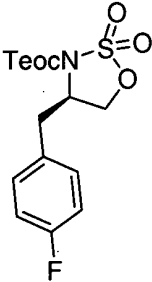
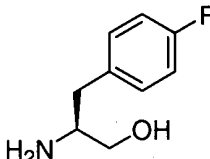
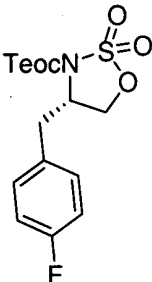
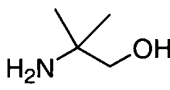
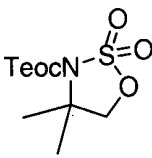
Preparativo Exemplo	Aminoálcool	Produto	1. Rendimento 2. ^1H -RMN
23			1. 32 % (M + Na) ⁺ = 318

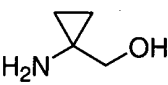
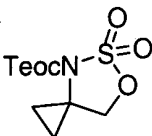
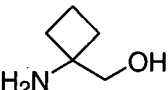
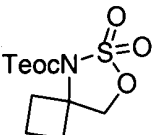
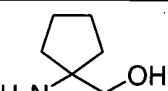
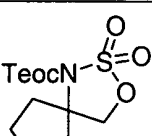
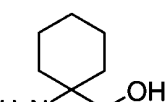
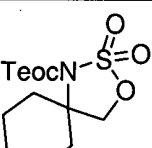
Exemplo Preparativo 24-46

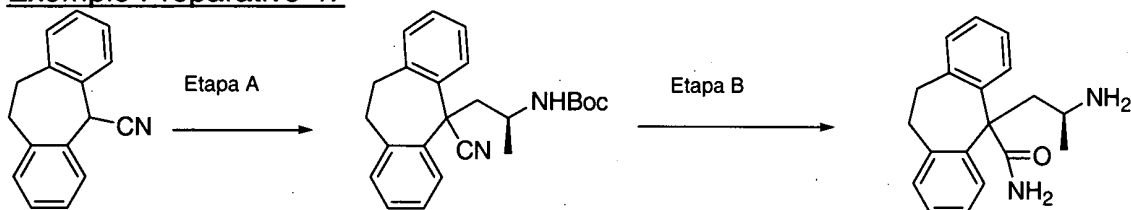
Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 21 mas usando os aminoalcoóis como indicados na Tabela abaixo, obteria-se os produtos desejados.

Exemplo Preparativo	Aminoálcool	Produto
24		
25		
26		
27		
28		
29		

Exemplo Preparativo	Aminoálcool	Produto
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		

Exemplo Preparativo	Aminoálcool	Produto
37		
38		
39		
40		
41		
42		

Exemplo Preparativo	Aminoálcool	Produto
43		
44		
45		
46		

Exemplo Preparativo 47**Etapa A**

- Uma suspensão de NaH (132 mg) em THF (10 ml) foi adicionada a uma solução do Exemplo Preparativo 13 Etapa A (1,1 g) em THF (20 ml) e aquecida para 60° C por 1 h. Depois a mistura foi esfriada para 0° C e uma solução do Exemplo Preparativo 19 (1,2 g) em THF (10 ml) foi adicionada. A suspensão foi aquecida a 60° C por 4 h e depois diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e secada em MgSO₄.
- Remoção dos solventes e cromatografia de coluna (EtOAc/hexano, 1:4) fornece o composto do título (1,7g, 90 %, MH⁺ = 377).

Etapa B

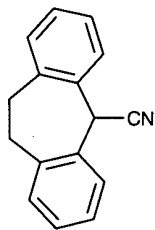
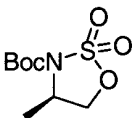
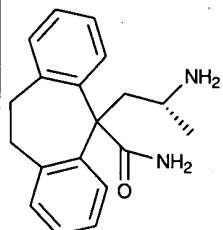
O composto do título da Etapa A acima (1,5 g) foi dissolvido em

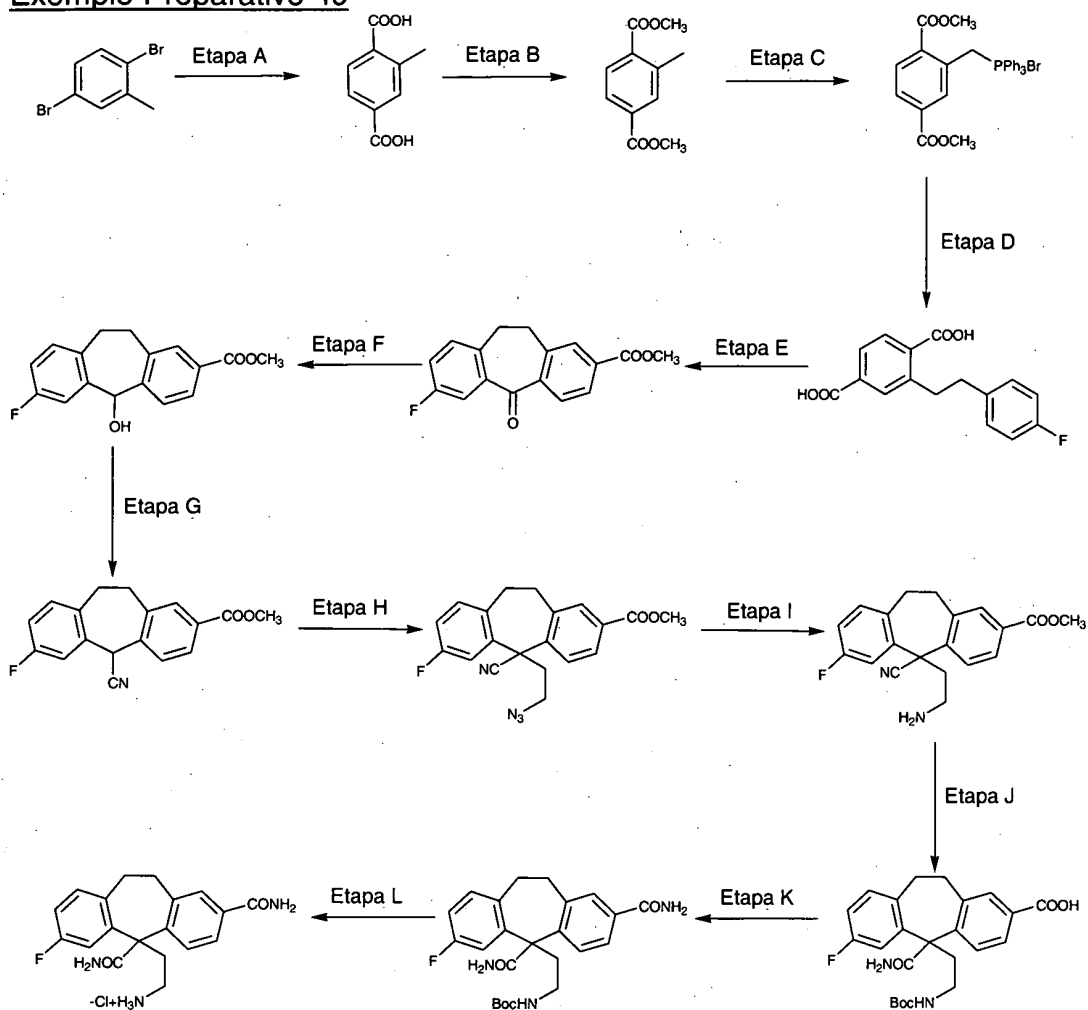
57 % de H_2SO_4 e a solução foi aquecida a 100°C por 2 h. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi descartada e 50% da solução de KOH aquosa adicionados à fase aquosa até $\text{pH} > 8$. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 75 ml). A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, secada em MgSO_4 e evaporada para fornecer o composto do título. (600 mg, 53 %).

^1H -RMN δ (CDCl_3): 0,95 (d, 3H), 1,82 (s, 2H), 2,37-2,58 (m, 2H), 2,82-2,92 (m, 1H), 3,18 (s, 4H), 5,60 (s, 2H), 7,08-7,24 (m, 6H), 7,40-7,48 (m, 2H).

10 Exemplo Preparativo 48

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 47 usando o sulfamidato do Exemplo Preparativo 20 como indicado na Tabela abaixo.

Exemplo Preparativo	Nitrila	Sulfamidato	Produto	1. Rendimento 2. ^1H -RMN
48				1. 80 % 2. ^1H -RMN δ (CDCl_3): 0,95 (d, 3H), 1,82 (s, 2H), 2,37-2,58 (m, 2H), 2,82-2,92 (m, 1H), 3,18 (s, 4H), 5,60 (s, 2H), 7,08-7,24 (m, 6H), 7,40-7,48 (m, 2H),

Exemplo Preparativo 49**Etapa A**

2,5-dibromotolueno comercialmente disponível (8,28 ml) foi dissolvido em hexano (90 ml) e tratado com uma solução a 1,6 M de butillítio em hexano (160 ml). A mistura foi aquecida para 60° C por 20 h, esfriada para TA e vertida sobre uma mistura de gelo seco em Et₂O (750 ml). A mistura foi deixada aquecer-se para TA, filtrada e o precipitado lavado com 90 ml de Et₂O. O precipitado foi titulado com 140 ml de ácido acético glacial para fornecer o composto do título (10 g; 92 %).

¹H-RMN δ (DMSO-d₆) 2,58 (s, 3H), 7,80-7,90 (m, 3H)

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (13 g) foi suspenso em MeOH (300 ml) e lentamente tratado com cloreto de tionila (15,7 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h para se tornar uma solução clara. Os

solventes foram concentrados para fornecer o composto do título (13,3 g; 88 %; $MH^+ = 209$).

Etapa C

- O composto do título da Etapa B acima (13,3 g) foi dissolvido em
- 5 CCl_4 (500 ml) e N-bromossuccinimida comercialmente disponível (10,7 g) adicionado. A mistura foi aquecida para $80^\circ C$ e AIBN comercialmente disponível (327 mg) adicionado. A mistura foi depois irradiada com uma lâmpada incandescente de 100 W e aquecida para $100-105^\circ C$ por 2 h 30 min. A mistura esfriada foi filtrada e o precipitado lavado com 50 ml de CCl_4 .
- 10 Os filtrados foram concentrados e o resíduo dissolvido em CH_3CN (180 ml). A mistura foi tratada com trifenilfosfina (16 g) e aquecida sob refluxo por 3 h. A mistura foi concentrada para ~ 100 ml e Et_2O (500 ml) adicionado. A mistura foi deixada repousar em TA 30 Min, filtrada e o precipitado lavado com Et_2O (30 ml) para fornecer o composto do título (20 g; 57 %).

15 Etapa D

- O composto do título da Etapa C acima (20 g) foi suspenso em CH_3CN (160 ml) e 4-Fluorobenzaldeído comercialmente disponível (5,4 ml) adicionado. A mistura foi depois tratada com DBN comercialmente disponível (10 ml) e aquecida para $100^\circ C$ por 1 h. A mistura foi concentrada para a
- 20 metade de seu volume e vertida em H_2O (150 ml). A mistura foi extraída com $EtOAc$ (2 x 150 ml), a fase orgânica lavada com 5 % de HCl (2 x 75 ml), secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi suspenso em H_2O (240 ml) e $MeOH$ (20 ml) e KOH (20 g) adicionados. A mistura foi aquecida a $100^\circ C$ por 16 h, esfriada para TA e lavada com CH_2Cl_2 (3 x 75 ml). A fase aquosa
- 25 foi acidificada (pH ~ 1) adicionando HCl conc., filtrada, o precipitado lavado com H_2O (20 ml) e secado ao ar. O resíduo foi dissolvido em $MeOH$ (900 ml) e 10 % de Pd/C (1,5 g) adicionados. A mistura foi hidrogenada por 1 h, filtrada, o catalisador lavado com $MeOH$ (50 ml) e concentrado para fornecer o composto do título (8,6 g; 82 %; $MH^+ = 289$).

30 Etapa E

O composto do título da Etapa D acima (1,44 g) foi suspenso em sulfolano (9 ml) e tratado com ácido polifosfórico (30 g). A mistura foi

aquecida sob N_2 a 170-175° C por 3 h e vertida sobre gelo-água (150 ml). A mistura foi agitada em TA durante 1 h, extraída com EtOAc (2 x 150 ml), secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi dissolvido em MeOH (20 ml) e tratado com cloreto de tionila (1 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 1 h e concentrada. O resíduo foi dissolvido em Et_2O (100 ml) e lavado com $NaHCO_3$ sat. (30 ml) e salmoura (30 ml). A fase orgânica foi separada, secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH_2Cl_2) para fornecer o composto do título (960 mg; 67 %; $MH^+ = 285$).

10 Etapa F

O composto do título da Etapa E (1420 mg) foi dissolvido em $CHCl_3$ (20 ml) e MeOH (20 ml) e tratado com $NaBH_4$ (230 mg). A mistura foi agitada em TA durante 1 h e vertida sobre gelo-água (150 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 150 ml), a fase orgânica secada em $MgSO_4$ e concentrada para fornecer o composto do título (1420 mg; 99 %, $M^+ + Na = 309$).

Etapa G

O composto do título da Etapa F acima (1420 mg) foi dissolvido em THF (20 ml) e tratado com cloreto de tionila (0,91 ml). A mistura foi agitada em TA durante 16 h e concentrada sem aquecimento. O resíduo foi dissolvido em CH_3CN (17 ml) e tratado com AgCN (785 mg). A mistura foi aquecida para 90° C por 2 h 30 min, filtrada e os sais lavados com CH_3CN (40 ml). Os filtrados foram concentrados e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (CH_2Cl_2) para fornecer o composto do título (1160 mg; 79 %; $MH^+ = 296$).

Etapa H

O composto do título da Etapa G acima (1327 mg) foi dissolvido em THF desgasificado (15 ml) e adicionado a uma suspensão de NaH (119 mg) em THF desgasificado (5 ml). A mistura foi aquecida para 90° C por 1 h 15 min e esfriada para TA. A mistura foi depois tratada com 1,2-dibromoetano (0,81 ml) em THF (1 ml) e a mistura foi aquecida para 90° C por 4 h 30 min. A mistura foi esfriada para TA, diluída com 100 ml de EtOAc,

10 ml de salmoura e 10 ml de NH_4Cl sat. A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DMA (10 ml) e tratado com NaN_3 (720 mg). A mistura foi aquecida para 60°C por 16 h e diluída com EtOAc (100 ml) e salmoura (15 ml). A fase orgânica foi
5 separada, lavada com 0,1 m HCl (15 ml) e salmoura (15 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 , concentrada e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano, 1:4) para fornecer o composto do título (931 mg; 57 %; $\text{MH}^+ = 365$).

Etapa I

10 O composto do título da Etapa H acima (1050 mg) foi dissolvido em MeOH (40 ml). A mistura foi tratada com HCl concentrado (0,25 ml) e 10 % de Pd/C (250 mg). A mistura foi hidrogenada por 1 h, filtrada e o catalisador lavado com MeOH (20 ml). Os filtrados foram concentrados para fornecer uma mistura do composto do título e a amidina cíclica em uma
15 razão 9:1 (950 mg; 97 %; $\text{MH}^+ = 339$).

Etapa J

Os compostos do título da Etapa I acima (950 mg) foram tratados com 57 % de H_2SO_4 (5 ml) e aquecidos sob N_2 a 90°C por 3 h. A mistura foi esfriada, diluída com H_2O (80 ml) e tornada alcalina (pH ~ 10)
20 adicionando 50 % de NaOH. A mistura foi lavada com EtOAc (20 ml) e a fase aquosa diluída com dioxano (40 ml). A mistura foi tratada com um excesso de Boc_2O e agitada em TA durante 16 h enquanto o pH foi mantido em pH ~ 10,0. A mistura foi acidificada para pH ~ 4,0 adicionando HCl 1 M e extraída com EtOAc (2 x 150 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 e
25 concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) para eluir o subproduto de amidina cíclica, seguido por $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4:1) para fornecer o composto do título (282 mg, 23 %; $\text{MNa}^+ = 465$).

Etapa K

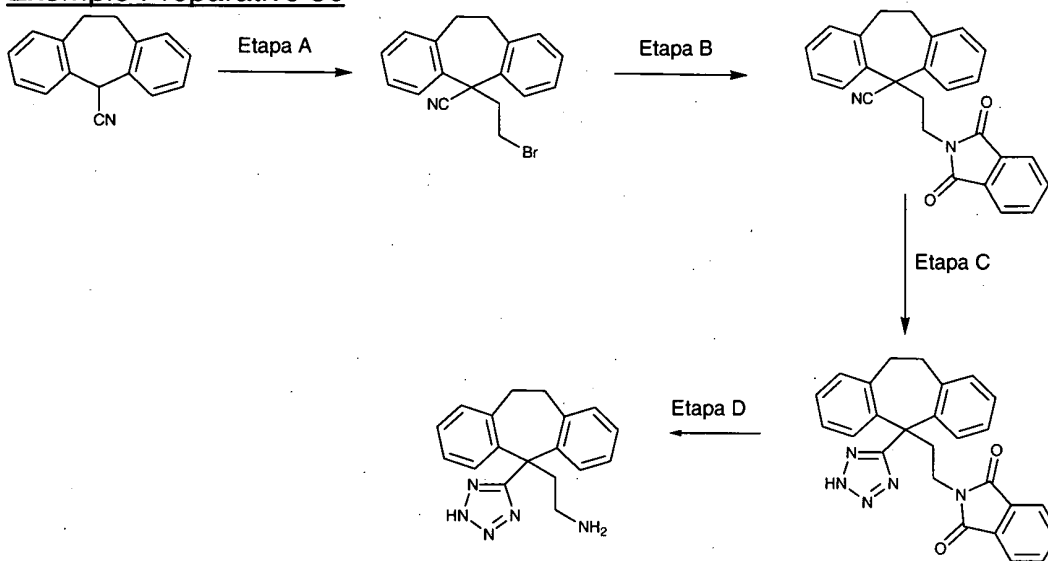
30 O composto do título da Etapa J acima (135 mg) foi dissolvido em THF (6 ml) e trietilamina (0,056 ml). A mistura foi esfriada para -40°C e tratada com cloroformato de etila (0,031 ml). A mistura foi agitada a -40°C

por 1 h, diluída com 4 ml de THF e tratada a 0° C com 33 % de solução de amônia aquosa (10 ml). A mistura foi agitada a 0° C por 1 h e depois 1 h em TA. A mistura foi diluída com EtOAc (80 ml) e lavada com salmoura (25 ml), NH₄Cl sat. (25 ml e salmoura (25 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) para fornecer o composto do título (97 mg, 72 %, MNa⁺ = 464).

Etapa L

O composto do título da Etapa K acima (94 mg) foi tratado com solução de HCl 4 M em dioxano (2,5 ml) e o frasco foi agitado por 30 min. A mistura foi concentrada e o resíduo dissolvido em 5 ml de H₂O. A mistura foi filtrada através de uma unidade de filtro Millex VV (0,1 µm) e o filtrado concentrado para fornecer o composto do título (65,8 mg, 82 %, MH⁺ = 342).

Exemplo Preparativo 50



Etapa A

O composto do título do Exemplo Preparativo 13 Etapa A (3,3 g) foi dissolvido em THF (5 ml) e lentamente adicionado a uma suspensão de NaH (540 mg) em THF (10 ml). A mistura foi aquecida a refluxo por 30 min, esfriada para TA e tratada com 1,2-dibromoetano (4 ml). A reação foi agitada a 60° C durante a noite, esfriada para TA e filtrada. O solvente foi removido rendendo o composto do título (4,8 g; 98 %)

¹HRMN δ CDCl₃ 2,9-3,2 (m, 6H), 3,2-3,4 (m, 2H), 7,1-7,3 (m,

6H), 7,9-8,0 (m, 2H)

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (1,5 g) e ftalimida de potássio (13,8 g) foram suspensos em DMF (20 ml) e agitados a 100° C durante a noite. O precipitado foi removido e a reação foi concentrada a vácuo. Cromatografia do resíduo em sílica (EtOAc/cicloexano) forneceu o composto do título (1,4 g; 78 %).

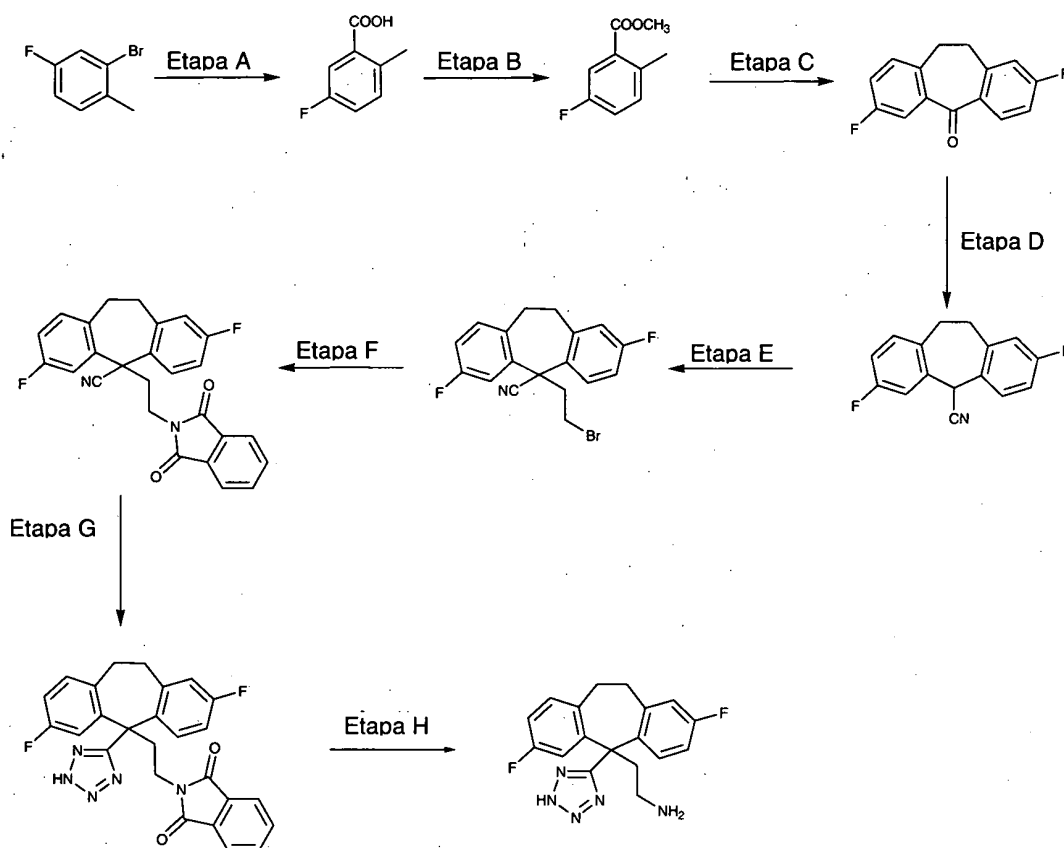
¹HRMN δ CDCl₃ 2,8-2,9 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 2H), 7,1-7,3 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 2H), 7,7-7,8 (m, 2H), 7,9-8,0 (m, 2H)

Etapa C

O composto do título da Etapa B acima (1,40 g) foi dissolvido em tolueno (30 ml) e tratado com óxido de dibutilestanho (446 mg) e trimetilsililazida (2,3 ml). A mistura foi aquecida sob uma atmosfera de N₂ a 90° C durante a noite. Óxido de dibutilestanho adicional (200 mg) e trimetilsililazida (2,3 ml) foram adicionados e a reação foi continuada por 24 h a 90° C. O solvente foi removido e o resíduo foi tratado com EtOAc (30 ml) e HCl 1 N (30 ml) a 50° C por 1 h. As fases foram separadas e a fase orgânica foi concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano) para fornecer o composto do título (600 mg, 39 %, MH⁺ = 436).

Etapa D

O composto do título da Etapa C acima (200 mg) foi dissolvido em etanol (5 ml) e tratado com hidrato de hidrazina (100 mg) em TA. A solução foi aquecida para 80° C por 2 h e depois agitada por 1h em TA. A reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi tratado com CHCl₃ e filtrado novamente. O filtrado foi concentrado para fornecer o composto do título (60 mg, 43 %, MH⁺ = 306).

Exemplo Preparativo 51**Etapa A**

2-bromo-4-fluorotolueno comercialmente disponível (5 g) foi diluído com éter dietílico (10 ml). Cerca de 1/3 da solução resultante foi adicionado em revolvimentos de magnésio (761 mg) que foi sobreposto com Et₂O (25 ml). A solução de 2-bromo-4-fluorotolueno restante foi adicionada a gotas após a reação ter sido iniciada. A reação foi mantida em refluxo por 2 h. O reagente de Grignard foi vertido sobre uma mistura de gelo seco esmagado em Et₂O (750 ml). A mistura resultante foi deixada aquecer-se para TA. O solvente foi removido, o resíduo resultante foi tratado com EtOAc (100ml) e extraído com HCl 1 N aquoso (100 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO₄, filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (2,3 g; 56 %).

¹H-RMN δ CDCl₃ 2,5 (s, 3H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,7 (m, 1H)

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (2,3 g) foi dissolvido em THF (50 ml). Iodeto de metila (0,95 ml) e N,N-diisopropiletilamina (3,2 ml)

foram adicionados. A reação foi agitada em TA durante 2 h. A mistura de reação foi filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (2,3 g; 90 %).

^1H -RMN δ CDCl_3 2,6 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,6-7,7 (m, 1H)

Etapa C

- 5 O composto do título da Etapa B acima (8,9 g) e N-bromossuccinimida comercialmente disponível (14 g) foi suspenso em CCl_4 (500 ml). A mistura foi aquecida para 80°C e AIBN (270 mg) adicionado. A mistura foi irradiada com uma lâmpada incandescente de 100 W e aquecida a $100\text{-}105^\circ\text{C}$ por 3,5 h. A mistura esfriada foi filtrada. O filtrado foi
- 10 concentrado e o resíduo dissolvido em CH_3CN (150 ml). A mistura foi tratada com trifenilfosfina (14 g), aquecida sob refluxo por 3 h e depois concentrada. O resíduo foi suspenso em CH_3CN (160 ml) e tratado com 3-fluorobenzaldeído comercialmente disponível (6,5 g) e DBN (13 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 3 h. A reação foi concentrada para a
- 15 metade de seu volume e vertida em H_2O (150 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (3x 150 ml), a fase orgânica separada e concentrada. O resíduo foi suspenso em 1:1 mistura de $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (100 ml) e tratado com KOH (30 g). A mistura foi agitada a 60°C durante a noite, esfriada para TA e lavada com CHCl_3 (3 x 100 ml). A fase aquosa foi acidificada (pH ~ 1) adicionando HCl
- 20 conc. e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi separada e concentrada. O resíduo bruto foi suspenso em sulfolano (20 ml) e tratado com ácido polifosfórico (25 g). A mistura foi aquecida sob N_2 a 200°C por 2 h, vertida sobre gelo-água (150 ml) e agitada em TA durante a noite. A mistura foi extraída com EtOAc e concentrada. O resíduo foi dissolvido em Et_2O e
- 25 extraído com H_2O . A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/Cicloexano) para fornecer o composto do título (4,0 g; 31 %; $\text{MH}^+ = 245$).

Etapa D

- 30 O composto do título da Etapa C acima (5,4 g) foi dissolvido em CHCl_3 (5 ml) e MeOH (30 ml) e tratado com NaBH_4 (1,4 g). A mistura foi agitada em TA durante 1 h e concentrada. O resíduo foi suspenso em CHCl_3 (50 ml) e extraído com HCl aquoso (50 ml; pH = 1). A fase orgânica foi

separada, concentrada, depois ressuspensa em tolueno e concentrada novamente. O resíduo foi dissolvido em tolueno (50 ml). SOCl_2 (3,94 ml) foi adicionado a 0° C. A reação foi agitada durante a noite em TA. O solvente foi removido e o material restante foi suspenso em tolueno e concentrado. O

5 resíduo foi dissolvido em CH_3CN (50 ml) e tratado com AgCN (2,96 g). A mistura foi aquecida a refluxo por 2 h e depois agitada a 60° C durante a noite. A mistura foi filtrada e o filtrado concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/Cicloexano) para fornecer o composto do título (4,4 g; 78 %).

10 ^1H -RMN δ CDCl_3 3,1-3,2 (m, 4H), 5,3 (s, 1H), 6,7-6,9 (m, 3H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4 (m, 1H)

Etapa E

O composto do título da Etapa D acima (1,5 g) foi dissolvido em THF (5 ml) e lentamente adicionado em TA a uma suspensão de NaH (212

15 mg) em THF (10 ml). A mistura foi aquecida a 60° C por 30 min, depois esfriada para 0° C e tratada com 1,2-dibromoetano (2,3 ml). A reação foi agitada a 60° C por 3 h, esfriada para TA e filtrada. O filtrado foi concentrado para fornecer o composto do título (2,1 g; 99 %).

20 ^1H -RMN δ CDCl_3 2,8-3,0 (m, 4H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 2H), 6,8-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 1H), 7,8-7,9 (m, 1H)

Etapa F

O composto do título da Etapa E acima (2,1 g) e ftalimida de potássio (5,4 g) foi suspenso em DMF (30 ml) e agitado a 60° C durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo dissolvido em CHCl_3 , filtrado e

25 concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano) para fornecer o composto do título (1,91 g; 76 %)

^1H RMN δ CDCl_3 2,8-3,2 (m, 4H), 3,4-3,6 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 2H), 6,8-7,0 (m, 3H), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,7-8,0 (m, 6H)

Etapa G

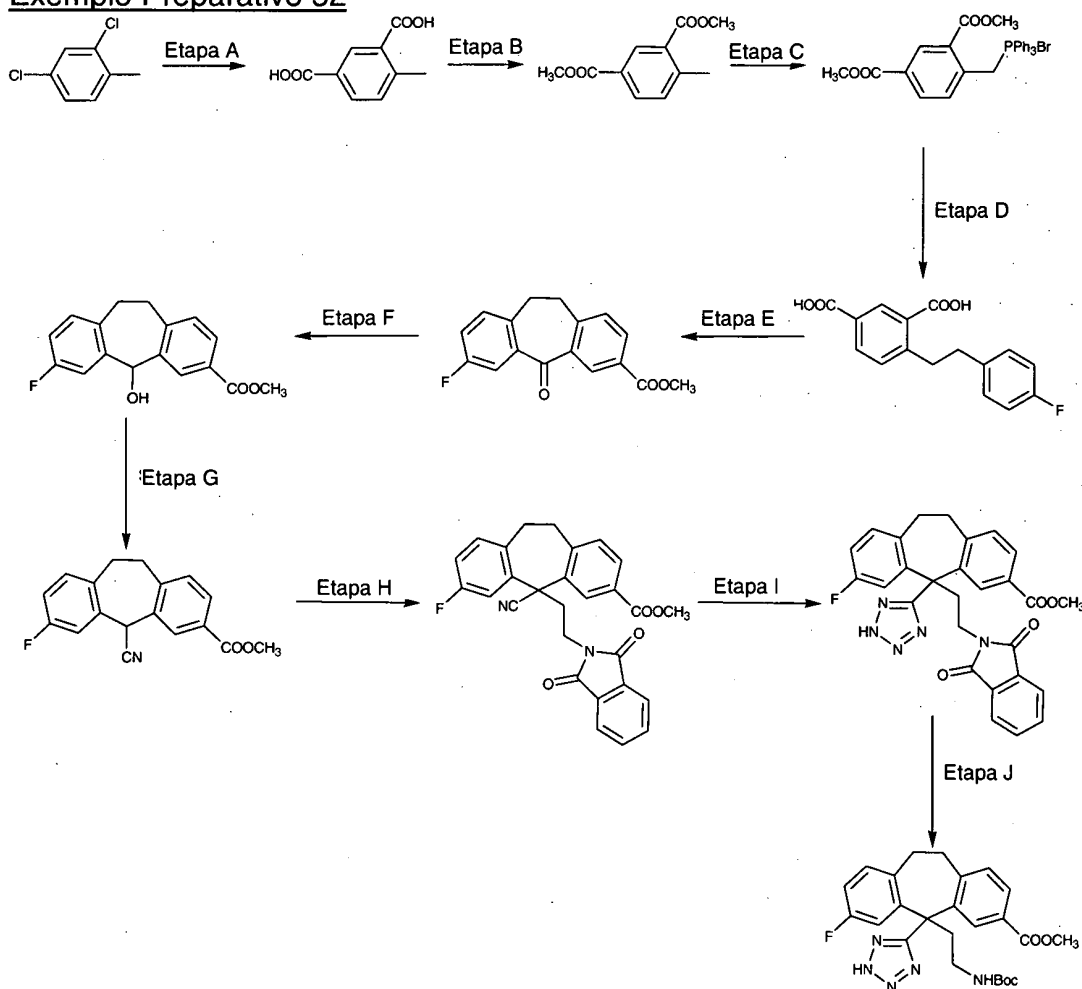
30 O composto do título da Etapa F (1,90 g) foi dissolvido em tolueno (20 ml) e tratado com óxido de dibutilestanho (553 mg) e trimetilsililazida (3,7 ml). A mistura foi aquecida sob uma atmosfera de N_2 a

90° C por 4 d. A reação foi extinguida com HCl a 1 N aquoso (20 ml) e agitada por 1 h a 50° C. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com tolueno e a fase orgânica combinada concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/ciclohexano) para fornecer o composto do título (600 mg, 33 %, $MH^+ = 472$).

Etapa H

O composto do título da Etapa G acima (300 mg) foi dissolvido em etanol (5 ml) e tratado com hidrato de hidrazina (127 mg). A solução foi agitada a 80° C por 2 h e subsequente agitada por 1 h em TA. O solvente foi removido e o resíduo tratado com HCl a 1 N (20 ml) e $CHCl_3$ (10 ml). A fase aquosa foi separada, filtrada e concentrada fornecendo o composto do título (240 mg, 100 % $MH^+ = 342$).

Exemplo Preparativo 52



15 Etapa A

2,4-diclorotolueno comercialmente disponível (24,6 g) e cianeto

de cobre(I) seco (50 g) em N-metilpirrolidona (130 ml) foram aquecidos sob refluxo (200-216° C) por 4 d. Enquanto quente (110° C), a mistura foi vertida em um frasco contendo 33 % de solução de NH_4OH aq. (390 ml) e tolueno (100 ml) e agitada para separar os carcos. Após a mistura ter sido esfriada para TA, Et_2O (100 ml) foi adicionado e filtrado através de pano. O precipitado foi lavado (2 x 100 ml $\text{Et}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ 1:1). O filtrado escuro foi vertido em um funil separador e as fases foram separadas com a ajuda de Et_2O adicional (100 ml). A fase aquosa foi extraída com $\text{Et}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ 1:1 (2 x 100 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 10 % de solução de NH_4OH (4 x 110 ml, até que a fase básica não ficasse mais azul), com H_2O (100 ml) e salmoura (100 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi misturado com NaOH (24,8 g) e dietileno glicol (275 ml) foi adicionado junto com algumas gotas de H_2O . A mistura foi aquecida para 215 - 220° C durante a noite. A mistura esfriada foi diluída com H_2O (220 ml) e acidificada para pH 1 com 10 % HCl aq. A suspensão foi filtrada e o precipitado lavado com HCl a 0,1 N (50 ml). O sólido foi cristalizado de ácido acético glacial para fornecer o composto do título (18,4 g, 78 %; $\text{MH}^+ = 181$).

Etapa B

Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 49 Etapa B, o composto do título da Etapa A acima (22,1 g) foi reagido para fornecer o composto do título (30,0 g, 100 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,65 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,32 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H).

Etapa C

Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 49 Etapa C, o composto do título da Etapa B acima (30,0 g) foi reagido. Diferindo do exemplo citado, a mistura final foi deixada repousar durante o fim de semana para formar o precipitado. Após filtração, o composto do título bruto foi obtido (38,0 g, 100 %; $[\text{M-Br}]^+ = 469$).

Etapa D

Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no

Exemplo Preparativo 49 Etapa D, o composto do título da Etapa C acima (38,0 g) foi reagido. Diferindo do exemplo citado, a hidrogenação foi operada durante 2 dias. (29,2 g, 77 %; $MH^+ = 289$).

Etapa E

- 5 Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 49 Etapa E, o composto do título da Etapa D acima (4,32 g) foi reagido e o composto do título obtido (1,77 g, 41 %; $MH^+ = 285$).

Etapa F

- 10 Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 49 Etapa F, o composto do título da Etapa E acima (2,39 g) foi reagido e o composto do título obtido (2,45 g, 100 %; $MNa^+ = 309$).

Etapa G

- 15 Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 49 Etapa G, o composto do título da Etapa F acima (3,07 g) foi reagido e o composto do título foi obtido (2,17 g, 69 %; $MH^+ = 296$).

Etapa H

- 20 O composto do título da Etapa G acima (2,17 g) foi dissolvido em THF (30 ml) e adicionado a uma suspensão de NaH (250 mg) em THF (9 ml). A mistura foi aquecida para 90° C por 1 h 15 min e esfriada para TA. A mistura foi depois tratada com 1,2-dibromoetano (1,6 ml) em THF (3,7 ml) e a mistura foi aquecida a 90° C por 4 h 30 min. A mistura foi esfriada para TA, diluída com 200 ml de EtOAc, 20 ml de salmoura e 20 ml de NH_4Cl sat.. A
- 25 fase orgânica foi separada, secada em $MgSO_4$ e o resíduo purificado por cromatografia em sílica (CH_2Cl_2) para fornecer o intermediário de bromoetila (1,42 g, 50 %; $[MNH_4]^+ = 419$) e material de partida (636 mg, 24 %). O composto de bromoetila (1,42 g) foi dissolvido em DMF anidro (18 ml) e tratado com ftalimida de potássio (1,96 g). A suspensão foi agitada a 80° C
- 30 durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo dividido entre EtOAc (50 ml), H_2O (50 ml) e salmoura (50 ml). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 ml) e a fase orgânica combinada secada em $MgSO_4$ e concentrada.

O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para fornecer o composto do título (1525 mg; 92 %; $\text{MH}^+ = 469$).

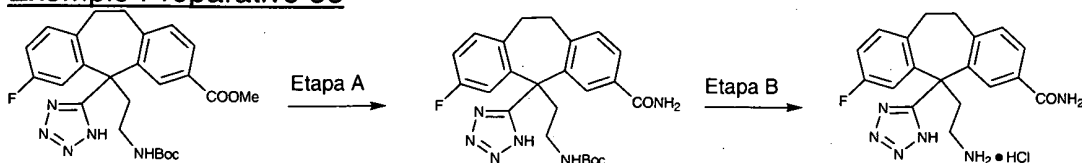
Etapa I

O composto do título da Etapa H acima (1475 mg) foi dissolvido em tolueno anidro (25 ml) e tratado com óxido de dibutilestanho (784 mg) e trimetilsililazida (8,3 ml). A mistura foi aquecida sob uma atmosfera de N_2 a 90°C durante 3 dias. O solvente foi removido, o resíduo dissolvido em MeOH (10 ml) e concentrado. O resíduo foi dividido entre EtOAc (100 ml) e 10 % de NaHCO_3 (100 ml). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 70 ml) e a fase orgânica combinada secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para fornecer o composto do título (1216 mg, 75 %, $\text{MH}^+ = 512$).

Etapa J

O composto do título da Etapa I acima (1216 mg) foi dissolvido em MeOH anidro (14 ml) e Et_3N (0,66 ml). A mistura foi esfriada para 5°C e N,N'-dimetilamino-propilamina (0,71 ml) adicionada. A mistura foi agitada em TA durante 25 h e subsequente evaporação, tolueno (10 ml) adicionado, evaporado novamente e secado em HV. O resíduo foi dissolvido em dioxano (8 ml) e H_2O (8 ml). À solução ligeiramente turva foram adicionados Boc_2O (2,6 g) e Et_3N (1,2 ml) e a mistura foi agitada em TA durante a noite. Após evaporação do solvente, H_2O (20 ml) foi adicionado e a solução acidificada para pH ~ 4,0 adicionando HCl 1 M e a solução aquosa extraída com EtOAc (3 x 50 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (15 ml), separada, secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para fornecer o composto do título (567 mg, 50 %, $\text{MNa}^+ = 504$).

Exemplo Preparativo 53



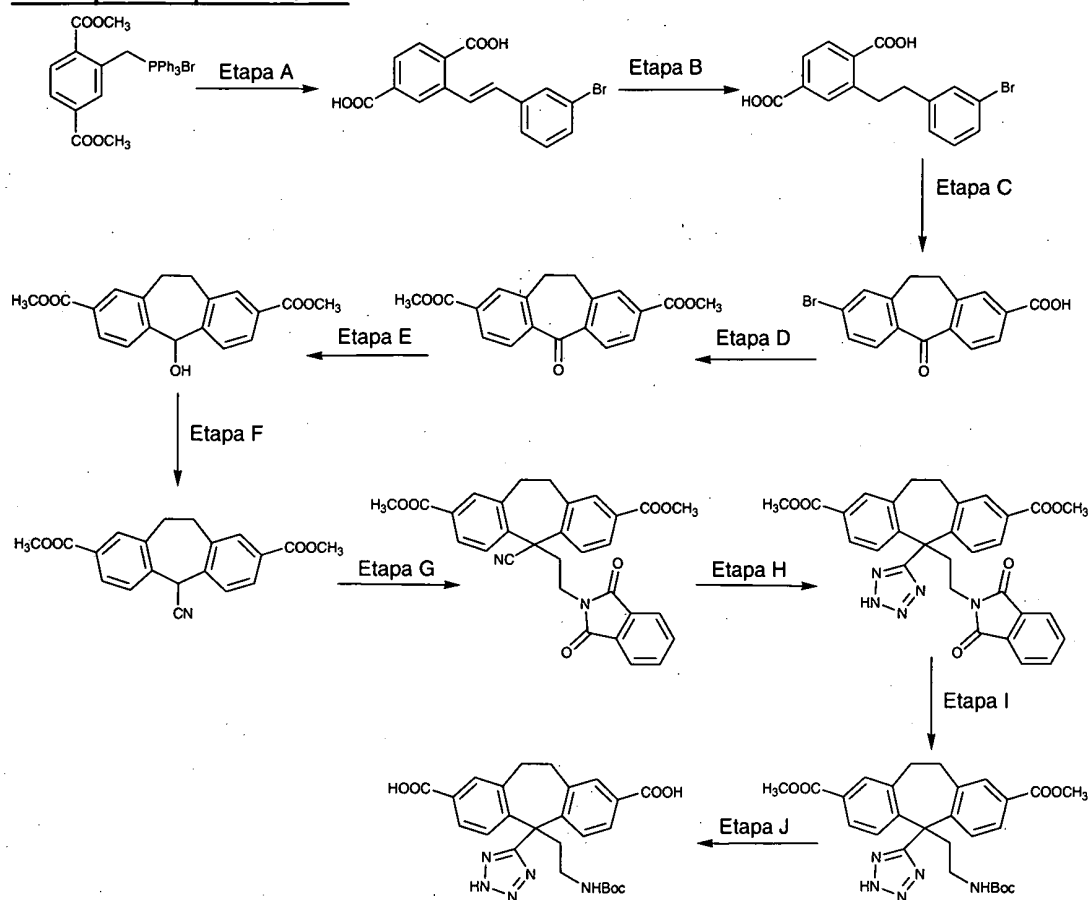
Etapa A

O composto do título do Exemplo Preparativo 52 (215 mg) foi

dissolvido em THF (4 ml) e 33 % de solução de NH_4OH (40 ml) foram adicionados. A solução foi agitada em um vaso fechado a 80°C durante a noite. A mistura de reação foi deixada esfriar para TA e subsequente evaporação à secar. O produto bruto que consistiu em uma mistura da amida ($\text{MNa}^+ = 489$) e o ácido livre ($\text{MNa}^+ = 490$), foi dissolvido em THF anidro (8,5 ml) e trietilamina (0,28 ml) adicionada. O precipitado resultante foi dissolvido adicionando CH_3CN anidro (6 ml). A mistura foi esfriada para -40°C e etilcloroformato (0,17 ml) foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada a -25°C por 1 h e deixada aquecer-se para 0°C . A 0°C , de solução de NH_3/MeOH 7 M (10 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada a 0°C por 30 min e por 1 h em TA. A mistura foi concentrada e o resíduo dissolvido em H_2O (14 ml) e THF (3 ml). O pH foi ajustado em pH $\sim 4,0$ adicionando HCl a 0,1 N e a fase aquosa - após adição de salmoura (10 ml) - extraída com EtOAc contendo 10 % de THF (4 x 33 ml) e CH_2Cl_2 contendo 10 % de THF (1 x 25 ml)). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (15 ml), secada em MgSO_4 e concentrada para fornecer o composto do título (241 mg; 100 %, $\text{MNa}^+ = 489$).

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (240 mg) foi suspenso/dissolvido em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 4:1 (5 ml) e uma solução de HCl 4 M em dioxano (7 ml) adicionada após o qual uma solução clara foi obtida. A mistura foi agitada em TA durante 3 h e concentrada. O resíduo foi dividido entre EtOAc contendo 10 % de THF (25 ml) e HCl a 0,01 N (25 ml). A fase orgânica foi extraída com H_2O (25 ml) e HCl a 0,01 N (25 ml). A fase aquosa combinada foi concentrada para fornecer o composto do título (162 mg, 90 %, $\text{MH}^+ = 367$).

Exemplo Preparativo 54**Etapa A**

- O composto do título do Exemplo Preparativo 49 Etapa C (47,6 g) foi suspenso em CH_3CN (350 ml) e 3-bromobenzaldeído comercialmente disponível (13,9 ml) adicionado. Após a adição de DBN (24 ml), a mistura foi aquecida a 100°C por 1 h. A mistura foi esfriada e o precipitado colhido através de filtração para fornecer a transolefina (7,5 g). O licor-mãe foi concentrado para metade de seu volume e vertido em H_2O (300 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (2x 300 ml), a fase orgânica lavada com 5 % de HCl (2 x 80 ml), secada em MgSO_4 e concentrada. A este resíduo foi adicionada a transolefina acima e a mistura foi suspensa em H_2O (500 ml), MeOH (60 ml) e dioxano (60 ml). Após a adição de KOH (47 g), a mistura foi aquecida a 60°C por 16 h, esfriada para TA e lavada com CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). A fase aquosa foi feita acídica (pH ~ 1) adicionando HCl conc., filtrada, o precipitado lavado com H_2O (150 ml) e secado ao ar para fornecer o composto do título como uma mistura de cis/transolefinas (26,5 g; 88 %; MH^+

= 347).

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (6 g) foi dissolvido em MeOH (450 ml) e EtOAc (150 ml). Após a adição de uma suspensão de 5 % de Pt/C (2,5 g) em 10 % de HCl (5 ml) e MeOH (10 ml), a mistura foi hidrogenada por 6 h. A mistura foi filtrada, o catalisador lavado com MeOH (60 ml) e os filtrados evaporados para fornecer o composto do título (5,5 g, 91 %).

¹HRMN δ (DMSO- d_6) δ 2,81-2,90 (m, 2H), 3,13-3,27 (m, 2H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,85-7,95 (m, 3H)

Etapa C

O composto do título da Etapa B acima (4 g) foi suspenso em sulfolano (9 ml) e tratado com ácido polifosfórico (30 g). A mistura foi aquecida sob N₂ a 175-180° C por 2 h 30 min e vertida em gelo-água (250 ml). A mistura foi agitada em TA durante a noite e o precipitado colhido através de filtração para fornecer o composto do título bruto (3,56 g; 94 %; MH⁺ = 331).

Etapa D

O composto do título da Etapa C acima (3,5 g) foi dissolvido em N-metil pirrolidona (25 ml) e CuCN (900 mg) adicionado. A mistura foi aquecida a 200° C por 8 h, esfriada para TA e diluída com H₂O (200 ml) e HCl 1 M (50 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 100 ml) e a fase orgânica combinada lavada com H₂O (100 ml) e salmoura (100 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO₄ e evaporada. O resíduo foi dissolvido em dioxano (50 ml) e HCl conc. (50 ml) adicionado. A mistura foi aquecida a 90°C por 18 h e os solventes evaporados. O resíduo foi suspenso em MeOH (75 ml), tratado com SOCl₂ (1,5 ml) e aquecido sob refluxo por 1 h 30 min. A mistura foi concentrada para metade de seu volume, diluída com Et₂O (300 ml) e lavada com NaHCO₃ sat. (80 ml) e salmoura (80 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO₄ e evaporada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/hexano, 1:4) para fornecer o composto do título (1040 mg; 27 %; MH⁺ = 325).

Etapa E

O composto do título da Etapa D acima (1040 mg) foi dissolvido em CHCl_3 (15 ml) e MeOH (15 ml) e o NaBH_4 (150 mg) adicionado. A mistura foi agitada em TA durante 1 h, diluída com água de gelo (80 ml) e extraída com EtOAc (2 x 100 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 98:2 $\rightarrow$ CH_2Cl_2 /acetona, 95:5) para fornecer o composto do título (817 mg, 78 %, $\text{MNa}^+ = 349$).

Etapa F

O composto do título da Etapa E acima (817 mg) foi dissolvido em THF (10 ml) e tratado com SOCl_2 (0,46 ml). A mistura foi agitada em TA durante a noite e os solventes evaporados. O resíduo foi dissolvido em CH_3CN (10 ml) e benzeno (5 ml) e adicionado a uma suspensão de AgCN (406 mg) em CH_3CN (10 ml). A mistura foi aquecida a 90°C por 5 h, filtrada e os sais lavados com CH_3CN (10 ml). Os filtrados foram evaporados e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 98:2) para fornecer o composto do título (572 mg, 68 %, $\text{MH}^+ = 336$).

Etapa G

O composto do título da Etapa F acima (676 mg) foi suspenso em THF (20 ml) e DMF (5 ml) e tratado sob uma atmosfera de N_2 com NaH (106 mg). A mistura foi aquecida a $\sim 95^\circ\text{C}$ por 75 Min, esfriada para TA e tratada com uma solução de 1,2-dibromoetano (0,7 ml) em THF (3 ml). A mistura foi depois aquecida a 95°C por 10 h, esfriada para TA e tratada com NH_4Cl sat. (15 ml) e EtOAc (100 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura (15 ml), secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DMA (8 ml) e tratado com ftalimida de potássio (554 mg). A mistura foi aquecida a 60°C durante a noite, o solvente removido e o resíduo dissolvido em EtOAc (50 ml) e H_2O (15 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura (15 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 98:2) para fornecer o composto do título (740 mg, 72 %, $\text{MNH}_4^+ = 526$).

Etapa H

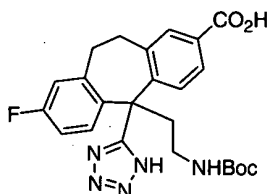
O composto do título da Etapa G acima (600 mg) foi suspenso em tolueno (5 ml) e tratado com óxido de dibutilestanho (138 mg) e trimetilsililazida (1,45 ml). A mistura foi aquecida sob uma atmosfera de N₂ a 90-95° C por 3 d e o solvente evaporado. O resíduo foi suspenso em MeOH (10 ml) e o solvente evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (30 ml) água (10 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) para fornecer o composto do título (415 mg, 68 %, MH⁺ = 552).

10 Etapa I

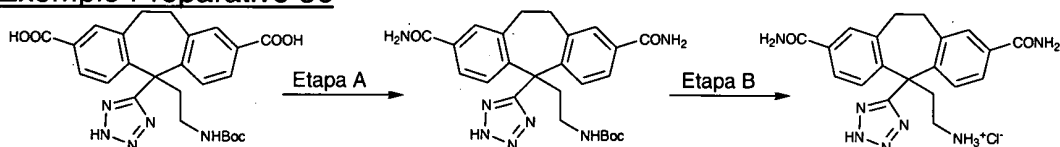
O composto do título da Etapa H acima (415 mg) foi dissolvido em MeOH (6 ml) e trietilamina (0,23 ml). A mistura foi esfriada para 0° C e 3-dimetilaminopropilamina (0,23 ml) adicionada. A mistura foi agitada a 0° C por 10 min e em TA durante a noite. A mistura foi concentrada, dissolvida em MeOH (10 ml), novamente concentrada e secada em HV. O resíduo foi dissolvido em dioxano (5 ml) e H₂O (5 ml) e o pH ajustado em pH = 8-9 adicionando KOH 1 M. A mistura foi depois tratada com Boc₂O (870 mg) e agitada durante a noite. A mistura foi ajustada em pH = 4 adicionando HCl 1 M e diluída com EtOAc (150 ml). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com EtOAc (2 x 75 ml). A fase orgânica combinada foi secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica-gel (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 -> 4:1) para fornecer o composto do título (227 mg, 58 %, MH⁺ = 522).

Etapa J

25 O composto do título da Etapa I acima (227 mg) foi dissolvido em dioxano (10 ml) e KOH 1 M (3,75 ml) adicionado. A mistura foi agitada em TA durante a noite e o pH ajustado em pH = 4 adicionando HCl 1 M. A mistura foi extraída com EtOAc, contendo 10 % de THF (2 x 150 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO₄ e concentrada para fornecer o
30 composto do título (177 mg, 82 %, MH⁺ = 494).

Exemplo Preparativo 55

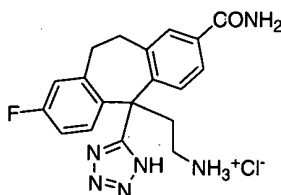
Se fosse seguir um procedimento similar como descrito no Exemplo Preparativo 54, mas usando 3-fluorobenzaldeído na Etapa A e omitindo Etapa D, obteria-se o composto desejado.

5 Exemplo Preparativo 56Etapa A

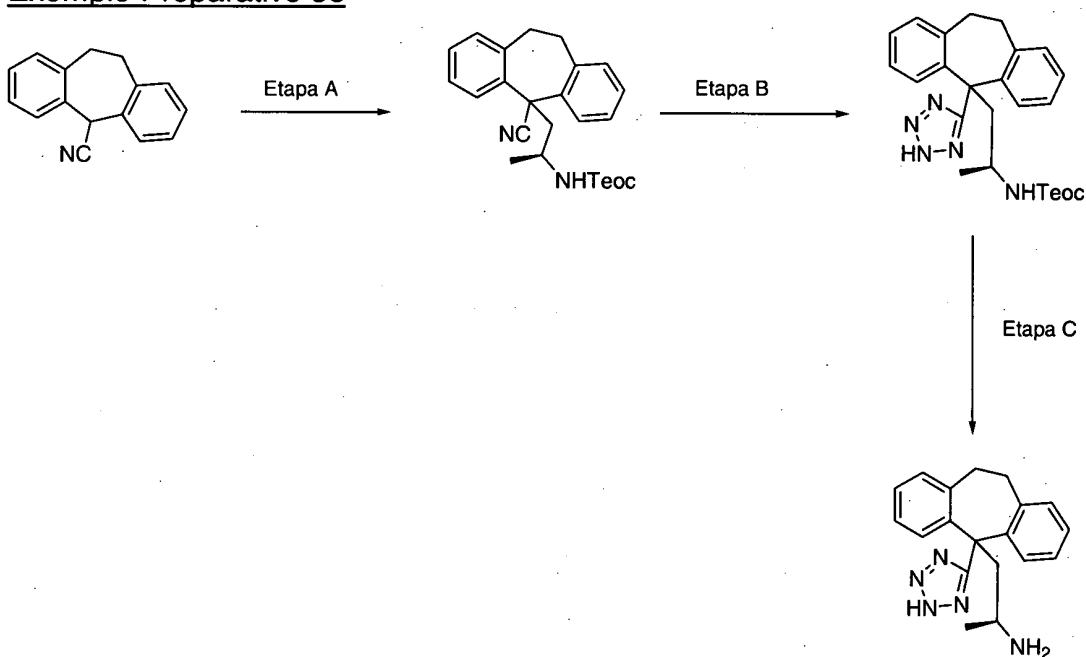
O composto do título do Exemplo Preparativo 54 (177 mg) foi dissolvido em THF (6 ml) e trietilamina (0,2 ml) adicionada. O precipitado foi dissolvido/suspensão adicionando CH₃CN (3 ml). A mistura foi esfriada para -40° C e etilcloroformato (0,1 ml) foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada a -25° C por 1 h e deixada aquecer-se para 0° C. A 0° C, solução de NH₃/MeOH 7 M (7 ml) foram adicionados e a mistura foi agitada a 0° C por 30 min e 1 h em TA. A mistura foi concentrada e o resíduo dissolvido em H₂O (10 ml) e THF (2 ml). O pH foi ajustado em pH ~ 4,0 adicionando 100 mM de HCl e a fase aquosa extraída com EtOAc (4 x 30 ml) contendo 10 % de THF. A fase orgânica foi secada em MgSO₄ e concentrada para fornecer o composto do título (110 mg; 62 %, MNa⁺ = 514).

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (103 mg) foi dissolvido em THF (2 ml) e uma solução de HCl 4 M em dioxano (5 ml) adicionada. A mistura foi agitada em TA durante 2 h e concentrada. O resíduo foi dissolvido em H₂O (20 ml) e lavado com EtOAc (2 x 8 ml). A fase aquosa foi concentrada, o resíduo dissolvido em 50 mM de HCl (6 ml) e filtrado através de uma unidade de filtro Millex VV (0,1 µM). O filtrado foi concentrado para fornecer o composto do título (90 mg, 94 %, MH⁺ = 392).

Exemplo Preparativo 57

Se fosse seguir um procedimento similar como descrito no Exemplo Preparativo 56, mas usando o composto do título do Exemplo Preparativo 55, obteria-se o composto desejado.

5 Exemplo Preparativo 58Etapa A

Uma suspensão de NaH (66 mg) em THF (10 ml) foi adicionada a uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 13 Etapa A (0,57 g) em THF (20 ml) e aquecida a 65° C por 1 h. Depois a mistura foi esfriada para 0° C e uma solução do Exemplo Preparativo 21 (0,74 g) em THF (10 ml) foi adicionado. A suspensão foi aquecida a 65° C por 5 h e depois diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e secada em MgSO₄. Remoção dos solventes e cromatografia de coluna (EtOAc/hexano, 1:4) fornece o composto do título (630 mg, 58 %, MH⁺ = 421).

Etapa B

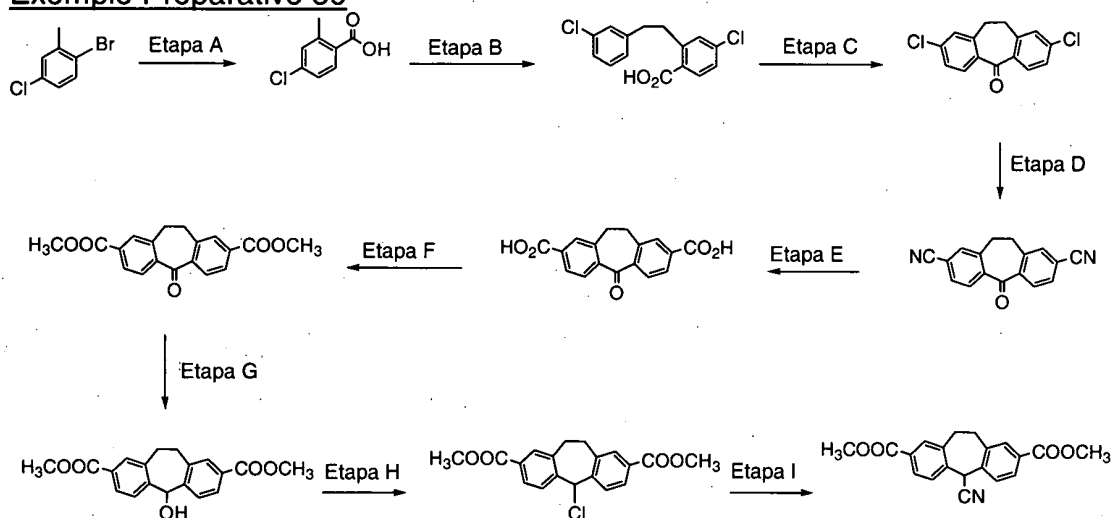
O composto do título da Etapa A acima (632 mg) foi dissolvido

em DMF (10 ml) e tratado com NaN_3 (1,2 g) e NH_4Cl (963 mg). A mistura foi aquecida sob uma atmosfera de N_2 a 110°C por 3 d e o solvente evaporado. Cromatografia de coluna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) fornece o composto do título (350 mg, 51 %, $\text{MH}^+ = 464$).

5 Etapa C

O composto do título da Etapa B acima (350 mg) foi dissolvido em THF (10 ml) e tratado com $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. A mistura foi agitada em TA durante 4h e o solvente evaporado. TLC preparativa usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4:1) fornece o composto do título (121 mg, 50 %, $\text{MH}^+ = 320$).

10 Exemplo Preparativo 59



Etapa A

2-Brom-5-clor-tolueno comercialmente disponível (123 g) foi diluído com Et_2O (70 ml) e 10 % desta solução foram adicionados a uma mistura de Mg (15,2 g) e iodo (3 cristais) em Et_2O (250 ml). Após a reação de Grignard ter sido iniciada, o material de partida restante foi adicionado a uma tal taxa para manter o refluxo suave. Após adição completa do material de partida, a mistura foi aquecida em temperatura de banho de óleo de 60°C por 45 Min. A mistura foi depois esfriada para TA e vertida sobre uma mistura de gelo seco em Et_2O (1800 ml). A mistura foi deixada aquecer-se para TA em um período de 2 h e o solvente removido. O resíduo foi dissolvido com EtOAc (1200 ml) e lavado com HCl a 3 N (3 x 1000 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada para

fornecer o composto do título (94,3 g, 92 %)

$^1\text{HRMN } \delta$ (DMSO- d_6) 2,51 (s, 3H), 7,33 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 12,9 (br-s, 1H)

Etapa B

- 5 O composto do título da Etapa A acima (47 g) foi dissolvido em THF (500 ml) e a mistura esfriada para -60°C . A -60°C uma solução de sec-BuLi 1,3 M (455 ml) em hexano foi lentamente adicionada a fim de manter em temperatura interna abaixo de -30°C . O precipitado começou a dissolver após a adição de mais que metade da solução de sec-BuLi. Após a adição
- 10 completa de sec-BuLi, a solução vermelha profunda foi agitada a -50°C por 1 h. A solução de ânion foi depois transferida por meio de cânula para uma solução esfriada (-40°C) de 3-clor-benzilbrometo comercialmente disponível (62,3 g) em THF (150 ml). A adição do ânion foi a uma tal taxa a fim de manter -40°C durante a adição. Após a adição do ânion ter sido completada,
- 15 a mistura foi agitada a -40°C por 1 h e depois deixada aquecer-se para TA em um período de 3 h. A reação foi extinguida adicionando NaOH 2 M (1000 ml) e o THF removido a vácuo. A solução restante foi extraída com cicloexano (2 x 500 ml) e a fase aquosa acidificada em $\text{Ph} = 1$ adicionando HCl conc.. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 400 ml), a fase orgânica
- 20 secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (71 g, 87 %).

$^1\text{HRMN } \delta$ (acetona- d_6) 2,83-2,91 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 2H), 7,13-7,40 (m, 6H), 7,98 (d, 1H).

Etapa C

- 25 O composto do título da Etapa B acima (71 g) foi suspenso em sulfolano (250 ml) e PPA (700 g) adicionado. A mistura foi agitada com um agitador mecânico e aquecida para temperatura de banho de óleo de 170°C por 9 h. A mistura quente ($\sim 120^\circ\text{C}$) foi depois vertida sobre gelo esmagado (4000 g) e agitada durante a noite. O precipitado foi deixado repousar 30 min
- 30 e a fase aquosa decantada. O resíduo foi dissolvido em Et_2O (1500 ml) e lavado com NaOH 1 M (2 x 500 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (50 g, 75 %).

$^1\text{HRMN } \delta$ (CDCl_3) 3,16 (s, 4H), 7,23 (d, 2H), 7,32 (dd, 2H), 8,0 (d, 2H)

Etapa D

O composto do título da Etapa C acima (25 g) foi dissolvido em tolueno (160 ml) e adicionado a uma mistura de KCN (11,7 g), dipiperidinometano (7,26 ml), sulfolano (2 ml) e 1,4-bis-(difenilfosfino)-butano (6 g). A mistura foi desgasificada através de sonicação sob um fluxo de nitrogênio e depois acetato de paládio(II) (1,6 g) foi adicionado. A mistura foi depois aquecida em um vaso de reação de vidro vedado para temperatura de banho de óleo de 160° C por 18 h. A mistura foi esfriada para TA, diluída com CH_2Cl_2 (800 ml) e lavada com H_2O (300 ml) e salmoura (300 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (90 ml) e sonicado. A suspensão foi depois tratada com cicloexano (400 ml) e deixada repousar 30 min. O precipitado foi colhido através de filtração e secado ao ar para fornecer o composto do título (18 g, 77 %, $\text{MH}^+ = 259$).

Etapa E

O composto do título da Etapa D acima (18 g) foi suspenso em EtOH (75 ml) e H_2O (20 ml) e o KOH (19,3 g) adicionado. A mistura foi aquecida para temperatura de banho de óleo de 100° C por 12 h, concentrada e o resíduo dissolvido em H_2O (500 ml). A fase aquosa foi acidificada para pH = 1 adicionando HCl conc. e o precipitado colhido por filtração e secado ao ar para fornecer o composto do título (19,5 g, 95 %, $\text{MH}^+ = 297$).

Etapa F

O composto do título da Etapa E acima (19,5 g) foi suspenso em MeOH (600 ml) e tratado com cloreto de tionila (29 ml). A mistura foi depois aquecida à temperatura de banho de óleo de 90° C por 3 h, a mistura quente filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (800 l) e lavado com NaHCO_3 sat. (200 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (18,8 g, 88 %, $\text{MH}^+ = 325$).

Etapa G

O composto do título da Etapa F acima (18,8 g) foi dissolvido em CHCl_3 (250 ml) e MeOH (250 ml). A mistura foi depois tratada com NaBH_4 (2,47 g) em porções pequenas. Após a adição completa do agente redutor, a
5 mistura foi agitada em TA durante 1 h. A mistura foi vertida em gelo-água (800 ml), a fase orgânica separada e a fase aquosa extraída com EtOAc (300 ml). A fase orgânica combinada foi secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH_2Cl_2 para $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}$, 98:2 para $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}$, 95:5) para fornecer
10 o composto do título (11,9 g, 63 %, $\text{MNa}^+ = 349$).

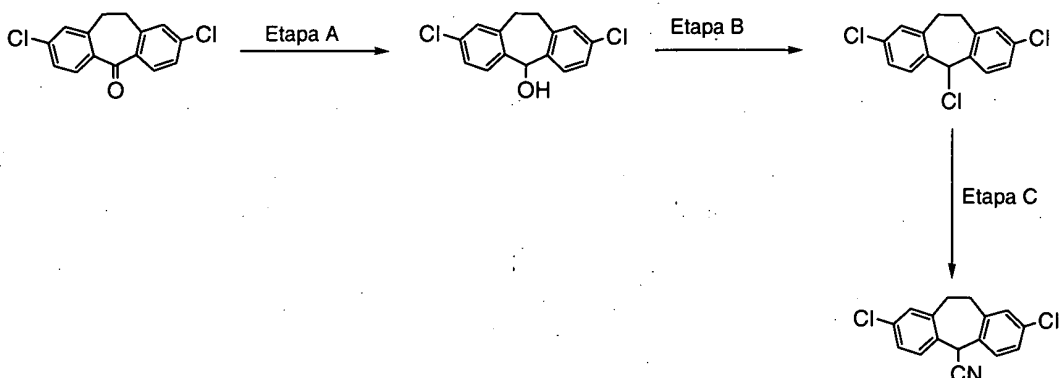
Etapa H

O composto do título da Etapa G acima (11,9 g) foi dissolvido em THF (150 ml) e a mistura esfriada para 0°C . O cloreto de tionila de 0°C (6,5 ml) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer-se para TA durante a
15 noite. O solvente foi depois removido a vácuo para fornecer o composto do título bruto.

$^1\text{HRMN } \delta$ (CDCl_3) 2,93-3,05 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 6,10 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,78-7,86 (m, 4H).

Etapa I

O composto do título da Etapa H acima foi dissolvido em CH_3CN (300 ml) e benzeno (95 ml). Após a adição de AgCN (5,9 g) a mistura foi aquecida à temperatura de banho de óleo de 95°C por 2 h 45 min. A mistura foi filtrada enquanto quente e os sais lavados com CH_2Cl_2 (100 ml). O filtrado foi concentrado e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica
25 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}$, 98:2) para fornecer o composto do título (11,3 g, 92 %, $\text{MH}^+ = 336$).

Exemplo Preparativo 60Etapa A

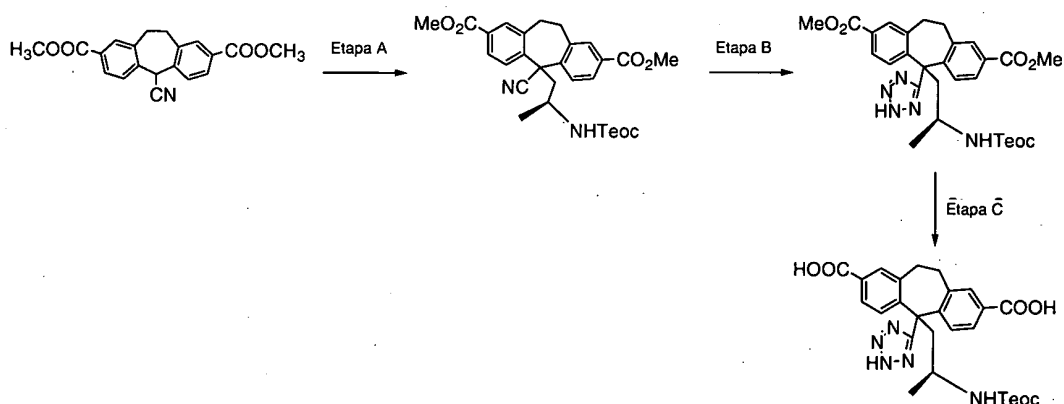
O composto do título do Exemplo Preparativo 59 Etapa C (9,5 g) foi dissolvido em CHCl_3 (100 ml) e MeOH (60 ml) a 0°C . A mistura foi depois tratada com NaBH_4 (1,64 g) em porções pequenas. Após a adição completa do agente redutor, a mistura foi agitada em TA durante 3 h. Água (50 ml) foi adicionada e a mistura foi concentrada para metade de seu volume e extraída com EtOAc (2 x 150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 ml), salmoura (50 ml), secadas em MgSO_4 e concentradas. O produto bruto foi usado sem outra purificação (9 g, 90 %, $\text{MNa}^+ = 301$).

Etapa B

O composto do título bruto da Etapa A acima (9 g) foi dissolvido em THF (100 ml) e a mistura foi esfriada para 0°C . O cloreto de tionila de 0°C (7,1 ml) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer-se para TA durante a noite. O solvente foi depois removido a vácuo para fornecer o composto do título (9,2 g).

Etapa C

O composto do título da Etapa B acima (9,2 g) foi dissolvido em CH_3CN (180 ml) e benzeno (60 ml). Após a adição de AgCN sólido (5,2 g) a mistura foi aquecida à temperatura de banho de óleo de 90°C por 2,5 h. A mistura foi filtrada enquanto quente através de celite e os sais lavados com CH_2Cl_2 (200 ml). O filtrado foi concentrado para dar o composto do título bruto (8,66 g, 93 %, $\text{MH}^+ = 288$).

Exemplo Preparativo 61**Etapa A**

O composto do título do Exemplo Preparativo 59 (3,8 g) foi suspenso em THF (50 ml) e DMF (35 ml). A mistura foi tratada sob uma atmosfera de N₂ com NaH (408 mg) e a mistura foi aquecida para temperatura de banho de óleo de ~ 95° C por 90 min, esfriada para TA e tratada com o composto do título do Exemplo Preparativo 21 (4,78 g). A mistura foi depois aquecida para 90-95° C por 4 h, esfriada para TA e extinta com NH₄Cl sat. (75 ml) e salmoura (90 ml). A fase orgânica foi separada e a camada aquosa extraída com EtOAc (2 x 50 ml). A fase orgânica combinada foi secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) para fornecer o composto do título (5 g, 82 %, MH⁺ = 537).

Etapa B

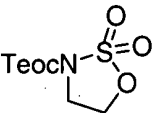
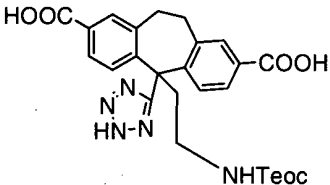
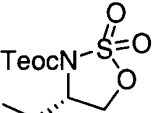
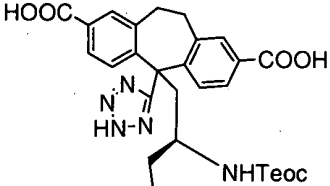
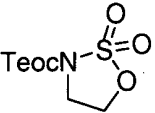
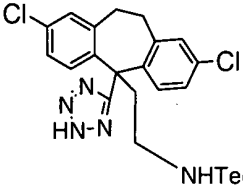
O composto do título da Etapa A acima (5 g) foi dissolvido em DMA (90 ml) e tratado com NaN₃ (5,9 g) e NH₄Cl (4,8 g). A mistura foi aquecida sob uma atmosfera de N₂ a 100-105° C por 50 h. A mistura esfriada concentrada e o resíduo dissolvido em EtOAc (600 ml) e H₂O (200 ml). A camada aquosa foi acidificada para pH = 4 adicionando HCl 1 M e a fase orgânica separadas. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 80 ml) e os extratos orgânicos combinados lavados com 100 mM HCl (200 ml) e salmoura (200 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/MeOH 9:1 -> 4:1) para fornecer o composto do título (4 g, 74 %, MH⁺ = 580).

Etapa C

O composto do título da Etapa B acima (4 g) foi dissolvido em dioxano (153 ml). Após a adição de KOH 1 M (42,5 ml), a mistura foi agitada em TA durante a noite. A mistura foi concentrada e depois 43 ml de HCl 1 M adicionados. O precipitado foi dissolvido em EtOAc (100 ml) e H₂O (100 ml) e a fase orgânica separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (100 ml) e a fase orgânica combinada. O solvente foi depois removido para fornecer o composto do título (3,9 g, quant., MH⁺ = 552).

Exemplo Preparativo 62-64

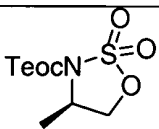
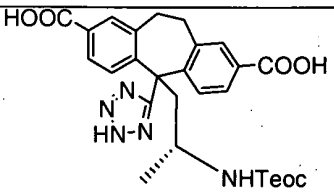
Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 61 mas usando os sulfamidatos e compostos dos Exemplos Preparativos como indicados na Tabela abaixo, os compostos do título foram obtidos.

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Composto do Título	MH ⁺
62	59			538
63	59			566
64	60			475

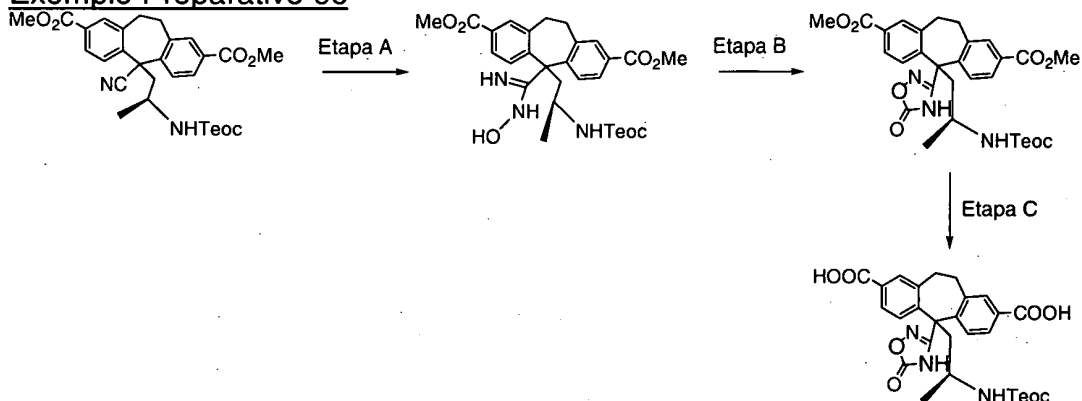
Exemplo Preparativo 65

Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 59 de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 61, mas usando o sulfamidato como indicado na tabela abaixo, obtería-se o

composto do título.

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Composto do título
65	59		

Exemplo Preparativo 66



Etapa A

- 5 O composto do título do Exemplo Preparativo 61 Etapa A (1000 mg) foi suspenso em MeOH (10 ml) e cloridrato de hidroxilamina (517 mg) e uma solução a 5,5 M de metóxido de sódio em MeOH (1,4 ml) adicionada. A mistura foi aquecida em uma garrafa de pressão a 110° C por 12 h e depois o solvente removido. O resíduo foi purificado através de cromatografia em
- 10 sílica (cicloexano/EtOAc 1:3 -> 1:1) para fornecer o composto do título (210 mg, 20 %, $MH^+ = 570$).

Etapa B

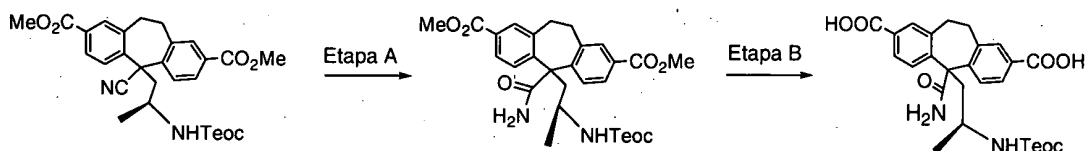
- O composto do título da Etapa A acima (180 mg) foi dissolvido em MeOH (10 ml) e metóxido de sódio (233 mg) e carbonato de dietila (1130
- 15 mg) adicionados. A mistura foi aquecida para 110° C em uma garrafa de pressão durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica ($CHCl_3$) para fornecer o composto do título (110 mg, 58 %, $M^+ - 27 = 568$).

Etapa C

- 20 O composto do título da Etapa B acima (110 mg) foi dissolvido

em THF (25 ml) e tratado com KOH 1M (6 ml). Após agitar em TA durante a noite, HCl 1M (2,8 ml) foi adicionado e os solventes removidos para fornecer o composto do título bruto (105 mg, quant., $M^+ - 27 = 540$).

Exemplo Preparativo 67

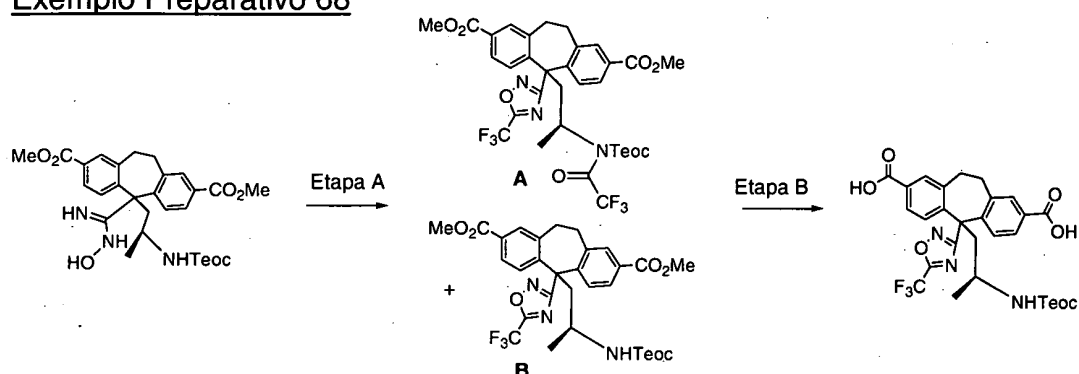


5 Etapa A

Cloridrato de hidroxilamina (401 mg) foi suspenso em MeOH anidro (14 ml) e uma solução a 5,5 M de metóxido de sódio em MeOH (0,946 ml) adicionada. Esta mistura foi agitada em TA durante 45 min e o composto do título do Exemplo Preparativo 61 Etapa A (1400 mg) foi adicionado. A mistura resultante foi aquecida em um vaso fechado a 100° C durante a noite e subseqüentemente deixada esfriar para TA. Devido à conversão incompleta, cloridrato de hidroxilamina (401 mg) e uma solução de 5,5 M de metóxido de sódio em MeOH (0,946 ml) foi adicionada e a mistura foi novamente aquecida para 100° C por 20 h. Após esfriar para TA, os sais foram filtrados e lavados com EtOAc (15 ml) e CHCl_3 (15 ml). As fases orgânicas unidas foram evaporadas e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (cicloexano/EtOAc 8:2 $\rightarrow$ 6:4) para fornecer o composto do título do Exemplo Preparativo 66 Etapa A (300 mg, 20 %, $\text{MH}^+ = 570$) e o composto do título (1130 g, 74 %, $\text{MNa}^+ = 577$).

20 Etapa B

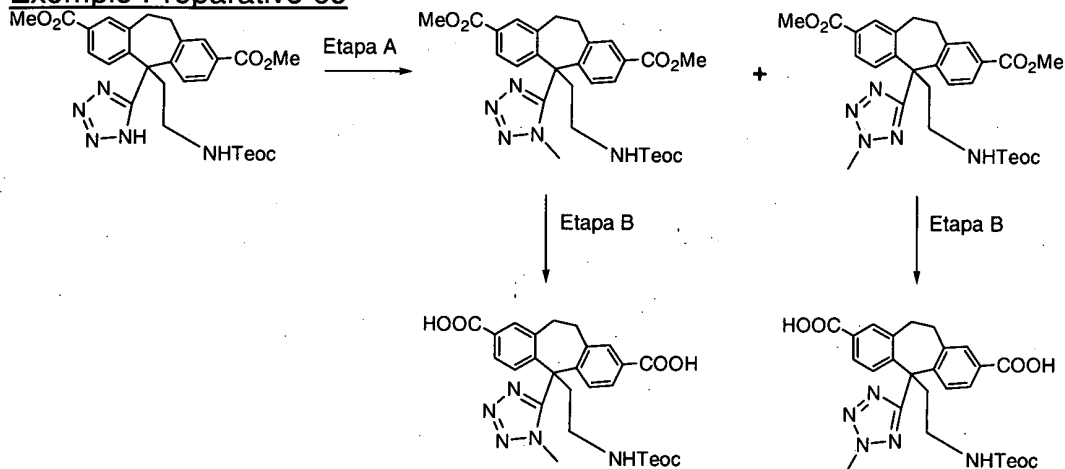
O composto do título da Etapa A acima (1380 g) foi dissolvido em THF (30 ml) e tratado com KOH 1M (9 ml). Após agitar em TA durante a noite, KOH 1 M (9 ml) foi adicionado e agitação continuada por 22 h. A mistura de reação foi acidificada com HCl 4 M em pH 2-3, extraída com EtOAc/THF 10/1 (4 x 40 ml) e os extratos orgânicos combinados lavados com salmoura (20 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (1220 mg, quant., $M^+ - 27 = 499$, $\text{MNa}^+ = 549$).

Exemplo Preparativo 68**Etapa A**

O produto de *N*-hidroxiamidina do Exemplo Preparativo 66 Etapa A (300 mg) foi dissolvido em diclorometano anidro (5 ml), a solução esfriada para 0° C e trietilamina (147 µl) e anidrido de trifluoroacético (103 µl) adicionados. A mistura de reação foi agitada em TA durante a noite. Devido à conversão incompleta, trietilamina (221 µl) e anidrido de trifluoroacético (155 µl) foram adicionados a 0° C e agitação foi continuada em TA durante 3 d. Diclorometano (9 ml) e água (10 ml) foi adicionado à mistura agitada. Após 5 min, a fase orgânica separada foi lavada com salmoura (5 ml), secada em MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (cicloexano/EtOAc 8:2 -> 7:3) para fornecer os compostos do título A (267 mg, 68 %, MNa⁺ = 766) e B (36 mg, 10 %, MNa⁺ = 670).

Etapa B

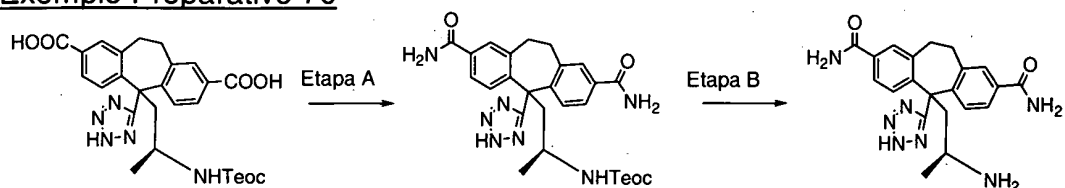
Os compostos do título A (267 mg; MNa⁺ = 766) e B (36 mg, MNa⁺ = 670) da Etapa A acima foram dissolvidos em dioxano (11 ml) e água adicionada (11 ml). A suspensão resultante foi tratada com NaOH 1M (3,6 ml). Após agitar em TA durante a noite, a mistura de reação foi acidificada com HCl 1M em pH 2-3, extraída com EtOAc (4 x 40 ml) e as fases orgânicas combinadas secadas em MgSO₄, filtradas e concentradas para fornecer o composto do título (282 mg, quant., MNa⁺ = 642).

Exemplo Preparativo 69**Etapa A**

Ao composto do título do Exemplo Preparativo 61 Etapa A (500 mg) em DMF anidro (10 ml) foi adicionado K₂CO₃ (123 mg). Após esfriar para 0° C, iodeto de metila (75 µl) foi adicionado a gotas à mistura agitada. Após 10 min, a mistura foi deixada em TA e agitada durante a noite. A mistura de reação foi esfriada para 0° C, diluída com solução de NaCl aq. saturado acidificado (pH 2-3) e adicionada a EtOAc agitado (150 ml). A fase orgânica separada foi lavada com salmoura (2 x 25 ml), secada em MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (cicloexano/EtOAc 8:2 -> 7:3) para fornecer os compostos do título: 1-Me-tetrazol (170 mg, 33 %, MH⁺ = 580) e o 2-Me-tetrazol (163 mg, 32 %, MH⁺ = 580).

Etapa B

Os compostos do título da Etapa A acima (170 mg do 1-Me-tetrazol e 163 mg do 2-Me-tetrazol) foram dissolvidos separadamente em dioxano (5,5 ml) e tratados com KOH 1M (1,5 ml) cada. Após agitar em TA durante 3 h, as misturas de reação foram concentradas para 1/3 de seus volumes e o pH ajustado em 3 com HCl 1M. A suspensão aq. resultante foi extraída com EtOAc (3 x 25 ml) e as fases orgânicas combinadas secadas em MgSO₄, filtradas e concentradas para fornecer os compostos do título: o 1-Me-tetrazol (171 mg, quant., M⁺ - 27 = 524) e o 2-Me-tetrazol (172 mg, quant., M⁺ - 27 = 524).

Exemplo Preparativo 70**Etapa A**

- O composto do título do Exemplo Preparativo 61 (2 g) foi dissolvido em THF (75 ml) e CH₃CN (75 ml) e trietilamina (4 ml) adicionada.
- 5 A mistura foi esfriada para -40° C e etilclorofornato (2,3 ml) foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada a -25° C por 1 h, filtrada e os sais lavados com 35 ml de THF. O filtrado foi colocado em um banho refrescante (-20° C) e uma solução a 33 % de NH₄OH (30 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a -20° C por 30 min e 15 min em TA. Uma vez que a LC-MS indicou
- 10 que a conversão não foi extraída completa, a mistura foi concentrada. A reação foi repetida usando as mesmas condições de reação. Após a segunda operada a LC-MS indicou que a reação foi extraída completada. A mistura foi concentrada para fornecer o composto do título bruto junto com sais da reação (MNa⁺ = 572).

15 Etapa B

- O composto do título bruto da Etapa A acima foi suspenso em CHCl₃ (25 ml) e a mistura esfriada para 0° C. A 0° C TFA (25 ml) foi adicionado e agitação a 0° C foi continuada por 2 h. A mistura foi concentrada e o resíduo dissolvido em H₂O (15 ml). O pH foi ajustado em pH
- 20 = 7,0 adicionando 10 % de NaOH e a solução neutra carregada sobre uma coluna de RP (Merck; sílica-gel 60 RP-18, 40-63 µM). A coluna foi lavada com H₂O para remover os sais, seguido por CH₃CN/H₂O (1:1) para eluir o composto do título (1,3 g, 88 %, MH⁺ = 406).

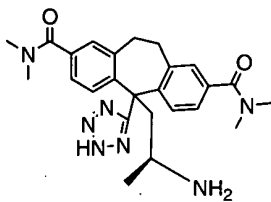
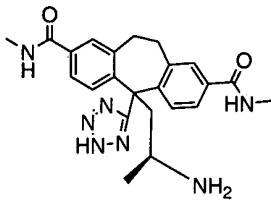
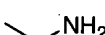
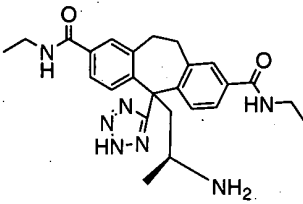
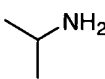
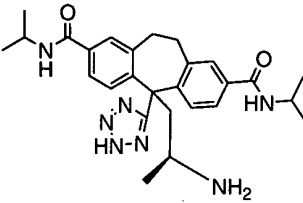
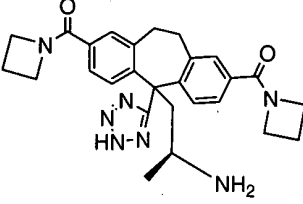
Exemplo Preparativo 71-87

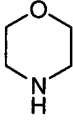
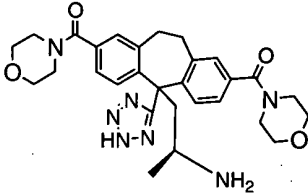
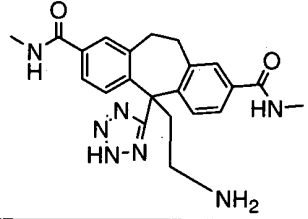
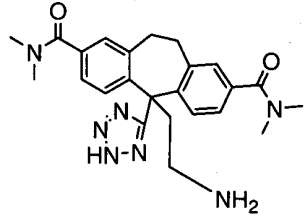
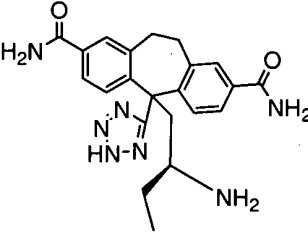
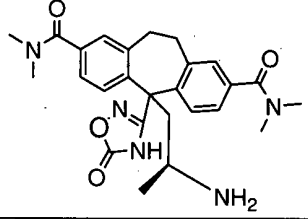
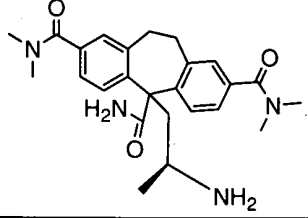
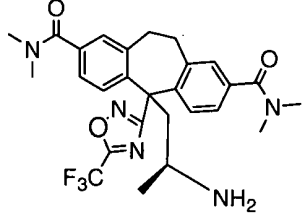
- 25 Tratando os compostos dos Exemplos Preparativos com as aminas como indicado na Tabela abaixo, de acordo com um procedimento modificado como descrito no Exemplo Preparativo 70, os compostos do título foram obtidos como sais de HCl:

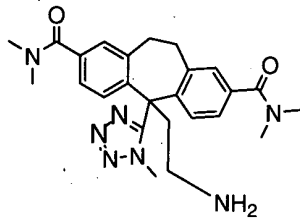
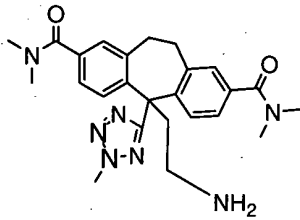
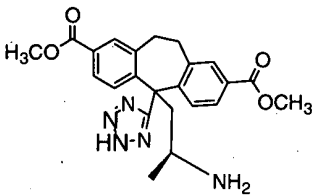
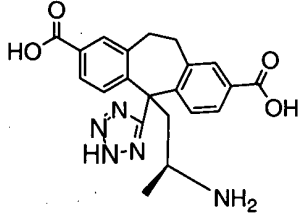
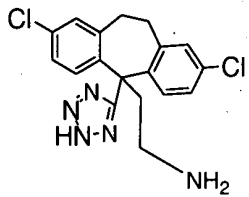
Modificações:

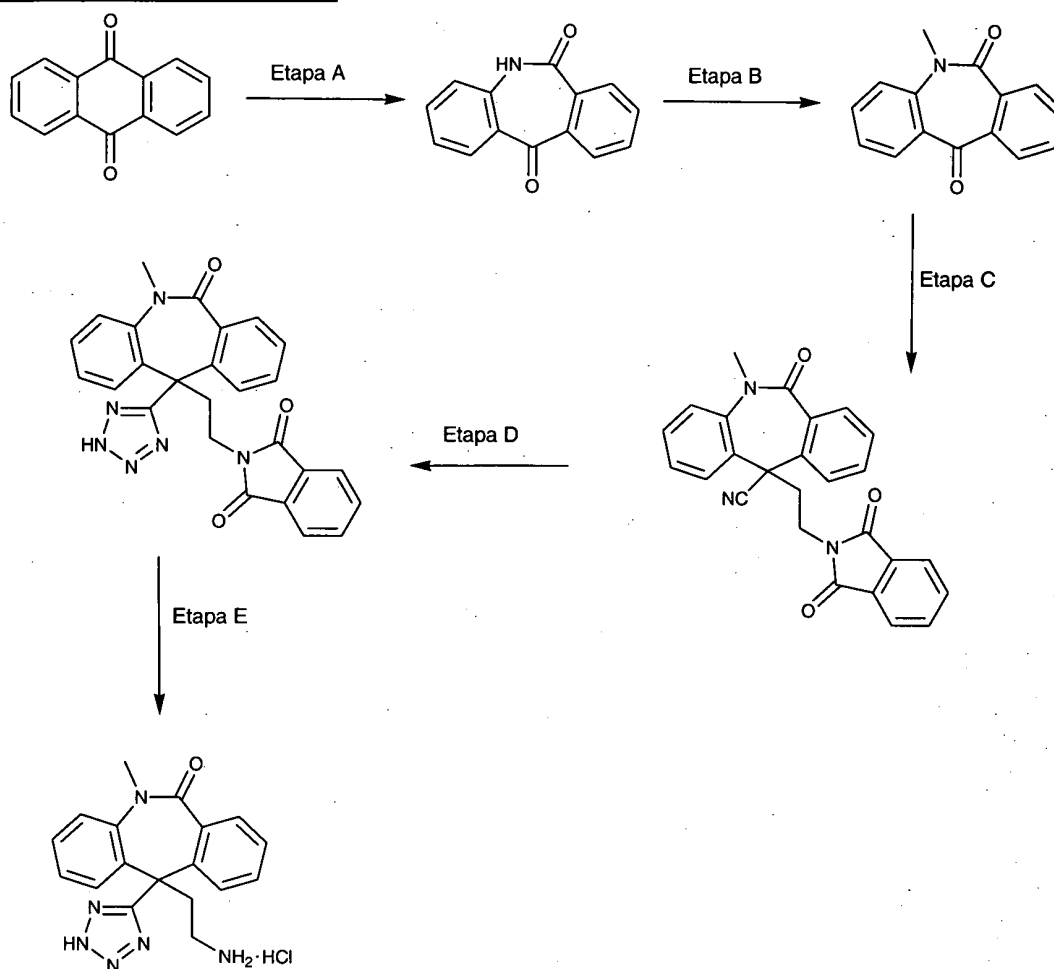
- Etapa A A mistura bruta da Etapa A foi dissolvida em H₂O e o pH ajustado em pH = 4,0 adicionando HCl 1 M. A mistura foi depois extraída com EtOAc, a fase orgânica separada, secada em MgSO₄, filtrada e os solventes removidos.

5 - Etapa B O resíduo após remoção do grupo de proteção de Teoc foi diluído com HCl 1M e a fase aquosa lavada com EtOAc. Concentração da fase aquosa forneceu o composto do título como sal de HCl.

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Aminas	Composto do título	MH ⁺
71	61			462
72	61			434
73	61			462
74	61			490
75	61			486

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Aminas	Composto do título	MH ⁺
76	61			546
77	62			420
78	62			447
79	63	NH_3		420
80	66			478
81	67			437
82	68			530

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Aminas	Composto do título	MH ⁺
83	69 1-Me-tetrazol			406
84	69 2-Me-tetrazol			406
85	61 Etapa B	nenhuma		436
86	61	nenhuma		408
87	64	nenhuma		374

Exemplo Preparativo 88**Etapa A**

Antraquinona comercialmente disponível (8,0 g) foi suspensa em CHCl₃ (100 ml) e H₂SO₄ conc. (20 ml) foi adicionado. O sistema bifásico resultante foi agitado rapidamente e NaN₃ (3,1 g) foi adicionado em porções em TA. A mistura foi agitada por 1 h em TA e a 30-40° C (banho de água) por mais 3 h. Após a adição de água de gelo (80 ml), o precipitado foi colhido através de filtração e secado para fornecer o composto do título (8,40 g; 97 %; MH⁺ = 224).

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (8,0 g) foi dissolvido em DMSO (140 ml) sob N₂ a 10° C. Após a adição de KO^tBu (5,7 g), a mistura foi agitada por 15 min naquela temperatura. Após a adição de CH₃I (4,2 ml), a mistura foi deixada aquecer-se para TA e agitada por 2 h. Após a adição de HCl 1 M (130 ml) e EtOAc (100 ml), a fase orgânica foi separada e a fase

5 aquosa extraída com EtOAc (2 x 50 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com H₂O (50 ml), salmoura (50 ml), secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano) para fornecer o composto do título (4,88 g; 61 %; MH⁺ = 238).

Etapa C

10 Isocianeto de tosilmetila foi dissolvido em DMSO (10 ml) sob N₂ a 10° C e KO^tBu (1,36 g) foi adicionado. A mistura foi agitada por 5 min e MeOH (0,173 ml) foi adicionado. O composto do título da Etapa B acima (0,8 g) foi adicionado imediatamente à mistura. Após 10 min dibromoetano de (1,51 ml) foi adicionado e agitação foi continuada por 1 h em TA. A mistura foi diluída com EtOAc (10 ml) e NH₄Cl sat. (30 ml) foi adicionado. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com H₂O (50 ml), salmoura (50 ml),
15 secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DMF (40 ml) e ftalimida de potássio (3,13 g) adicionada. A mistura resultante foi aquecida para 60° C por 3 h e concentrada. O resíduo foi suspenso em CHCl₃ e filtrado. O filtrado foi concentrado e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano) para fornecer o composto do
20 título (612 mg; 43 %; MH⁺ = 422).

Etapa D

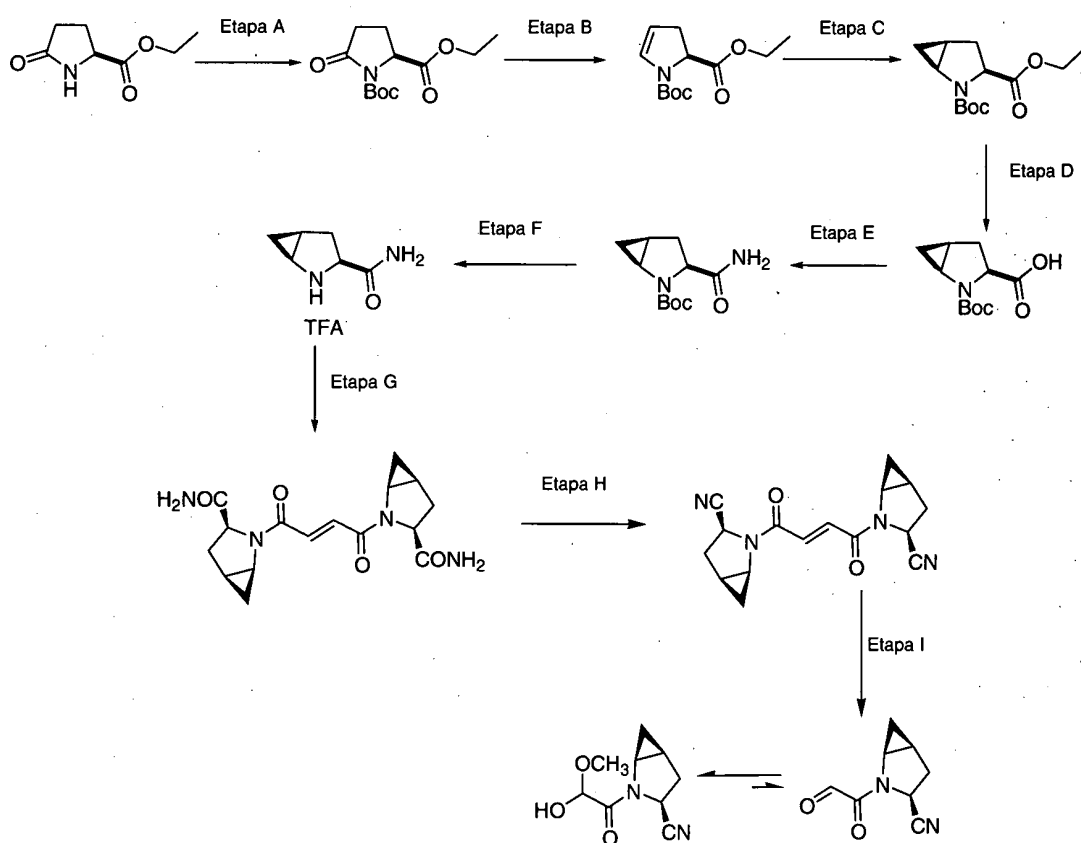
25 O composto do título da Etapa C acima (0,6 g) foi dissolvido em tolueno (30 ml) sob N₂ e óxido de dibutilestanho (1,68 g) e trimetilsiliazida (8,9 ml) foi adicionada. A mistura foi depois aquecida para 75° C por 24 h. A mistura foi concentrada, o resíduo suspenso em EtOAc (40 ml) e 1 M HCl (40 ml) e agitado por 2 h em TA. MeOH (10 ml) foi adicionado e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 20 ml) e a fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml), secada em MgSO₄ e evaporada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em
30 sílica (MeOH/CH₂Cl₂) para fornecer o composto do título (565 mg; 84 %; MH⁺ = 465).

Etapa E

O composto do título da Etapa D acima (0,22 g) foi dissolvido em EtOH (7 ml) e CHCl_3 (3 ml) e a mistura foi aquecida para 80°C . Monoidrato de hidrazina (0,108 g) foi adicionado e a mistura foi agitada a 80°C por 1 h. A mistura foi deixada esfriar para TA dentro de 1 h. O precipitado foi removido através de filtração e lavado com EtOH. O filtrado foi concentrado e dissolvido em CHCl_3 (20 ml) e 1 M HCl (10 ml). A fase aquosa foi separada, filtrada e evaporada para fornecer o composto do título (85 mg; 48 %; $\text{MH}^+ = 335$).

Exemplo Preparativo 89

10



Etapa A

A uma solução do etiléster de ácido L-piroglutâmico comercialmente disponível (15,7 g) em cloreto de metileno (90 ml) foi adicionado sequencialmente em TA di-terc-butildicarbonato (24 g) e uma quantidade catalítica de DMAP (120 mg). Após agitar por 6 h em TA a mistura de reação foi extinguida com salmoura saturada e extraída com cloreto de metileno (3 x 30 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 ,

concentrada e o resíduo purificado através de cromatografia instantânea em sílica (CH_2Cl_2) para fornecer o composto do título (16,3 g, 63 %, $\text{MNa}^+ = 280$).

Etapa B

5 Uma solução do composto do título da Etapa A acima (16,3 g) em tolueno (100 ml) foi esfriada para -78°C e trietilboroidreto (67 ml de uma solução a 1,0 M em THF) foi adicionado por 90 minutos a gotas. Após 3 h, 2,6 lutidina (43 ml) foi adicionada a gotas seguido por DMAP (20 mg). A esta
10 mistura foi adicionado TFAA (11 ml) e a reação foi deixada vir para temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi diluída com acetato de etila e água e os orgânicos foram lavados com 3 N de HCl, água, bicarbonato aquoso e salmoura. A fase orgânica foi secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (cicloexano/ EtOAc 5:1) para fornecer o composto do título (10,9 g, 72 %, $\text{MNa}^+ = 264$).

Etapa C

 Uma solução do composto do título da Etapa B acima (3,5 g) em 1,2 dicloroetano (75 ml) foi esfriada para -15°C e Et_2Zn (25 ml de uma solução a 1,0 M em THF) foi adicionado a gotas. A esta mistura foi
20 adicionado ClCH_2I a gotas (4,5 ml) por 30 minutos. Após agitar por 18 h a -15°C a mistura foi extinguida com bicarbonato aquoso saturado e o solvente foi evaporado e a reação foi absorvida em acetato de etila e lavada com salmoura.

 A fase orgânica foi secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada. O
25 resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (cicloexano/ EtOAc 4:1) para fornecer o composto do título diastereomericamente puro (1,5 g, 41 %, $\text{MNa}^+ = 278$).

Etapa D

 Uma solução do composto do título da Etapa C acima (1,4 g) em
30 MeOH (40 ml) e THF (20 ml) foi tratada com LiOH a 1 N (10 ml) e agitada durante a noite em TA. A mistura de reação foi acidificada para pH 4,5 com HCl a 2 N e agitada por 15 min em TA. A mistura foi depois extraída com

EtOAc, a fase orgânica lavada com salmoura, secada em MgSO_4 e evaporada para fornecer o composto do título (1,2g, 96 %, $\text{MNa}^+ = 250$).

Etapa E

5 A uma solução do composto do título da Etapa D acima (1,2 g) em THF (20 ml) foi adicionada a -15°C 4-metilmorfolina (710 μl) e depois cloroformato de isobutila (780 μl) por 5 minutos e agitada depois durante 30 minutos. A mistura de reação foi esfriada para -30°C e tratada com uma solução de NH_3 em dioxano (25 ml, 0,5 M em dioxano). A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos, aquecida em TA e agitada durante a noite. A
10 mistura de reação foi acidificada para pH 4,5 com 10 % de ácido cítrico aquoso e extraída com éter (3 x 50 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (ciclohexano/EtOAc 1:10) para fornecer o composto do título (1,0 g, 84 %, $\text{MNa}^+ = 248$).

15 Etapa F

A uma solução agitada do composto do título da Etapa E acima (0,9 g) em cloreto de metileno (5 ml) foi adicionado sequencialmente a 0°C TFA (5 ml). Após agitar por 12 h a 0°C a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (0,9 g, 100 %, $\text{MH}^+ = 127$).

20 Etapa G

O composto do título da Etapa F acima (450 mg) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (12 ml) e trietilamina (0,4 ml). A mistura foi esfriada para 0°C e DMAP (25 mg) foi adicionado seguido por fumarilcloreto (0,099 ml). A
25 mistura foi agitada a 0°C e deixada aquecer-se à TA durante a noite. A mistura foi concentrada para fornecer o composto do título bruto ($\text{MH}^+ = 333$).

Etapa H

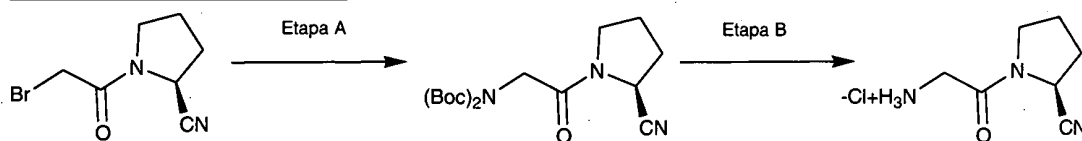
A uma solução esfriada (0°C) de DMF (4 ml) foi adicionado
30 oxalilcloreto cuidadosamente (0,32 ml). Após a adição ter sido completada, a mistura foi agitada a 0°C por 5 min. Depois piridina (0,6 ml) foi adicionada seguida por uma solução do composto do título bruto da Etapa G acima em

DMF (2 ml) e CH_2Cl_2 (4 ml). A mistura foi depois agitada a 0°C por 2 h. A mistura foi concentrada e o resíduo dividido entre EtOAc (50 ml) e salmoura (25 ml). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com EtOAc (2 x 25 ml). A fase orgânica combinada foi secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) para fornecer o composto do título (250 mg, 92 %, $\text{MH}^+ = 297$).

Etapa I

O composto do título da Etapa H acima (328 mg) foi dissolvido em CHCl_3 (3 ml) e MeOH (3 ml). A mistura foi depois tratada com ozônio de acordo com o Exemplo Preparativo 2 Etapa C para fornecer o composto do título (350 mg, 80 %, $\text{MH}^+ = 165$ (aldeído); $\text{MH}^+ = 219$ (hemiacetal)).

Exemplo Preparativo 90

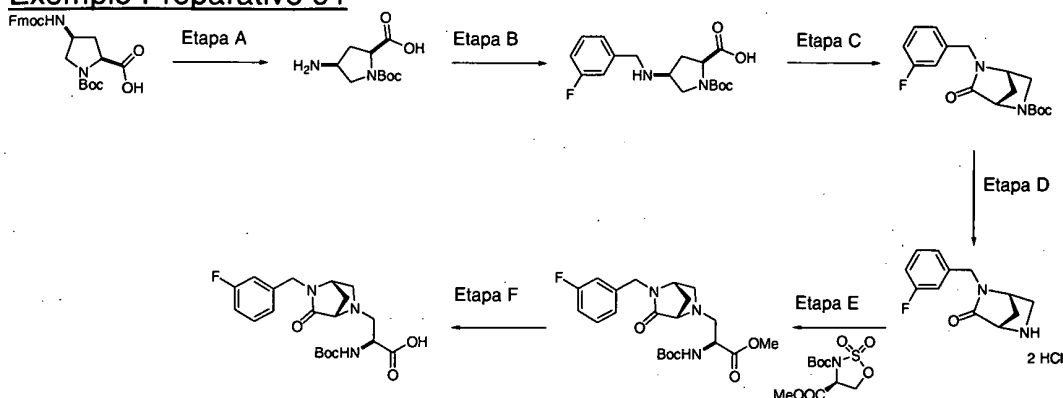


Etapa A

A uma solução agitada de hidróxido de potássio (1,2 g) em etanol (10 ml) foi adicionado seqüencialmente em TA bis(terc.-butildicarbonil)amina disponível comercial (4,5 g). Após agitar por 1 h em TA a mistura de reação foi extinguida com éter e o precipitado foi filtrado e lavado com éter (3x10 ml) para fornecer o composto do título (3,4g)

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (95 mg) foi dissolvido em CHCl_3 (2,25 ml) e 1,3-dimetoxibenzeno (0,18 ml) adicionado. À mistura foi depois adicionado TFA (0,75 ml) e a mistura foi agitada em TA durante 1 h 30 min. A mistura foi concentrada, dissolvida em CH_3CN (3 ml) e concentrada novamente. O resíduo foi dissolvido em 100 mM HCl (3 ml) e EtOAc (3 ml). A fase aquosa foi separada, lavada com EtOAc (2 ml) e concentrada. O resíduo foi suspenso em CH_3CN (1,5 ml), sonificado por 1 min e o CH_3CN removido por seringa. O resíduo foi depois secado em HV para fornecer o composto do título (42 mg, 84 %, $\text{MH}^+ = 154$).

Exemplo Preparativo 91**Etapa A**

A uma solução do aminoácido Boc-Fmoc-protégido comercial disponível (1,05 g) em metanol (25 ml) foi adicionada dietil amina (1,5 ml).

- 5 Após agitar por 2,5 h em temperatura ambiente a mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em água (50 ml) e Et₂O (50 ml). A fase orgânica foi extraída com água (3 x 50 ml) e os extratos aquosos combinados foram concentrados. O resíduo foi usado para a próxima etapa sem qualquer outra purificação.

10 **Etapa B**

- A uma solução do composto do título da Etapa A acima (530 mg) e 3-fluorobenzaldeído (245 µl) em 15 ml de metanol foi adicionado NaBH₃CN (150 mg), e a mistura foi agitada a 25° C durante a noite. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em EtOAc (50 ml). A camada orgânica foi extraída com água (3 x 50 ml) e os extratos aquosos combinados foram concentrados. O resíduo foi usado para a próxima etapa sem qualquer outra purificação.

Etapa C

- A uma solução de agitação do composto do título da Etapa B acima (760 mg) em DMF (20 ml) foi adicionado HOBt (470 mg) seguido por EDCI (670 mg) e DMAP (30 mg). Morfolina de N-metila (440 µl) foi adicionado e agitação foi continuada em TA durante a noite. O solvente foi removido a vácuo, o resíduo diluído com EtOAc e depois lavado com NaHCO₃ aquoso saturado. A fase orgânica foi secada em MgSO₄, concentrada e o resíduo purificado através de cromatografia instantânea em
- 25

sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 9:1) para fornecer o composto do título (430 mg, 60 % por 3 etapas, $\text{MH}^+ = 321$).

Etapa D

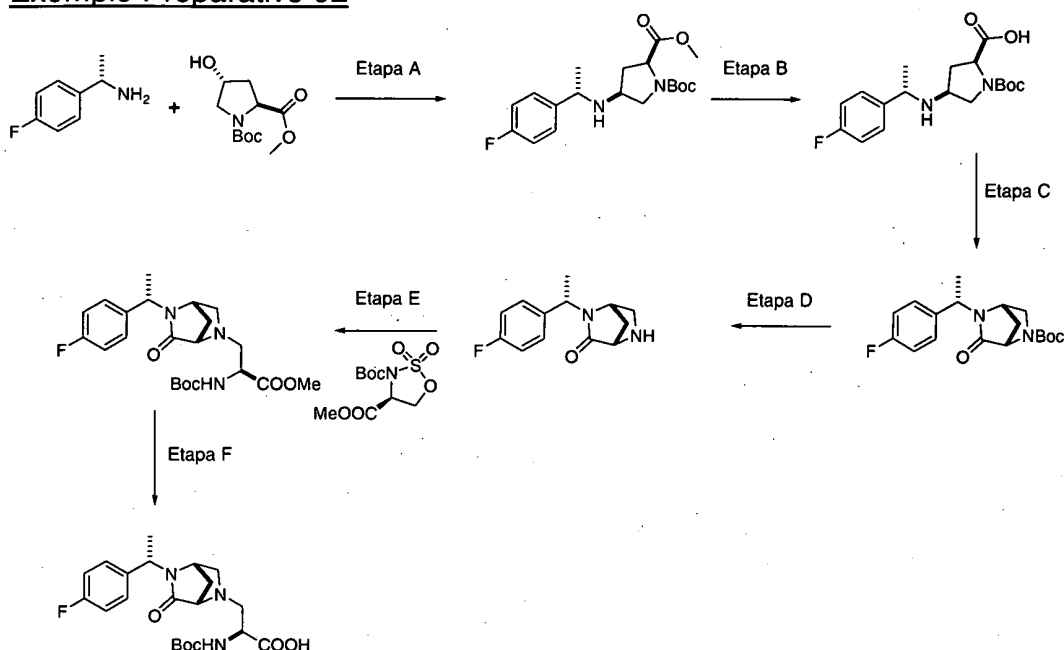
O composto do título da Etapa C acima (760 mg) foi dissolvido em EtOAc (6 ml) e uma solução de 4 M HCl em dioxano (6 ml) foi adicionada. Após 2 h, a mistura foi triturada com NaHCO_3 aquoso em pH 7,5 e agitada por 15 min em TA. Após evaporação do solvente, o produto bruto foi purificado através de cromatografia instantânea em sílica (CH_2Cl_2 /MeOH, 9:1) para fornecer o composto do título (420 mg, 80 %, $\text{MH}^+ = 221$).

10 Etapa E

A uma solução do composto do título da Etapa D acima (85 mg) em THF (5 ml) foi adicionada trietilamina (80 μl) e a mistura foi agitada por 1 h a 50° C. Depois o sulfamidato (240 mg), preparado de acordo com WO 03/037327, foi adicionado em uma porção a -15° C e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 d. Após a adição de solução a 1 M de NH_4HCO_3 (5 ml), a mistura foi agitada por 30 min. Depois um excesso de solução de NaHCO_3 saturado foi adicionado e agitação foi continuada por mais 15 min. A mistura foi depois dividida entre EtOAc e água e a fase aquosa extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi secada em MgSO_4 e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 9:1) para fornecer o composto do título (135 mg, 79 %, $\text{MH}^+ = 422$).

Etapa F

Uma solução do composto do título da Etapa E acima (135 mg) em MeOH (2,5 ml) e THF (5 ml) foi tratada com 1 N LiOH (1,5 ml) e agitada durante a noite em TA. A mistura de reação foi acidificada para pH 4,5 com HCl a 2 N e agitada por 15 min em TA. A mistura foi depois extraída com EtOAc, a fase orgânica lavada com salmoura, secada em MgSO_4 e evaporada para fornecer o composto do título (125 mg, 96 %, $\text{MH}^+ = 408$).

Exemplo Preparativo 92**Etapa A**

Uma solução de éster de N-Boc-trans-4-hidroxila-L-prolina comercialmente disponível (2,93 g) em CH_2Cl_2 (20 ml) foi esfriada para -30°C e tratada com DIEA (4,8 ml). Após a adição de anidrido trifílico (2,2 ml), a mistura foi agitada a -30°C por 60 min e depois tratada com uma solução da amina comercialmente disponível em CH_2Cl_2 (20 ml). A mistura foi deixada aquecer-se para TA durante a noite. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (20 ml), lavada com Na_2CO_3 0,5 M (2 x 50 ml) e salmoura (50 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 e concentrada para deixar um resíduo que foi purificado através de cromatografia em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 4:1) para fornecer o composto do título (2,22 g, 75 %, $\text{MH}^+ = 367$).

Etapa B

Uma solução do composto do título da Etapa A acima (700 mg) em MeOH (24 ml) e THF (12 ml) foi tratada com LiOH a 1 N (6 ml) e agitada durante a noite em TA. A mistura de reação foi acidificada para pH 4,5 com 1 N HCl e agitada por 15 min em TA. A mistura foi depois extraída com EtOAc, a fase orgânica lavada com salmoura, secada em MgSO_4 e evaporada para fornecer o composto do título (665 mg, 95 %, $\text{MH}^+ = 353$).

Etapa C

A uma solução de agitação do composto do título da Etapa B

acima (665 mg) em DMF (15 ml) foi adicionado HOBt (390 mg) seguido por EDCI (560 mg) e DMAP (30 mg). Morfolina de N-metila (420 μ l) foi adicionada e agitação foi continuada em TA durante a noite. O solvente foi removido a vácuo, o resíduo diluído com EtOAc e depois lavado com

5 NaHCO_3 aquoso saturado. A fase orgânica foi secada em MgSO_4 , concentrada e o resíduo purificado através de cromatografia instantânea em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 9:1) para fornecer o composto do título (556 mg, 87 %, $\text{MH}^+ = 335$).

Etapa D

10 O composto do título da Etapa C acima (760 mg) foi dissolvido em EtOAc (4 ml) e uma solução de HCl 4 M em dioxano (4 ml) foi adicionada. Após 2 h a mistura foi triturada com NaHCO_3 aquoso em pH 7,5 e agitada por 15 min em TA. Após evaporação do solvente, o resíduo bruto foi purificado através de cromatografia instantânea em sílica (CH_2Cl_2 /MeOH,

15 9:1) para fornecer o composto do título (300 mg, 77 %, $\text{MH}^+ = 235$).

Etapa E

A uma solução do composto do título da Etapa D acima (290 mg) em THF (5 ml) foi adicionada trietil amina (280 μ l) e a mistura foi agitada por 1 h a 50° C. Depois o sulfamidato (590 mg), preparado de acordo com

20 WO 03/037327, foi adicionado em uma porção a -15° C e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 d. Após a adição de solução 1 M de NH_4HCO_3 (5 ml), a mistura foi agitada por 30 min. Depois um excesso de solução de NaHCO_3 saturado foi adicionada e agitação foi continuada por mais 15 min. A mistura foi depois dividida entre EtOAc e água e a fase

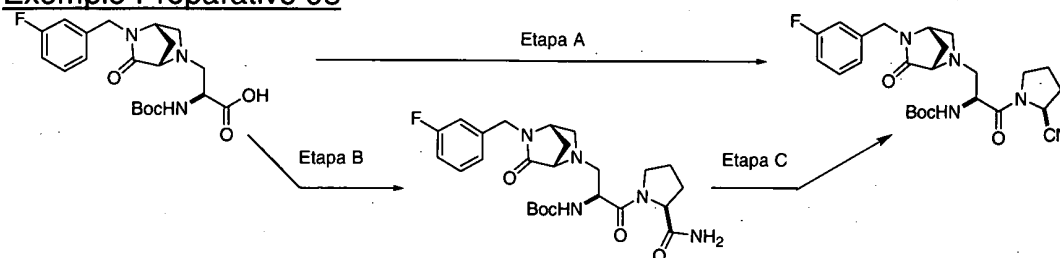
25 aquosa extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi secada em MgSO_4 e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 4:1) para fornecer o composto do título (163 mg, 30 %, $\text{MH}^+ = 436$).

Etapa F

30 Uma solução do composto do título da Etapa E acima (163 mg) em MeOH (2,5 ml) e THF (5 ml) foi tratada com LiOH a 1 N (1,5 ml) e agitada durante a noite em TA. A mistura de reação foi acidificada para pH

4,5 com 2 N HCl e agitada por 15 min em TA. A mistura foi depois extraída com EtOAc, a fase orgânica lavada com salmoura, secada em MgSO_4 e evaporada para fornecer o composto do título (140 mg, 96 %, $\text{MH}^+ = 422$).

Exemplo Preparativo 93



5 Etapa A

A uma solução de agitação do composto do título do Exemplo Preparativo 91 (25 mg) em DMF (3 ml) foi adicionado HOBt (15 mg), seguido por EDCI (20 mg) e DMAP (3 mg). Cloridrato de (S)-pirrolidina-2-carbonitrila comercialmente disponível (15 mg) foi adicionado após 1 h, seguido por morfolina de N-metila (20 μl). A mistura foi agitada em TA durante a noite, o solvente removido a vácuo, e o resíduo foi diluído com EtOAc. A mistura foi lavada com NaHCO_3 aquoso saturado, separada, secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 9:1) para fornecer o composto do título (17 mg, 59 %, $\text{MH}^+ = 486$).

Etapa B

A uma solução de agitação do composto do título do Exemplo Preparativo 91 (125 mg) em DMF (5 ml) foi HOBt (46 mg), seguido por EDCI (65 mg) e DMAP (5 mg). Após 1 h amida de L-prolina comercialmente disponível (68 mg) e morfolina de N-metila (100 μl) foram adicionadas e agitação foi continuada em TA durante a noite. O solvente foi removido a vácuo, o resíduo diluído com EtOAc e lavado com NaHCO_3 aquoso saturado. A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 4:1) para fornecer o composto do título (137 mg; 88 %; $\text{MH}^+ = 504$).

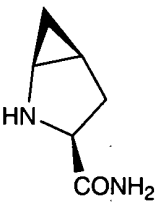
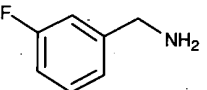
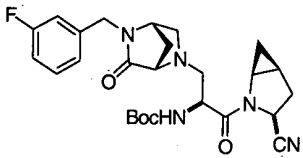
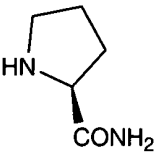
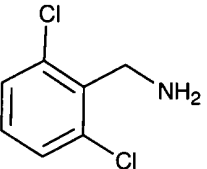
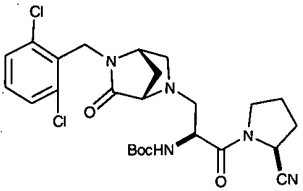
Etapa C

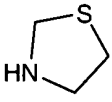
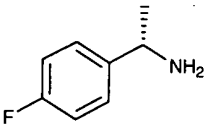
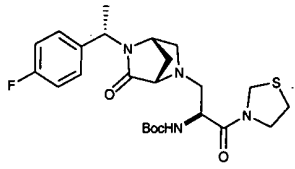
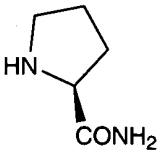
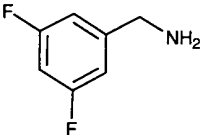
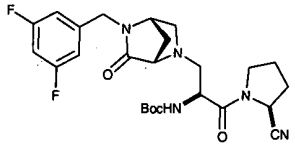
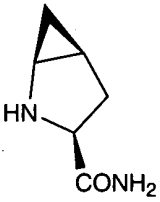
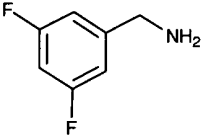
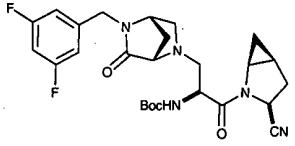
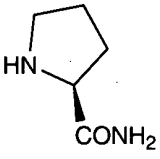
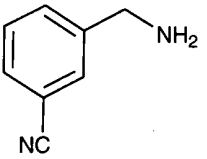
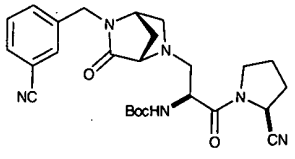
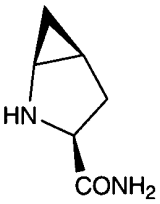
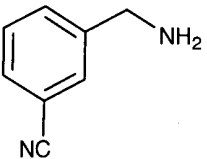
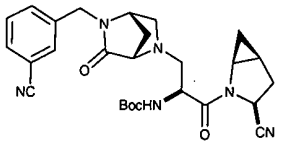
A uma solução do composto do título da Etapa B acima (137 mg)

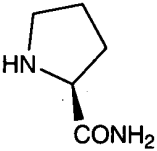
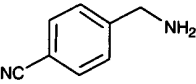
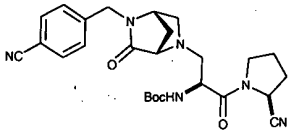
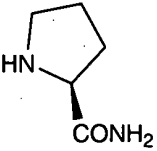
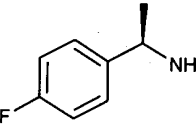
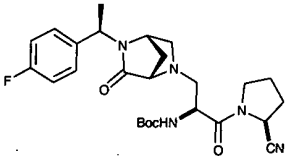
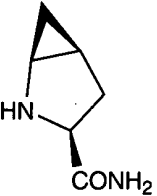
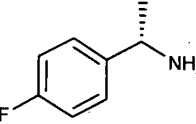
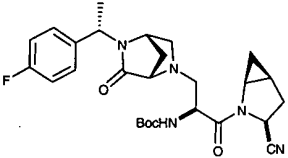
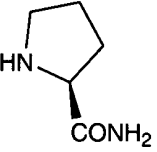
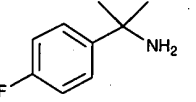
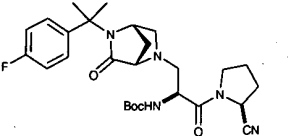
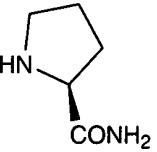
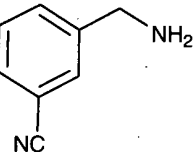
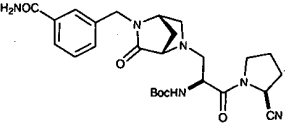
- em piridina (7 ml) foi adicionado imidazol (41 mg). A -30°C POCl_3 (102 μl) foi lentamente adicionado à mistura e a mistura foi deixada alcançar TA em um período de 1 h. Depois o solvente foi removido e o resíduo diluído com HCl e Et_2O a 1 N. A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 e evaporada. O
- 5 resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 4:1) para fornecer o composto do título (72 mg, 55 %, $\text{MH}^+ = 486$).

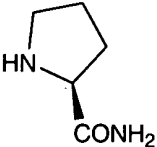
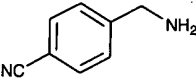
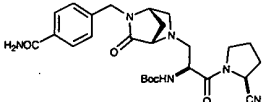
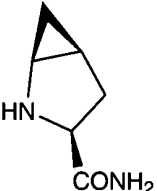
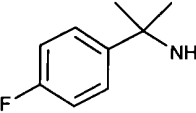
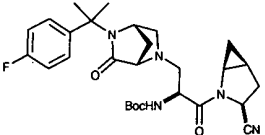
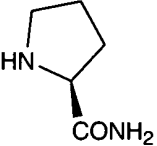
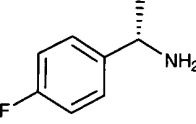
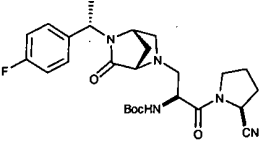
Exemplo Preparativo 94-108

- Seguindo um procedimento similar como aquele descrito nos
- 10 Exemplos Preparativos 92 e 93, exceto usando as amins e amidas como indicado na Tabela abaixo, o composto a seguir foi preparado. Para Exemplos Preparativos 105 e 106 a conversão da nitrila na carboxamida com saponificação subsequente da metade de éster foi feita de acordo com o Exemplo Preparativo 91 Etapa F com 3M Na_2CO_3 e H_2O_2 .

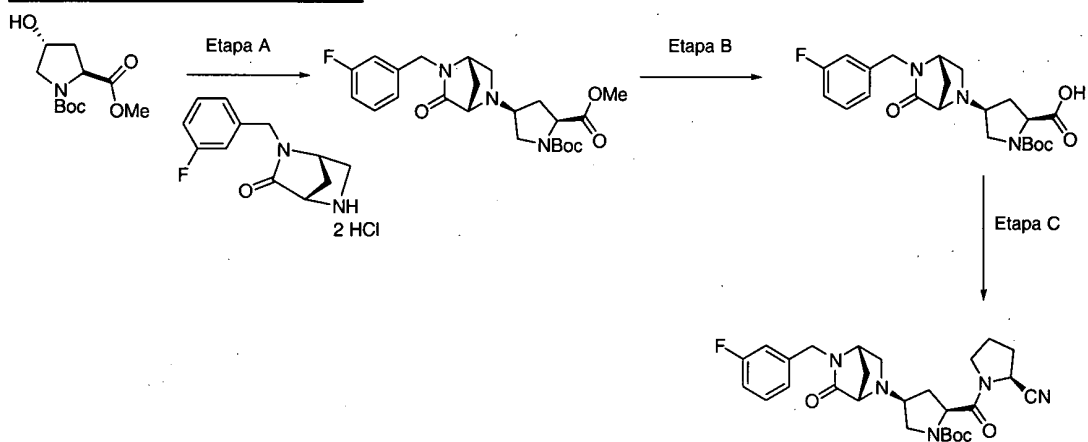
Exemplo Preparativo	Amida	Amina	Produto	1. Rendimento 2. MH^+
94				1. 55 % 2. 498
95				1. 90 % 2. 537

Exemplo Preparativo	Amida	Amina	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
96				1. 71 % 2. 493
97				1. 70 % 2. 504
98				1. 73 % 2. 516
99				1. 65 % 2. 493
100				1. 54 % 2. 505

Exemplo Preparativo	Amida	Amina	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
101				1. 78 % 2. 493
102				1. 56% 2. 500
103				1. 65 % 2. 512
104				1. 71 % 2. 514
105				1. 68 % 2. 511

Exemplo Preparativo	Amida	Amina	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
106				1. 56 % 2. 511
107				1. 62 % 2. 526
108				1. 2.

Exemplo Preparativo 109



Etapa A

Uma solução de éster de metila de N-Boc-trans-4-hidroxila-L-prolina comercialmente disponível (370 mg) em CH₂Cl₂ (2 ml) foi esfriada

para -30°C e tratada com DIEA (600 μl). Após a adição de anidrido trifílico (280 μl), a mistura foi agitada a -30°C por 60 min e depois tratada com uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 91 Etapa D em CH_2Cl_2 (2 ml). A mistura foi deixada aquecer-se para TA durante a noite. A

5 mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (10 ml), lavada com Na_2CO_3 0,5 M (2 x 10 ml) e salmoura (10 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 e concentrada para deixar um resíduo que foi purificado através de cromatografia em sílica ($(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}, 4:1), 4:1$), para fornecer o composto do título (225 mg, 33 %, $\text{MH}^+ = 448$).

10 Etapa B

Uma solução do composto do título da Etapa A acima (225 mg) em MeOH (4 ml) e THF (8 ml) foi tratada com LiOH a 1 N (2 ml) e agitada durante a noite em TA. A mistura de reação foi acidificada para pH 4,5 com HCl a 1 N e agitada por 15 min em TA. A mistura foi depois extraída com

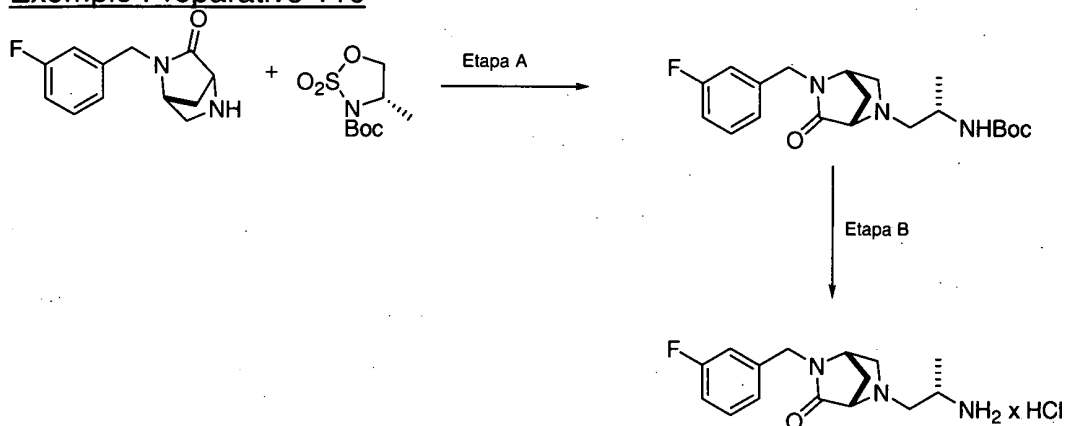
15 EtOAc, a fase orgânica lavada com salmoura, secada em MgSO_4 e evaporada para fornecer o composto do título (91 mg, 40 %, $\text{MH}^+ = 434$).

Etapa C

A uma solução de agitação do composto do título da Etapa B acima (91 mg) em DMF (3 ml) foi adicionado HOBt (40 mg), seguido por

20 EDCI (60 mg) e DMAP (10 mg). cloridrato de (S)-pirrolidina-2-carbonitrila comercialmente disponível (35 mg) foi adicionado após a 1 h, seguido por morfolina de N-metila (66 μl). A mistura foi agitada em TA durante a noite, o solvente removido a vácuo, e o resíduo foi diluído com EtOAc. A mistura foi lavada com NaHCO_3 aquoso saturado, separada, secada em MgSO_4 e

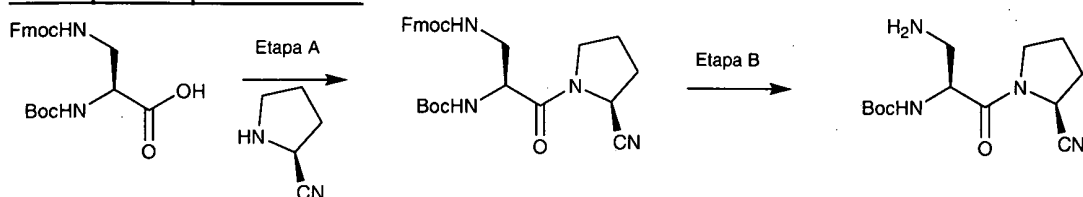
25 concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}, 1:1$) para fornecer o composto do título (50 mg, 47 %, $\text{MH}^+ = 512$).

Exemplo Preparativo 110Etapa A

O composto do título do Exemplo Preparativo 91 Etapa D (305 mg) foi dissolvido em THF (2 ml) foi adicionada trietil amina (63 μl) e a mistura foi agitada por 1 h a 50° C. Depois o composto do título do Exemplo Preparativo 19 (100 mg) foi adicionado em uma porção a -15° C e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após a adição de 1 M solução de NH_4HCO_3 (5 ml), a mistura foi agitada por 30 min. Depois um excesso de solução de NaHCO_3 saturado foi adicionada e agitação foi continuada por mais 15 min. A mistura foi depois dividida entre EtOAc e água e a fase aquosa extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi secada em MgSO_4 e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 4:1) para fornecer o composto do título (58 mg, 57 %, $\text{MH}^+ = 378$).

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (58 mg) foi dissolvido em EtOAc (2 ml) e uma solução de HCl 4 M em dioxano (2 ml) foi adicionada. Após 2 h a mistura foi evaporada para fornecer o composto do título (48 mg, quant., $\text{MH}^+ = 278$).

Exemplo Preparativo 111

Etapa A

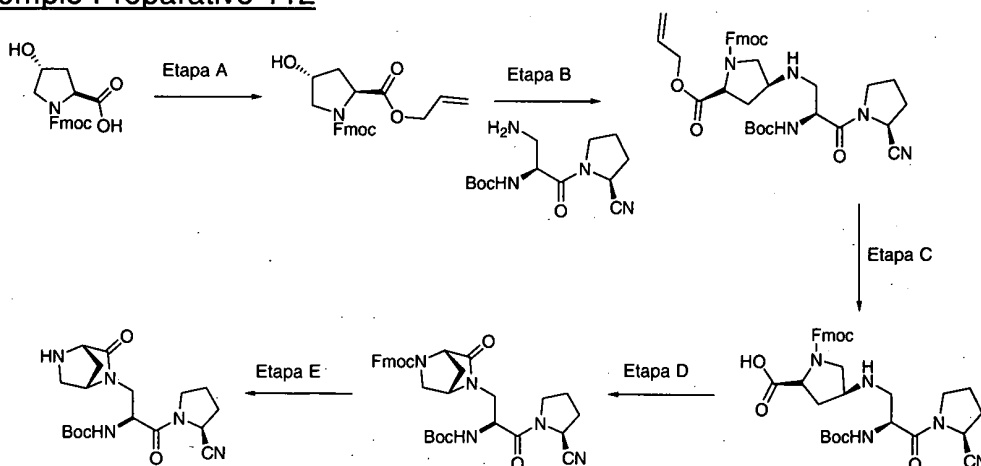
Resina de poliestireno de N-cicloexilcarbodiimida-N'-metila comercialmente disponível (1,9 g) foi suspensa em 5 ml de diclorometano e agitada por 5 min. O aminoácido comercialmente disponível (468 mg) e amina (86 mg), preparados do cloridrato comercialmente disponível adicionando 1 eq. de piridina, foi dissolvido em 1,5 ml de dimetilformamida e adicionado à resina acima. A mistura foi agitada por 16 h, filtrada e a resina lavada com 2 x 5 ml diclorometano e 5 ml de metanol. Os filtrados combinados foram concentrados e o resíduo purificado através de cromatografia instantânea (sílica, CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) para fornecer o composto do título (500 mg; 91 %).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,45 (9 H,s), 2,05-2,30 (4H, m), 3,25-3,40 (1H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 4,15-4,25 (1H, m), 4,30-4,40 (2H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 4,70-4,80 (1H, m), 5,50-5,60 (2H, m), 7,25-7,40 (4H, m), 7,55-7,65 (2H, m), 7,70-7,80 (2H, m).

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (500 mg) foi dissolvido em diclorometano (10 ml) e tratado com dietilamina (10 ml). Após 2 h a mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea (sílica, CH₂Cl₂/MeOH, 4:1) para fornecer o composto do título (224 mg; 80 %).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,45 (9H,s), 1,70 (2H,s), 2,05-2,30 (4H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 3,70-3,85 (2H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 4,75-4,85 (1H, m), 5,50-5,60 (1H, m).

Exemplo Preparativo 112**Etapa A**

Uma solução de N-Fmoc-trans-4-hidroxila-L-prolina comercialmente disponível (4,5 g) em etanol aquoso (80 %, 45 ml) foi titulada com uma solução de Cs_2CO_3 (2,3 g) em água (18 ml) em pH 7. Os solventes foram evaporados e o resíduo secado a vácuo. O sal de cézio foi suspenso em DMF seco (45 ml), esfriado para 0° C e tratado com brometo de alila (11,5 ml) por adição em gotas por 10 min. Após 30 min a solução foi deixada alcançar TA e agitação foi continuada por mais 3 h. A mistura de reação filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano) para fornecer o composto do título (4,5 g, 90 %, $\text{MH}^+ = 394$).

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (2,5 g) em CH_2Cl_2 (60 ml) foi esfriado para -30° C e tratado com DIEA (2,5 ml). Após a adição de anidrido trifílico (1,2 ml), a mistura foi agitada a -30° C por 60 min e depois tratada com uma solução do Exemplo Preparativo 84 (1,17 g) em CH_2Cl_2 (15 ml). A mistura foi deixada aquecer-se para 0° C, agitada a 0° C por 12 h e refluxada por adicional 4 h. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (50 ml), lavada com Na_2CO_3 0,5 M (2 x 25 ml) e salmoura (25 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 e concentrada para deixar um resíduo que foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano, 7:3) para fornecer o composto do título (1,41 g, 50 %, $\text{MH}^+ = 658$).

Etapa C

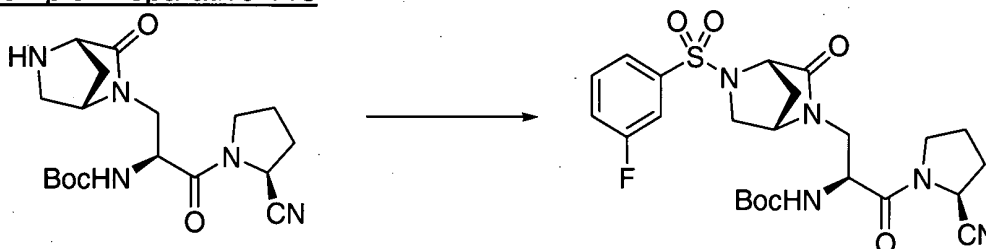
Ao composto do título da Etapa B acima (1,8 g) em THF (120 ml) foi adicionado dimedona (1,27 g) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (422 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 19 h. Seguindo remoção do solvente sob pressão reduzida, cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) forneceu o composto do título (1,42 g, 84 %, $\text{MH}^+ = 618$).

Etapa D

A uma solução do composto do título da Etapa C acima (1,42 g) em CH_2Cl_2 (70 ml) foi adicionado HOBT (405 mg) seguido por EDCI (575 mg) e N-metil-morfolina (0,33 ml). Após ter sido agitado em temperatura ambiente por 24 h, o solvente foi evaporado para dar um resíduo viscoso que foi dividido entre EtOAc e tampão de acetato de amônio (pH 6). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 100 ml) e a fase orgânica combinada secada em MgSO_4 e concentrada para fornecer o composto do título (1,35 g, $\text{MNH}_4^+ = 617$).

Etapa E

A uma solução do composto do título da Etapa D acima (1,35 g) em acetonitrila (100 ml) foi adicionada dietil amina (10 ml). Após agitar por 2,5 h em TA, a mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) para fornecer o composto do título (712 mg; 85 %, $\text{MH}^+ = 378$).

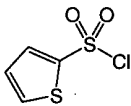
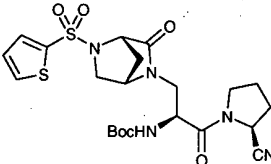
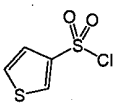
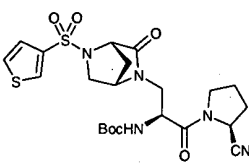
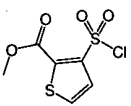
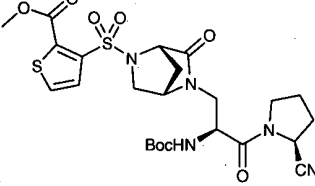
Exemplo Preparativo 113

A uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 112 (13 mg) em CH_2Cl_2 (0,8 ml) foi adicionada resina de poliestireno de piperidina metila (65 mg) e cloreto de 3-fluorobenzeno-1-sulfonila (5,5 μl). Após agitar em TA durante 3 h, resina de poliestireno de tris-(2-aminoetil)amina (30 mg) foi adicionada e agitada por adicional 1 h em TA. A mistura foi filtrada, a resina lavada com CH_2Cl_2 (5 ml) e metanol (1 ml) e os

filtrados combinados evaporados. Purificação por cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) forneceu o composto do título (13 mg, 71 %, $\text{MNH}_4^+ = 553$).

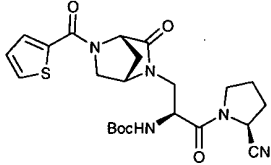
Exemplo Preparativo 114-116

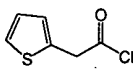
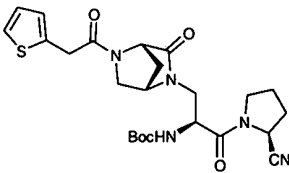
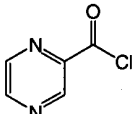
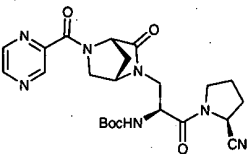
- 5 Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 113, exceto usando os cloretos de ácido sulfônico como indicados na Tabela abaixo, os compostos a seguir foram preparados.

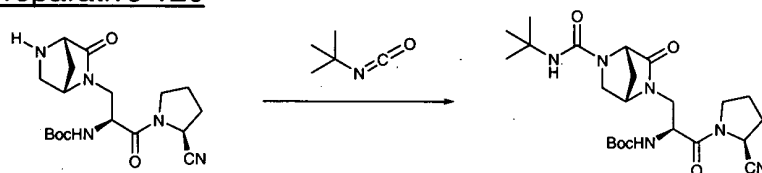
Exemplo Preparativo	Cloreto de ácido sulfônico	Produto	1. Rendimento 2. MH^+
114			1. 69 2. 541 (MNH_4^+)
115			1. 92 2. 546 (MNa^+)
116			1. 89 2. 604 (MNa^+)

Exemplo Preparativo 117-119

- 10 Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 113, exceto usando os cloretos de ácido como indicados na Tabela abaixo, os compostos a seguir foram preparados.

Exemplo Preparativo	Cloreto de ácido	Produto	1. Rendimento 2. MH^+
117			1. 100 2. 488 (MH^+)

Exemplo Preparativo	Cloreto de ácido	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
118			1. 49 2. 519 (MNH ₄ ⁺)
119			1. 70 2. 506 (MNa ⁺)

Exemplo Preparativo 120

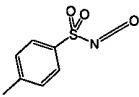
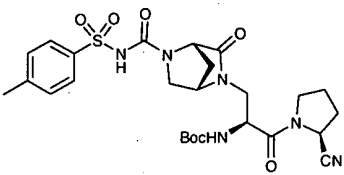
A uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 112 (20 mg) em CH₂Cl₂ (0,8 ml) foi adicionado isocianato de *tert*-butila (5,8 mg). Após agitar em temperatura ambiente por 3 h o solvente foi evaporado.

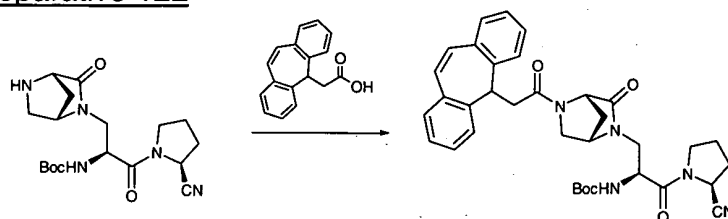
- 5 Purificação através de cromatografia (CH₂Cl₂/acetona 1:1) fornece o composto do título (16 mg, 63 %, MH⁺ = 477).

Exemplo Preparativo 121

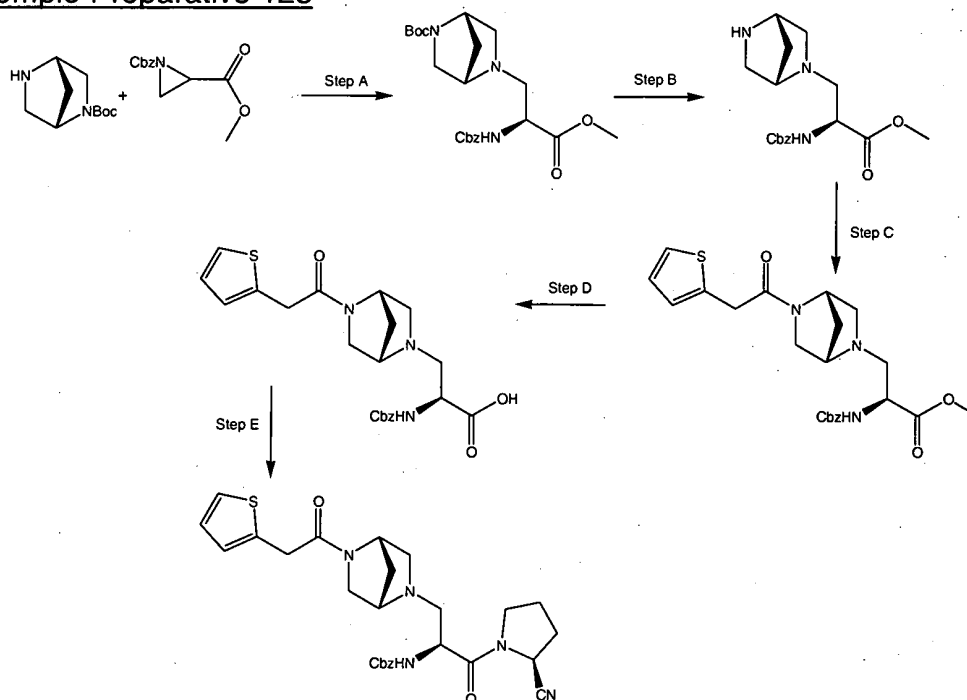
Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 120, exceto usando o isocianato como indicado na

- 10 Tabela abaixo, o composto a seguir foi preparado.

Exemplo Preparativo	Isocianato	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
121			1. 69 2. 592 (MNH ₄ ⁺)

Exemplo Preparativo 122

O composto do título do Exemplo Preparativo 15 Etapa A (13 mg) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (0,7 ml) e adicionado a N-cicloexilcarbodiimida, resina de poliestireno de N'-metila (120 mg). A mistura foi agitada por 15 min e depois tratada com uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 112 (0,54 ml, 7,5 mM CH_2Cl_2). Após agitar em TA durante 12 h, a mistura foi filtrada e a resina lavada com CH_2Cl_2 (5 ml). Os filtrados foram concentrados a vácuo para fornecer o composto do título (30 mg, 95 %, $\text{MNa}^+ = 632$).

10 Exemplo Preparativo 123Etapa A

Éster de terc-butila de ácido 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico comercialmente disponível (400 mg) e éster de 2-metila de éster de 1-benzila de ácido aziridino-1,2-dicarboxílico (431 mg) foram dissolvidos em tolueno (5 ml). A mistura foi agitada em TA durante a noite e depois por 5 h a 80°C . O solvente foi removido e o resíduo purificado através de

cromatografia em sílica (CH_2Cl_2 /acetona 9:1) para fornecer o composto do título (468 mg, 58 %, $\text{MH}^+ = 434$).

Etapa B

- 5 O composto do título da Etapa A acima (245 mg) foi dissolvido em dioxano (5 ml) e uma solução de HCl 4 M em dioxano (5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 h em TA e os solventes removidos para fornecer o composto do título (208 mg, 100 %, $\text{MH}^+ = 334$).

Etapa C

- 10 Ao composto do título da Etapa B acima (130 mg) foi adicionado CH_2Cl_2 (10 ml) e piridina (1 ml). Após a adição de cloreto de tiofen-2-il-acetila comercialmente disponível (61 mg) a mistura de reação foi agitada em TA durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (CH_2Cl_2 /acetona 9:1) para fornecer o composto do título (90 mg, 57 %, $\text{MH}^+ = 458$).

15 Etapa D

- O composto do título da Etapa C acima (130 mg) foi dissolvido em THF (4 ml) e metanol (2 ml). Após a adição de solução aquosa a LiOH 1 M (1 ml), a mistura foi agitada por 4 h em TA. Os solventes foram removidos e o resíduo dissolvido em água e acidificado com 1 M HCl em pH ~ 4. A
20 mistura foi extraída com EtOAc, a fase orgânica lavada com salmoura, secada em MgSO_4 e concentrada para render o composto do título (75 mg, 86 %, $\text{MH}^+ = 444$).

Etapa E

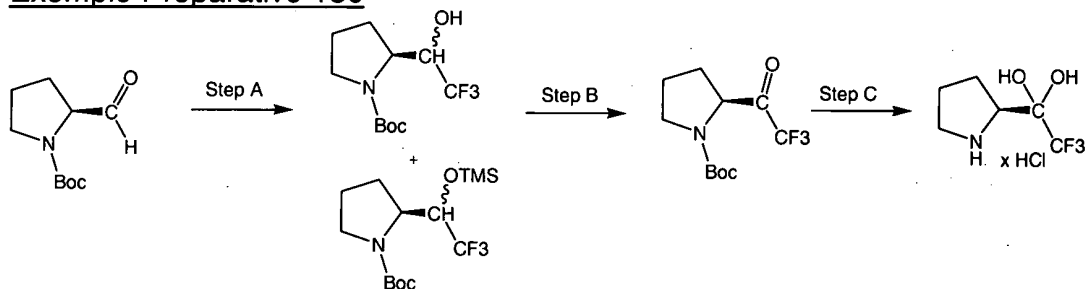
- O composto do título da Etapa D acima (75 mg) foi dissolvido em
25 DMF (5 ml). Após a adição de EDCI (38 mg), HOBt (27 mg), N-metilmorfolina (0,15 ml) e DMAP (10% em mol), a mistura foi agitada por 1 h em TA. Depois cloridrato de 2-(S)-cianopirrolidina comercialmente disponível foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite em TA. O solvente foi removido e o resíduo dissolvido em EtOAc, lavado com salmoura, secado
30 em MgSO_4 e concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (cicloexano/EtOAc, 7:3) para fornecer o composto do título (27 mg, 30 %, $\text{MH}^+ = 522$).

Exemplo Preparativo 124-125

Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 123, exceto usando os derivados de piperazina e cloreto de ácido sulfônico como indicado na Tabela abaixo, os compostos a seguir foram preparados.

Exemplo	Derivado de Piperazina	Cloreto de ácido sulfônico	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
124				1. 73 % 2. 556
125		nenhum		1. 27 % 2. 492

Exemplos preparativos 126-129 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 130Etapa A

10

Éster de terc-butila de ácido 2-formil-pirrolidina-1-carboxílico comercialmente disponível (330 mg) em THF anidro (5 ml) foi esfriada para 0° C e trimetil-trifluorometilsilano (300 µl) adicionado, seguido por adição de tetrabutilamôniofluoreto (60 µl; 1 M em THF). A mistura de reação foi

- deixada aquecer-se para TA e depois agitada por 1 h. Após diluição com éter dietílico, a fase orgânica foi lavada com salmoura e a fase aquosa extraída com éter dietílico. As fases orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4) e evaporadas para fornecer os compostos do título como uma
- 5 mistura 1:1 de álcool e éter de TMS (490 mg, 97 %, $[\text{MH-Boc}]^+ = 242$ (éter de TMS); $[\text{MH-Boc}]^+ = 170$ (álcool)).

Etapa B

- Os compostos do título da Etapa A acima (721 mg) em diclorometano (5 ml) foram adicionados a periodinano de Dess Martin (2,32
- 10 g) em diclorometano (15 ml) com agitação. Ácido trifluoroacético (410 μl) foi adicionado a gotas e a mistura de reação turva agitada por 17 h em TA após o qual foi revestida diretamente em sílica e purificada através de cromatografia de coluna (sílica, cicloexano/EtOAc 90:10 $\rightarrow$ 80:20) para fornecer o composto do título (301 mg, 45 %, $[\text{MH-Boc}]^+ = 168$).

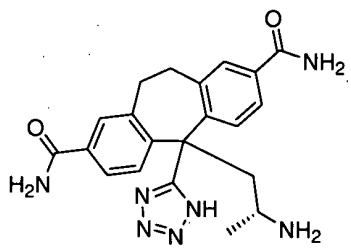
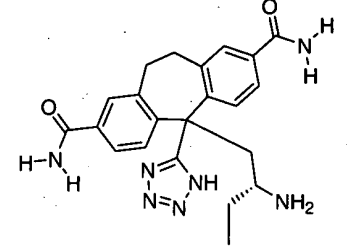
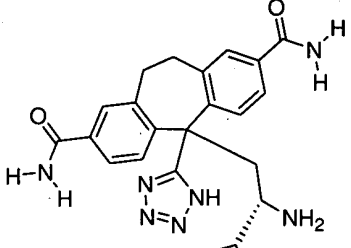
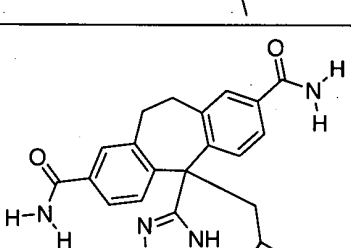
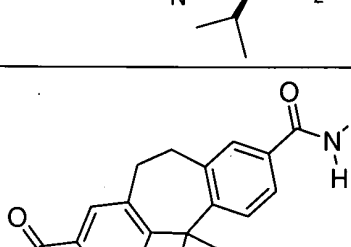
15 Etapa C

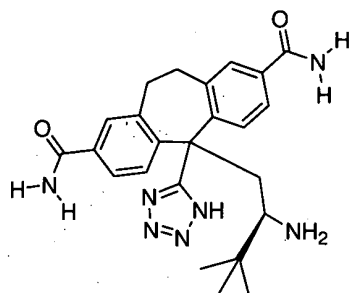
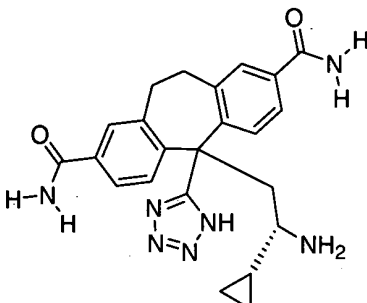
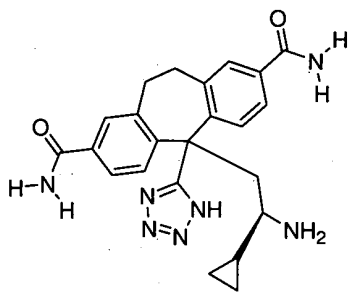
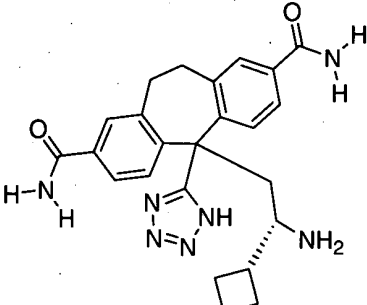
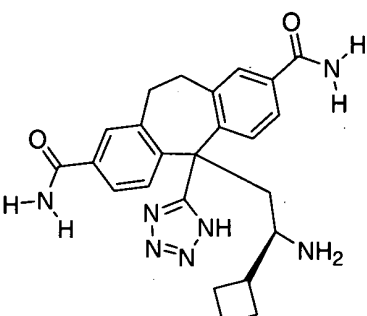
- Ao composto do título da Etapa B acima (106 mg) em dioxano (500 μl) foram adicionados HCl 4 M em dioxano (500 μl) e a mistura resultante agitada por 16 h em TA. Éter dietílico foi adicionado (2 ml) e a suspensão filtrada. O precipitado foi secado e o composto do título obtido
- 20 como seu sal de HCl (81 mg, 91 %, $\text{MH}^+ = 186$).

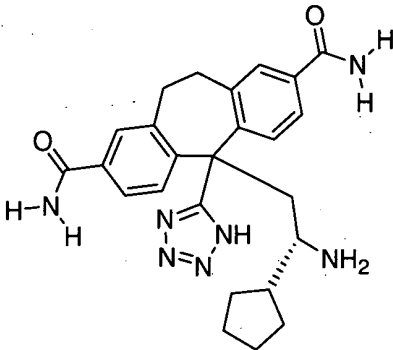
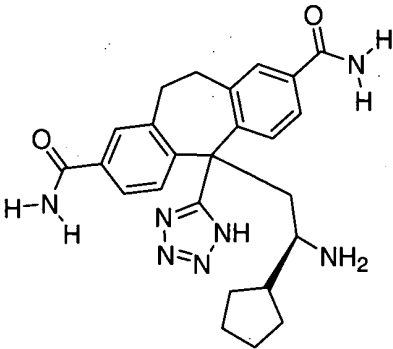
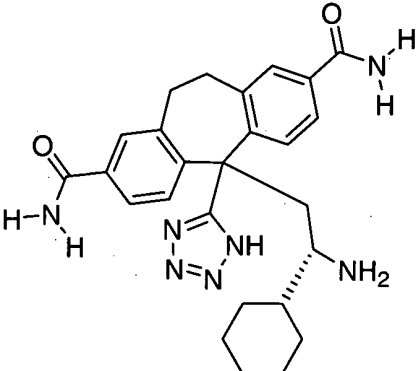
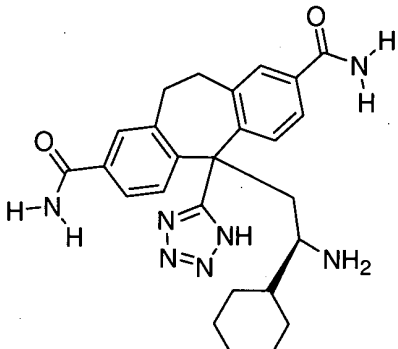
Exemplos preparativos 131-199 foram excluídos intencionalmente.

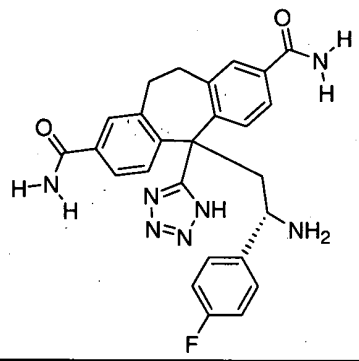
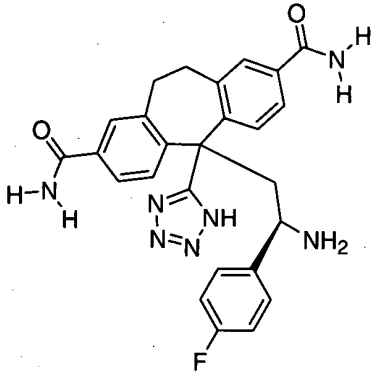
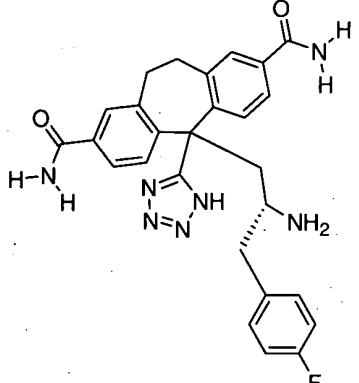
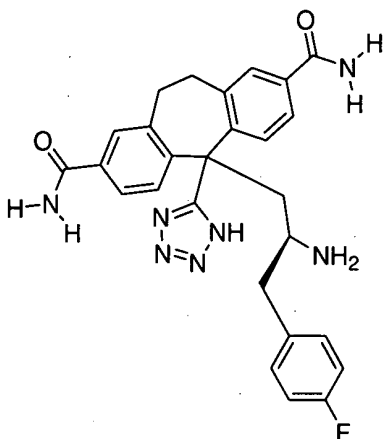
Exemplo Preparativo 200-294

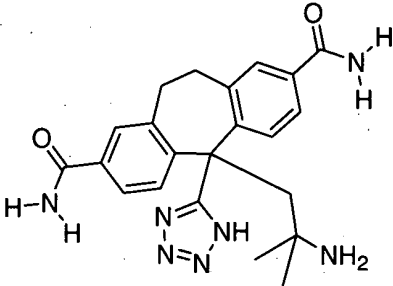
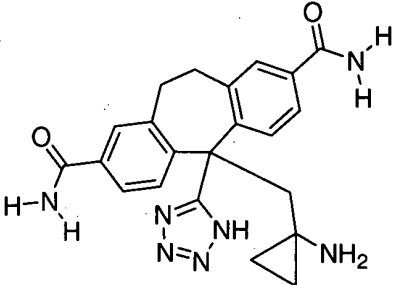
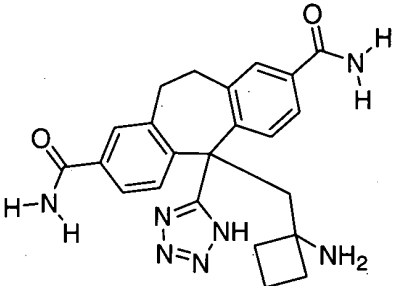
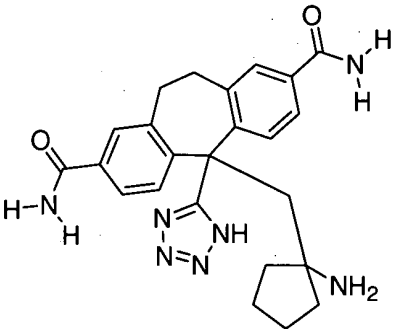
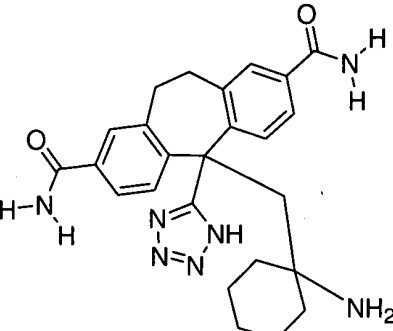
- Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito
- 25 no Exemplo Preparativo 61 e no Exemplo Preparativo 44, exceto usando os sulfamidatos como indicados na Tabela abaixo na Etapa A do Exemplo Preparativo 61, obteria-se os compostos do título, listados na Tabela a seguir na coluna "produto".

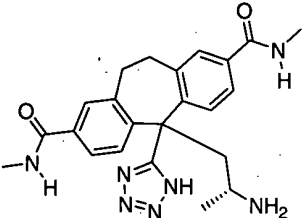
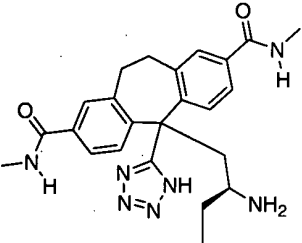
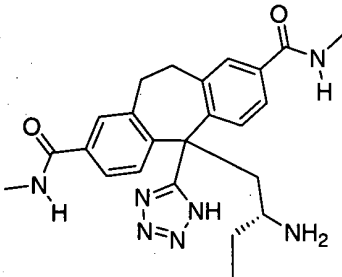
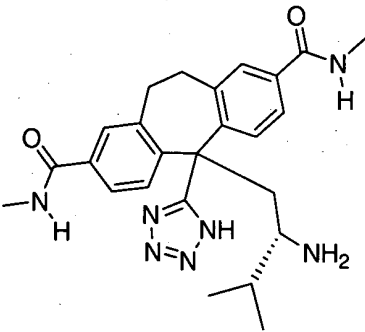
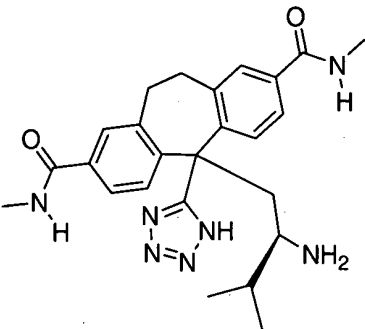
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
200	24	
201	25	
202	26	
203	27	
204	28	

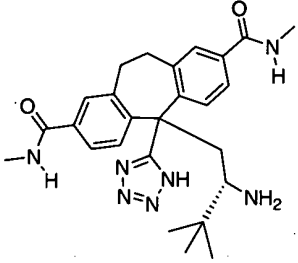
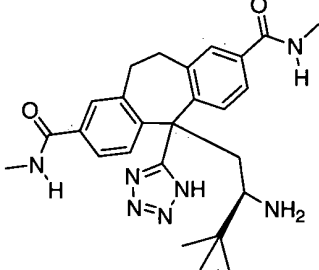
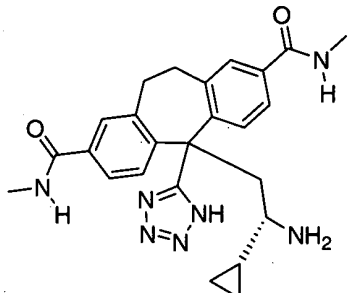
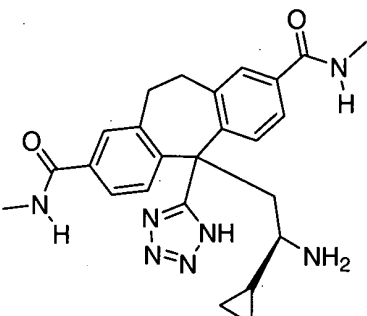
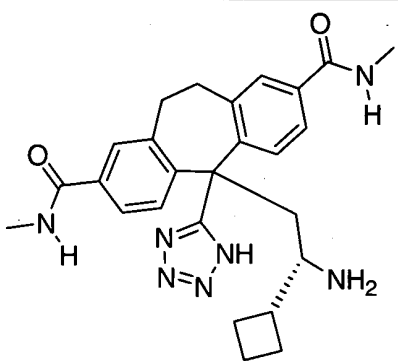
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
205	29	
206	30	
207	31	
208	32	
209	33	

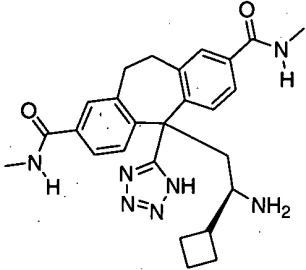
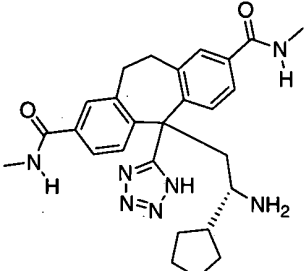
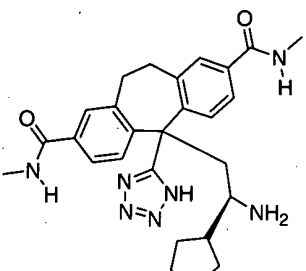
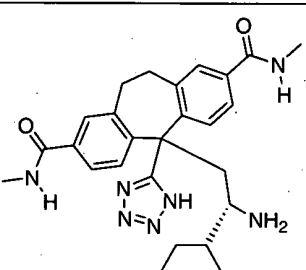
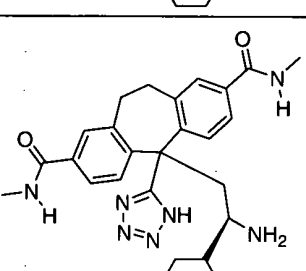
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
210	34	
211	35	
212	36	
213	37	

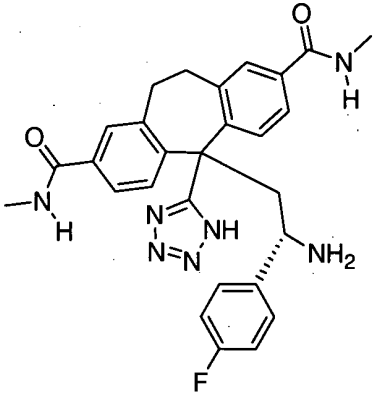
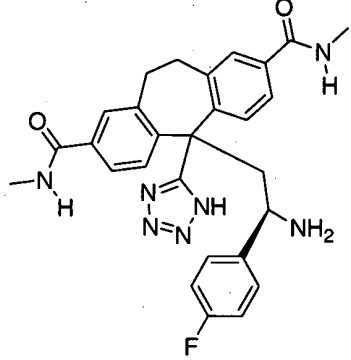
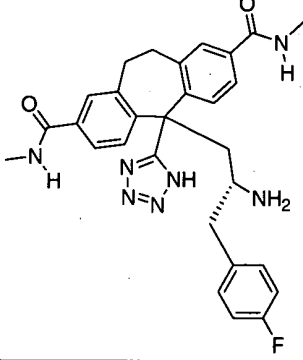
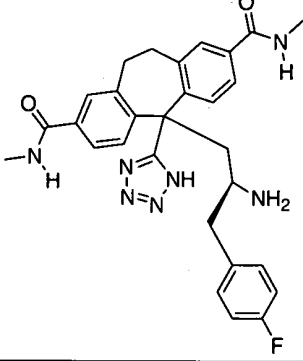
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
214	38	
215	39	
216	40	
217	41	

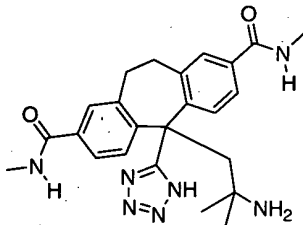
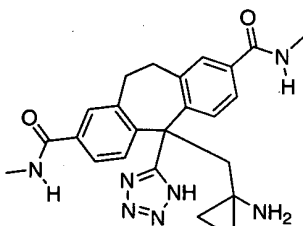
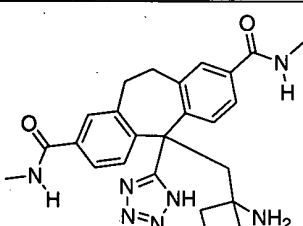
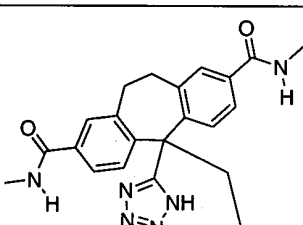
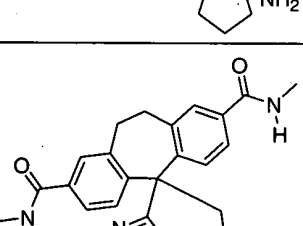
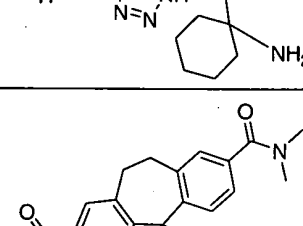
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
218	42	
219	43	
220	44	
221	45	
222	46	

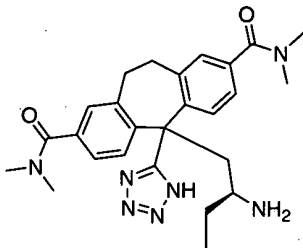
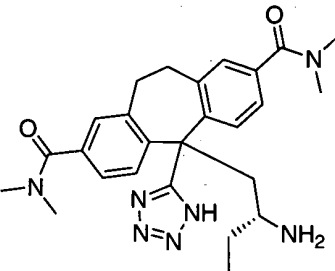
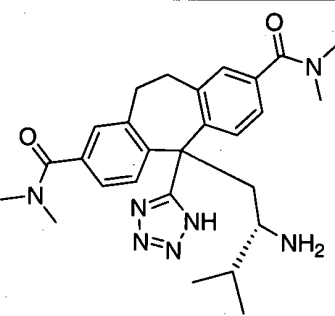
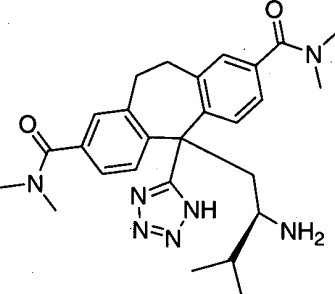
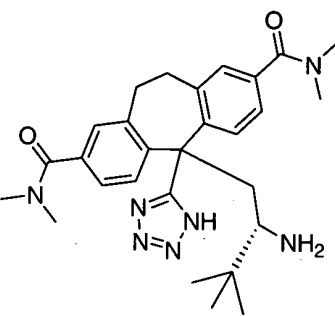
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
223	24	
224	23	
225	25	
226	26	
227	27	

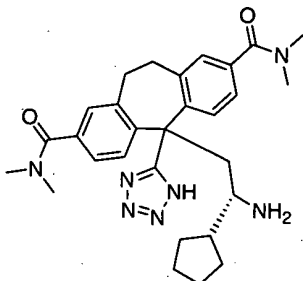
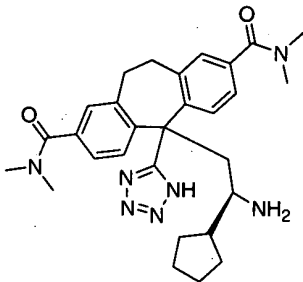
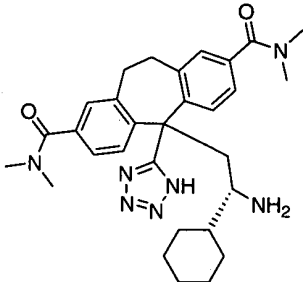
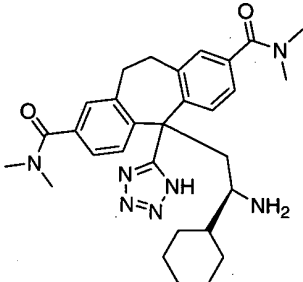
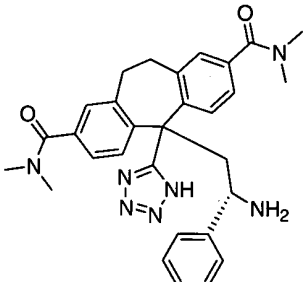
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
228	28	
229	29	
230	30	
231	31	
232	32	

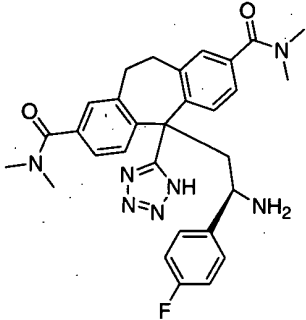
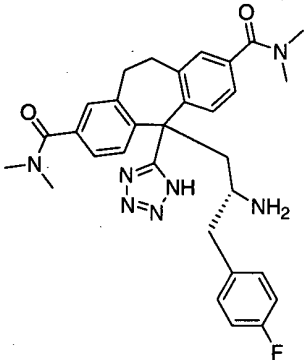
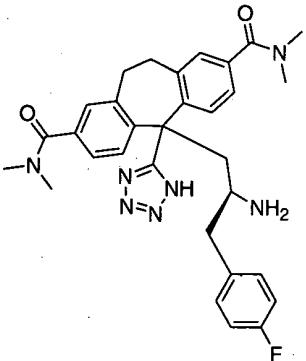
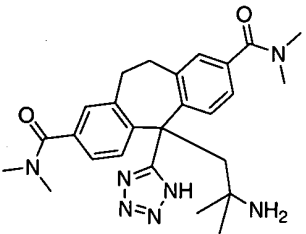
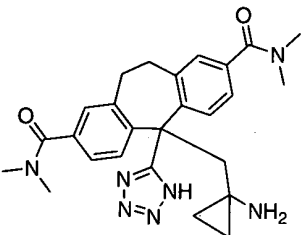
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
233	33	
234	34	
235	35	
236	36	
237	37	

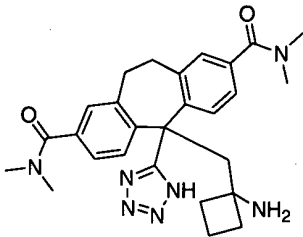
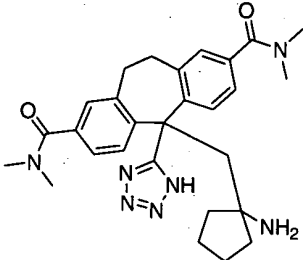
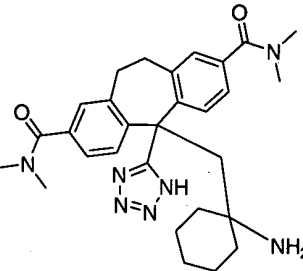
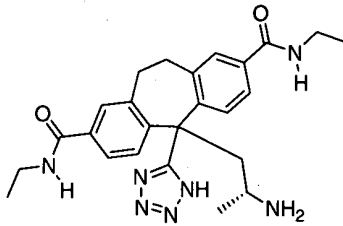
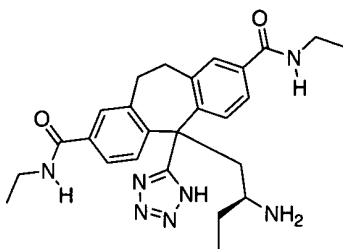
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
238	38	
239	39	
240	40	
241	41	

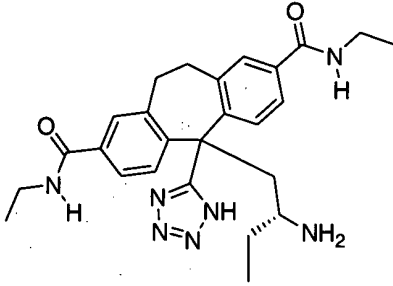
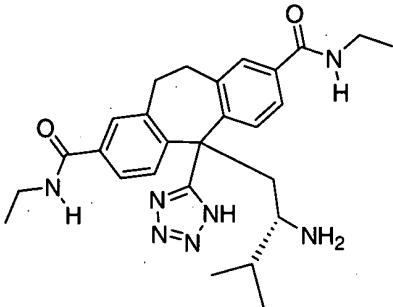
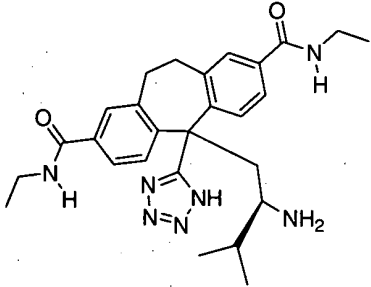
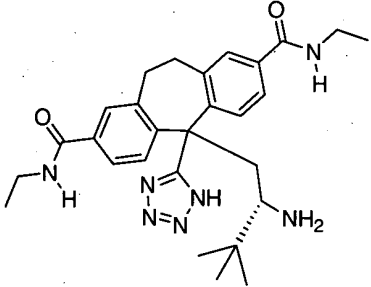
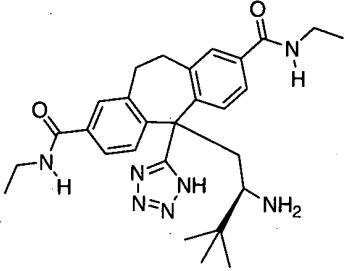
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
242	42	
243	43	
244	44	
245	45	
246	46	
247	24	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
248	23	
249	25	
250	26	
251	27	
252	28	

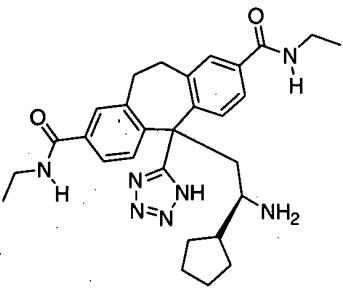
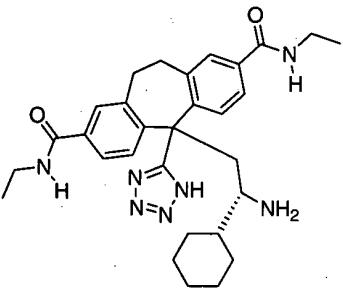
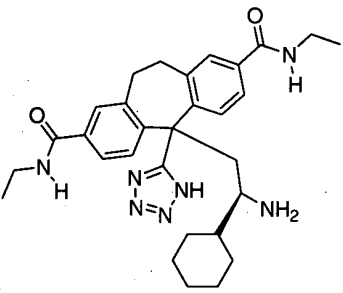
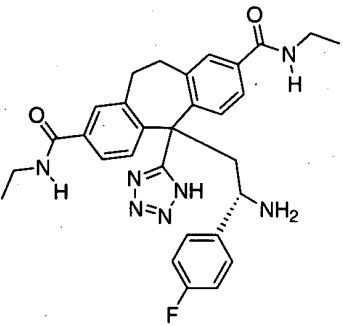
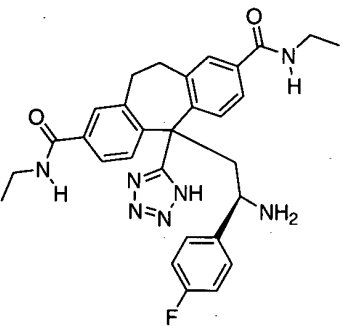
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
258	34	
259	35	
260	36	
261	37	
262	38	

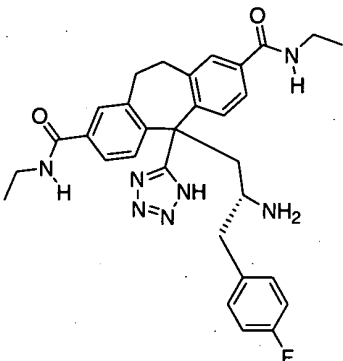
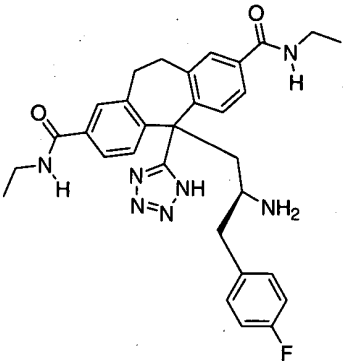
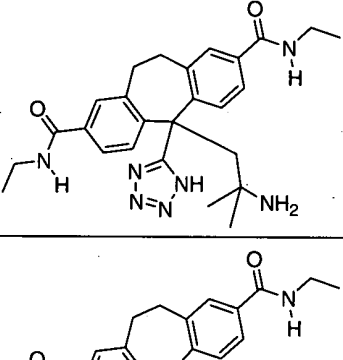
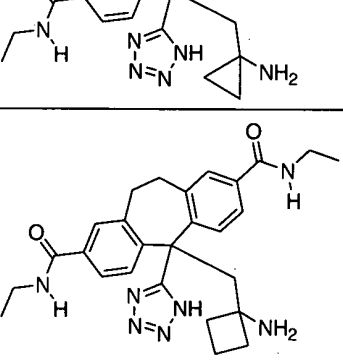
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
263	39	
264	40	
265	41	
266	42	
267	43	

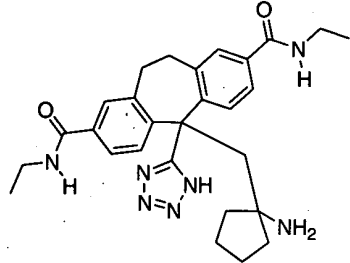
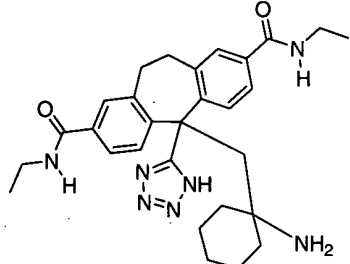
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
268	44	
269	45	
270	46	
271	24	
272	23	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
273	25	
274	26	
275	27	
276	28	
277	29	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
278	30	
279	31	
280	32	
281	33	
282	34	

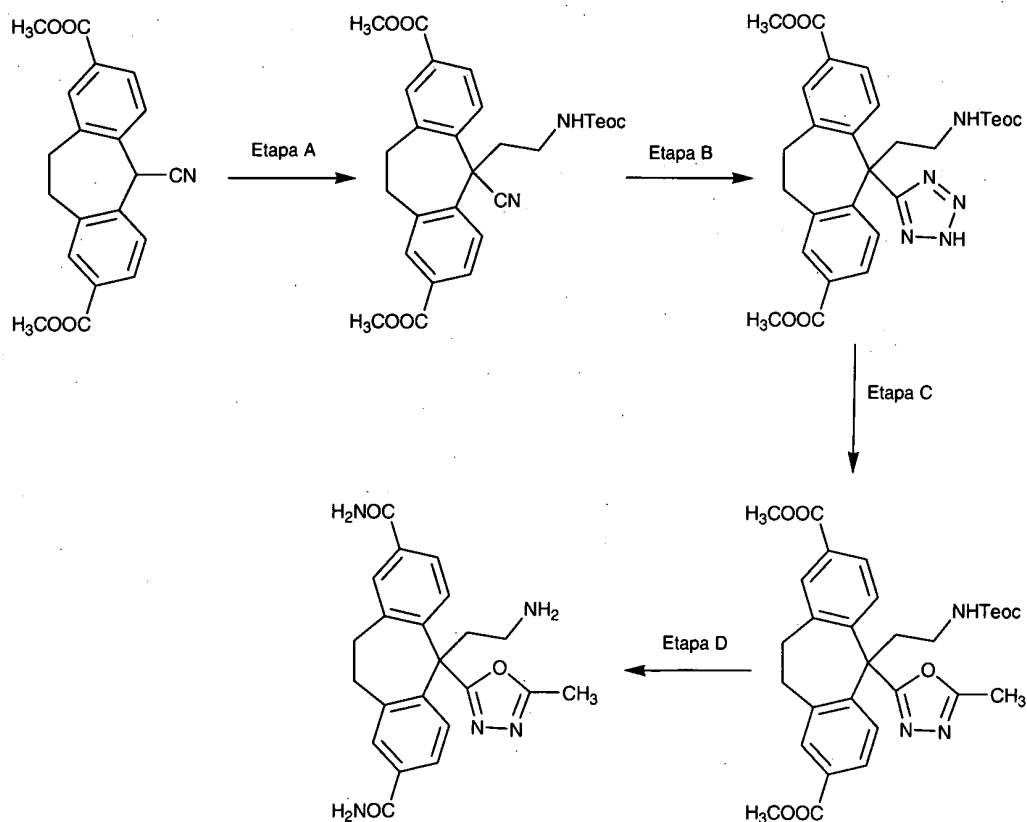
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
283	35	
284	36	
285	37	
286	38	
287	39	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
288	40	
289	41	
290	42	
291	43	
292	44	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
293	45	
294	46	

Exemplos 295-299 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 300



Etapa A

Se fosse tratar o composto do Exemplo Preparativo 59 com o

sulfimidato do Exemplo Preparativo 22 de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa B

- 5 Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com NaN_3 como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Etapa C

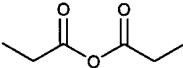
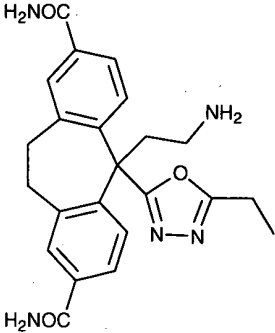
- 10 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B com anidrido de ácido acético em piridina a 100°C por 2 h obtería-se, após a remoção do piridina sob pressão reduzida e após cromatografia de coluna, o composto do título.

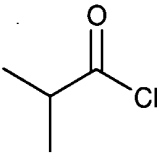
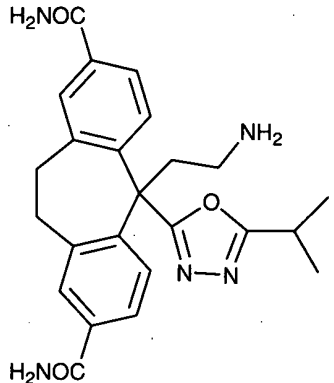
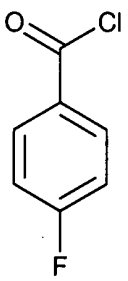
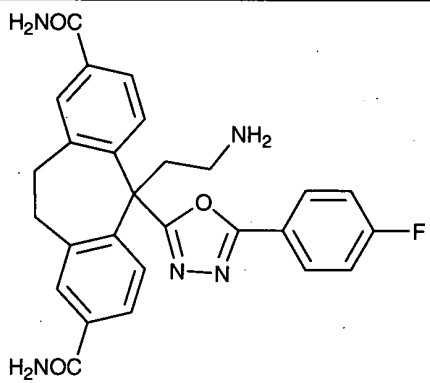
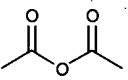
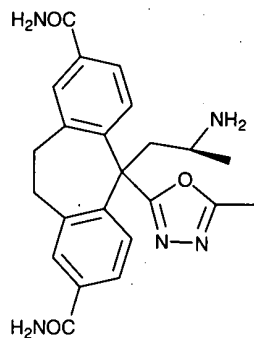
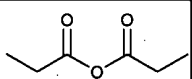
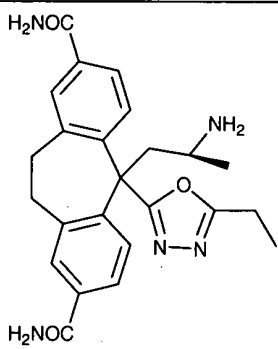
Etapa D

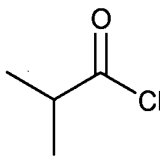
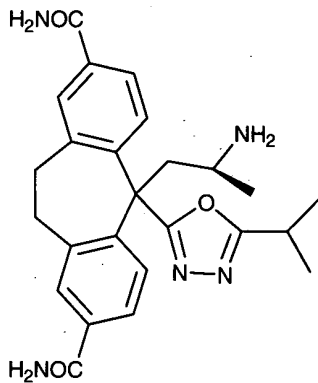
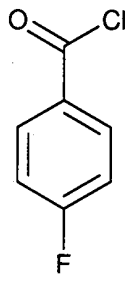
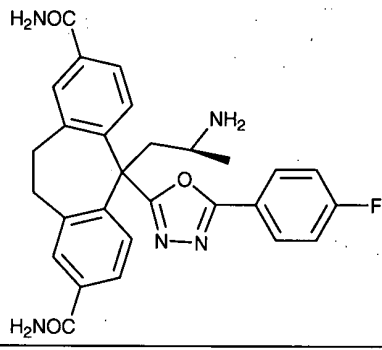
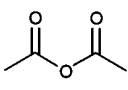
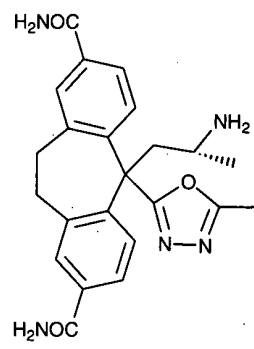
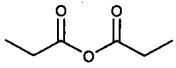
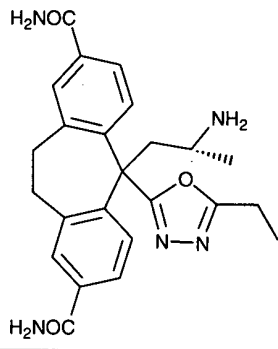
- 15 Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 70 obtería-se o composto do título.

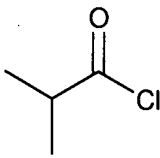
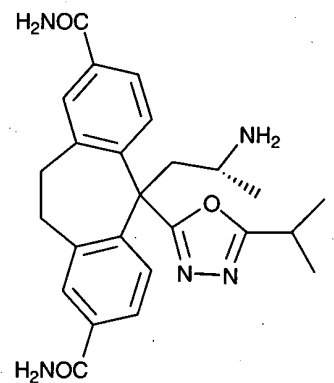
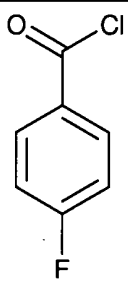
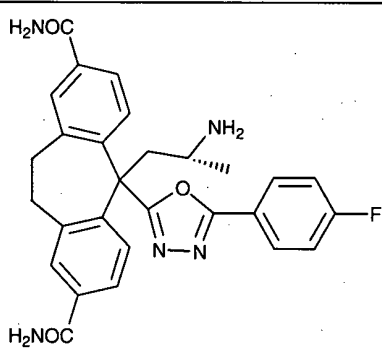
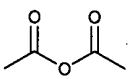
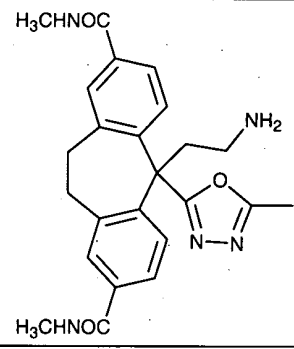
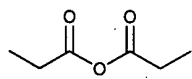
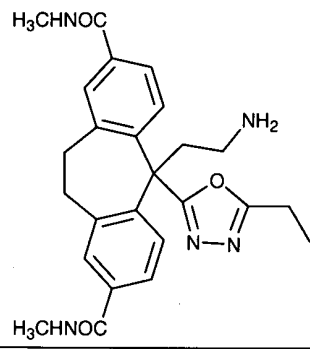
Exemplo Preparativo 301-335

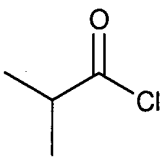
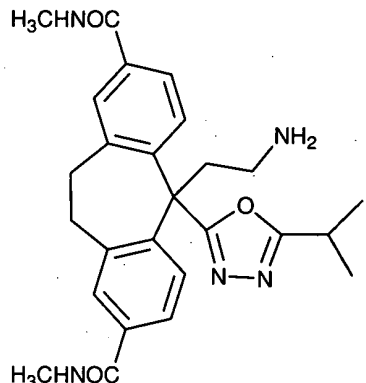
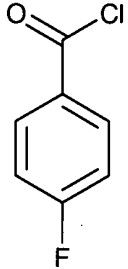
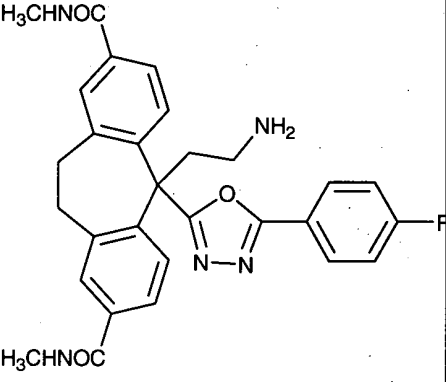
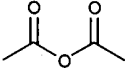
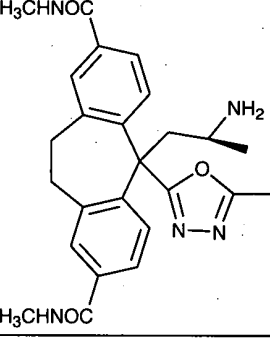
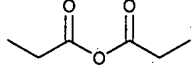
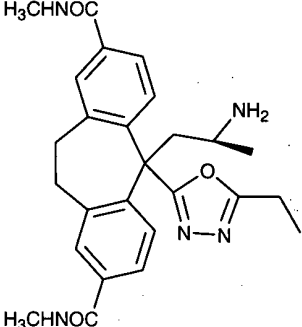
- 20 Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 300, exceto usando o intermediário apropriado dos Exemplos Preparativos e anidridos ou cloretos de ácido e aminas como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o produto de amina desejado.

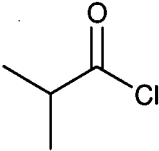
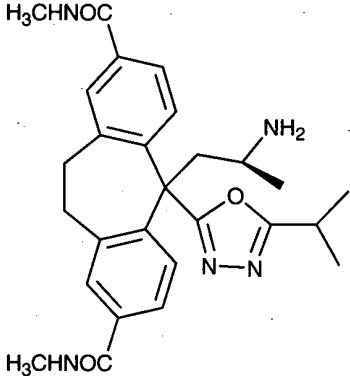
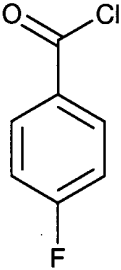
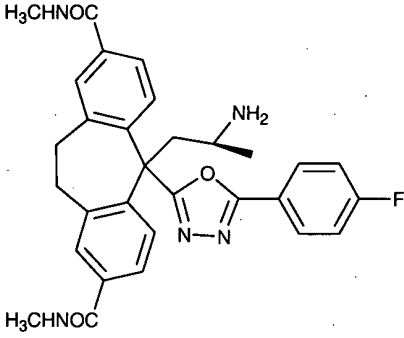
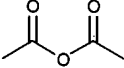
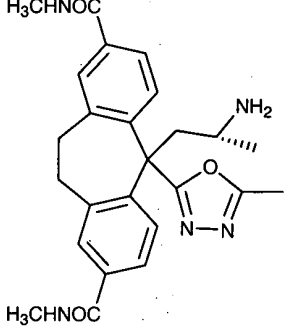
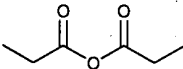
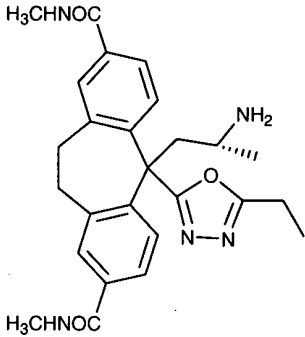
Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Produto
301	300		NH_3	

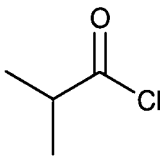
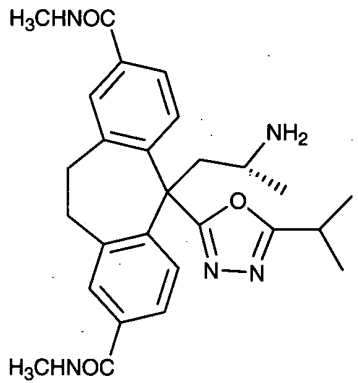
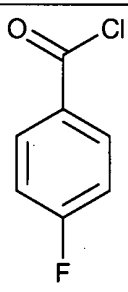
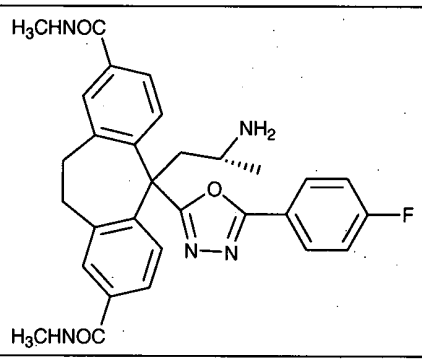
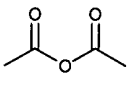
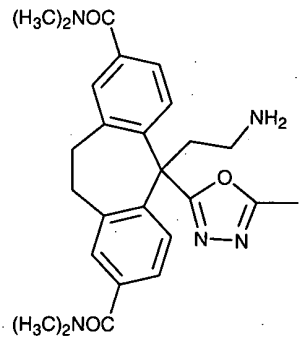
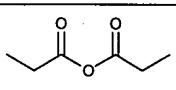
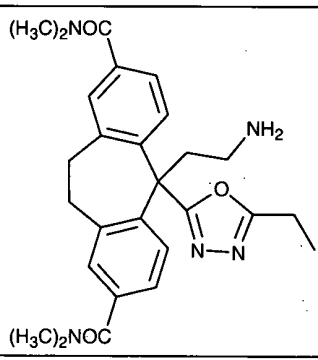
Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Produto
302	300		NH ₃	
303	300		NH ₃	
304	61		NH ₃	
305	61		NH ₃	

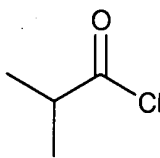
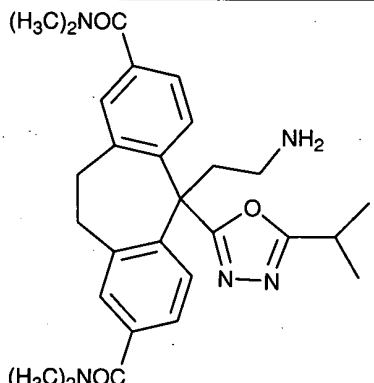
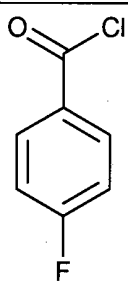
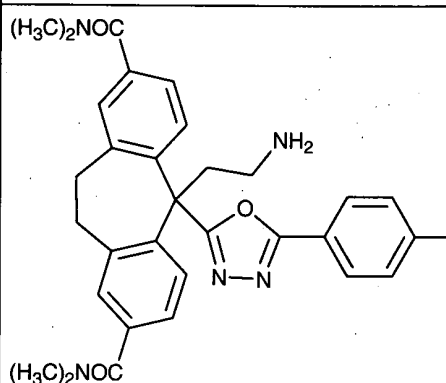
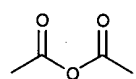
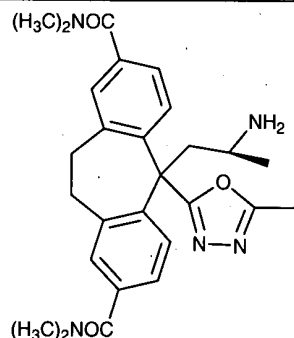
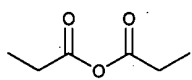
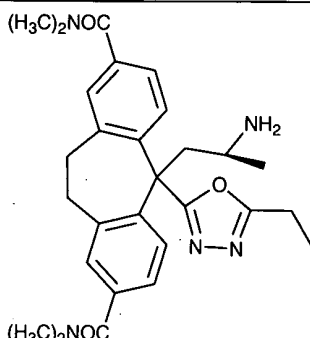
Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Produto
306	61		NH ₃	
307	61		NH ₃	
308	65		NH ₃	
309	65		NH ₃	

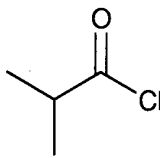
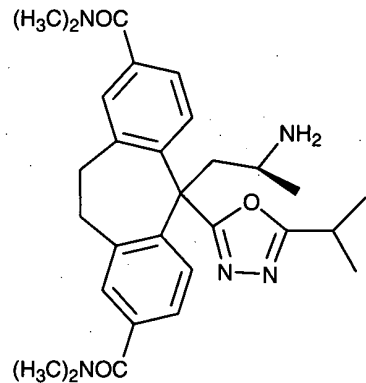
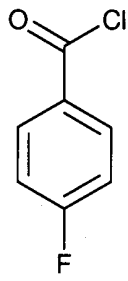
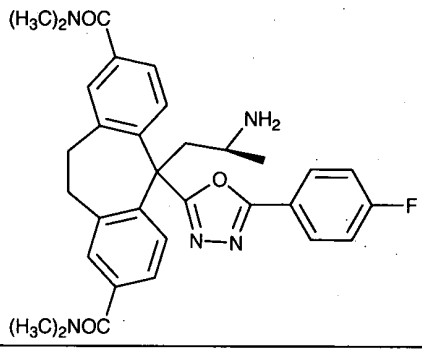
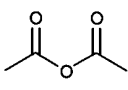
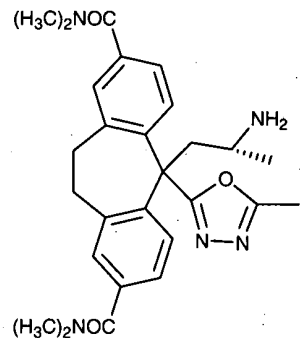
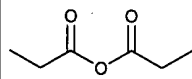
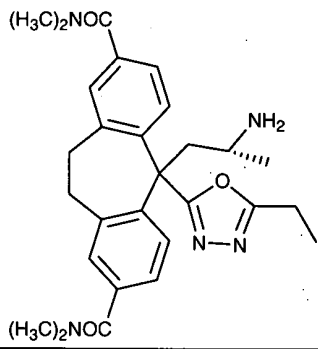
Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Producto
310	65		NH ₃	
311	65		NH ₃	
312	300		CH ₃ NH ₂	
313	300		CH ₃ NH ₂	

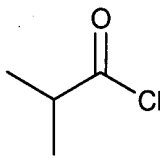
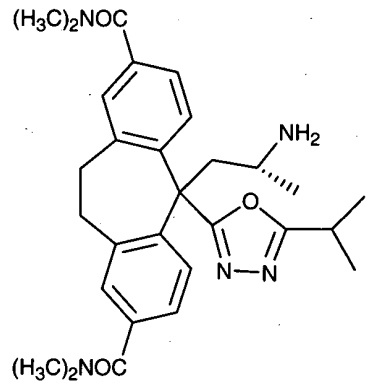
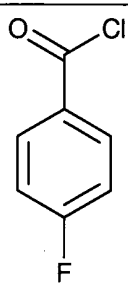
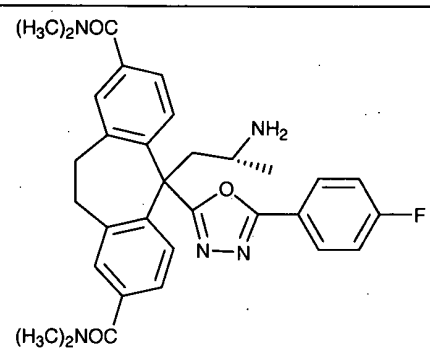
Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Produto
314	300		CH_3NH_2	
315	300		CH_3NH_2	
316	61		CH_3NH_2	
317	61		CH_3NH_2	

Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Produto
318	61		CH_3NH_2	
319	61		CH_3NH_2	
320	65		CH_3NH_2	
321	65		CH_3NH_2	

Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Produto
322	65		CH_3NH_2	
323	65		CH_3NH_2	
324	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
325	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Producto
326	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
327	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
328	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
329	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

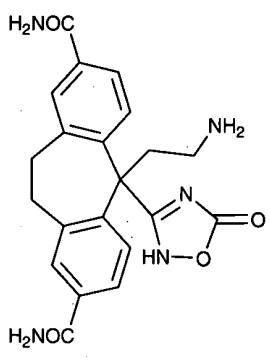
Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Producto
330	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
331	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
332	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
333	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

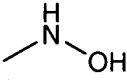
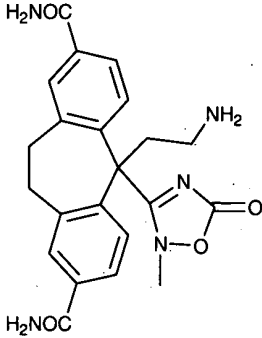
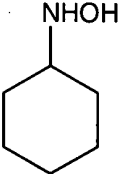
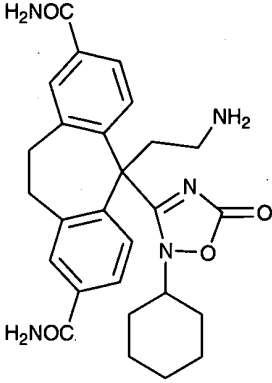
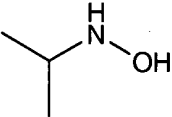
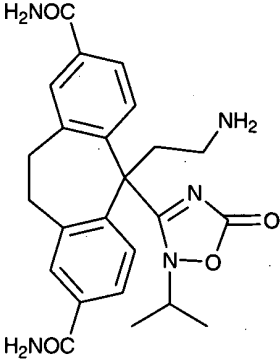
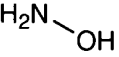
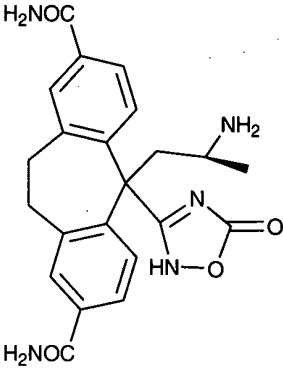
Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Produto
334	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
335	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

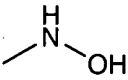
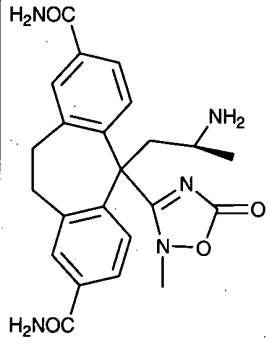
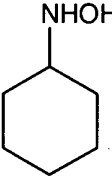
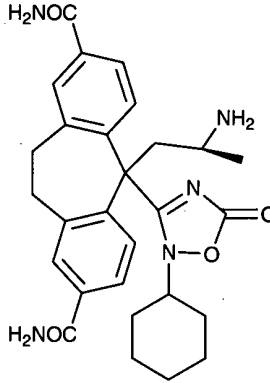
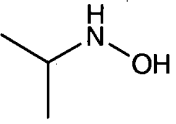
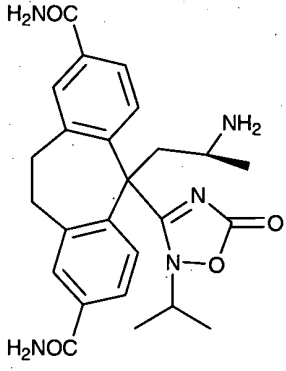
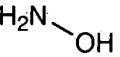
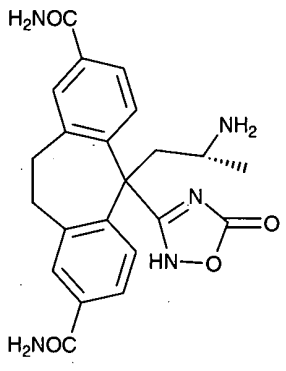
Exemplos números 336-399 foram excluídos intencionalmente.

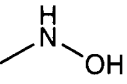
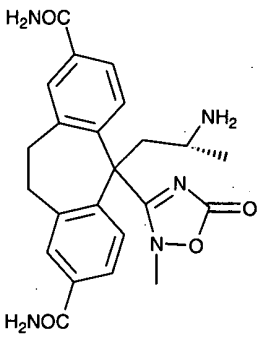
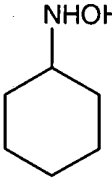
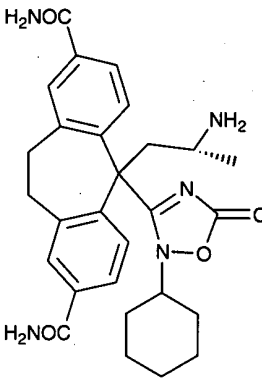
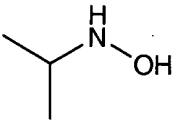
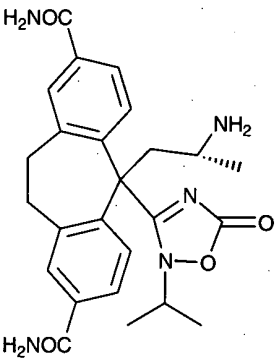
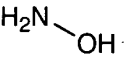
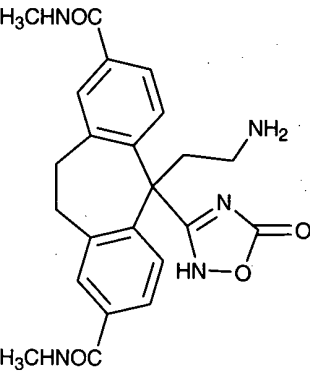
Exemplo Preparativo 400-434

- Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 66, exceto usando o intermediário apropriado dos
- 5 Exemplos Preparativos e cloridrato de hidroxilamina e aminas como indicados na Tabela abaixo e tratando os produtos de acordo com o Exemplo Preparativo 70, obterá-se o produto de amina desejado.

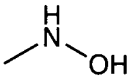
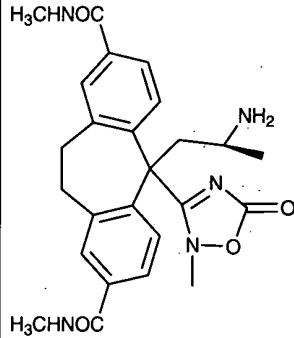
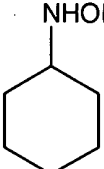
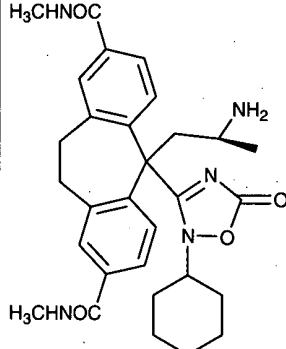
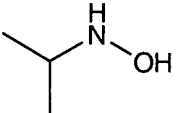
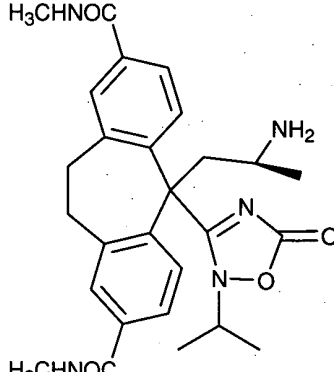
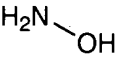
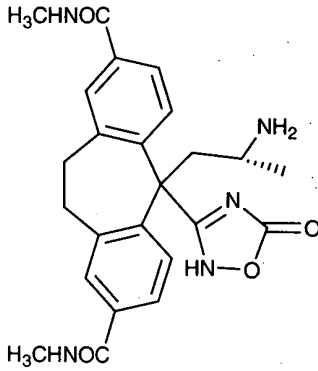
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato de hidroxilamina	Amina	Produto
400	300	$\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$	NH_3	

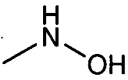
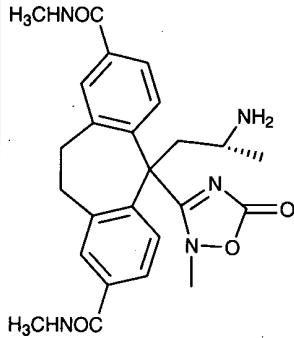
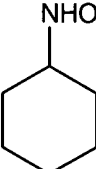
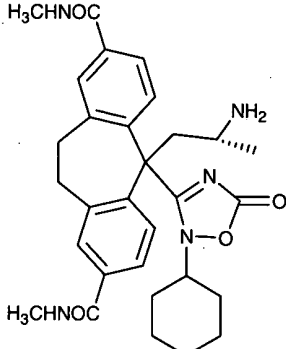
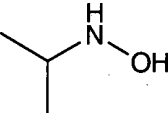
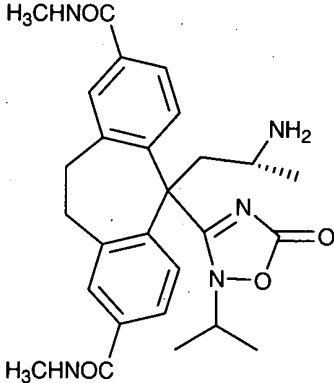
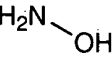
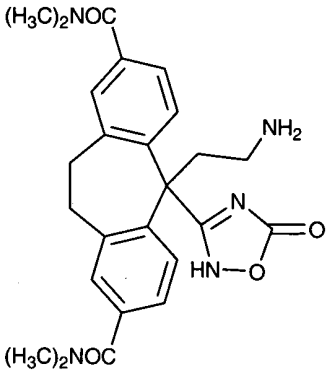
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato hidroxilamina de	Amina	Produto
401	300		NH ₃	
402	300		NH ₃	
403	300		NH ₃	
404	61		NH ₃	

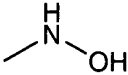
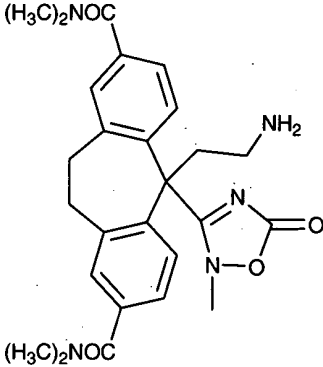
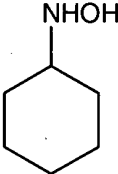
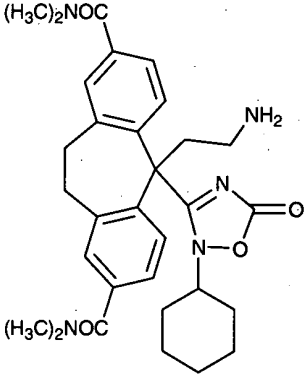
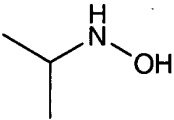
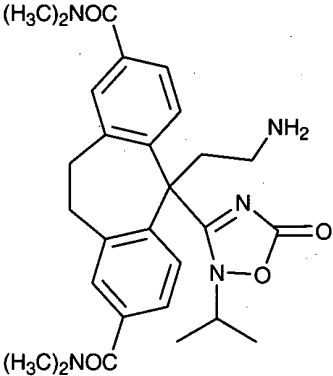
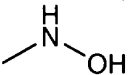
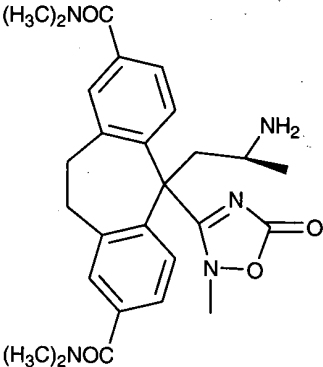
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato hidroxilamina de	Amina	Produto
405	61		NH ₃	
406	61		NH ₃	
407	61		NH ₃	
408	65		NH ₃	

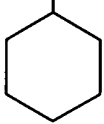
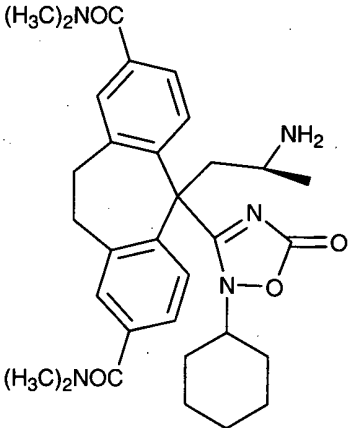
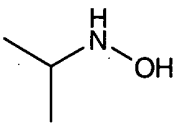
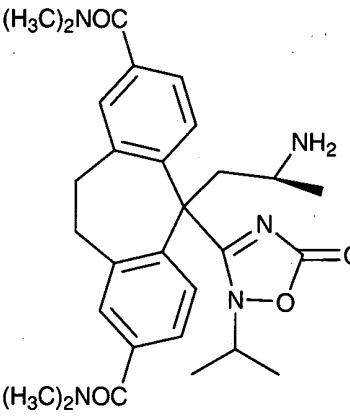
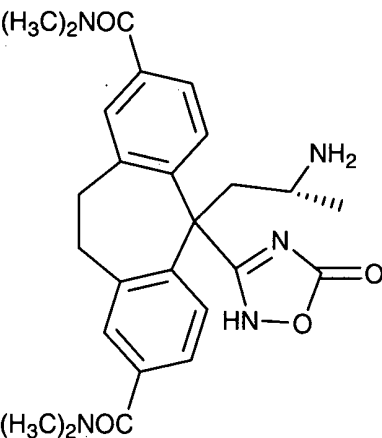
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato de hidroxilamina	Amina	Produto
409	65		NH ₃	
410	65		NH ₃	
411	65		NH ₃	
412	300		CH ₃ NH ₂	

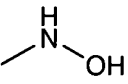
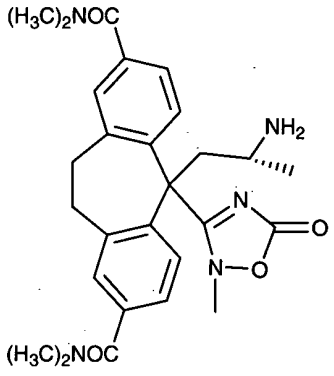
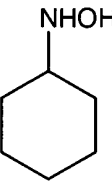
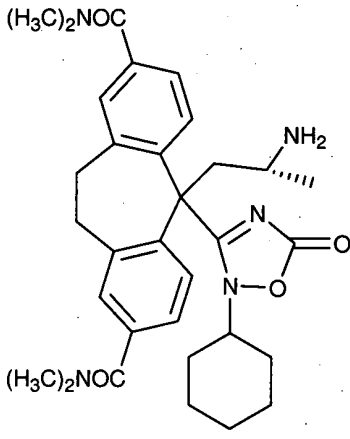
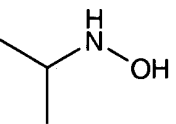
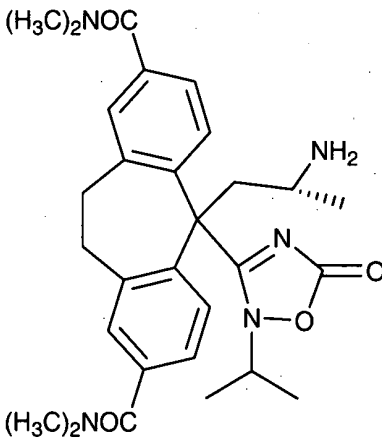
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato hidroxilamina de	Amina	Produto
413	300		CH_3NH_2	
414	300		CH_3NH_2	
415	300		CH_3NH_2	
416	61		CH_3NH_2	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato hidroxilamina de	Amina	Produto
417	61		CH_3NH_2	
418	61		CH_3NH_2	
419	61		CH_3NH_2	
420	65		CH_3NH_2	

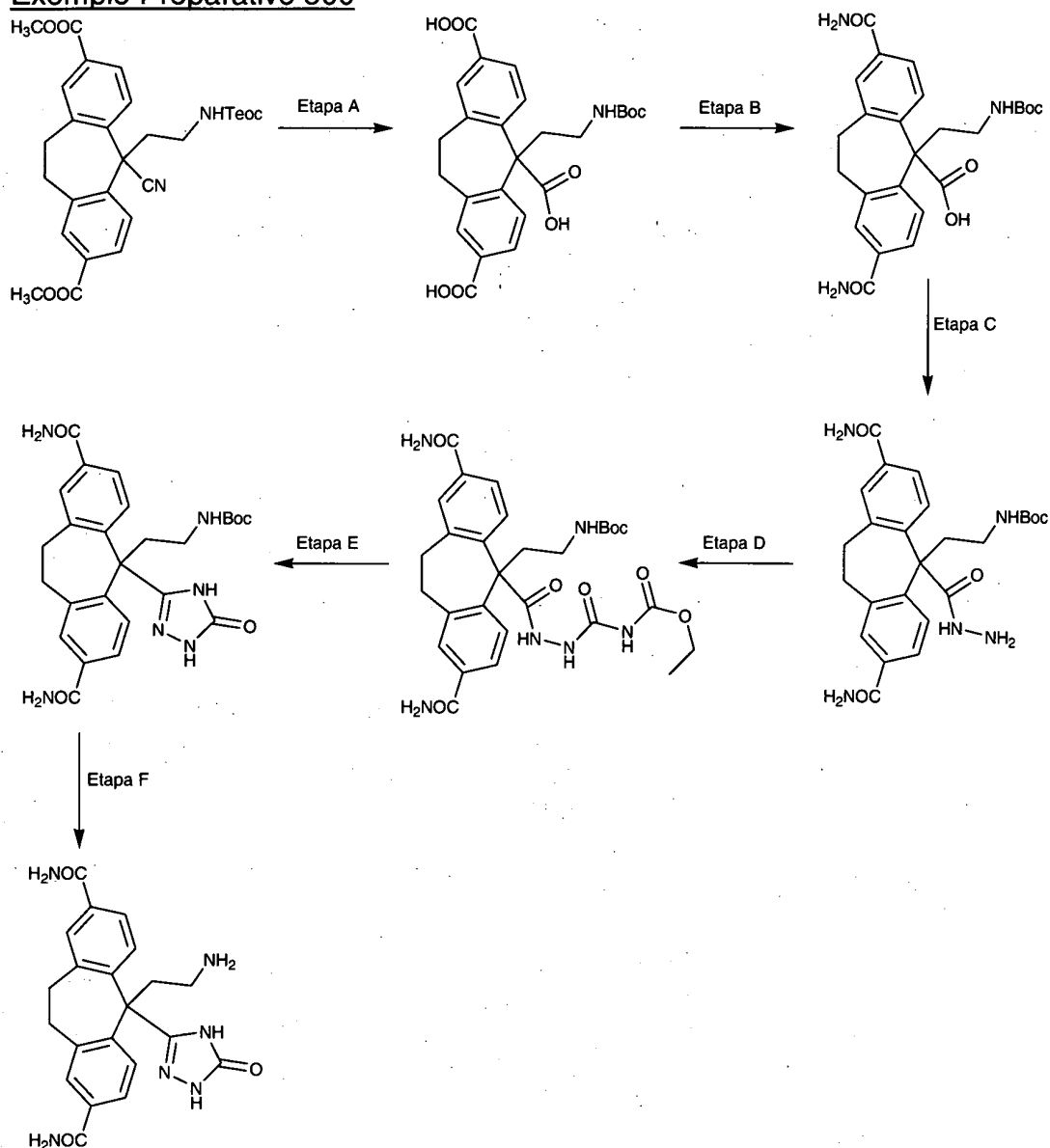
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato hidroxilamina de	Amina	Produto
421	65		CH_3NH_2	
422	65		CH_3NH_2	
423	65		CH_3NH_2	
424	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato hidroxilamina	de Amina	Produto
425	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
426	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
427	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
428	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato de hidroxilamina	Amina	Produto
429	61	NHOH 	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
430	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
431	65	$\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato de hidroxilamina	Amina	Produto
432	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
433	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
434	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos números 435-499 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 500**Etapa A**

- Se fosse tratar o composto do Exemplo Preparativo 300 Etapa A com HCl conc. em ácido acético de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 49 Etapa J, obtería-se o composto do título.

Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa A, obtería-se o composto do título.

10 Etapa C

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B de acordo

com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa A mas usando hidrazina em vez de uma amina, obtería-se o composto do título.

Etapa D

- 5 Se fosse agitar o composto do título acima da Etapa C com 1 eq. de isocianato de etila em DMA obtería-se após remover DMA o composto do título.

Etapa E

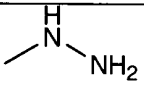
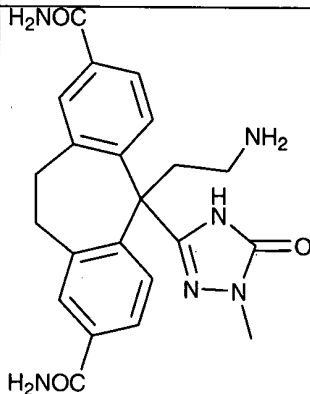
- 10 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D com uns 2 % de NaOH aquoso a 100° C durante várias horas obtería-se após neutralização, precipitação e recristalização de etanol o composto do título.

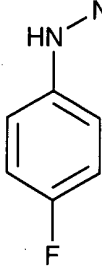
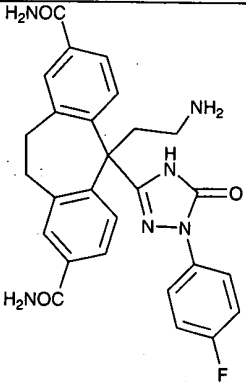
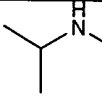
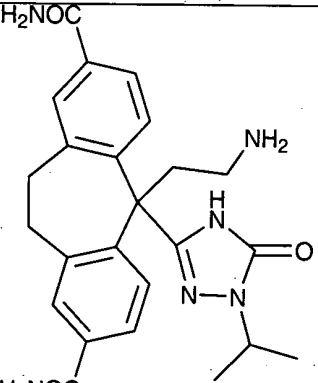
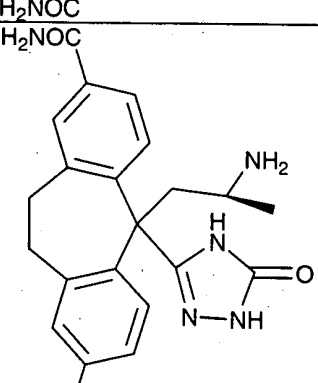
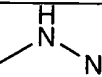
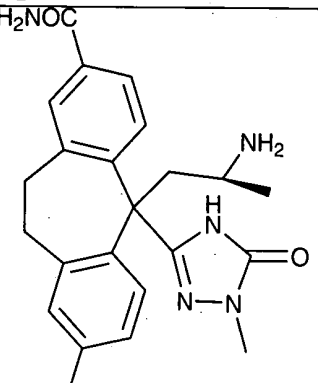
Etapa F

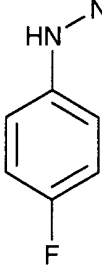
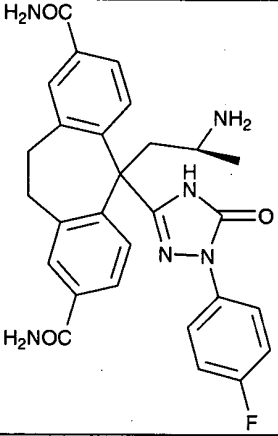
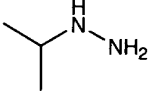
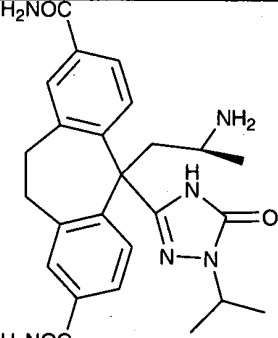
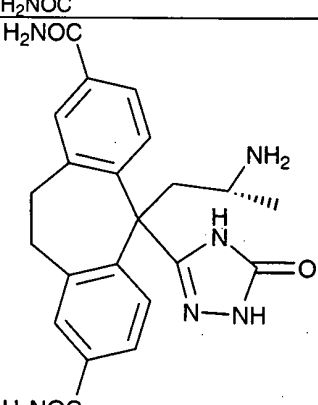
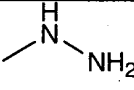
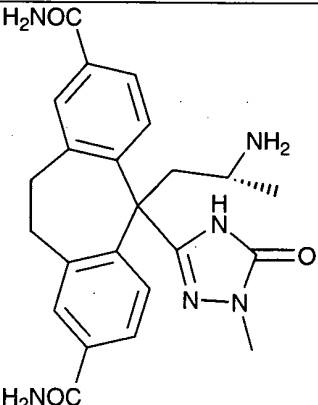
Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa B, obtería-se o composto do título.

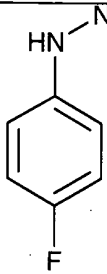
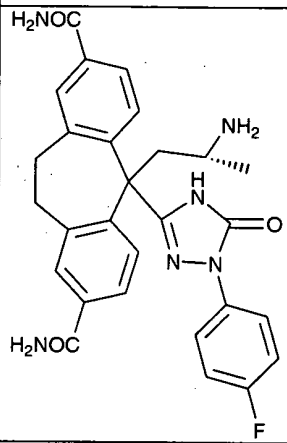
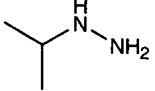
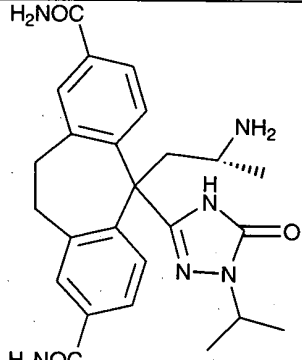
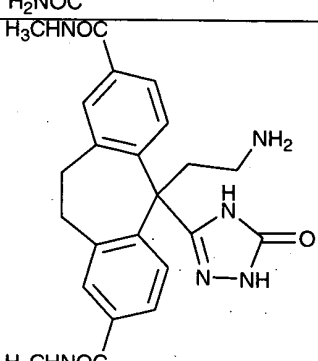
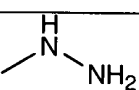
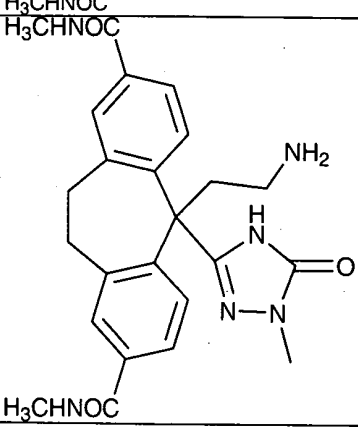
15 Exemplo Preparativo 501-535

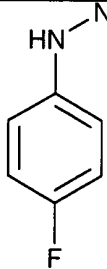
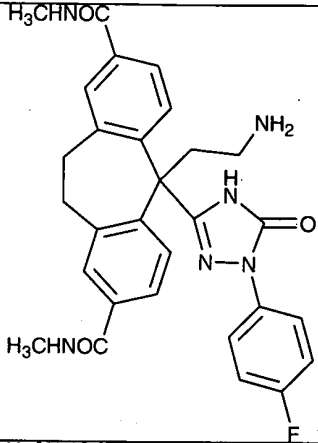
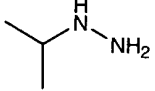
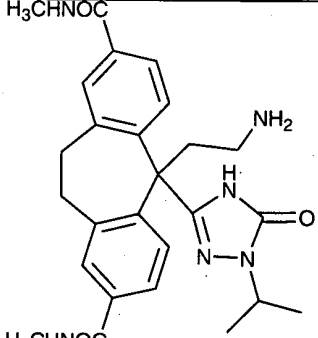
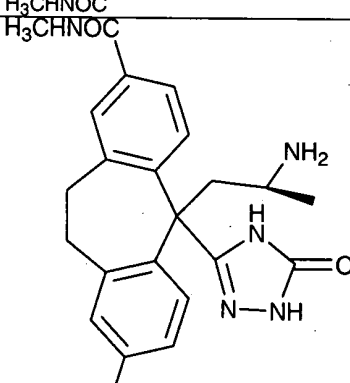
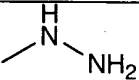
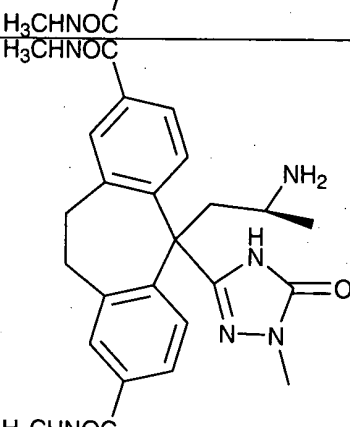
Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 500, exceto usando o intermediário apropriado dos Exemplos Preparativos e hidrazinas e aminas como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o produto de amina desejado.

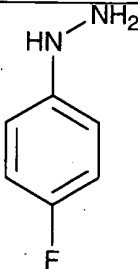
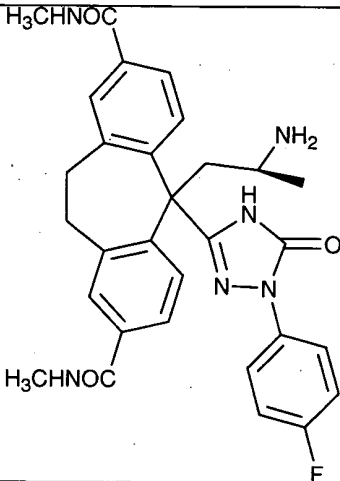
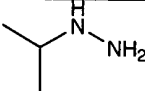
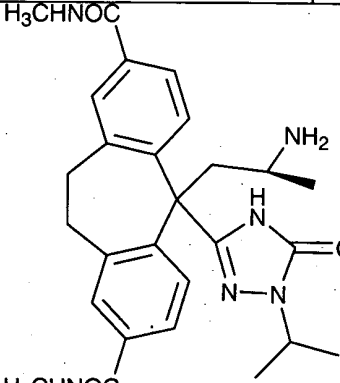
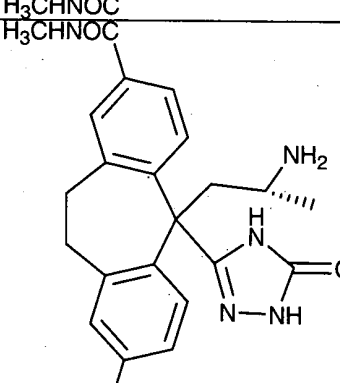
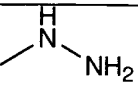
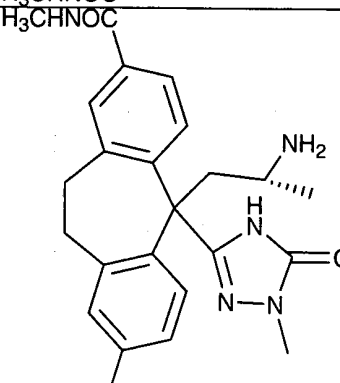
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
501	300		NH ₃	

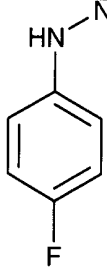
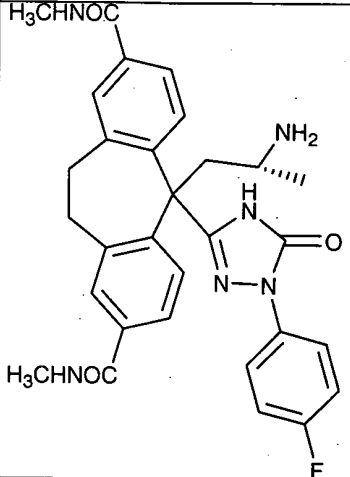
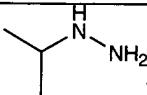
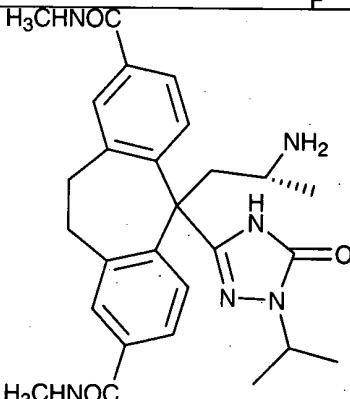
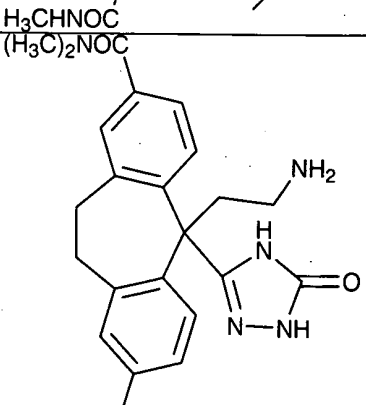
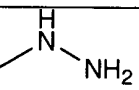
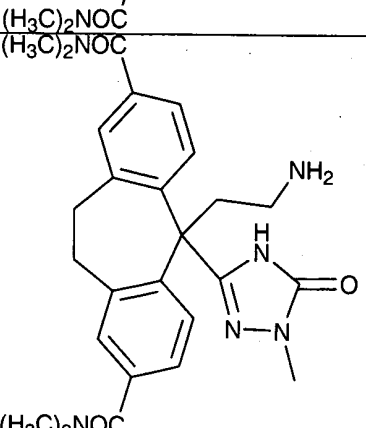
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
502	300		NH ₃	
503	300		NH ₃	
504	61	N ₂ H ₄	NH ₃	
505	61		NH ₃	

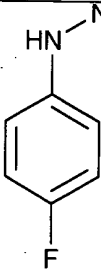
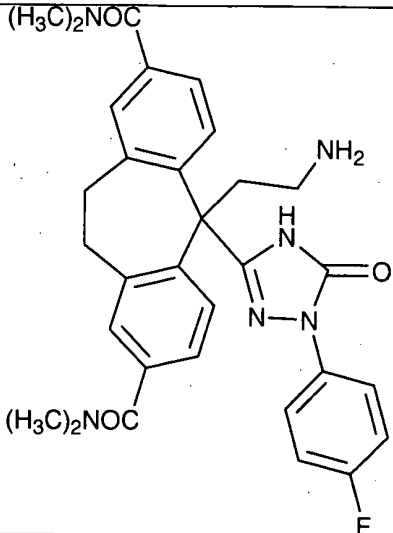
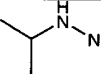
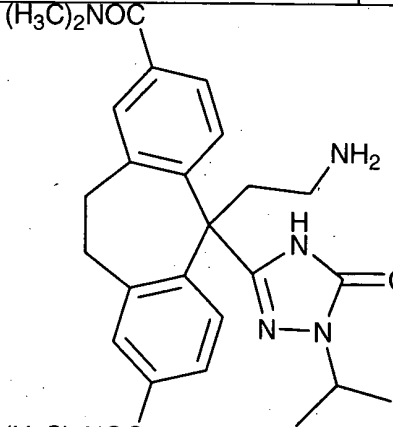
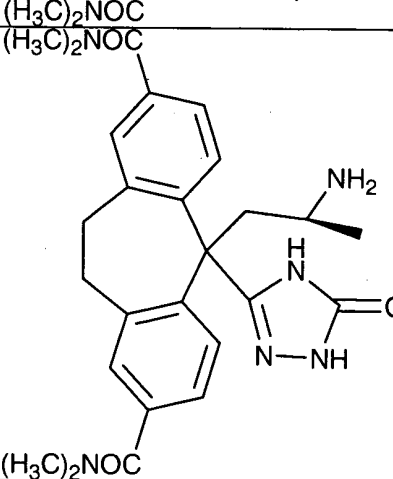
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
506	61		NH ₃	
507	61		NH ₃	
508	65	N ₂ H ₄	NH ₃	
509	65		NH ₃	

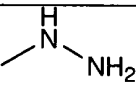
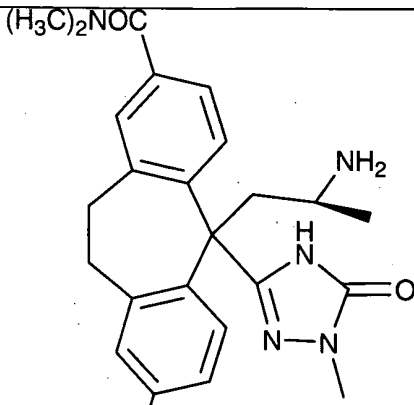
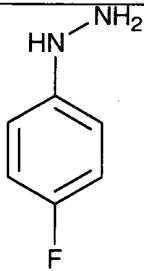
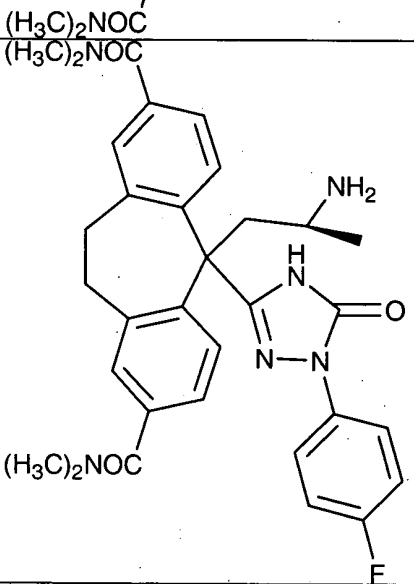
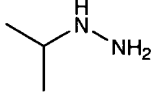
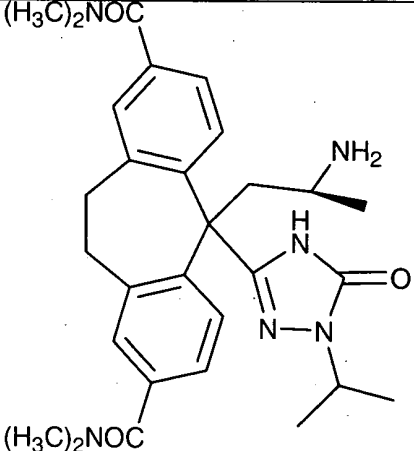
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
510	65		NH ₃	
511	65		NH ₃	
512	300	N ₂ H ₄	CH ₃ NH ₂	
513	300		CH ₃ NH ₂	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
514	300		CH_3NH_2	
515	300		CH_3NH_2	
516	61	N_2H_4	CH_3NH_2	
517	61		CH_3NH_2	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
518	61		CH_3NH_2	
519	61		CH_3NH_2	
520	65	N_2H_4	CH_3NH_2	
521	65		CH_3NH_2	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
522	65		CH_3NH_2	
523	65		CH_3NH_2	
524	300	N_2H_4	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
525	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
526	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
527	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
528	61	N_2H_4	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

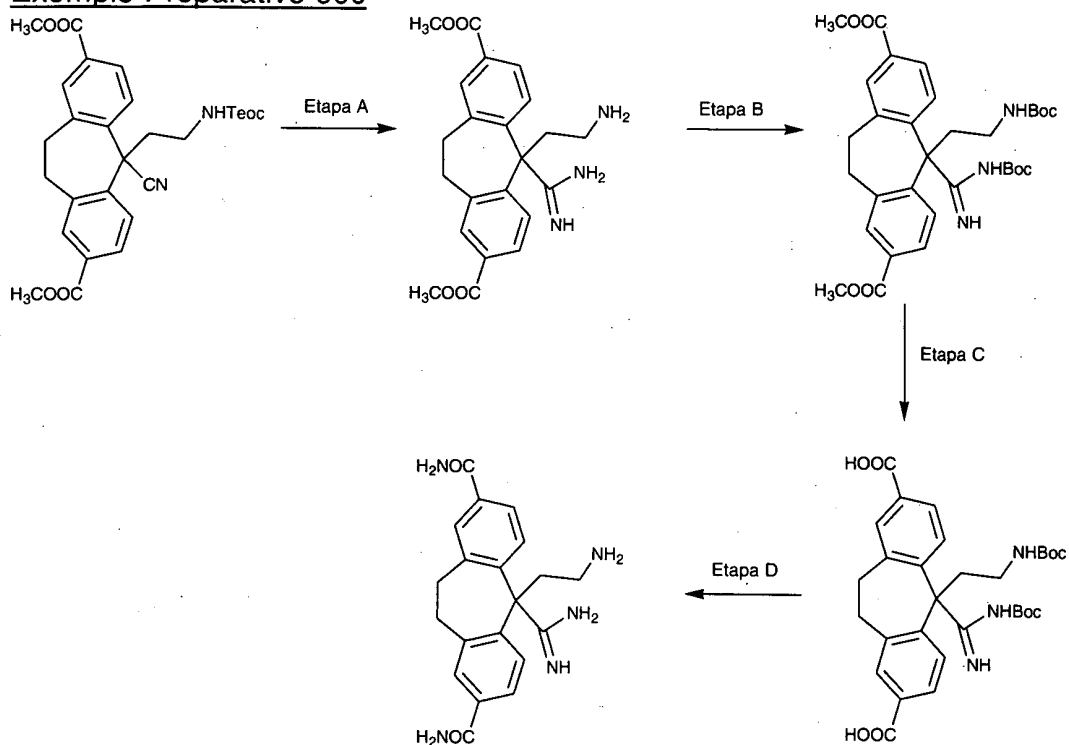
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
529	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
530	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
531	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
532	65	N_2H_4	$(CH_3)_2NH$	$(H_3C)_2NOC$
533	65		$(CH_3)_2NH$	$(H_3C)_2NOC$ $(H_3C)_2NOC$
534	65		$(CH_3)_2NH$	$(H_3C)_2NOC$ $(H_3C)_2NOC$

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
535	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos números 536-599 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 600



Etapa A

- 5 Se fosse tratar o intermediário do Exemplo Preparativo 300 Etapa A com gás de HCl seco em $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$ a 0°C e deixado de lado durante 10 dias, obtería-se após remoção dos solventes o cloridrato de imidato. Se fosse tratar o cloridrato de imidato com NH_3 em EtOH seco e aquecê-lo a refluxo por 7 h, obtería-se, após filtração e evaporação do
- 10 filtrado seguido por recristalização, o composto do título.

Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com Boc_2O de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 49 Etapa J mas sem o tratamento de ácido, obtería-se o composto do título.

5 Etapa C

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B de acordo com o Exemplo Preparativo 61 Etapa C, obtería-se o composto do título.

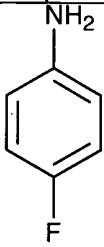
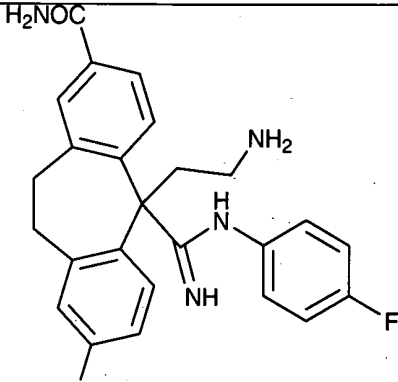
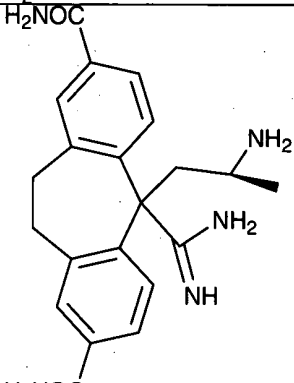
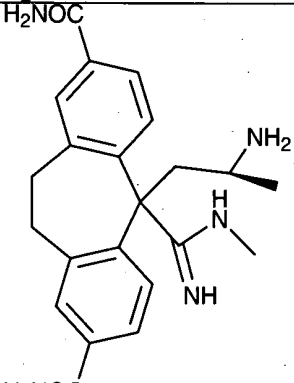
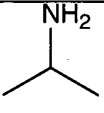
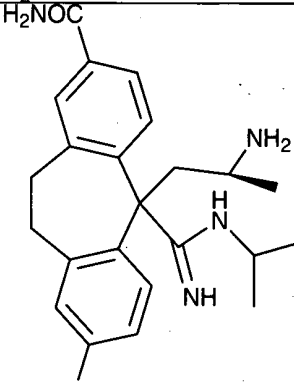
Etapa D

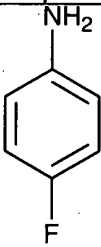
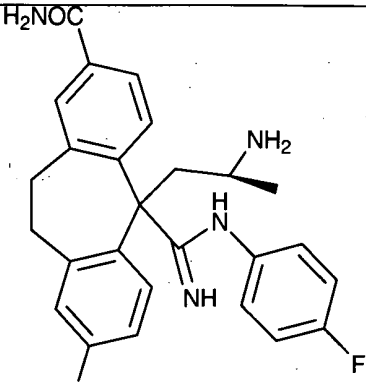
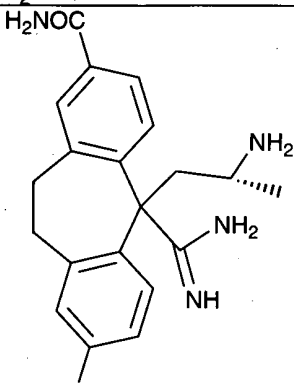
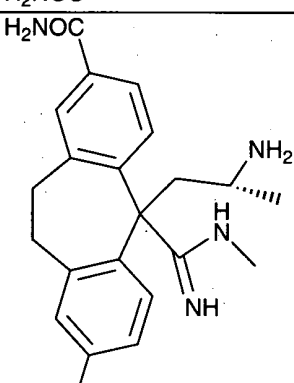
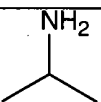
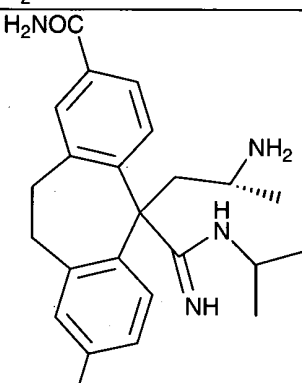
- 10 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 70, obtería-se o composto do título.

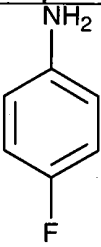
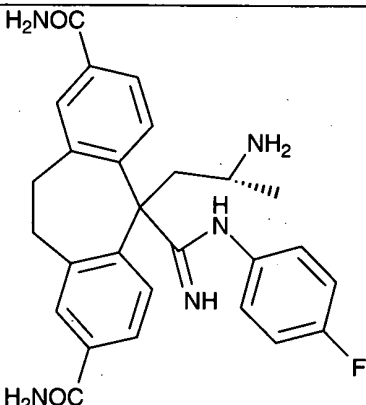
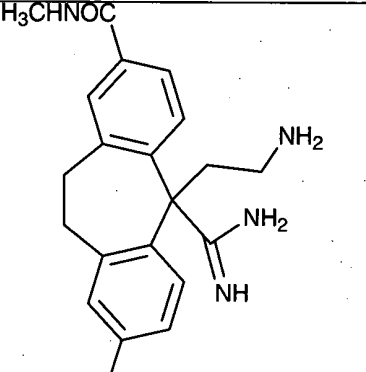
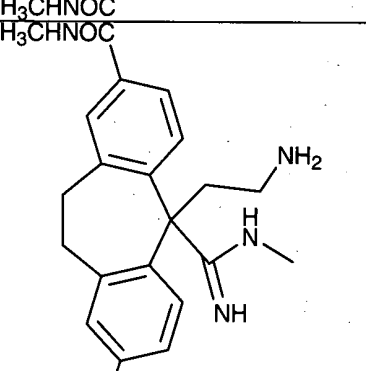
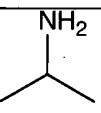
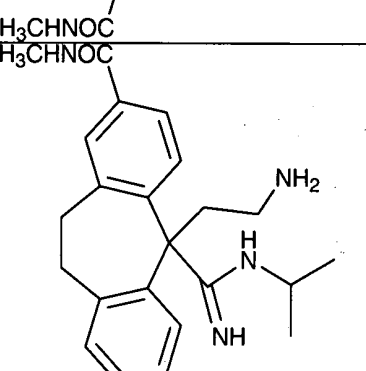
Exemplo Preparativo 601-635

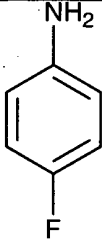
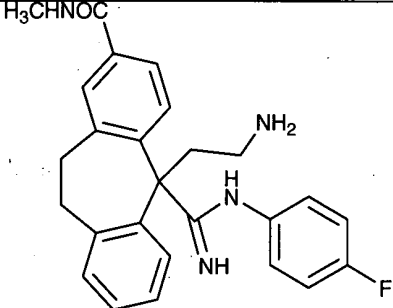
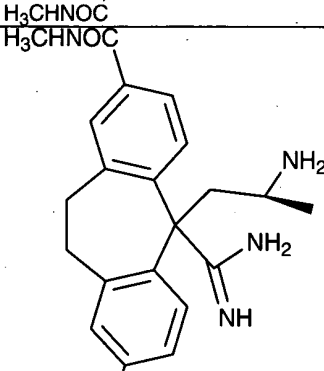
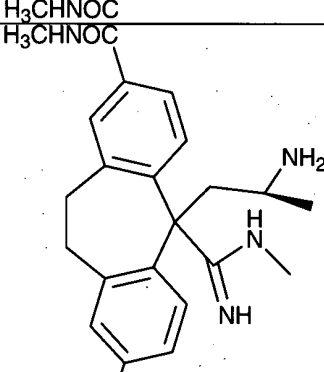
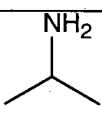
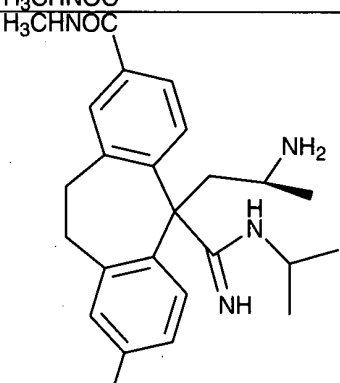
- 15 Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 600 exceto usando as aminas e intermediário apropriado dos Exemplos Preparativos como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o produto de amina desejado.

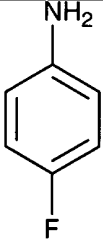
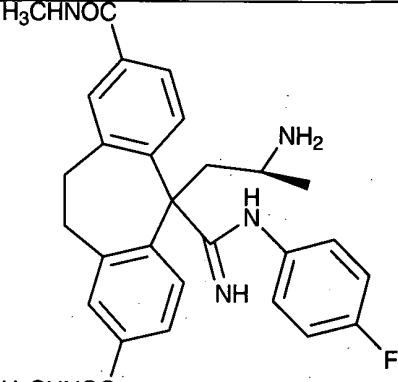
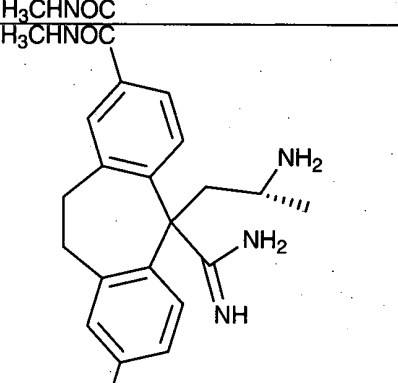
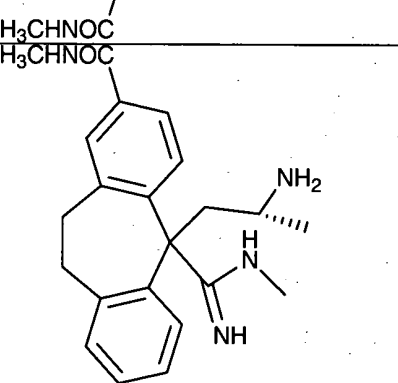
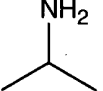
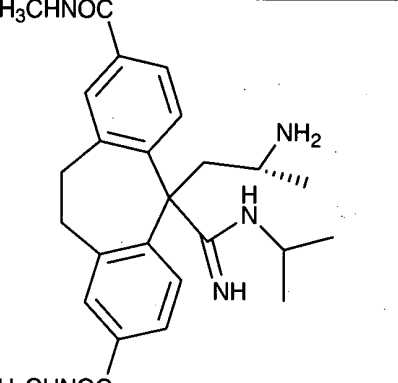
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
601	300	CH_3NH_2	NH_3	
602	300		NH_3	

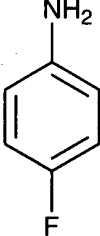
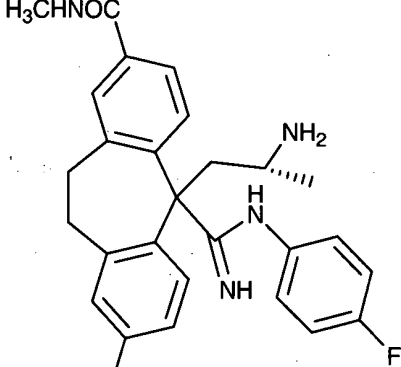
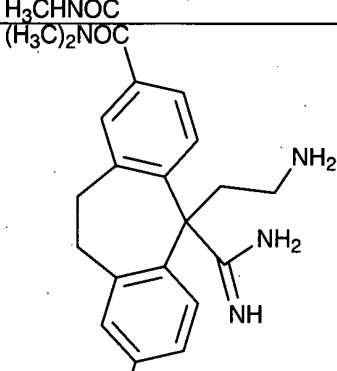
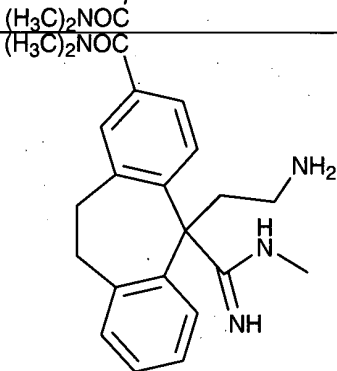
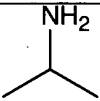
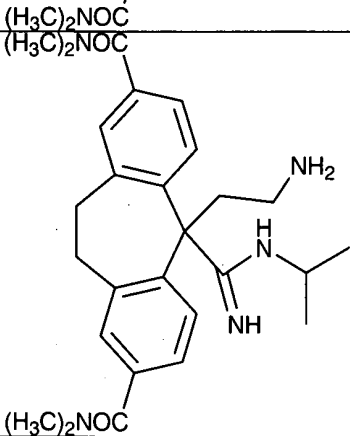
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
603	300		NH ₃	
604	61	NH ₃	NH ₃	
605	61	CH ₃ NH ₂	NH ₃	
606	61		NH ₃	

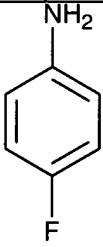
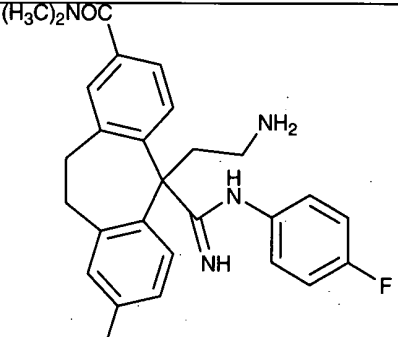
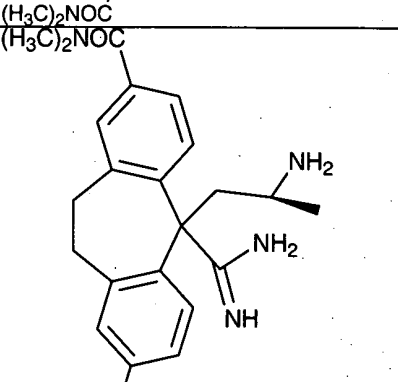
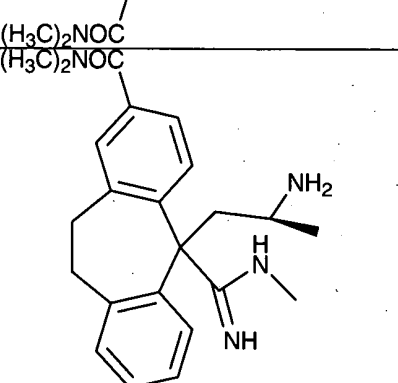
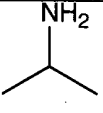
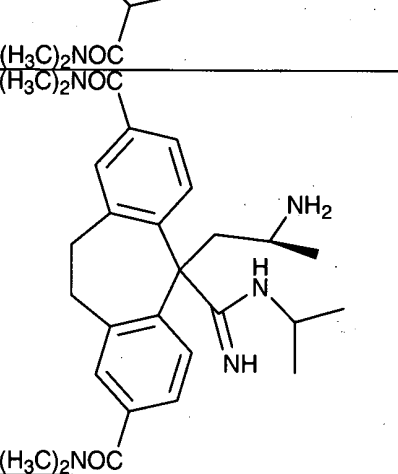
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
607	61		NH ₃	
608	65	NH ₃	NH ₃	
609	65	CH ₃ NH ₂	NH ₃	
610	65		NH ₃	

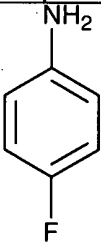
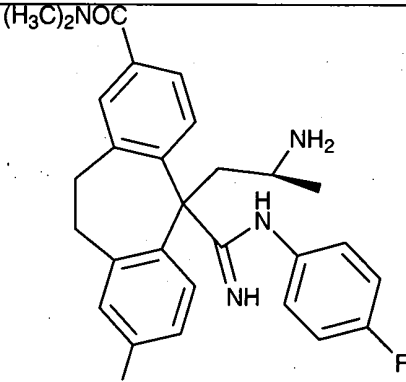
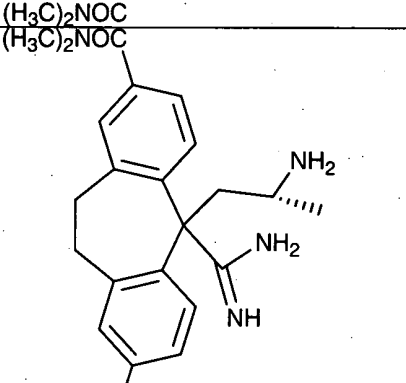
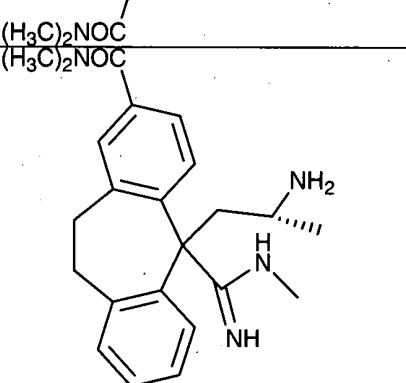
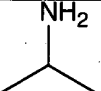
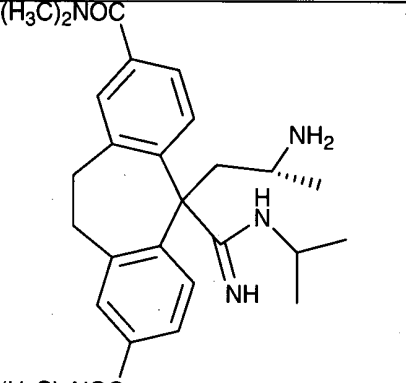
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
611	65		NH ₃	
612	300	NH ₃	CH ₃ NH ₂	
613	300	CH ₃ NH ₂	CH ₃ NH ₂	
614	300		CH ₃ NH ₂	

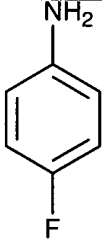
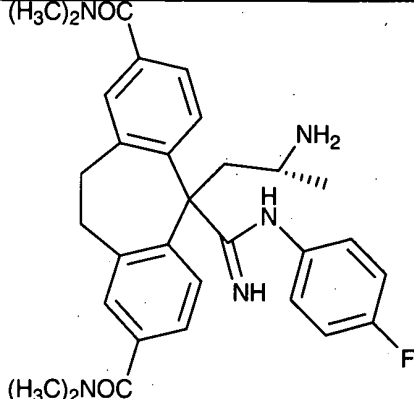
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
615	300		CH_3NH_2	
616	61	NH_3	CH_3NH_2	
617	61	CH_3NH_2	CH_3NH_2	
618	61		CH_3NH_2	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
619	61		CH_3NH_2	
620	65	NH_3	CH_3NH_2	
621	65	CH_3NH_2	CH_3NH_2	
622	65		CH_3NH_2	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
623	65		CH_3NH_2	
624	300	NH_3	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
625	300	CH_3NH_2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
626	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
627	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
628	61	NH_3	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
629	61	CH_3NH_2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
630	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

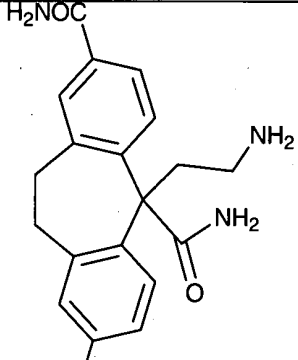
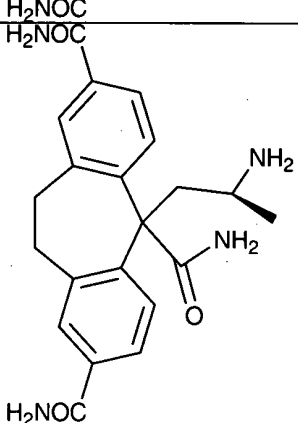
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
631	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
632	65	NH_3	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
633	65	CH_3NH_2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
634	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
635	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos números 636-679 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 680-687

- Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 67 e 70, exceto usando o intermediário apropriado dos Exemplos Preparativos e aminas como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o produto de amina desejado.

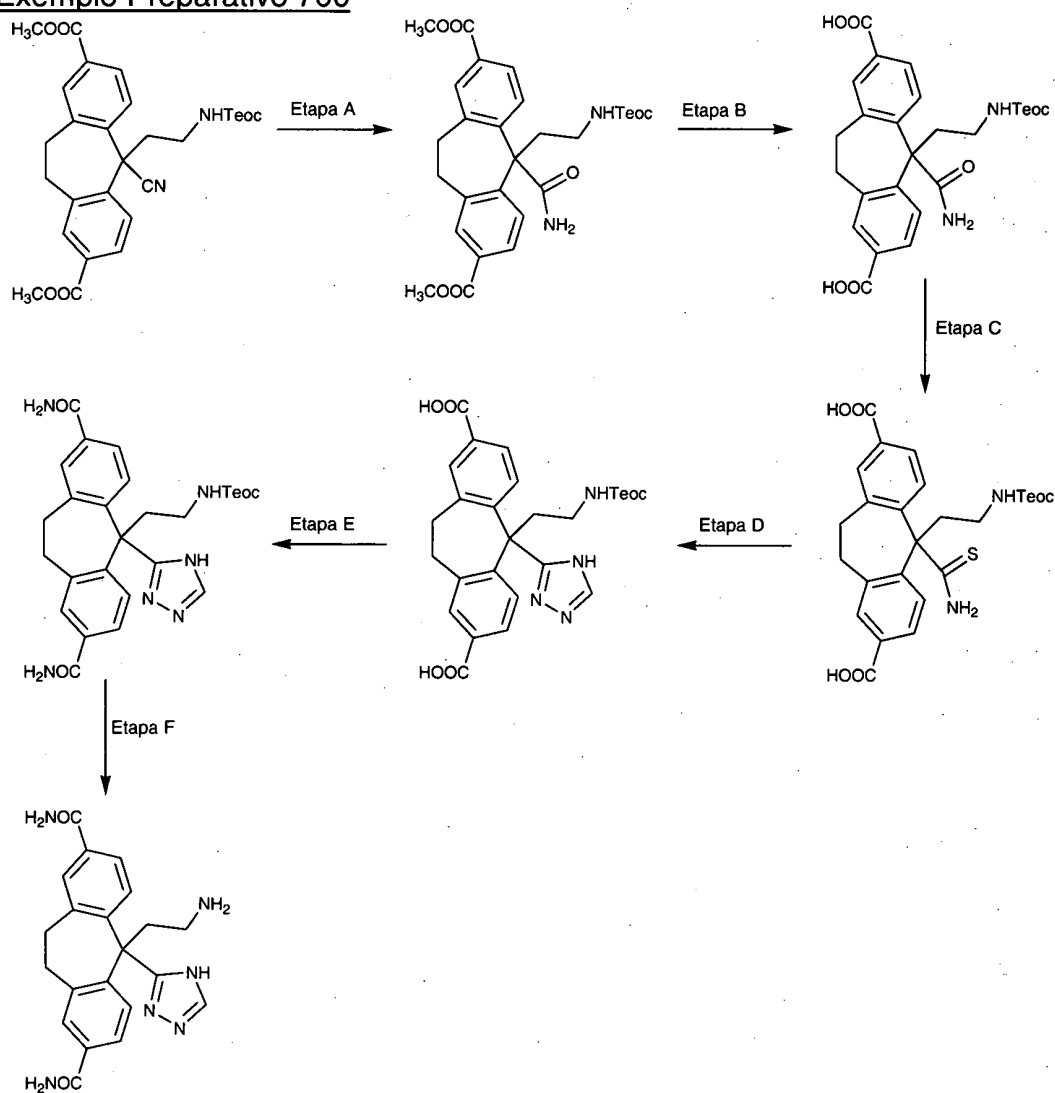
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
680	300	NH_3	
681	61	NH_3	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
682	65	NH_3	
683	300	CH_3NH_2	
684	61	CH_3NH_2	
685	65	CH_3NH_2	
686	300	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
687	65	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos números 688-699 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 700



Etapa A

Se fosse tratar o composto do Exemplo Preparativo 300 Etapa A

com cloridrato de hidroxilamina e base de acordo com o Exemplo Preparativo 67 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa B

- Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima de acordo com o Exemplo Preparativo 67 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Etapa C

Se fosse tratar o composto do título acima da etapa B com Reagente de Lawesson em tolueno e aquecer a mistura a refluxo por 4 h, obtería-se após cromatografia de coluna o composto do título.

10 Etapa D

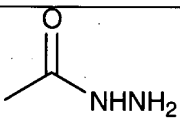
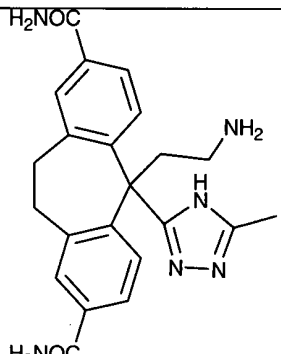
Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C com hidrazida de ácido fórmico (síntese de Pellizzari), obtería-se o composto do título.

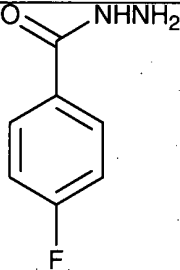
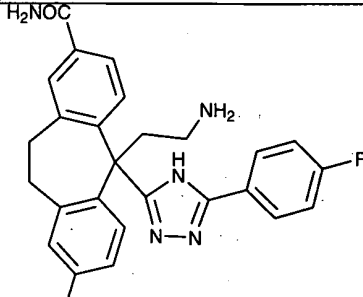
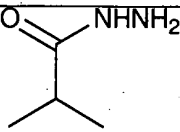
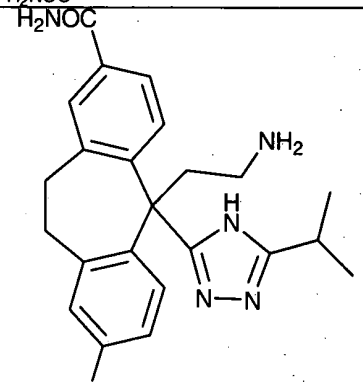
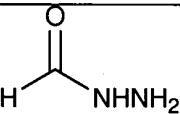
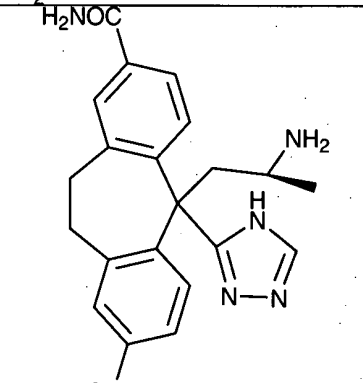
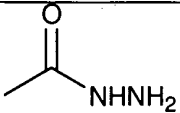
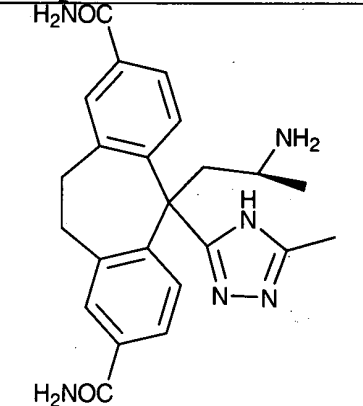
Etapa E

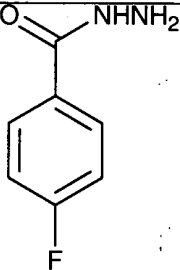
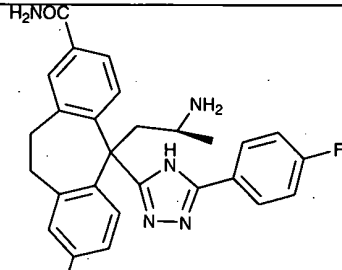
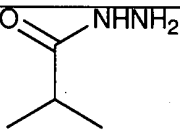
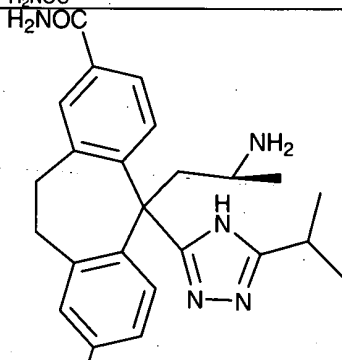
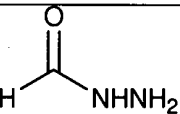
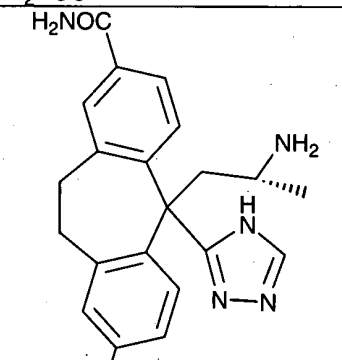
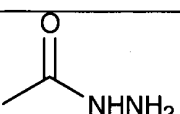
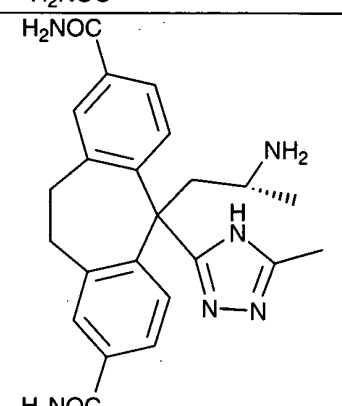
- 15 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 70, obtería-se o composto do título.

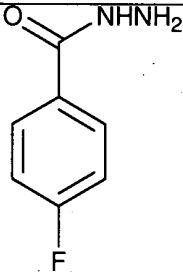
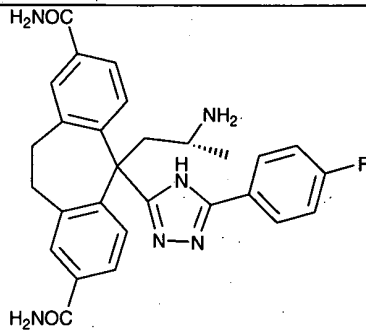
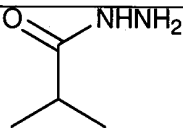
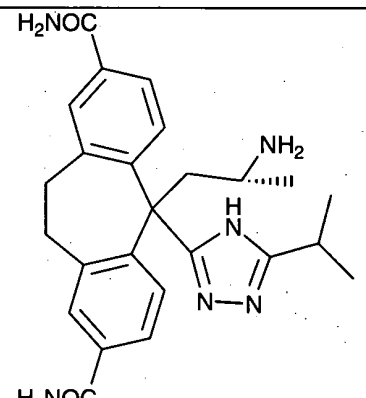
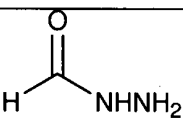
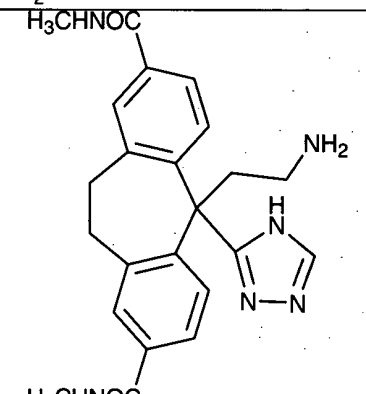
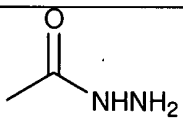
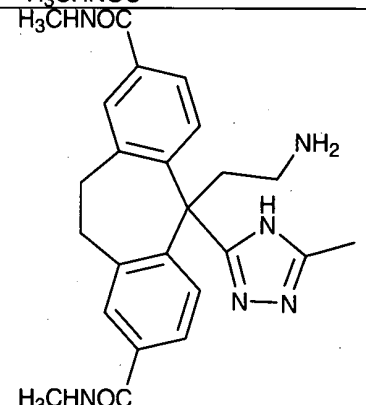
Exemplo Preparativo 701-735

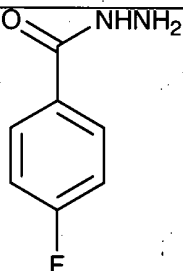
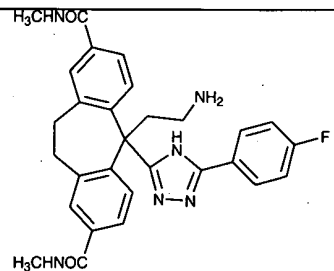
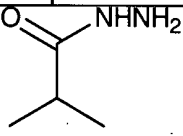
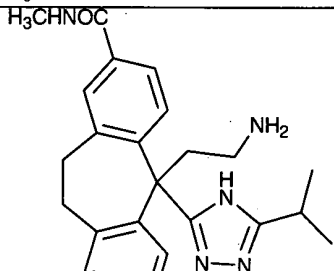
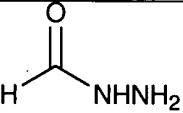
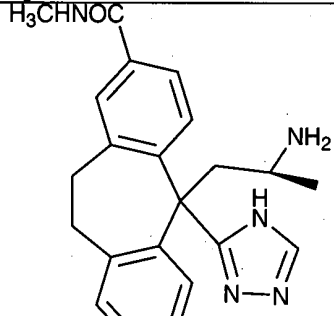
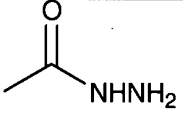
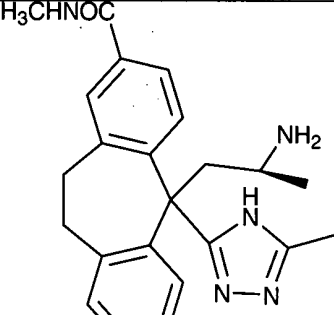
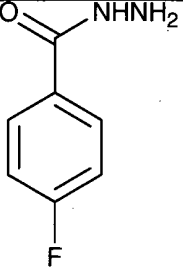
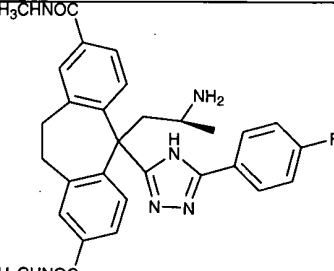
- 20 Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 700, exceto usando o intermediário apropriado dos Exemplos Preparativos, hidrazidas de ácido e aminas como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o produto de amina desejado.

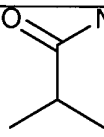
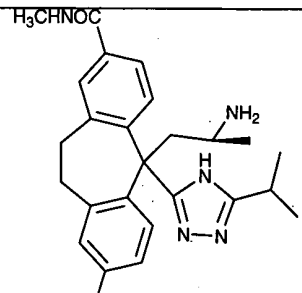
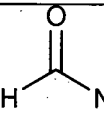
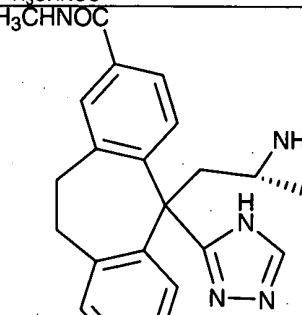
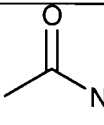
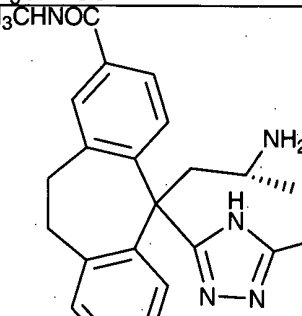
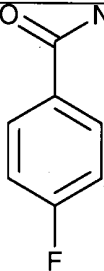
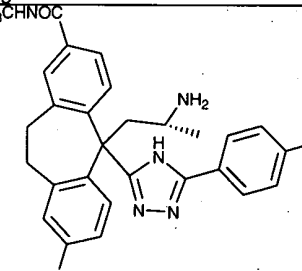
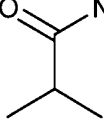
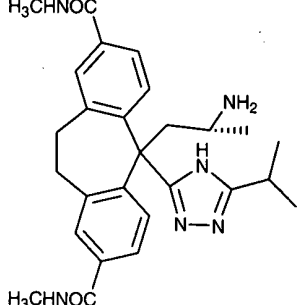
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazida de ácido	Amina	Produto
701	300		NH ₃	

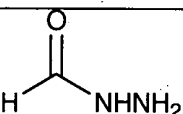
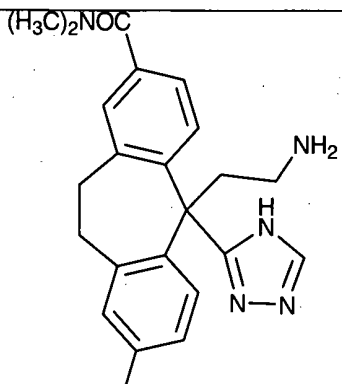
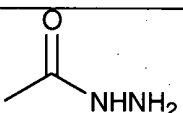
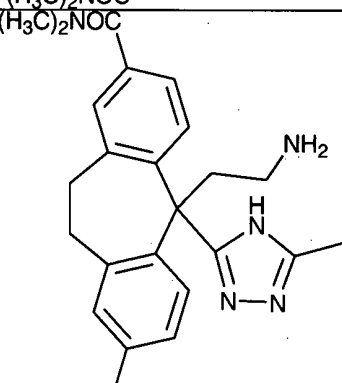
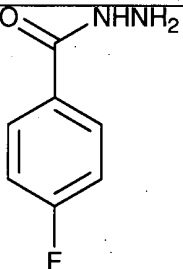
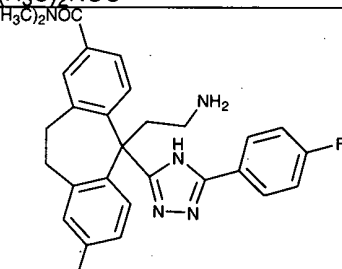
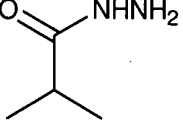
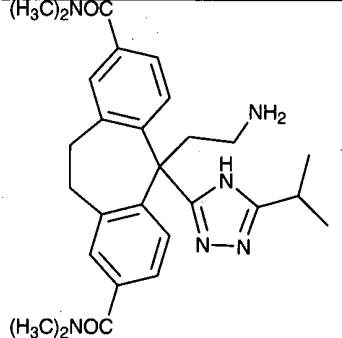
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazida de ácido	Amina	Produto
702	300		NH ₃	
703	300		NH ₃	
704	61		NH ₃	
705	61		NH ₃	

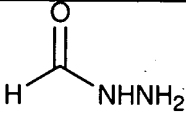
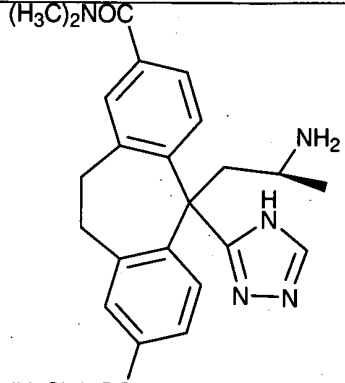
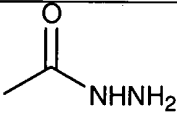
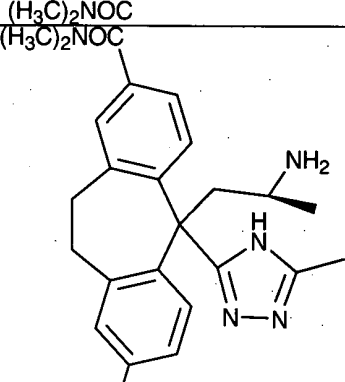
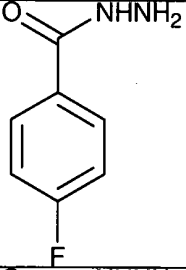
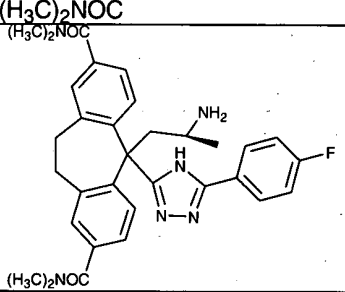
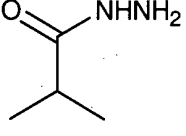
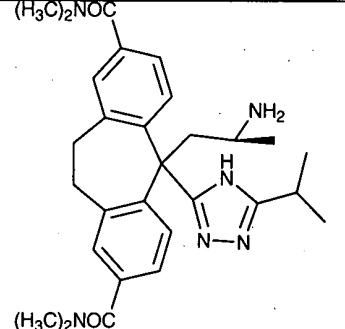
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazida de ácido	Amina	Produto
706	61		NH ₃	
707	61		NH ₃	
708	65		NH ₃	
709	65		NH ₃	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazida de ácido	Amina	Produto
710	65		NH_3	
711	65		NH_3	
712	300		CH_3NH_2	
713	300		CH_3NH_2	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazida de ácido	Amina	Produto
714	300		CH_3NH_2	
715	300		CH_3NH_2	
716	61		CH_3NH	
717	61		CH_3NH_2	
718	61		CH_3NH_2	

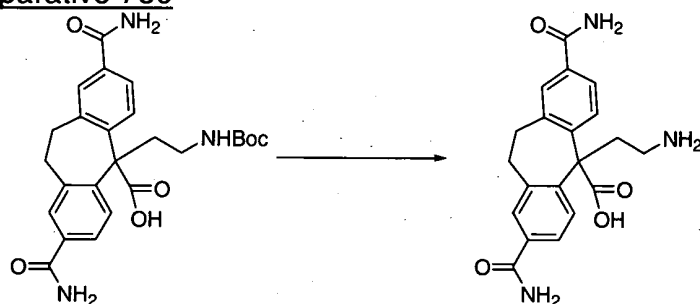
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazida de ácido	Amina	Produto
719	61		CH_3NH_2	
720	65		CH_3NH_2	
721	65		CH_3NH_2	
722	65		CH_3NH_2	
723	65		CH_3NH_2	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazida de ácido	Amina	Produto
724	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
725	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
726	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
727	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazida de ácido	Amina	Produto
728	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
729	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
730	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
731	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazida de ácido	Amina	Produto
732	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
733	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
734	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
735	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos números 736-779 foram excluídos intencionalmente.

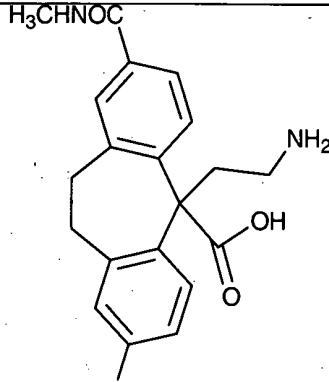
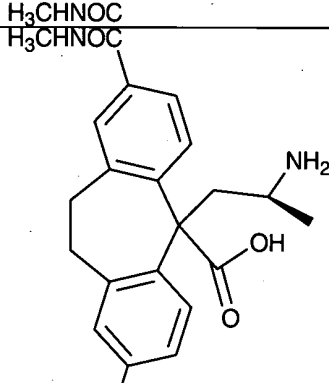
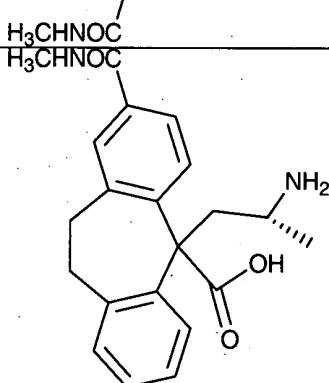
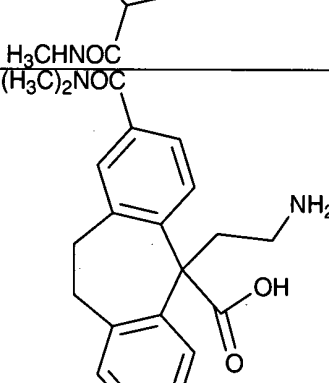
Exemplo Preparativo 780

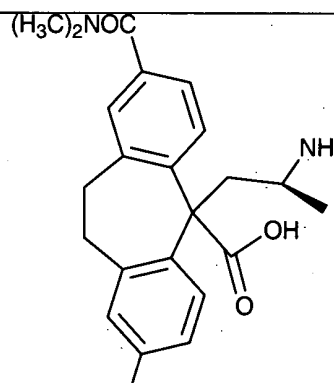
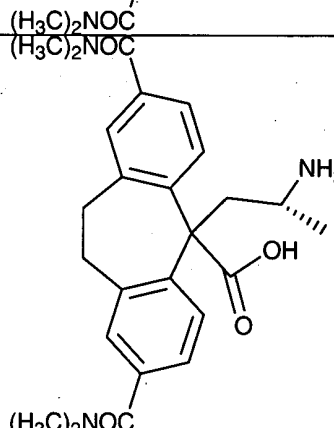
Se fosse tratar o material de partida que foi obtido tratando o composto do título do Exemplo Preparativo 300 Etapa A de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 500 Etapa A-C, de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 781-788

Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 780, exceto usando o intermediário apropriado dos Exemplos Preparativos e aminas como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o produto de amina desejado.

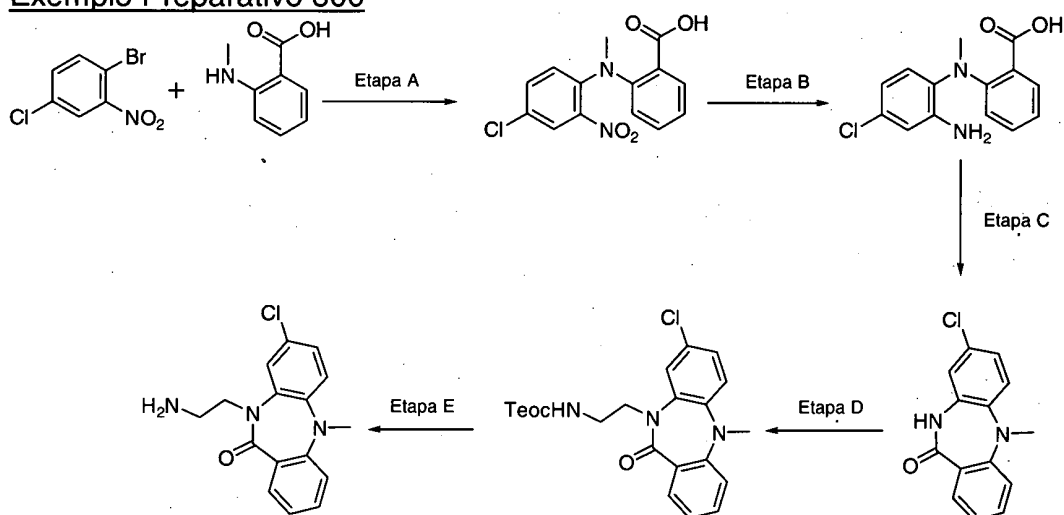
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
781	61	NH ₃	
782	65	NH ₃	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
783	300	CH_3NH_2	 <chem>CCNS(=O)(=O)c1ccc2c(c1)C3=CC=CC=C3C2(C(=O)O)CCCN</chem>
784	61	CH_3NH_2	 <chem>CCNS(=O)(=O)c1ccc2c(c1)C3=CC=CC=C3C2(C(=O)O)CC[C@H](N)CCNS(=O)(=O)c4ccc5c(c4)C6=CC=CC=C6C5</chem>
785	65	CH_3NH_2	 <chem>CCNS(=O)(=O)c1ccc2c(c1)C3=CC=CC=C3C2(C(=O)O)CC[C@@H](N)CCNS(=O)(=O)c4ccc5c(c4)C6=CC=CC=C6C5</chem>
786	300	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	 <chem>CCNS(=O)(=O)c1ccc2c(c1)C3=CC=CC=C3C2(C(=O)O)CCCN</chem>

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
787	61	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
788	65	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos números 789-799 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 800



Etapa A

- Se fosse tratar ácido N metila antranílico disponível comercial com 2 eq. de 2-bromo-5-cloronitrobenzeno, 10 eq. de carbonato de potássio e uma quantidade catalítica de pó de cobre em 3-metilbutan-1-ol sob refluxo

durante várias horas obteria-se, após remover o composto volátil através de destilação a vapor, acidificação do resíduo com HCl 2 M, precipitação e recristalização do precipitado de etanol, o composto do título.

Etapa B

- 5 Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com 7 eq. de ditionita de sódio em amônia aquosa 2 M a 80° C obteria-se, após filtração, acidificação do filtrado com ácido acético glacial para pH 4, precipitação e recristalização de metanol, o composto do título.

Etapa C

- 10 Se fosse refluxar o composto do título acima da Etapa B em xileno sob condições de Dean Stark obteria-se, após evaporação do solvente, lavagem do resíduo com amônia aquosa a 2 M e recristalização de acetona, o composto do título.

Etapa D

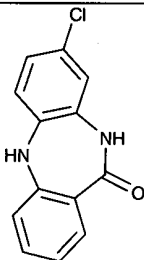
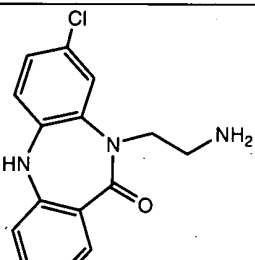
- 15 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C com o sulfamidato do Exemplo Preparativo 22 de acordo com o Exemplo Preparativo 61 Etapa A obteria-se o composto do título.

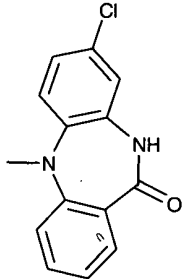
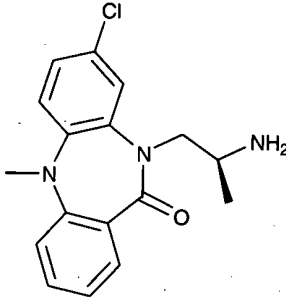
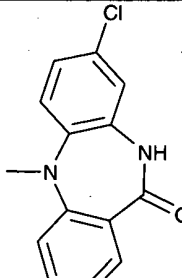
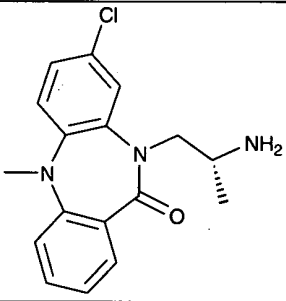
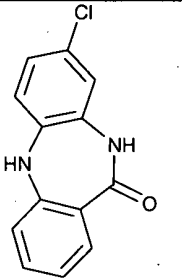
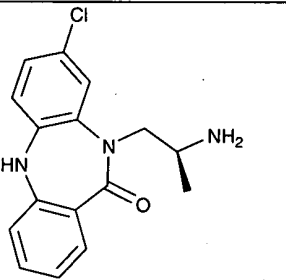
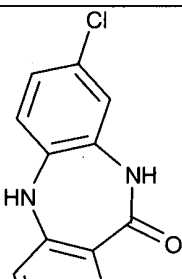
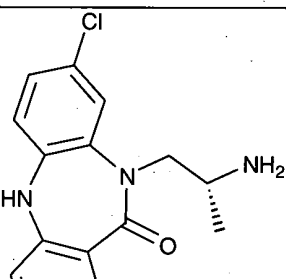
Etapa E

- 20 Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com TFA como descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa B, obteria-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 801-805

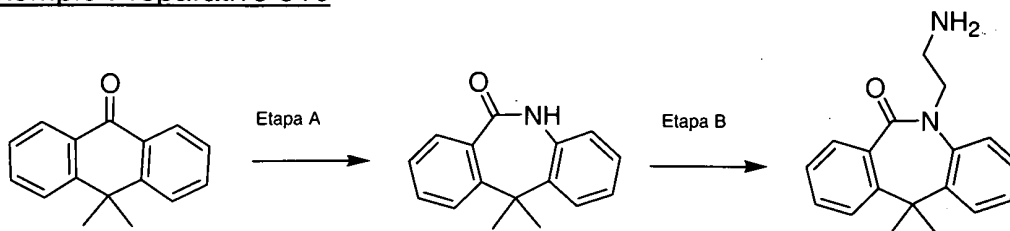
- 25 Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 800, exceto usando o diazepinas e sulfamidatos como indicados na Tabela abaixo, obteria-se o produto de amina desejado.

Exemplo Preparativo	Diazepina	Sulfamidato	Produto
801		22	

Exemplo Preparativo	Diazepina	Sulfamido	Produto
802		21	
803		24	
804		21	
805		24	

Exemplos 806-809 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 810



Etapa A

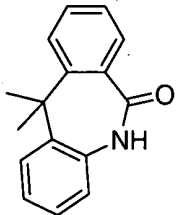
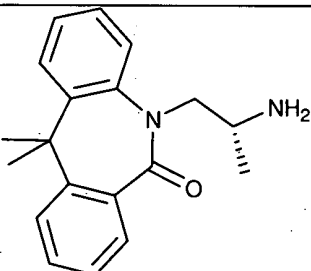
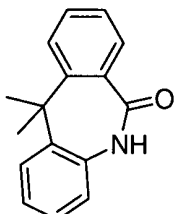
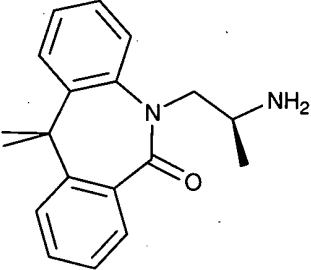
- Se fosse tratar 10,10-dimetil-10*H*-antracen-9-ona comercialmente disponível e ácido sulfúrico concentrado em clorofórmio em um frasco equipado com condensador de refluxo com azida de sódio em temperatura ambiente, seguido aquecendo esta mistura a 50° C e subseqüentemente vertendo-a em gelo esmagado seguido por neutralização com amônia aquosa conc., separação e evaporação da fase orgânica, obtería-se o composto do título.

Etapa B

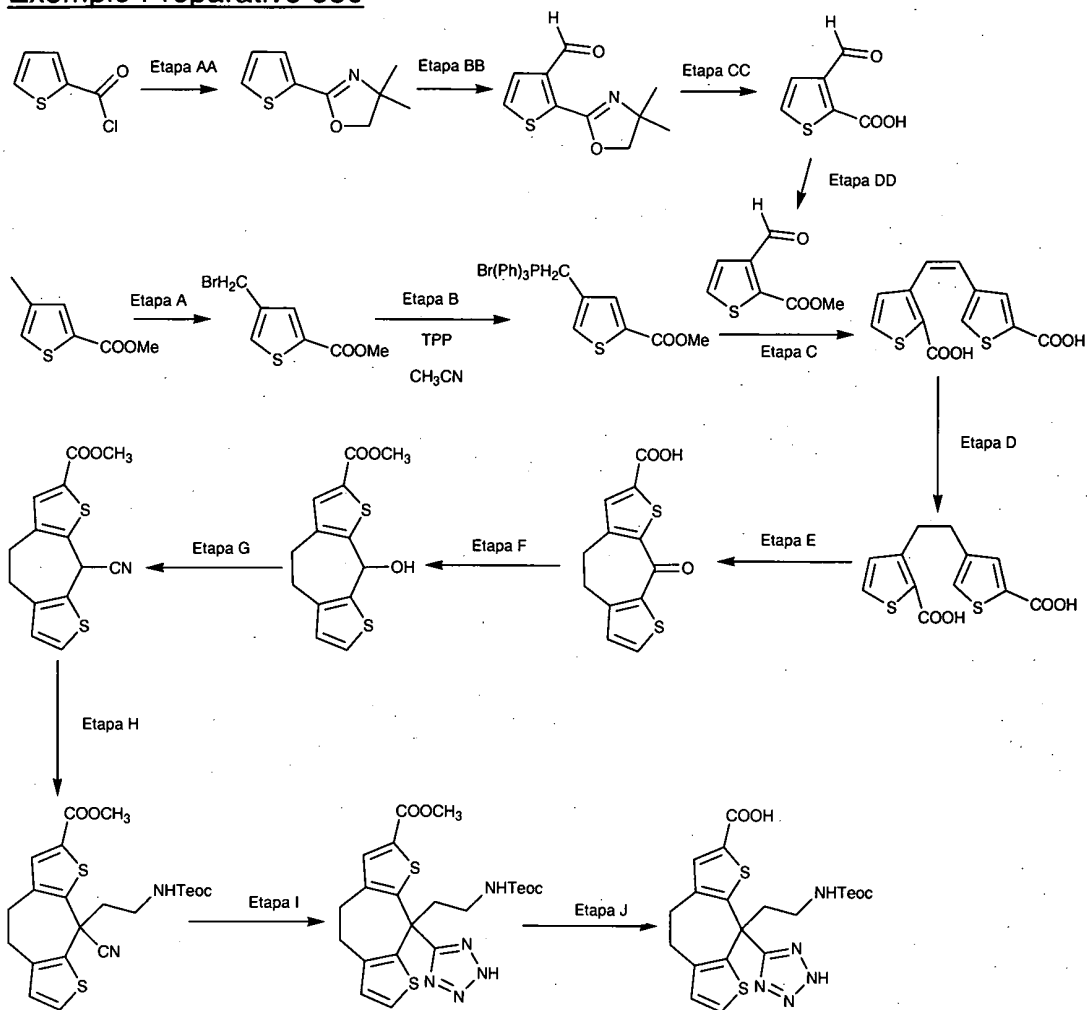
- Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com o sulfamido do Exemplo Preparativo 22 como descrito no Exemplo Preparativo 800, obtería-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 811-812

- Se fosse seguir um procedimento similar como descrito no Exemplo Preparativo 810, exceto usando as azepinas e sulfamidos como indicados na tabela abaixo, obtería-se o produto de amina desejado.

Exemplo Preparativo	Azepina	Sulfamido	Produto
811		24	
812		21	

Exemplos 813-829 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 830**Etapa AA**

- Se fosse adicionar uma solução de 2-amino-2-metil-1-propanol comercialmente disponível a gotas em cloreto de metileno a uma solução de cloreto de 2-tiofenocarboxila comercialmente disponível em cloreto de metileno mantendo em temperatura abaixo de 20° C, subseqüentemente agitar a mistura em temperatura ambiente por 2 h e lavar com água, secar a camada orgânica (MgSO₄) e evaporar, suspender o resíduo em tolueno e adicionar cloreto de tionila a gotas com agitação mantendo em temperatura abaixo de 30° C, subseqüentemente continuar a agitação durante a noite, evaporar o tolueno, dissolver o resíduo em água, basificar com NaOH a 1 N aquoso e extrair com éter, depois, após secagem (MgSO₄) e evaporação do solvente, seguido por destilação, obtería-se o composto do título.

15 **Etapa BB**

Se fosse adicionar *n*BuLi comercial em hexano para o composto do título da Etapa AA acima em éter a -78°C , agitar a mistura sob argônio para 0,25 h, adicionar DMF, deixar a mistura lentamente aquecer à temperatura ambiente e deixar a mistura nesta temperatura por 18 h, subseqüentemente adicionar água e éter, separar a solução orgânica, lavar com água, salmoura e secar a solução (MgSO_4), depois, após evaporação do solvente, seguido por purificação cromatográfica, obtería-se o composto do título.

Etapa CC

Se fosse ferver o composto do título acima da Etapa BB sob refluxo com ácido clorídrico 4M aquoso sob atmosfera de argônio por 14 h, saturar a solução esfriada com NaCl, extrair repetidamente com acetato de etila, secar os extratos orgânicos combinados (MgSO_4), depois, após evaporação do solvente, seguido por recristalização de acetato/hexano de etila, obtería-se o composto do título.

Etapa DD

Se fosse tratar as gotas do composto do título da Etapa CC acima em metanol com uma solução etérea de diazometano a -15°C , seguido por remoção cuidadosa de todos os voláteis, então obtería-se o composto do título.

Etapa A

Se fosse adicionar 4-metiltiofeno-2-carboxilato de metila comercialmente disponível a *N*-bromossuccinimida, peróxido de benzoíla e tetraclorometano e aquecesse a mistura sob refluxo por 4 h seguido por filtração e evaporação do solvente, obtería-se o composto do título.

Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com trifenilfosfina de acordo com o Exemplo Preparativo 51 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Etapa C

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B com o aldeído de tiofeno da Etapa DD como descrito no Exemplo Preparativo 54

Etapa A, obteria-se o composto do titulo.

Etapa D

- Se fosse tratar uma suspensão do composto do titulo acima da Etapa C, ácido idroiodico e fósforo vermelho a 140° C por 18 h, seguido
- 5 esfriando e vertendo a mistura de reação em uma mistura de gelo/água, filtração subsequente, lavagem do precipitado com água, dissolução do precipitado em amônia conc. refluxante e filtração subsequente, acidificação do filtrado com ácido clorídrico conc. aquoso e extração da fase aquosa com diclorometano, lavagem da fase orgânica com água e secagem (MgSO₄)
- 10 seguido por evaporação do solvente, obteria-se o composto do titulo.

Etapa E

- Se fosse tratar uma suspensão do composto do titulo acima da Etapa D com ácido polifosfórico a 170° C, seguido esfriando para 30° C, vertendo em água, extração com éter dietílico, lavando com 1N solução de
- 15 hidróxido de sódio aquosa e secando (MgSO₄) seguido por evaporação do solvente, obteria-se o composto do titulo.

Etapa F

- Se fosse tratar o composto do titulo acima da Etapa E como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa G, obteria-se o composto do
- 20 titulo.

Etapa G

Se fosse tratar o composto do titulo acima da Etapa F como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa H e Etapa I, obteria-se o composto do titulo.

25 Etapa H

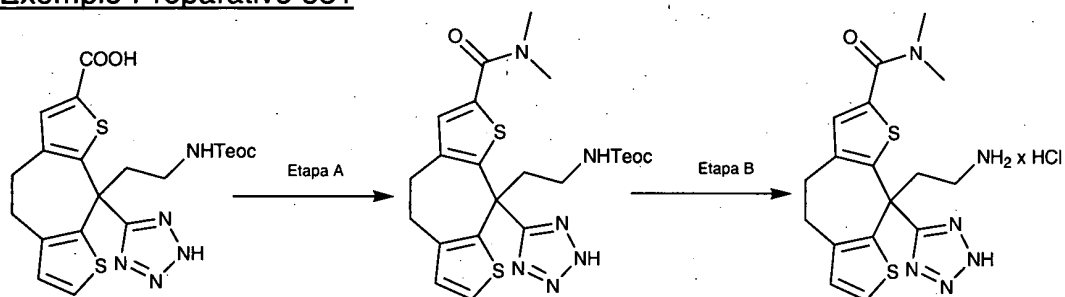
Se fosse tratar o composto do titulo da Etapa G acima com o composto do Exemplo Preparativo 22 como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa A, obteria-se o composto do titulo.

Etapa I

- 30 Se fosse tratar o composto do titulo da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa B, obteria-se o composto do titulo.

Etapa J

Se fosse tratar o composto do título da Etapa I acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa C, obtería-se o composto do título.

5 Exemplo Preparativo 831Etapa A

Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 830 como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa A, obtería-se o composto do título.

10 Etapa B

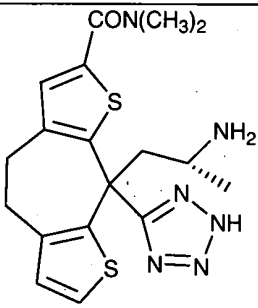
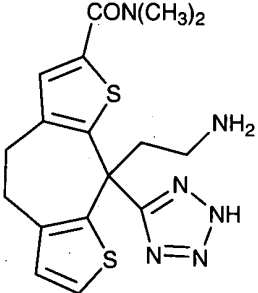
Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 832-839

- 15 Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 830, exceto usando os sulfamidatos na Etapa H, e tratar o produto obtido de acordo com o Exemplo Preparativo 831 com a amina como indicada na tabela abaixo, obtería-se o composto do título desejado como sais de HCl.

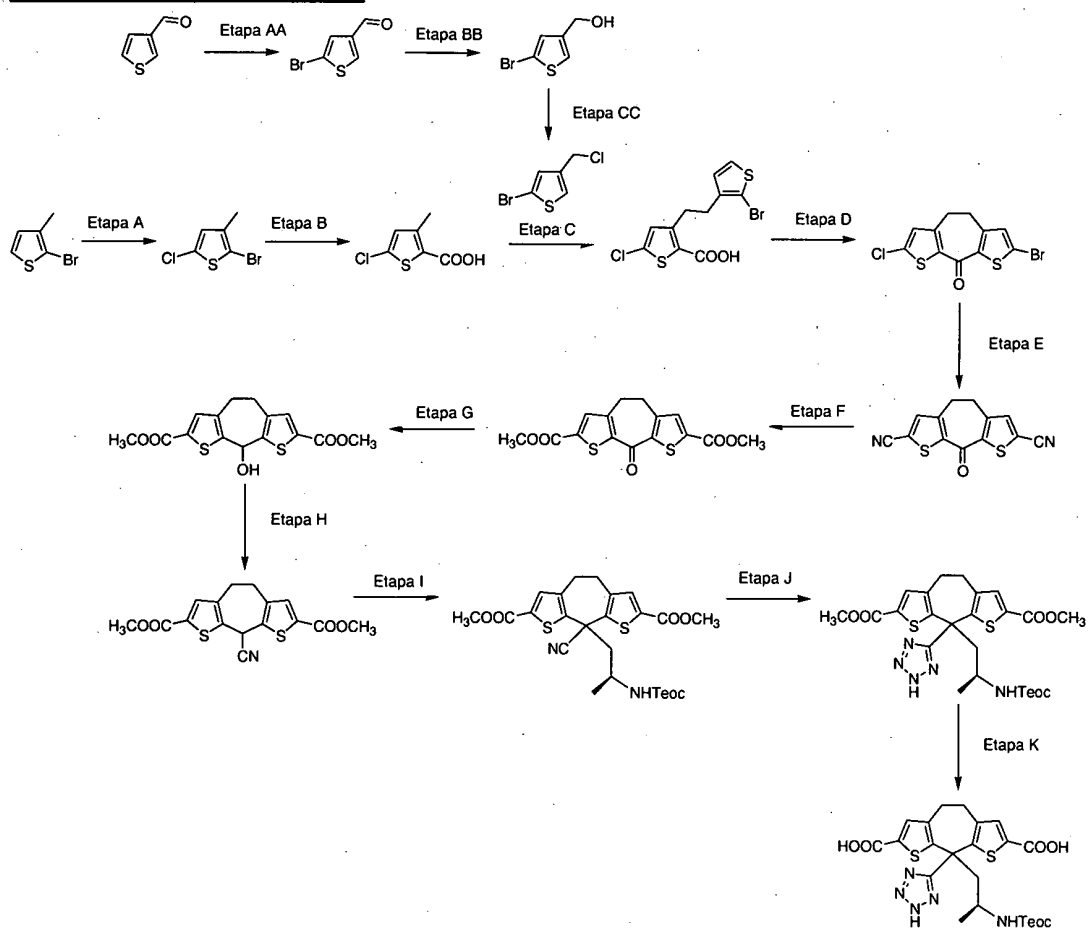
Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
831	21	NH ₃	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
832	24	NH ₃	
833	22	NH ₃	
834	21	CH ₃ NH ₂	
835	24	CH ₃ NH ₂	
836	22	CH ₃ NH ₂	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
837	24	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
838	22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos 839 a 849 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 850



Etapa AA

- Se fosse tratar tiofeno-3-carbaldeído comercialmente disponível com bromo e tricloreto de alumínio em diclorometano e aquecer a mistura de reação por 2 h, subsequëntemente vertendo-a em água, seguido por
5 extração com éter, lavagem sucessiva da fase orgânica com 1N de solução de NaOH aquosa e água até ficar neutra, depois, após secagem (MgSO_4) e evaporação do solvente, seguido por destilação, obtería-se o composto do título.

Etapa BB

- 10 Se fosse tratar uma solução do composto do título acima da Etapa AA em tetraidrofurano com NaBH_4 por 1 h e extinta a reação pela adição de solução de cloreto de amônio aquosa saturada seguido por diluição com acetato de etila, separação da camada orgânica, lavando com H_2O e salmoura, depois, após secagem (MgSO_4) e evaporação do solvente,
15 obtería-se o composto do título.

Etapa CC

- Se fosse tratar uma solução do composto do título acima da Etapa BB em clorofórmio com cloreto de tionila em temperatura ambiente por 4 h, subsequëntemente vertendo-a em água, seguido por extração com
20 clorofórmio, lavagem da fase orgânica com água, depois, após secagem (MgSO_4) e evaporação do solvente, obtería-se o composto do título.

Etapa A

- Se fosse tratar 2-bromo-3-metiltiofeno comercialmente disponível em ácido acético com *N*-clorossuccinimida e agitar a mistura de
25 reação durante cerca de 2h, depois a refluxa por 1 h, subsequëntemente vertendo-a em água, seguido por extração com éter, lavagem sucessiva da fase orgânica com 1N solução de NaOH aquosa e água até ficar neutra, depois, após secagem (MgSO_4) e evaporação do solvente, seguido por destilação, obtería-se o composto do título.

30 Etapa B

- Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa A, obtería-se o composto do

título.

Etapa C

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B com o composto do título acima da Etapa CC, como descrito no Exemplo

- 5 Preparativo 59 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Etapa D

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa C, obtería-se o composto do título.

- 10 Etapa E

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa D, obtería-se o composto do título.

Etapa F

- 15 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa E e Etapa F, obtería-se o composto do título.

Etapa G

- 20 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa G, obtería-se o composto do título.

Etapa H

- 25 Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa H e Etapa I, obtería-se o composto do título.

Etapa I

Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa A, obtería-se o composto do título.

- 30 Etapa J

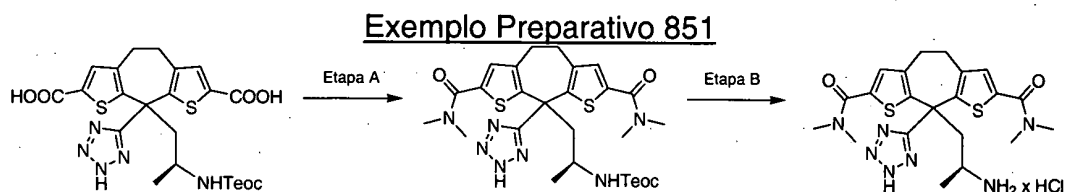
Se fosse tratar o composto do título da Etapa I acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa B, obtería-se o composto do

título.

Etapa K

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa J como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa C, obtería-se o composto do

5 título.



Etapa A

Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 851 como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa A obtería-se o composto do

10 título.

Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa B, obtería-se o composto do

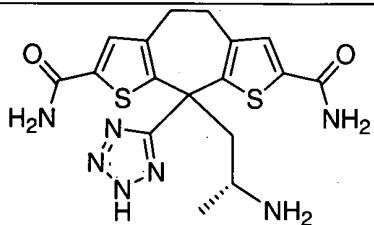
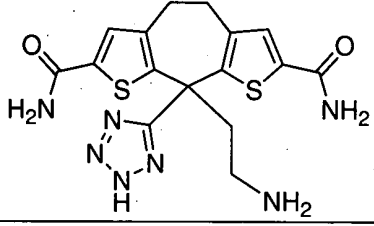
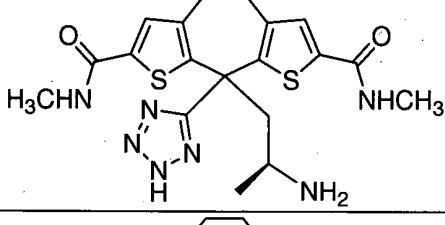
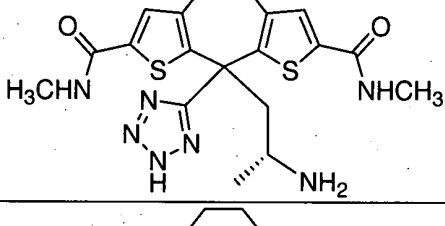
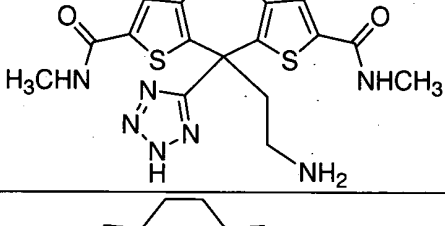
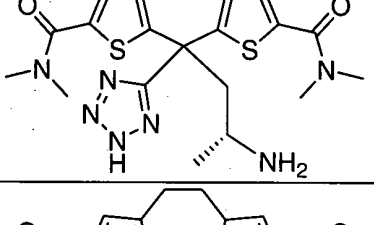
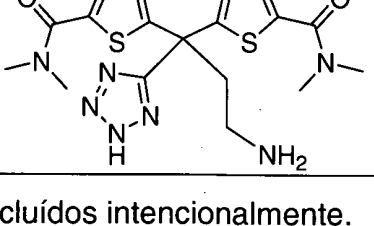
título.

15 Exemplo Preparativo 852-859

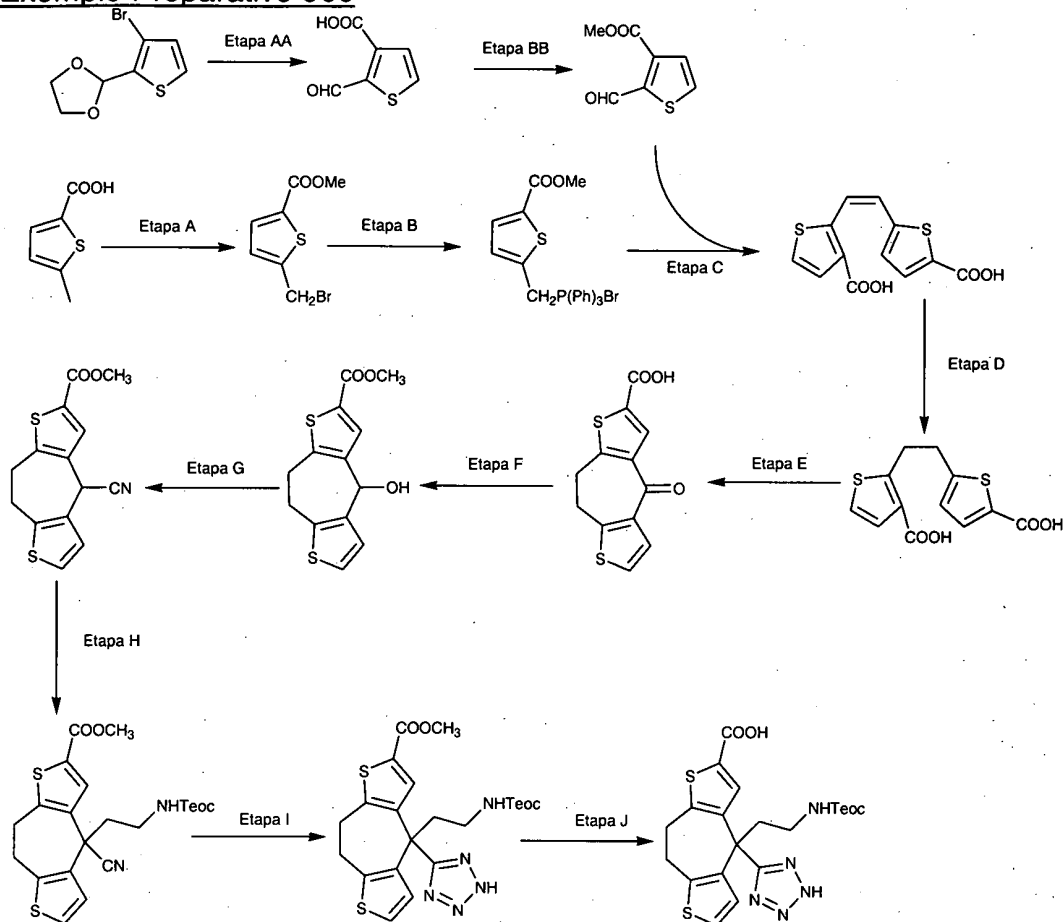
Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 850, exceto usando os sulfamidatos na Etapa I, e tratar o produto obtido de acordo com o Exemplo Preparativo 851 com a amina como indicado na tabela abaixo, obtería-se o composto do título

20 desejado como sal de HCl.

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
852	21	NH ₃	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
853	24	NH_3	
854	22	NH_3	
855	21	CH_3NH_2	
856	24	CH_3NH_2	
857	22	CH_3NH_2	
858	24	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
859	22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos 860-899 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 900**Etapa AA**

Se fosse adicionar uma solução de 2-(3-bromo-2-tienil)-1,3-dioxolano comercialmente disponível em dietiléter seco com agitação a 1,05 N butil lítio em dietiléter a -70° C, seguido por adição da mistura a CO₂ sólido coberta com dietiléter. Hidrólise, seguida por extração com hidróxido de sódio aquoso diluído, acidificação, depois extração com dietiléter fornece o composto do título.

Etapa BB

Se fosse adicionar H₂SO₄ e metanol acima a uma solução do composto do título da etapa AA em dicloroetano, obtería-se o composto do título.

Etapa A

Se fosse tratar uma solução de ácido 5-metiltiofeno-2-carboxílico comercialmente disponível a gotas em benzeno e metanol a 0° C com trimetil-silil-diazo-metano 2,0 M em hexanos, obtería-se o éster de metila. Se

fosse tratar uma solução deste intermediário de éster em CCl_4 com NBS e 2,2'-azobisisobutironitrila (AIBN) e aquecer a solução a refluxo por 2 h, seguido esfriando até temperatura ambiente, filtração e concentração a vácuo, obtería-se o composto do título.

5 Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com trifenilfosfina de acordo com o Exemplo Preparativo 49 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Etapa C

- 10 Se fosse acima tratar o composto do título acima da Etapa B com o composto do título da Etapa BB como descrito no Exemplo Preparativo 54 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa D

- 15 Se fosse aquecer uma mistura do composto do título da Etapa C, fósforo vermelho e ácido idroiódico em ácido acético a 110°C por 1 h, obtería-se uma solução após filtração da mistura quente. Após esfriar para temperatura ambiente e verter em água de gelo obtería um composto do título através de sucção.

Etapa E

- 20 Se fosse aquecer uma mistura do composto do título acima da Etapa D e ácido polifosfórico para 115°C por 1,5 h obtería-se uma mistura, que foi vertida em gelo. Após extração com éter, lavagem das fases orgânicas com água, secagem (MgSO_4) e remoção do solvente obtería-se o composto do título.

25 Etapa F

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa G, obtería-se o composto do título.

Etapa G

- 30 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa H e Etapa I, obtería-se o composto do título.

Etapa H

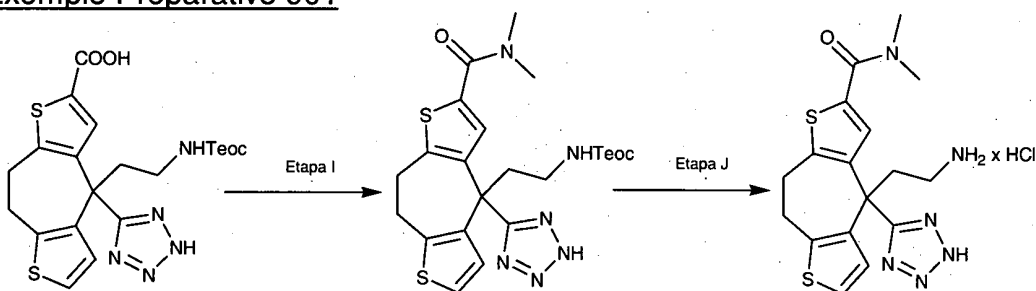
Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima com o composto do Exemplo Preparativo 22 como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa A, obtería-se o composto do título.

5 Etapa I

Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Etapa J

10 Se fosse tratar o composto do título da Etapa I acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 901Etapa A

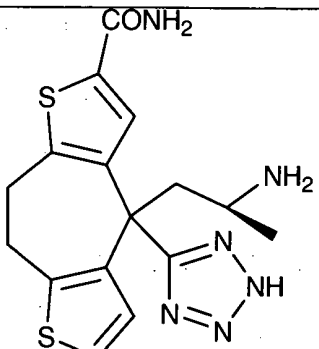
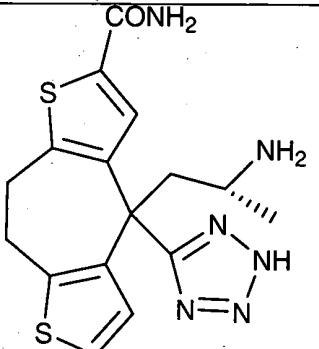
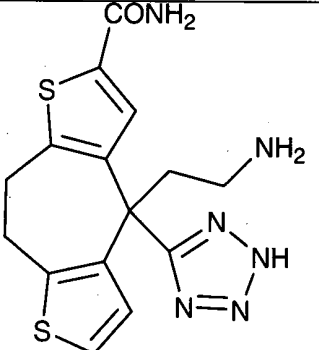
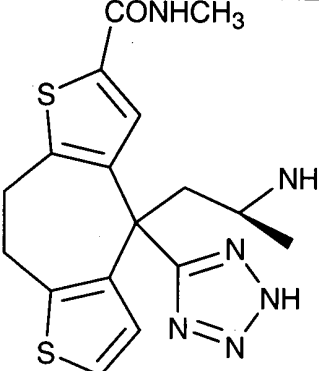
15 Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 900 como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa B

20 Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa B, obtería-se o composto do título.

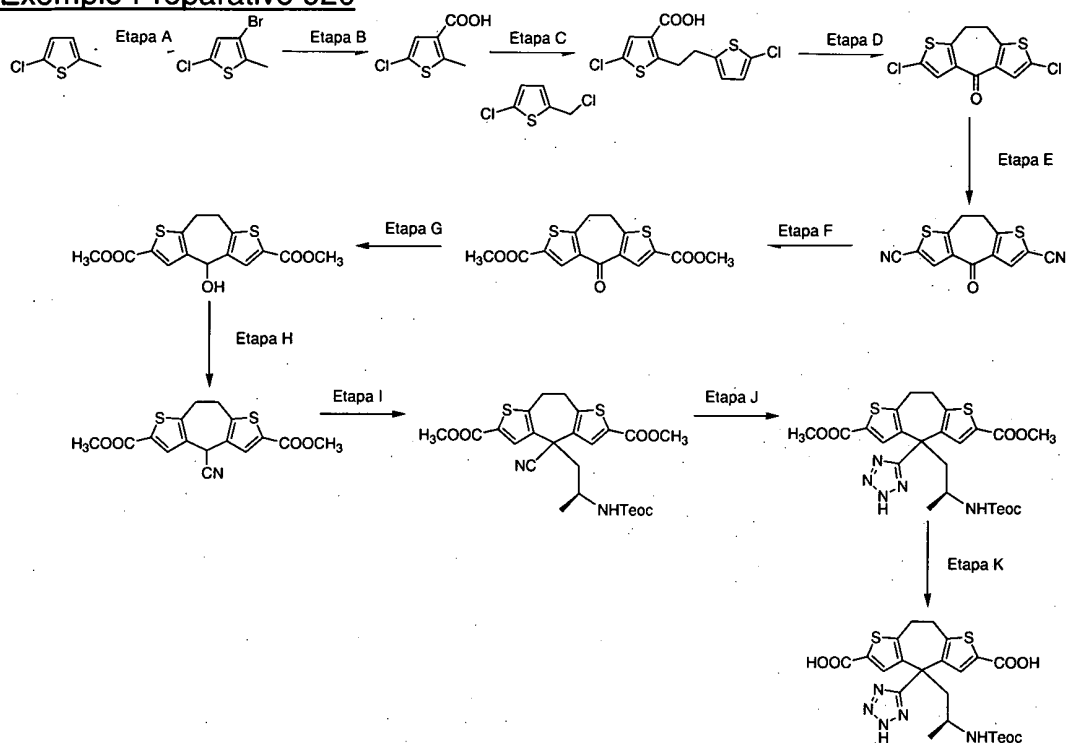
Exemplo Preparativo 902-909

25 Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 900, exceto usando os sulfamidatos na Etapa H, e tratar o produto obtido de acordo com o Exemplo Preparativo 901 com as aminas como indicado na tabela abaixo, obtería-se o composto do título desejado como sal de HCl.

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
902	21	NH ₃	
903	24	NH ₃	
904	22	NH ₃	
905	21	CH ₃ NH ₂	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
906	24	CH_3NH_2	
907	22	CH_3NH_2	
908	24	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
909	22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos 910-919 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 920**Etapa A**

- Se fosse adicionar uma solução de bromo em CHCl_3 lentamente a uma solução esfriada em gelo de 2-cloro-5-metiltiofeno comercialmente disponível em CHCl_3 obtería-se uma mistura de reação que foi agitada por 2 h em temperatura ambiente, e subsequêntemente vertida em H_2O . Se fosse extrair a mistura com diclorometano, combinar os extratos orgânicos, filtrara seco e evaporar o solvente, obtería-se um óleo de amarelo/marrom.

10 Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa C

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B com 2-cloro-5-clorometil-tiofeno comercialmente disponível como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Etapa D

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa C, obtería-se o composto do

título.

Etapa E

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa D, obtería-se o composto do

5 título.

Etapa F

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa E e Etapa F, obtería-se o composto do título.

10 Etapa G

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa G, obtería-se o composto do título.

Etapa G

15 Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa H e Etapa I, obtería-se o composto do título.

Etapa I

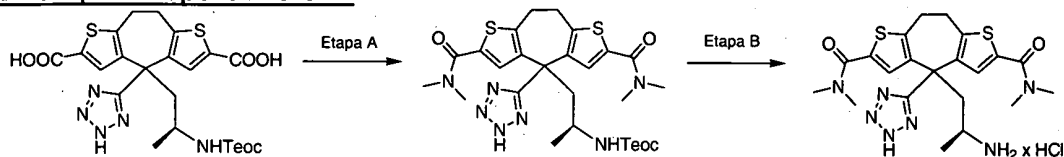
20 Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa J

25 Se fosse tratar o composto do título da Etapa I acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Etapa K

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa J como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 921**Etapa A**

Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 920 como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa A obteria-se o composto do título.

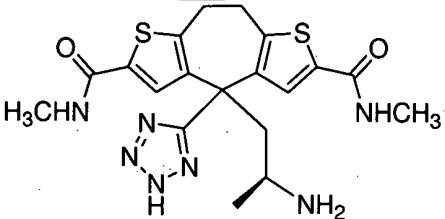
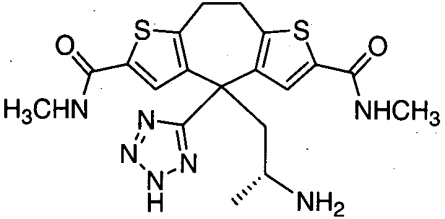
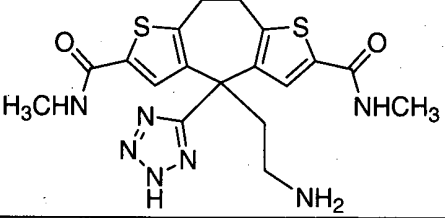
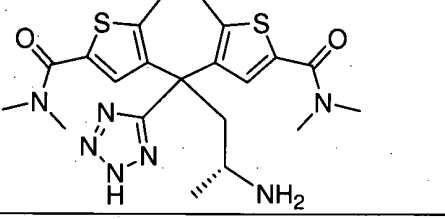
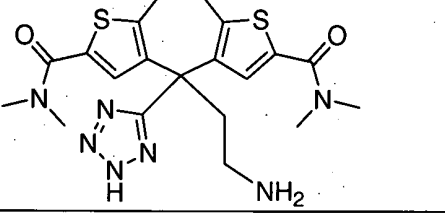
Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa B, obteria-se o composto do título.

10 Exemplo Preparativo 922-929

Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 920, exceto usando os sulfamidatos na Etapa I, e tratando o produto obtido de acordo com o Exemplo Preparativo 921 com a amina como indicado na tabela abaixo, obteria-se o composto do título desejado como sal de HCl.

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
922	21	NH ₃	
923	24	NH ₃	
924	22	NH ₃	

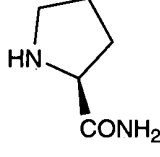
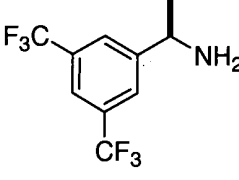
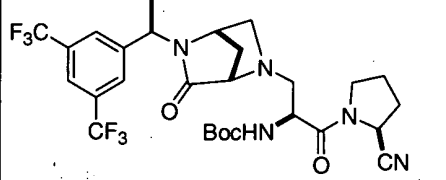
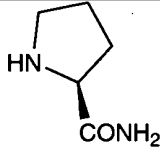
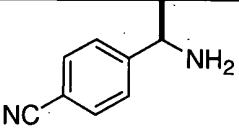
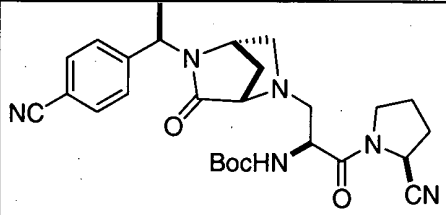
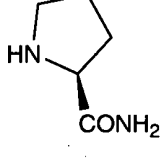
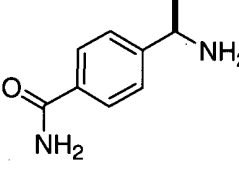
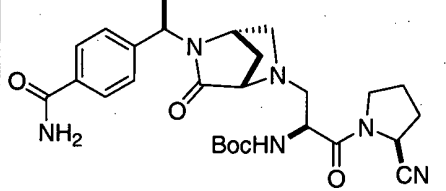
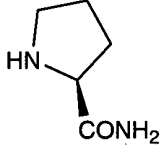
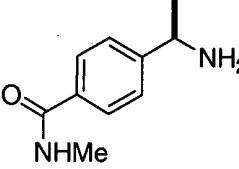
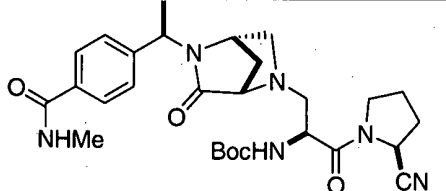
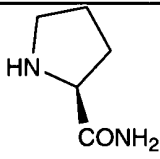
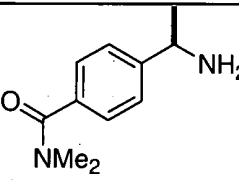
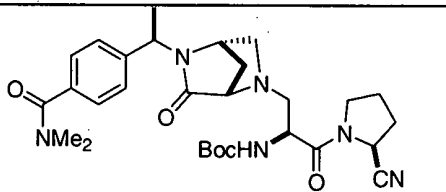
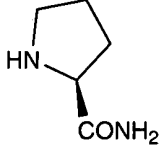
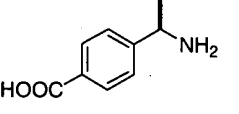
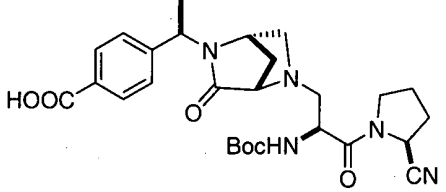
Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
925	21	CH_3NH_2	
926	24	CH_3NH_2	
927	22	CH_3NH_2	
928	24	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
929	22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

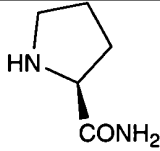
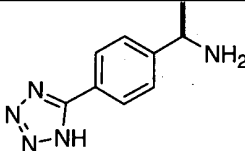
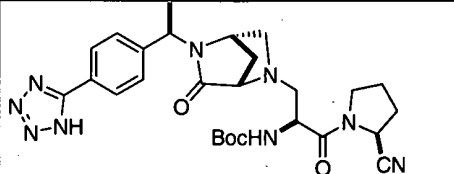
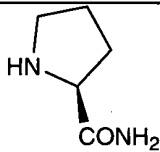
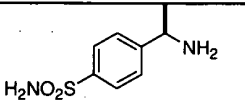
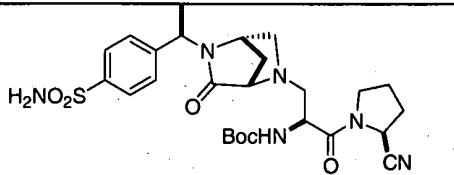
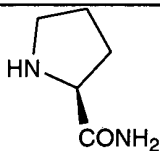
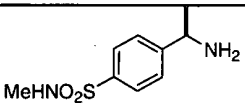
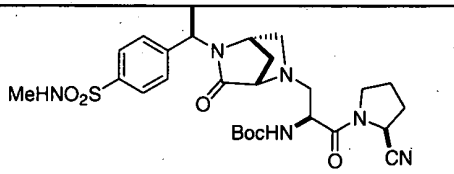
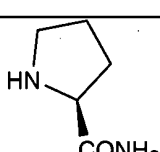
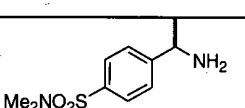
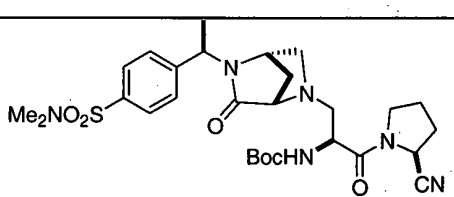
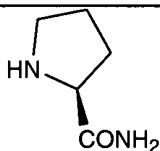
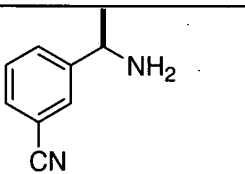
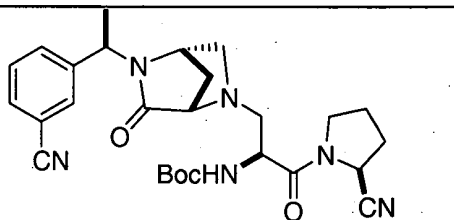
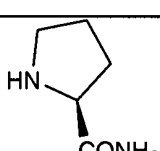
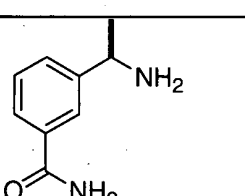
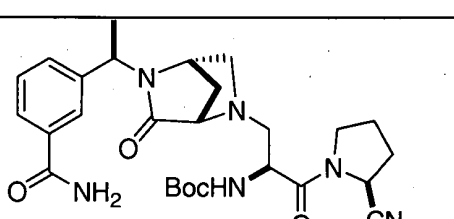
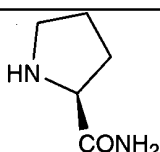
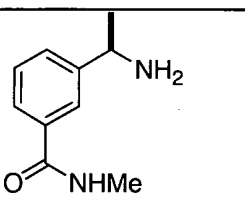
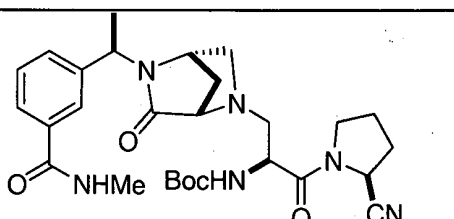
Exemplos 930-999 foram excluídos intencionalmente.

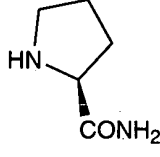
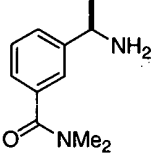
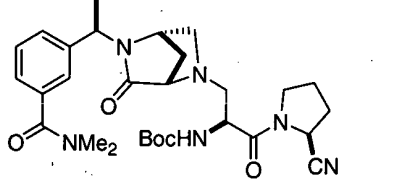
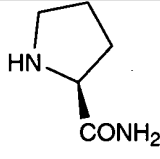
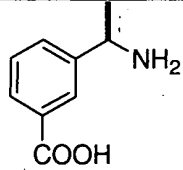
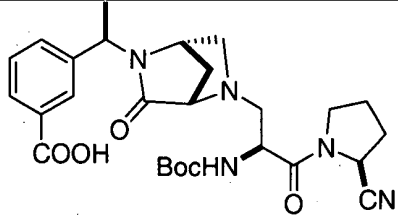
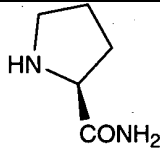
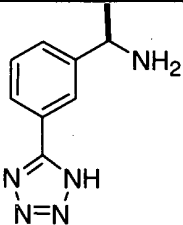
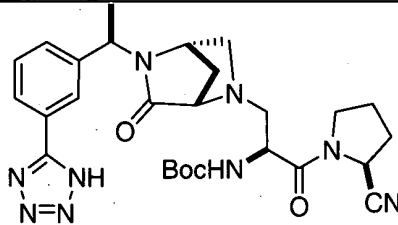
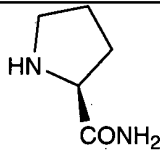
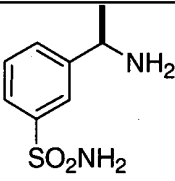
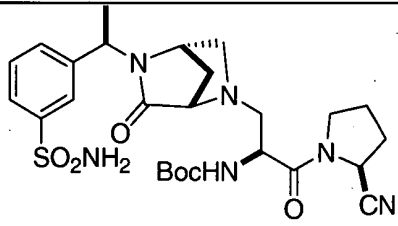
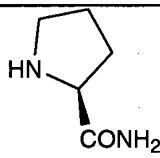
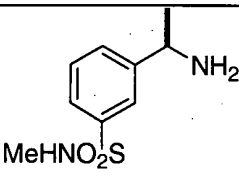
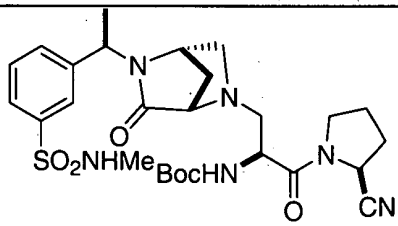
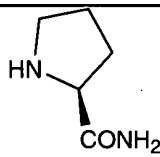
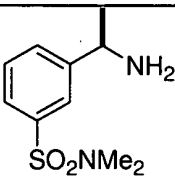
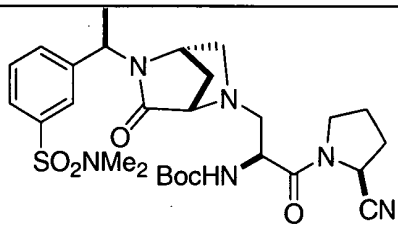
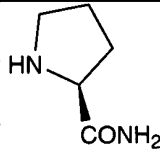
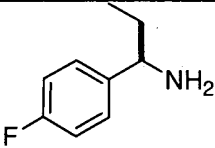
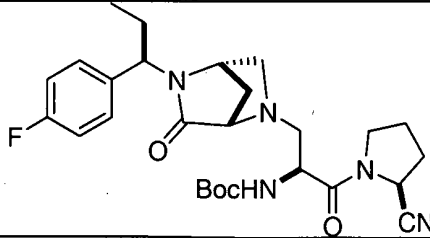
Exemplo Preparativo 1000-1209

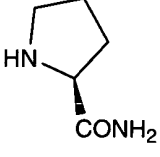
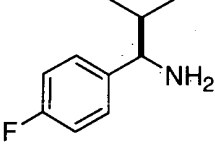
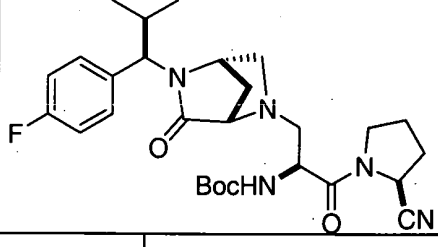
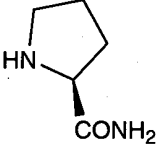
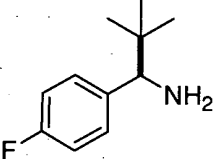
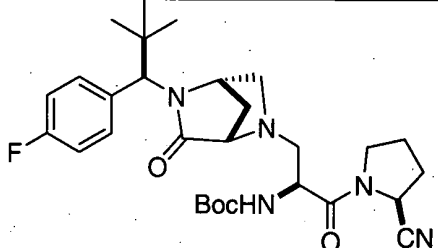
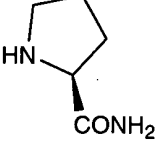
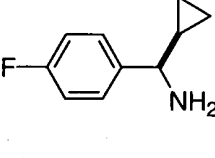
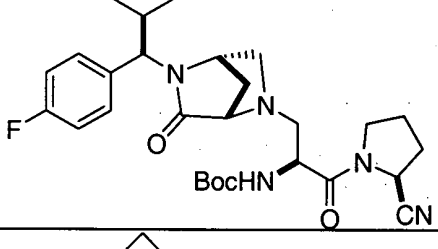
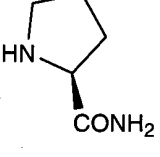
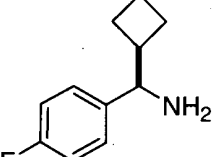
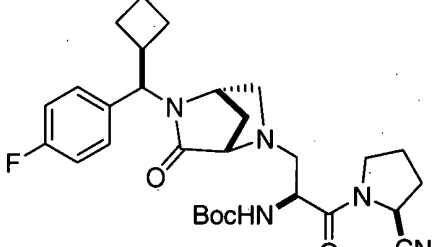
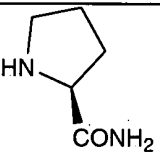
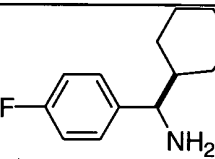
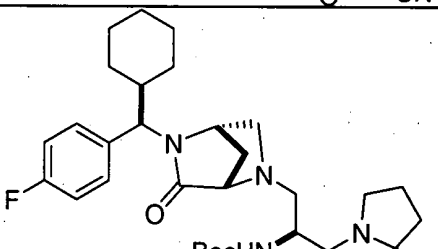
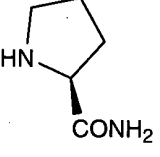
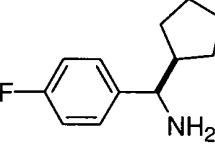
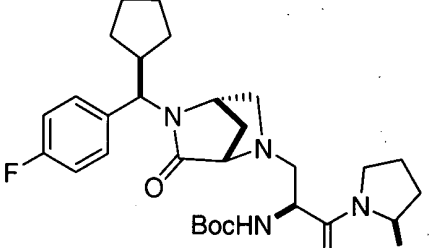
Se fosse seguir o procedimento similar como descrito nos Exemplos Preparativos 92 e 93, exceto usando as amidas e aminas como indicadas na Tabela abaixo, o composto do título a seguir seria obtido.

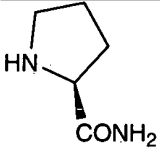
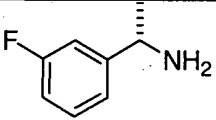
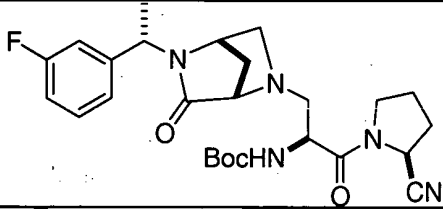
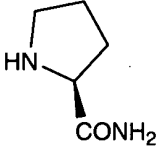
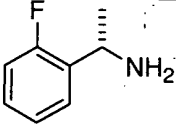
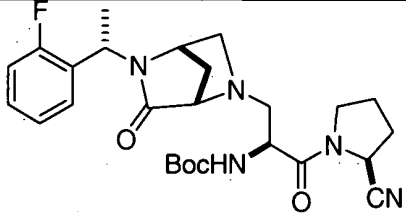
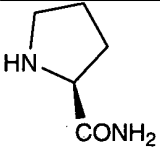
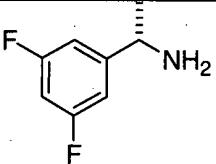
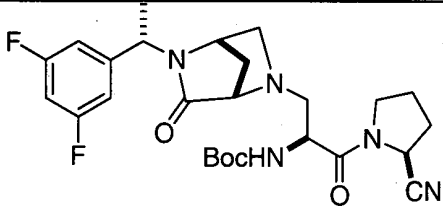
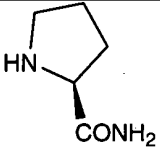
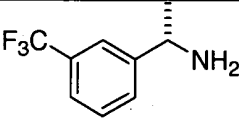
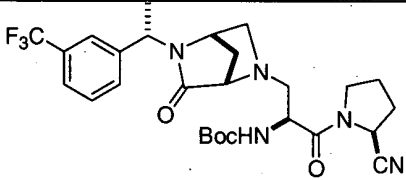
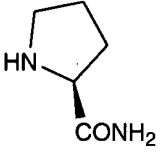
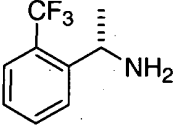
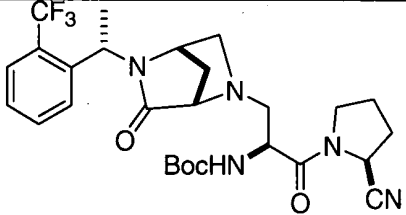
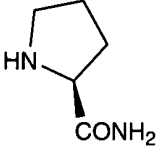
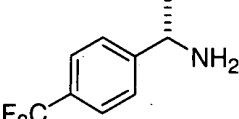
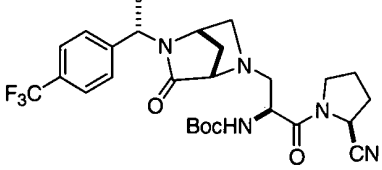
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1000			
1001			
1002			
1003			
1004			
1005			

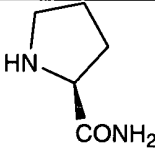
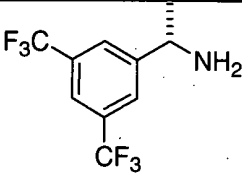
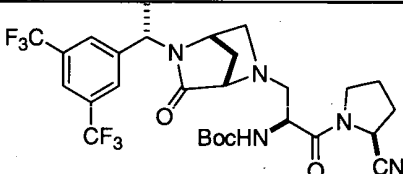
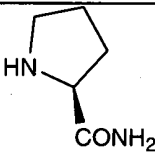
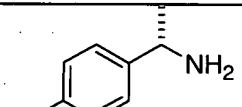
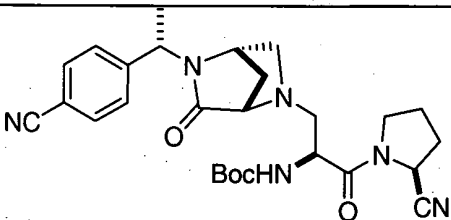
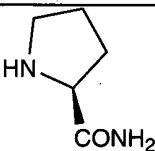
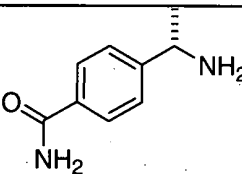
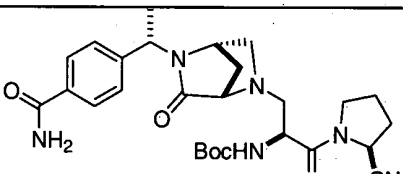
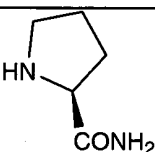
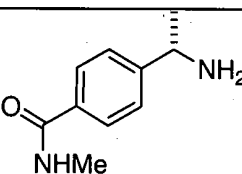
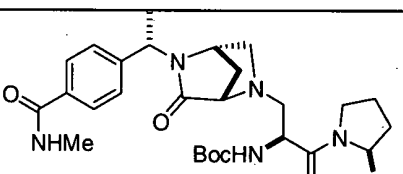
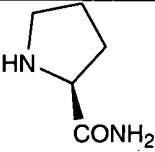
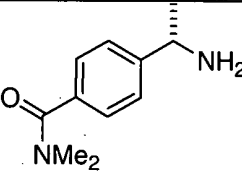
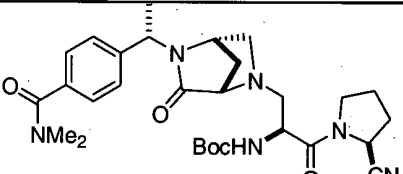
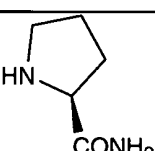
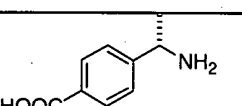
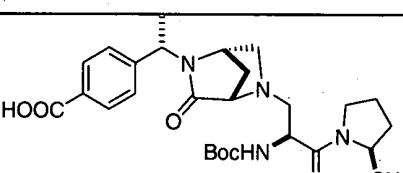
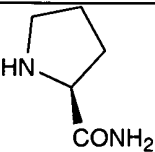
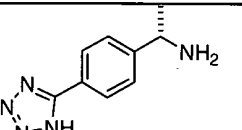
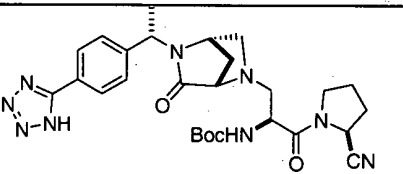
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1006			
1007			
1008			
1009			
1010			
1011			

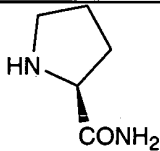
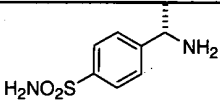
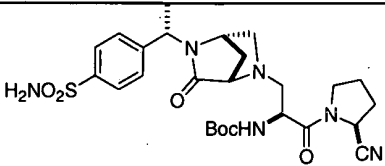
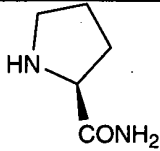
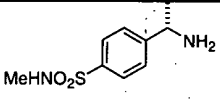
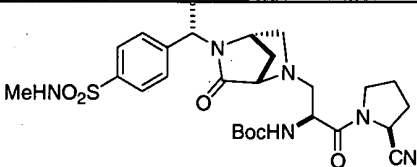
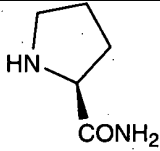
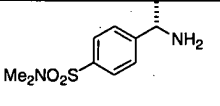
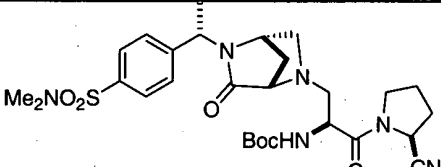
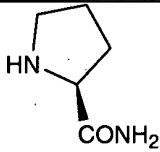
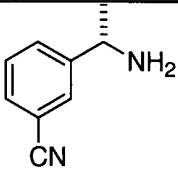
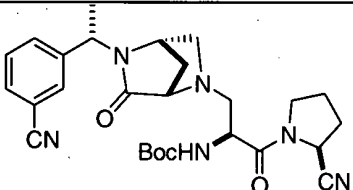
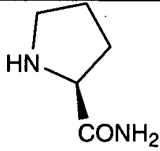
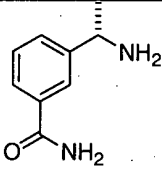
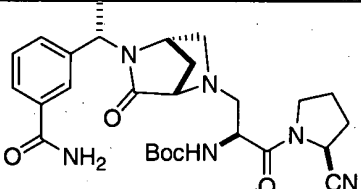
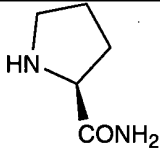
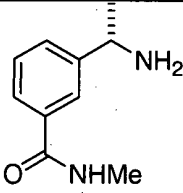
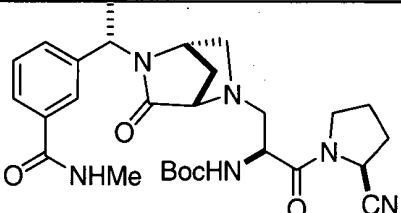
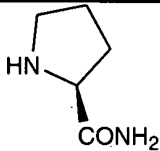
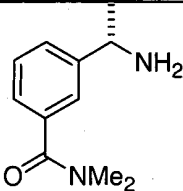
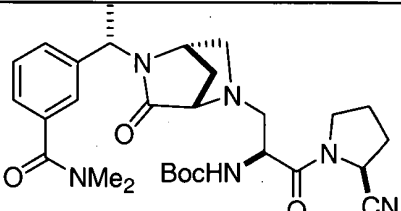
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1012			
1013			
1014			
1015			
1016			
1017			
1018			

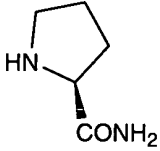
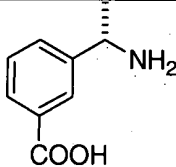
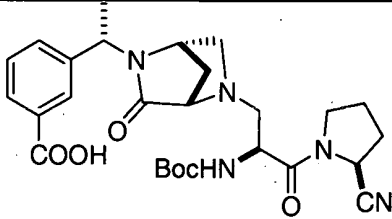
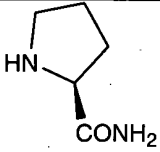
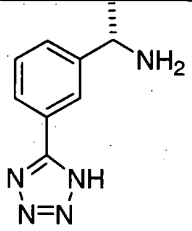
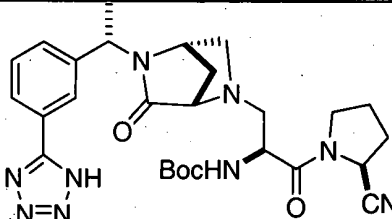
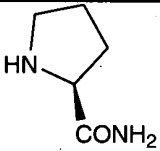
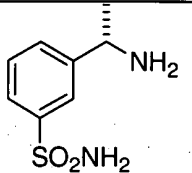
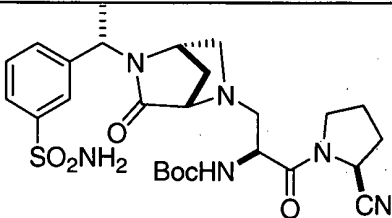
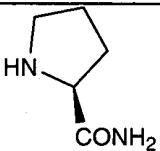
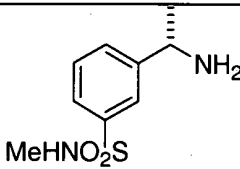
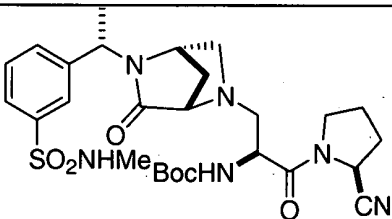
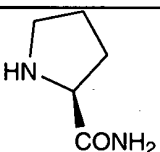
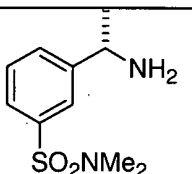
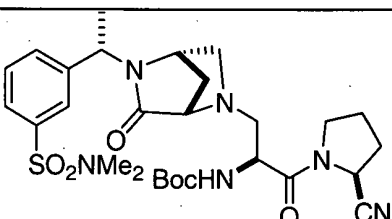
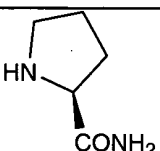
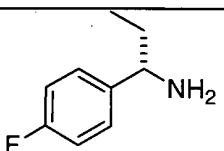
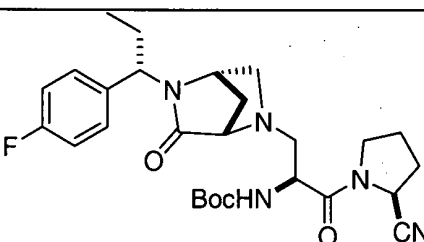
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1019			
1020			
1021			
1022			
1023			
1024			
1025			

Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1026			
1027			
1028			
1029			
1030			
1031			

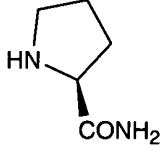
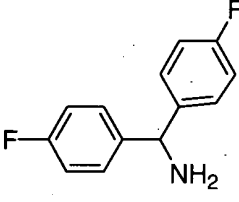
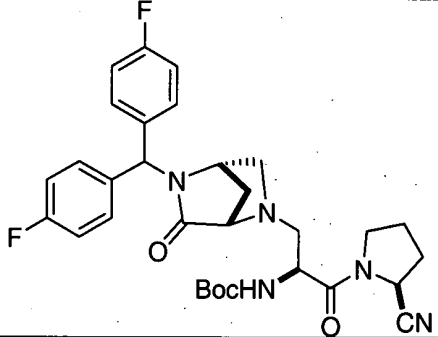
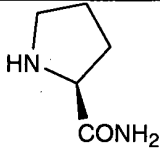
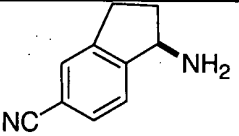
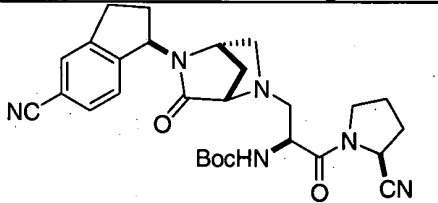
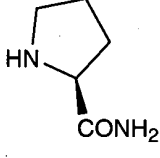
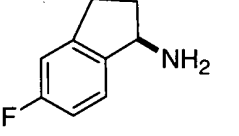
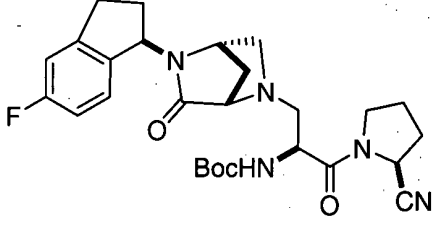
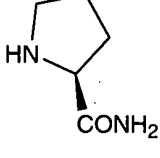
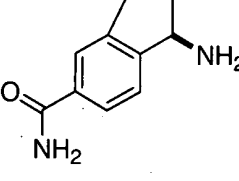
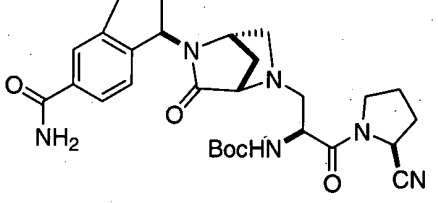
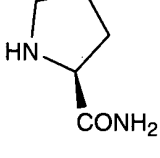
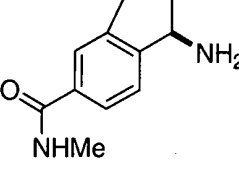
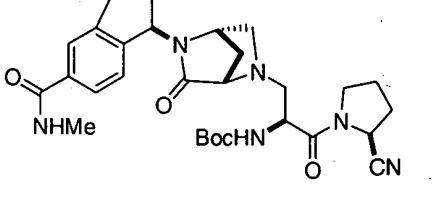
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1032			
1033			
1034			
1035			
1036			
1037			

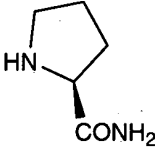
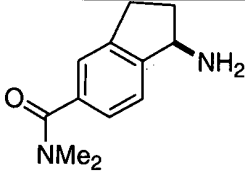
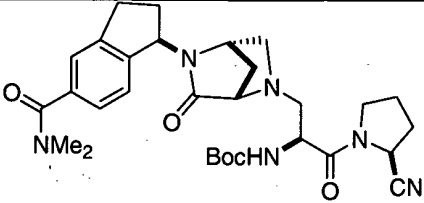
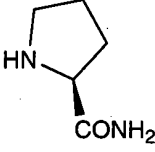
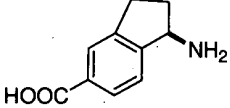
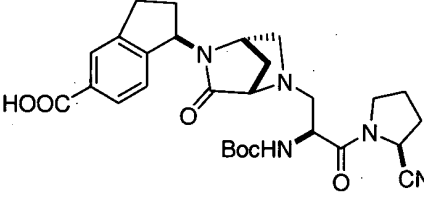
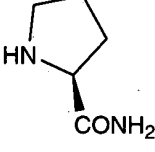
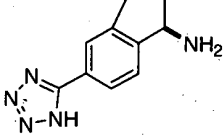
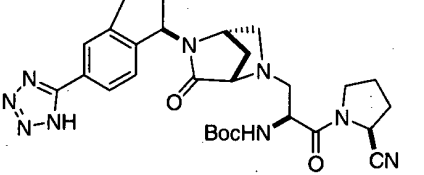
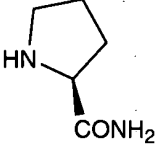
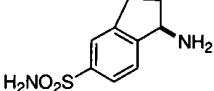
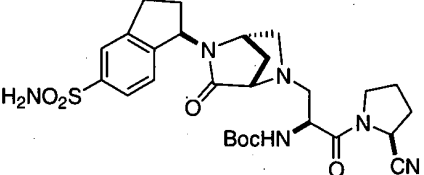
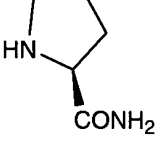
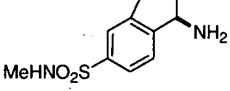
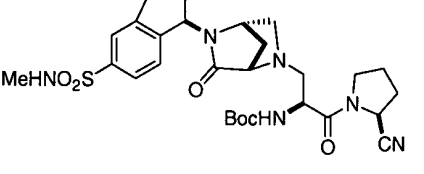
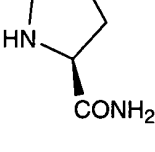
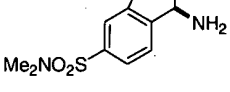
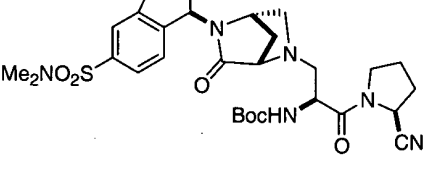
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1038			
1039			
1040			
1041			
1042			
1043			
1044			

Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1045			
1046			
1047			
1048			
1049			
1050			
1051			

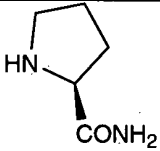
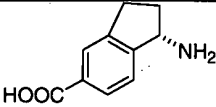
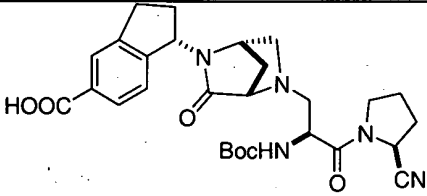
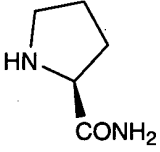
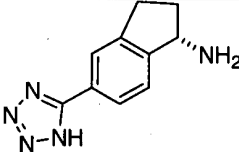
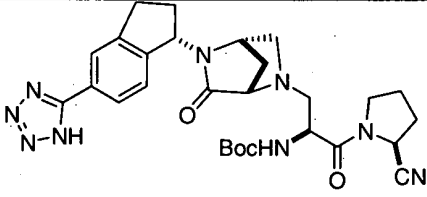
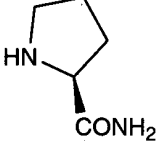
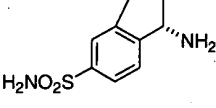
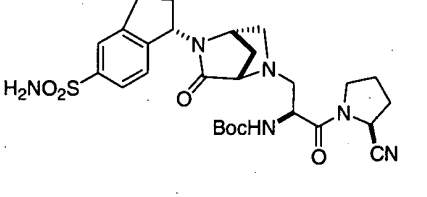
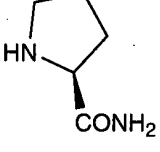
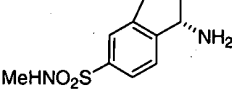
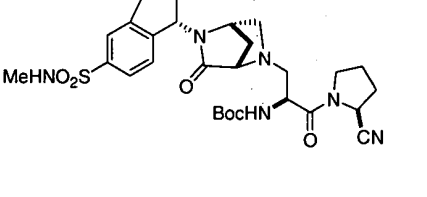
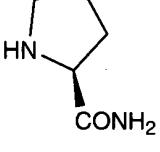
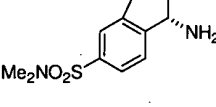
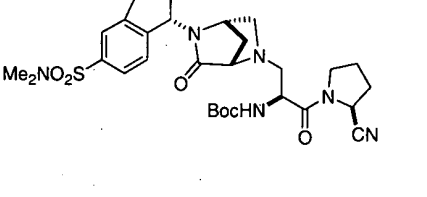
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1052			
1053			
1054			
1055			
1056			
1057			

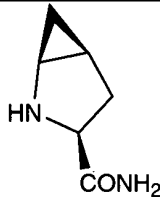
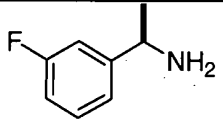
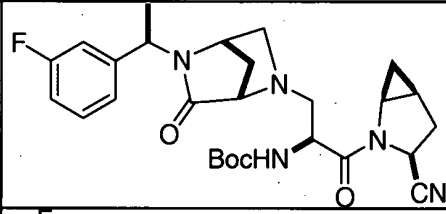
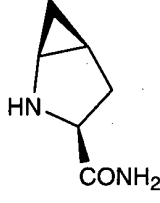
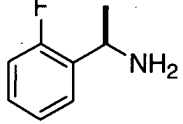
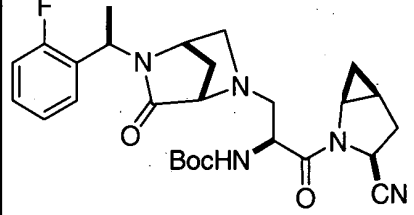
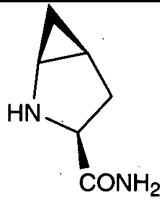
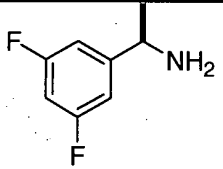
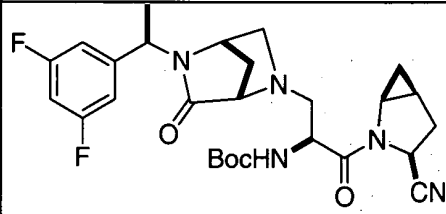
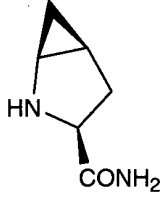
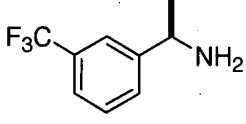
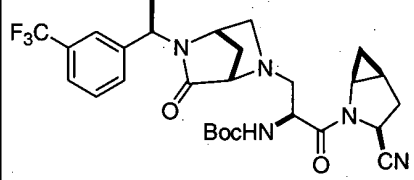
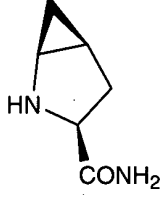
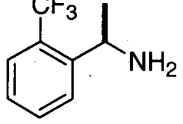
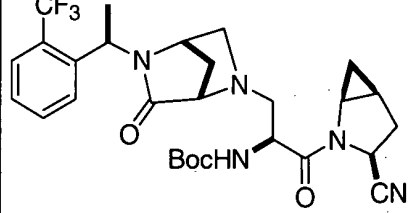
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1058			
1059			
1060			
1061			
1062			
1063			

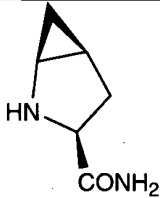
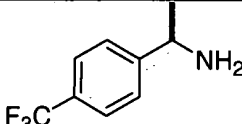
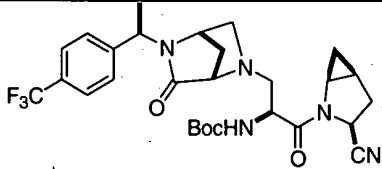
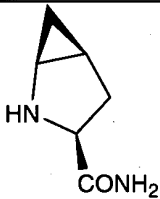
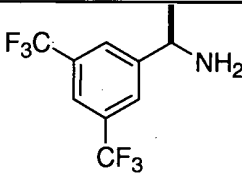
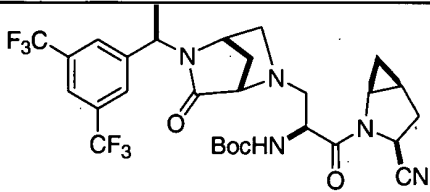
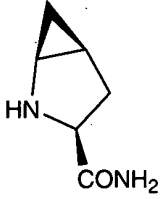
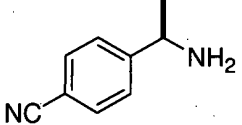
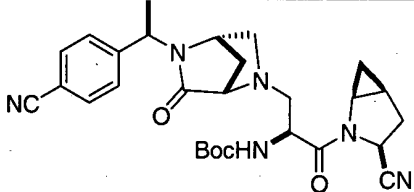
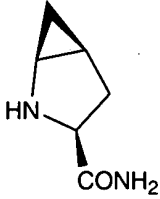
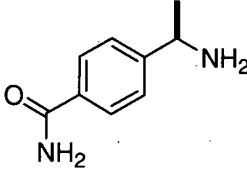
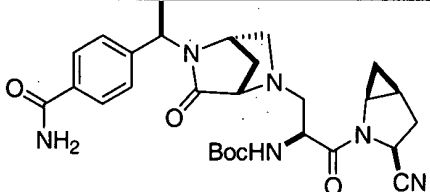
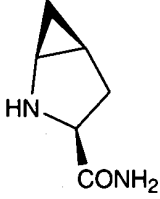
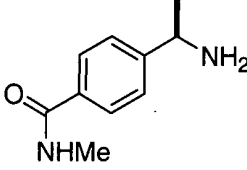
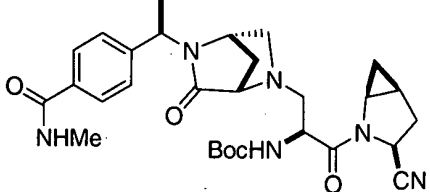
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1064			
1065			
1066			
1067			
1068			

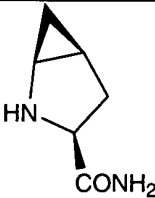
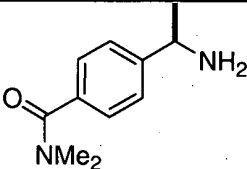
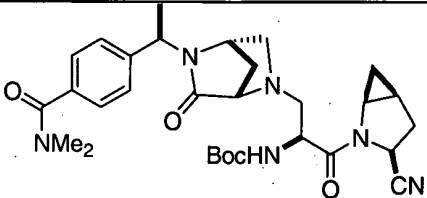
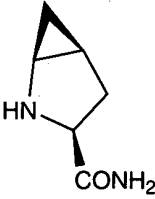
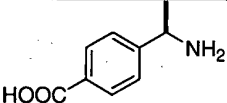
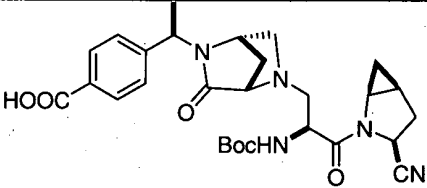
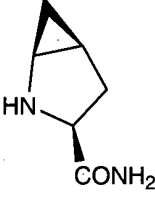
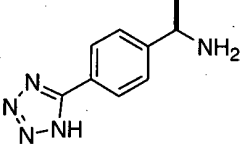
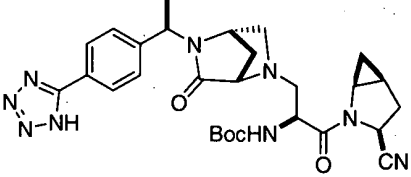
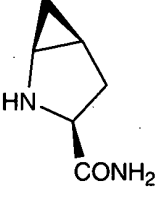
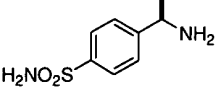
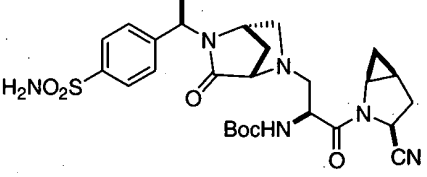
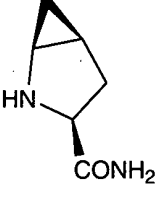
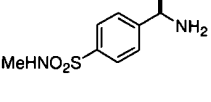
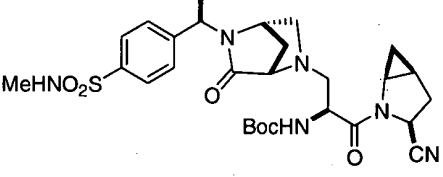
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1069			
1070			
1071			
1072			
1073			
1074			

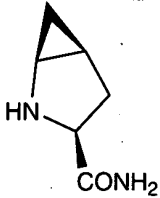
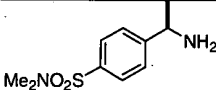
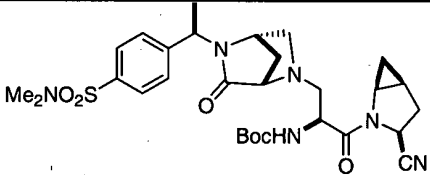
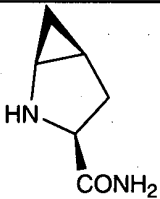
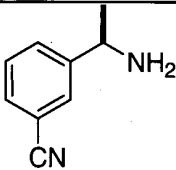
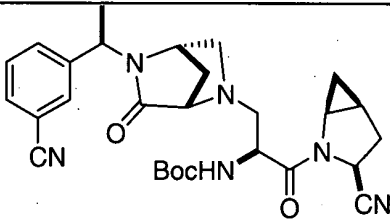
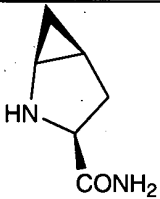
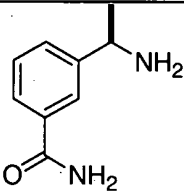
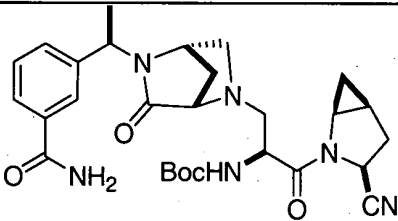
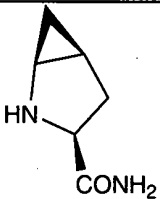
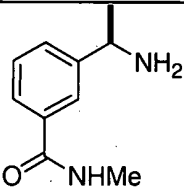
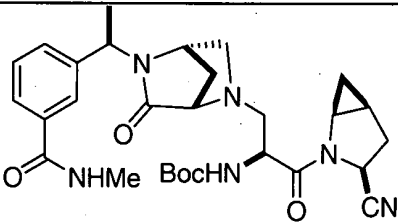
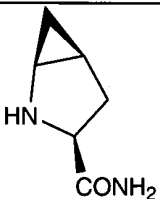
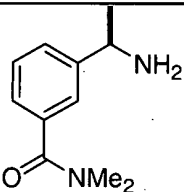
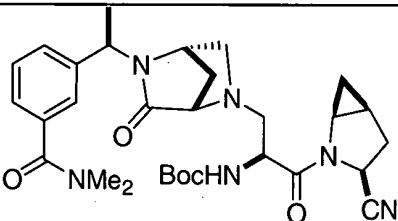
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1075			
1076			
1077			
1078			
1079			

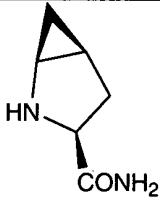
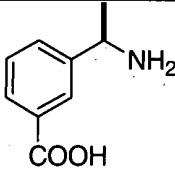
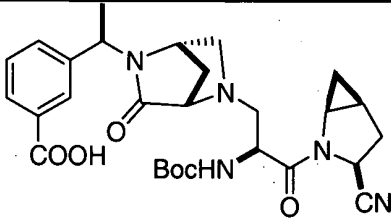
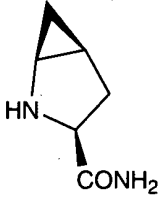
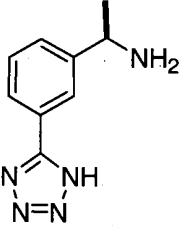
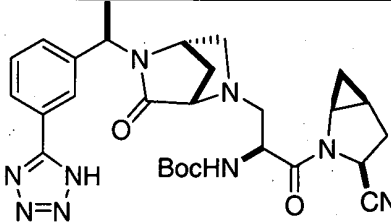
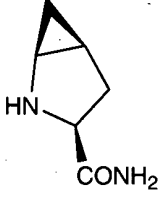
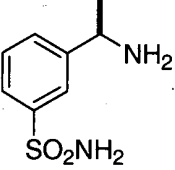
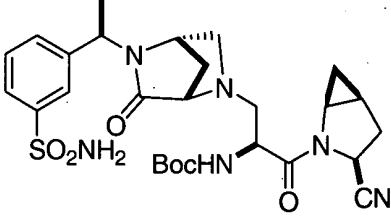
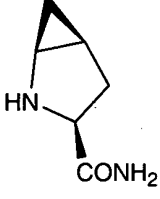
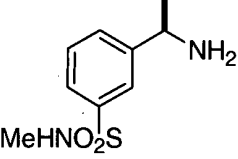
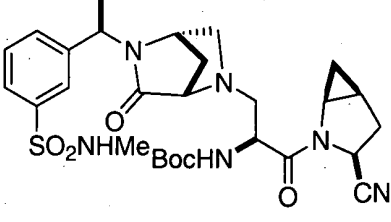
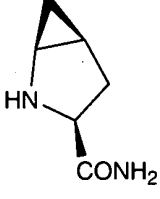
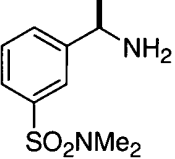
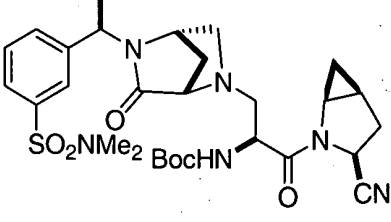
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1080			
1081			
1082			
1083			
1084			

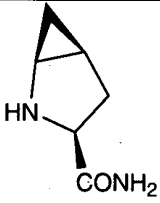
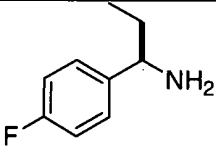
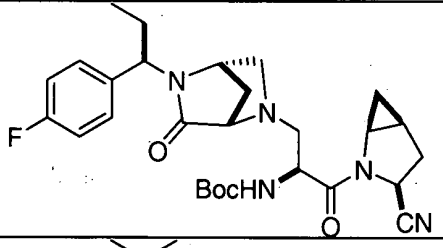
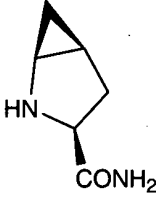
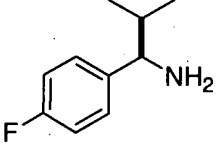
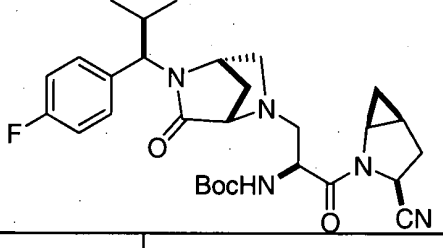
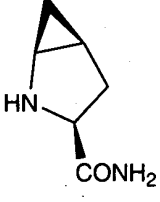
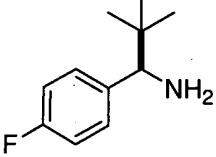
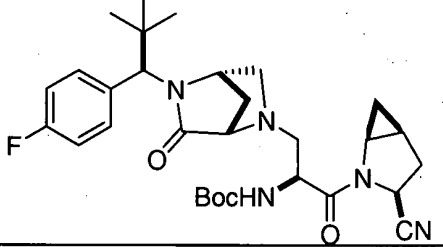
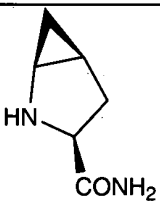
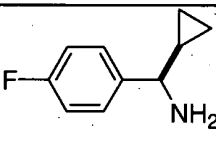
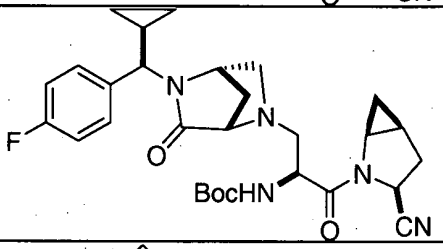
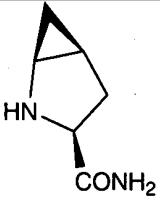
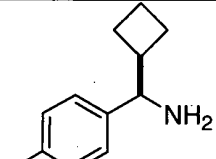
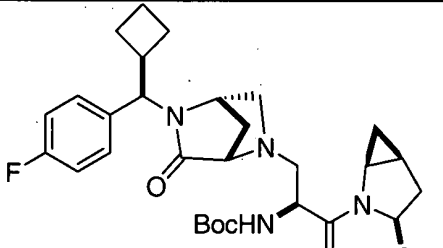
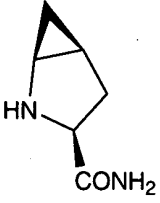
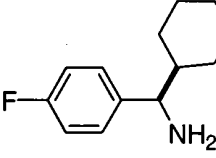
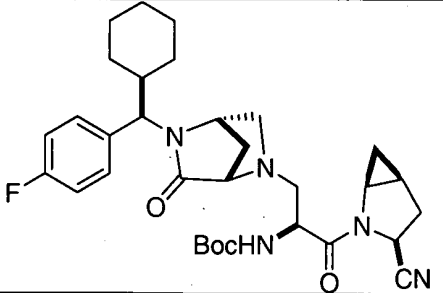
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1085			
1086			
1087			
1088			
1089			

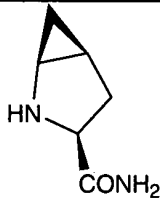
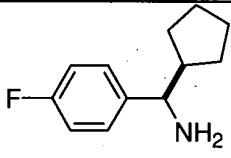
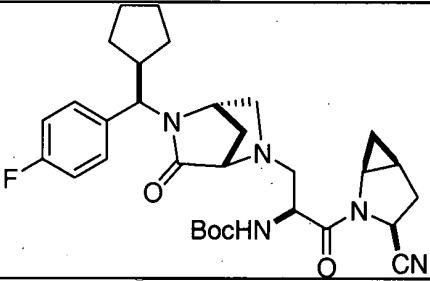
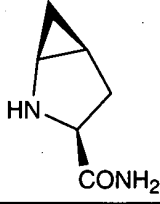
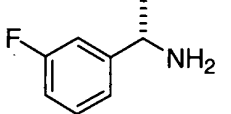
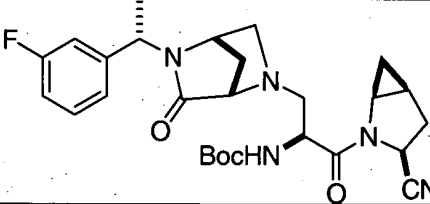
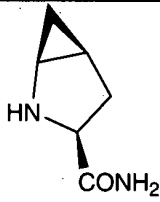
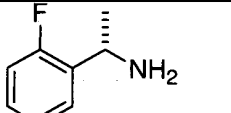
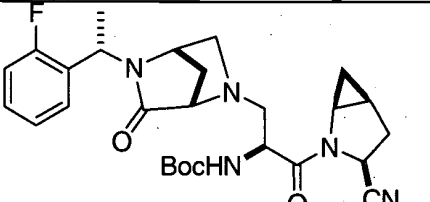
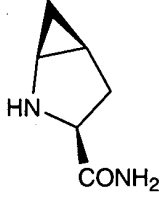
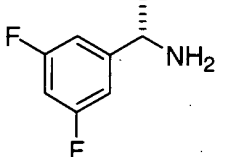
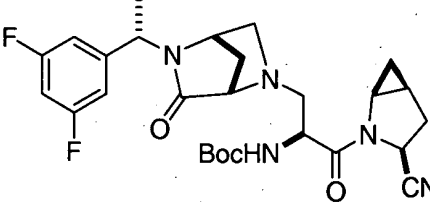
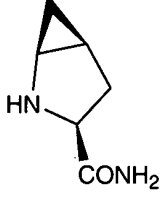
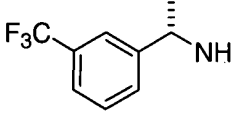
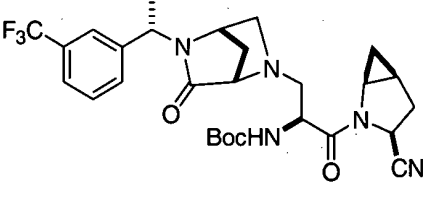
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1090			
1091			
1092			
1093			
1094			

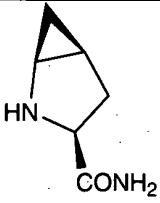
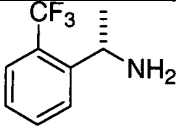
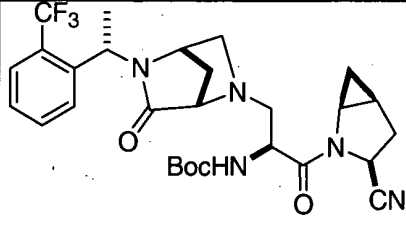
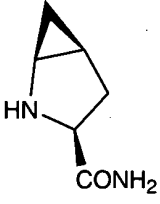
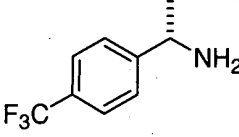
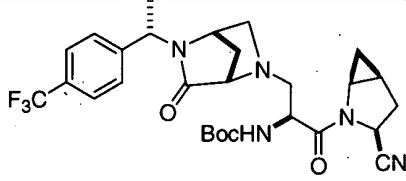
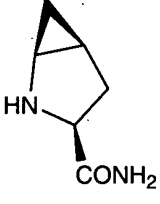
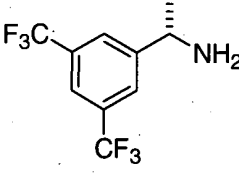
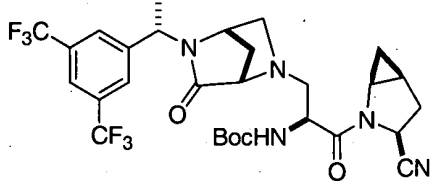
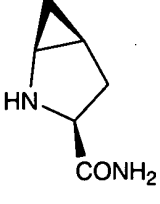
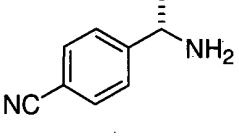
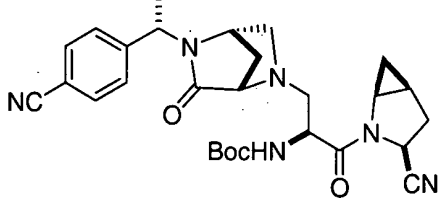
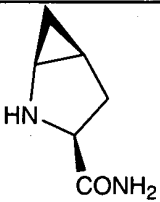
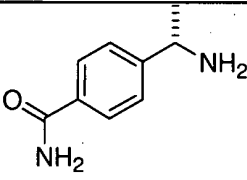
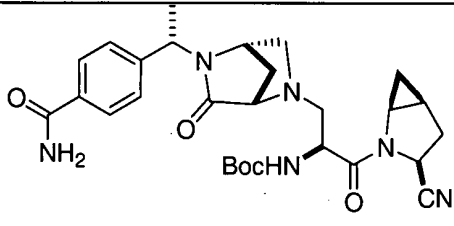
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1095			
1096			
1097			
1098			
1099			

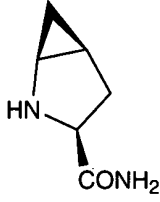
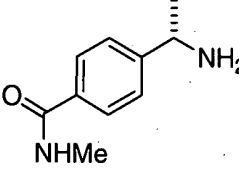
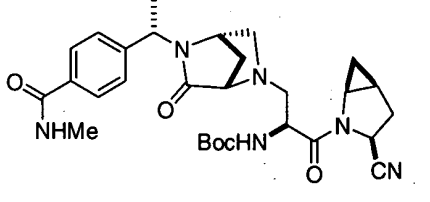
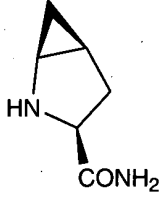
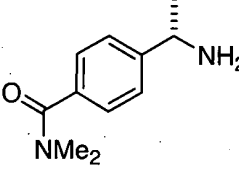
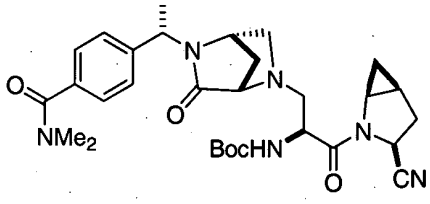
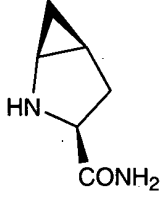
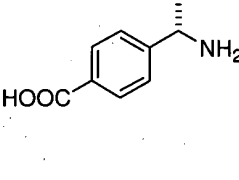
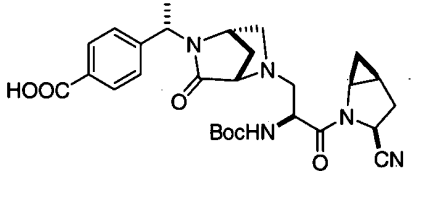
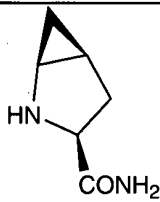
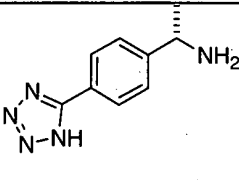
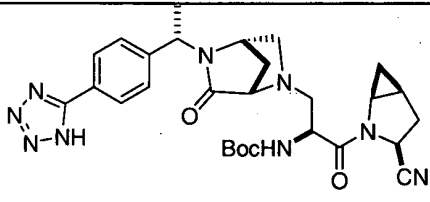
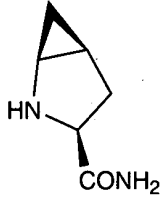
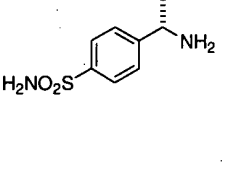
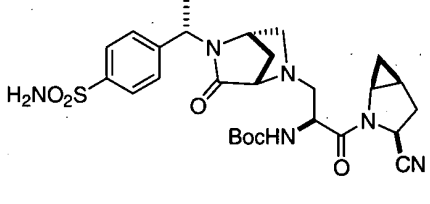
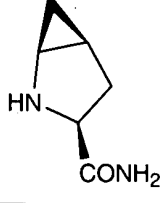
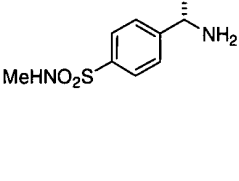
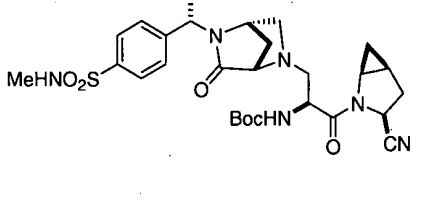
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1100			
1101			
1102			
1103			
1104			

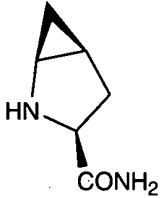
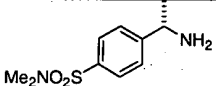
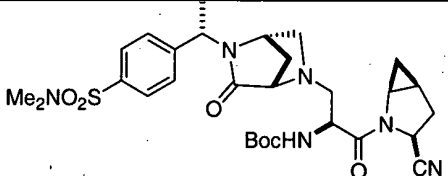
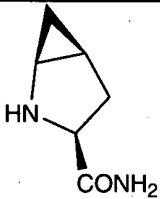
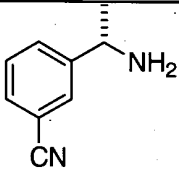
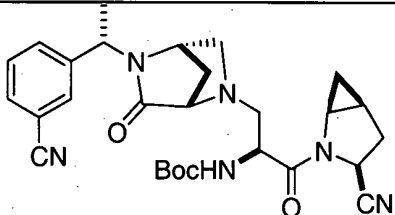
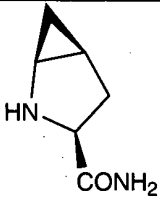
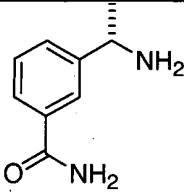
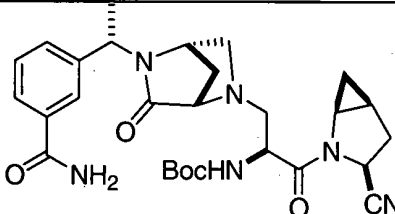
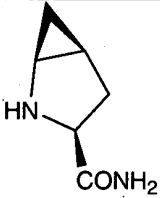
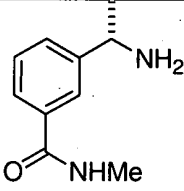
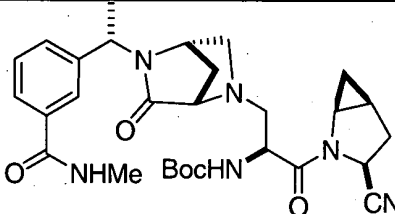
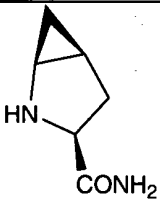
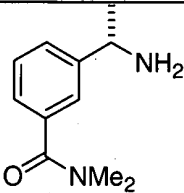
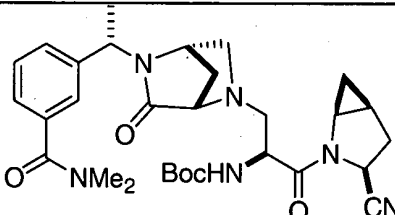
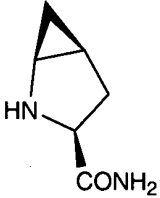
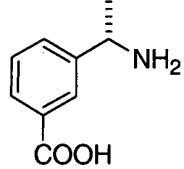
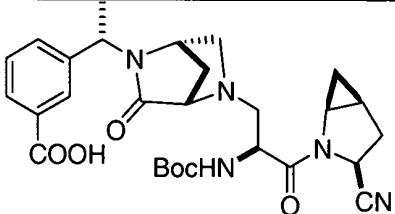
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1105			
1106			
1107			
1108			
1109			

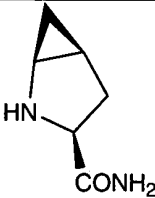
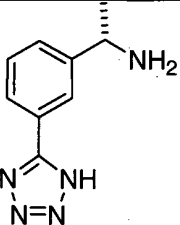
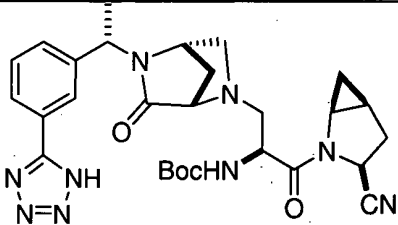
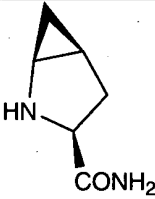
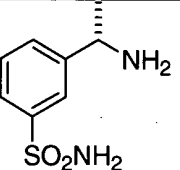
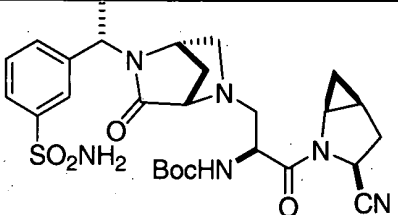
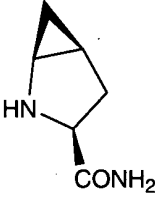
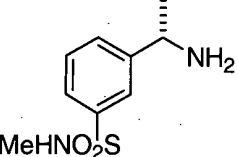
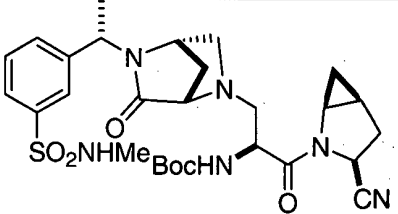
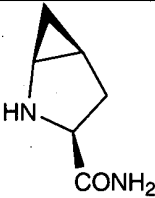
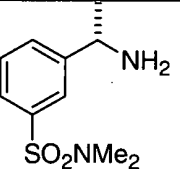
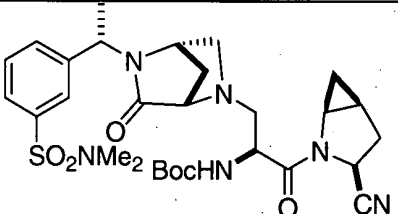
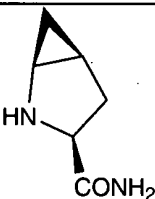
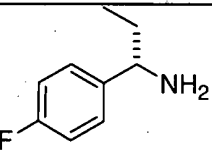
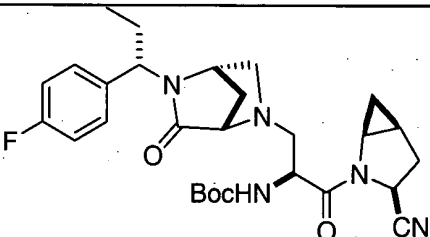
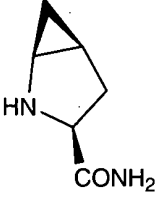
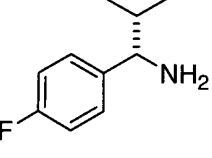
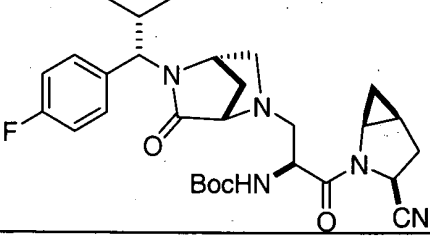
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1110			
1111			
1112			
1113			
1114			
1115			

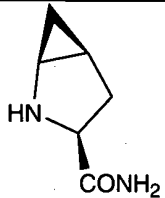
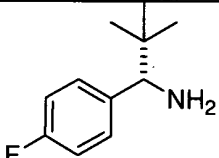
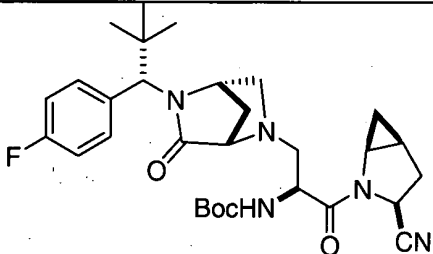
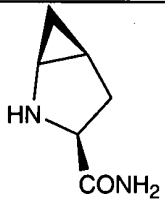
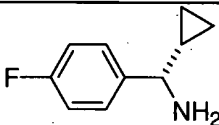
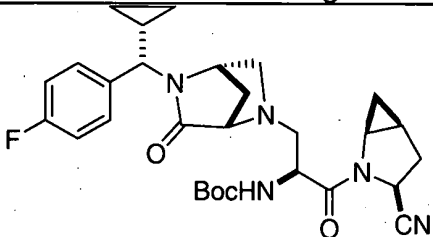
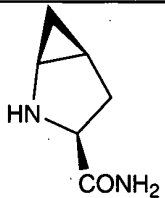
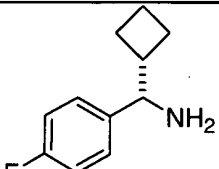
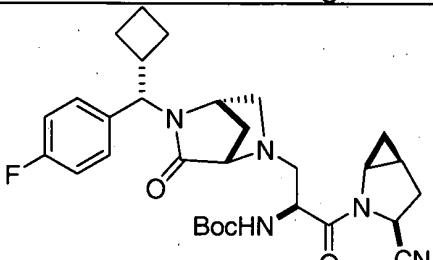
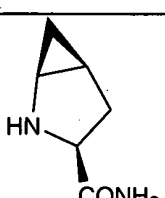
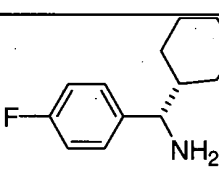
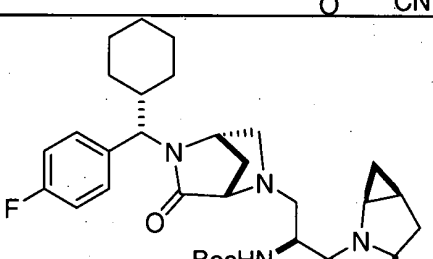
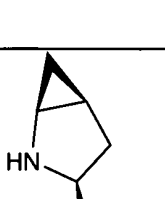
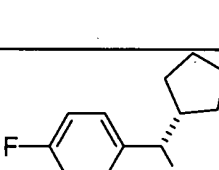
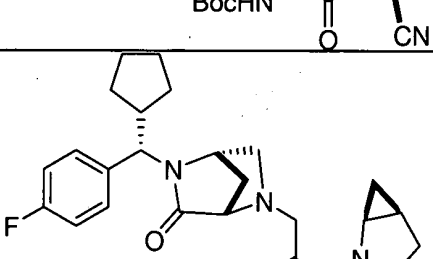
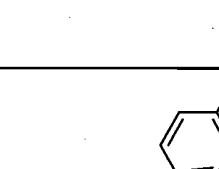
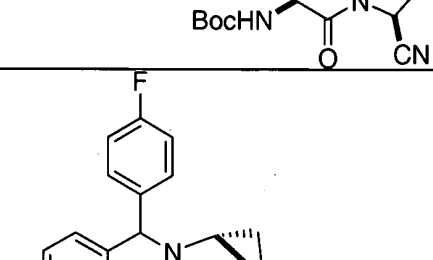
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1116			
1117			
1118			
1119			
1120			

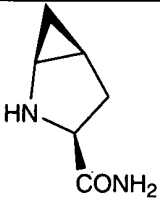
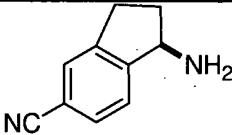
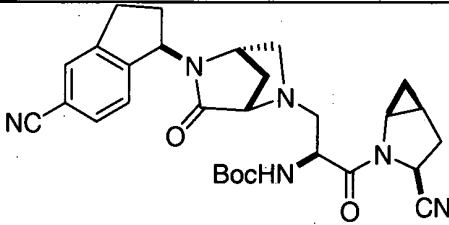
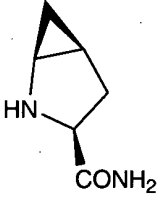
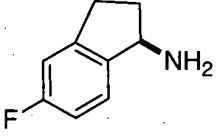
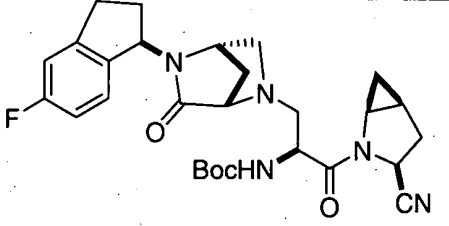
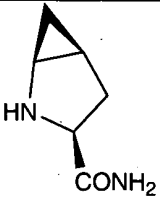
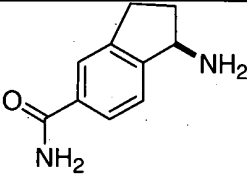
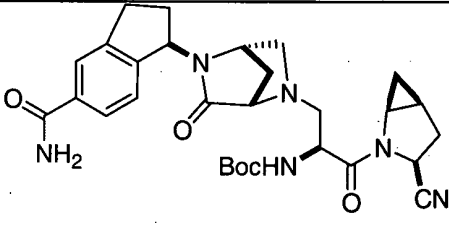
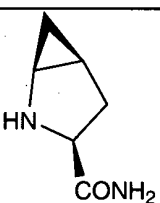
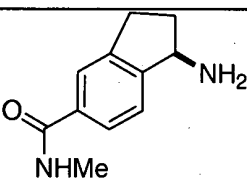
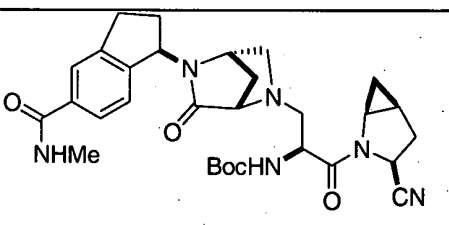
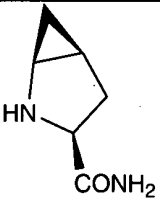
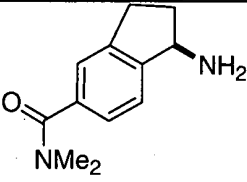
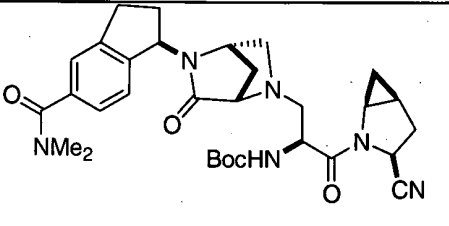
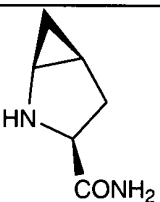
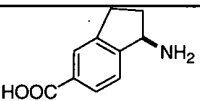
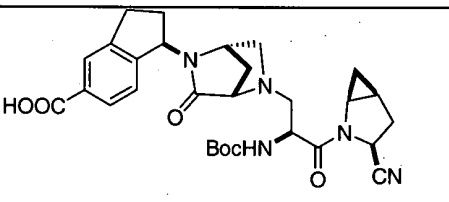
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1121			
1122			
1123			
1124			
1125			

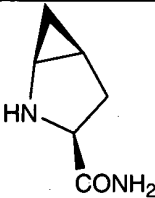
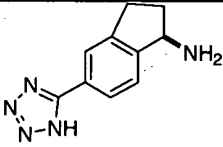
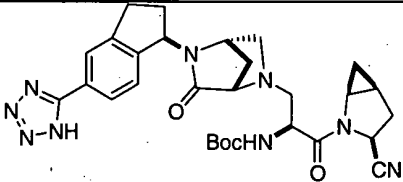
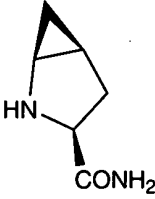
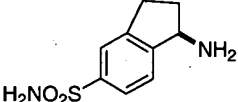
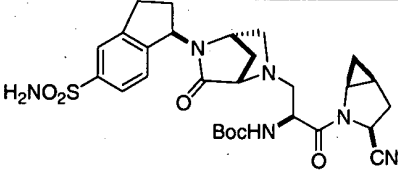
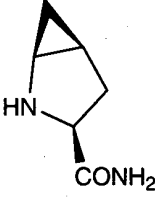
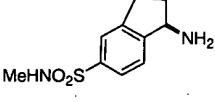
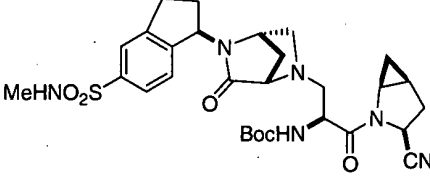
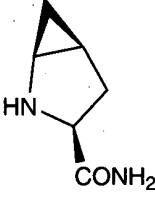
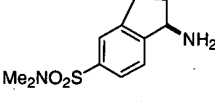
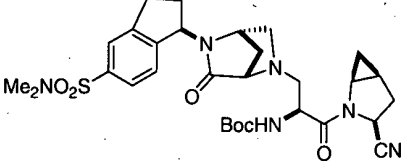
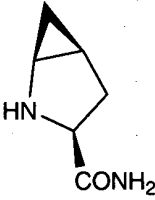
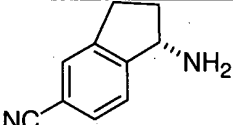
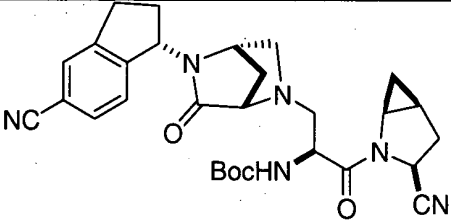
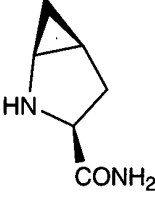
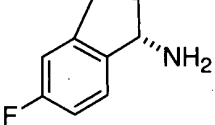
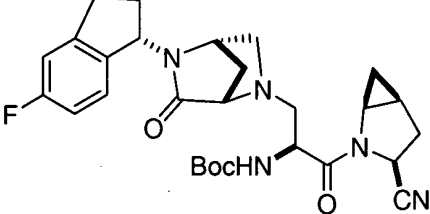
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1126			
1127			
1128			
1129			
1130			
1131			

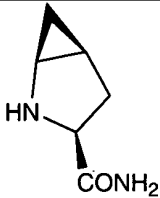
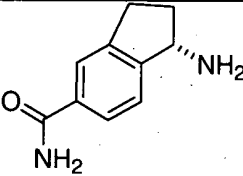
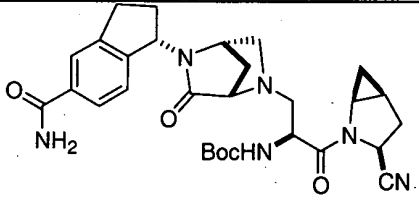
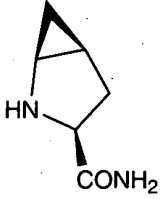
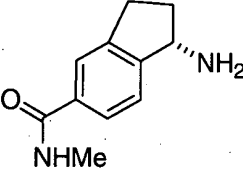
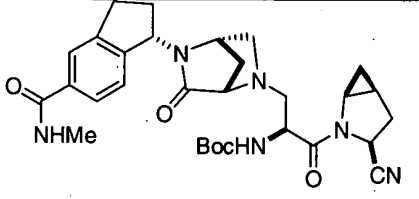
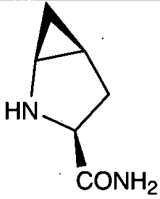
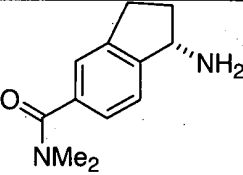
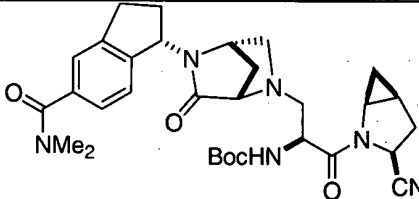
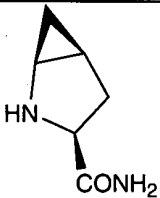
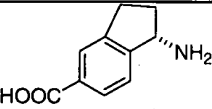
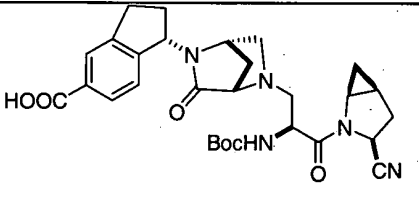
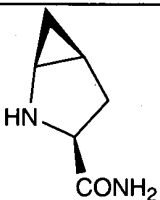
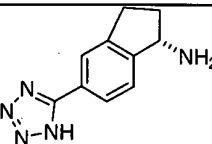
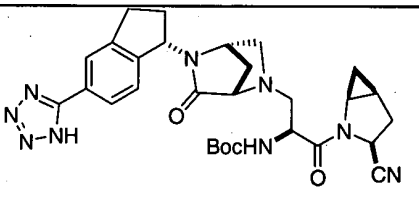
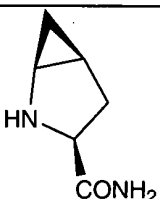
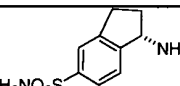
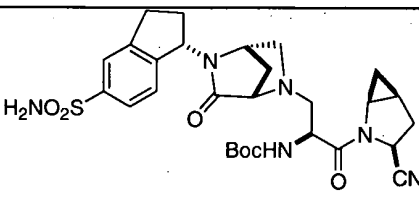
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1132			
1133			
1134			
1135			
1136			
1137			

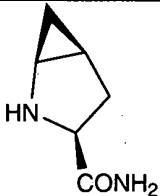
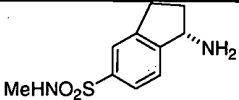
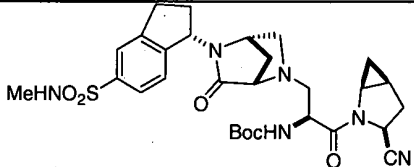
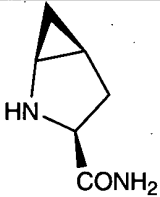
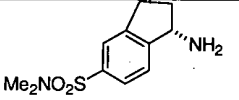
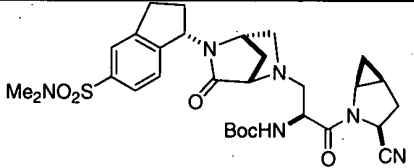
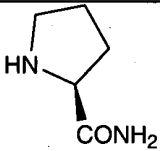
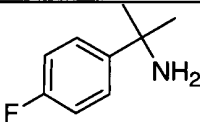
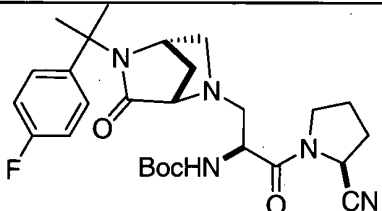
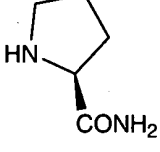
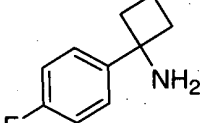
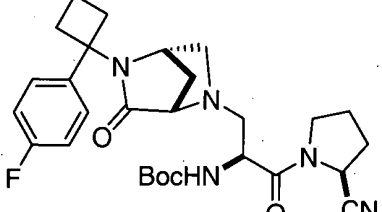
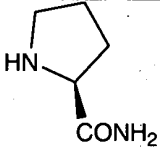
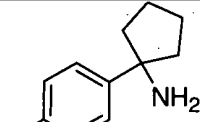
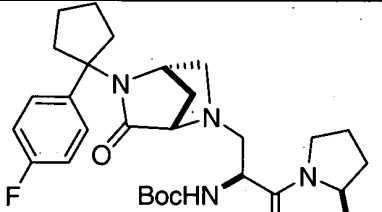
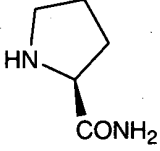
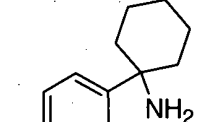
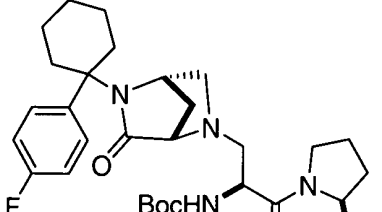
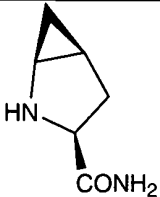
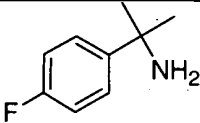
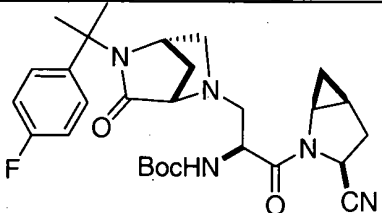
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1138			
1139			
1140			
1141			
1142			
1143			

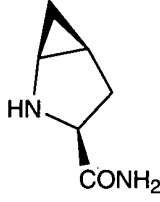
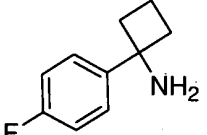
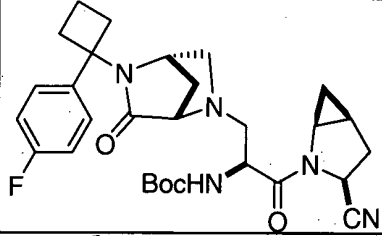
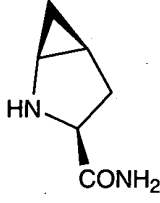
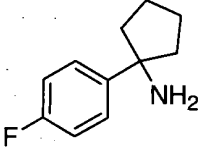
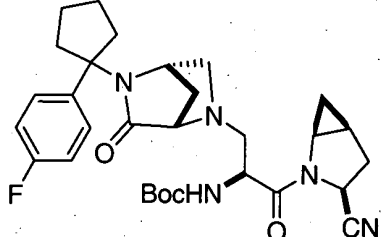
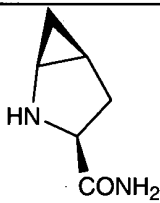
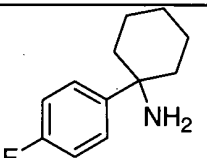
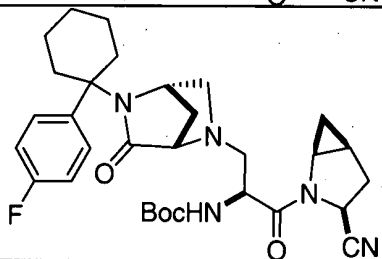
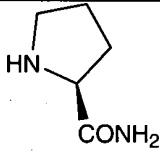
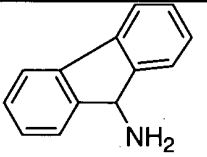
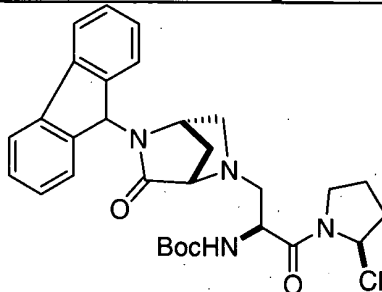
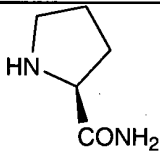
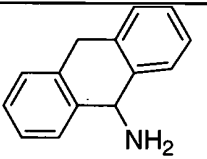
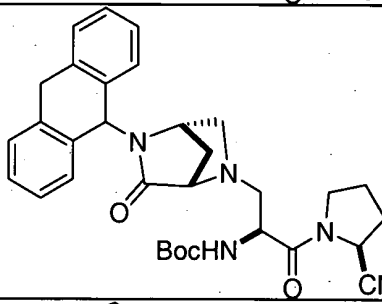
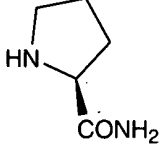
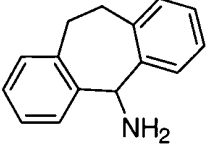
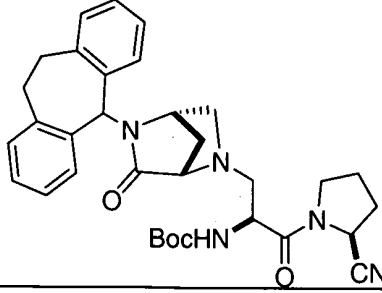
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1144			
1145			
1146			
1147			
1148			
1149			

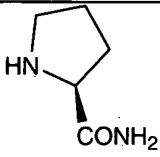
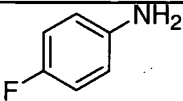
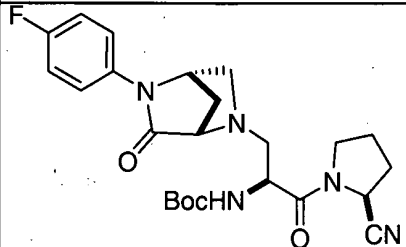
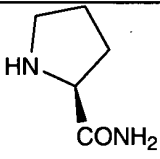
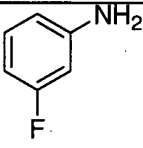
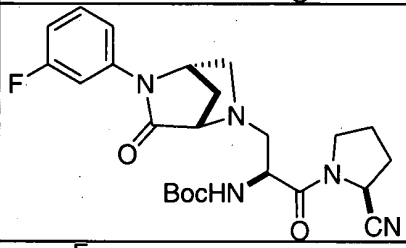
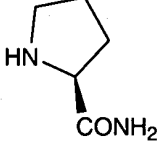
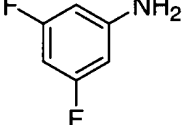
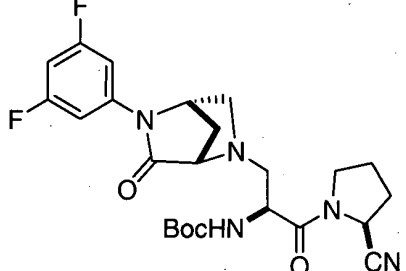
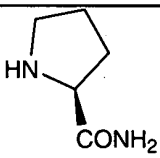
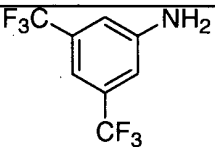
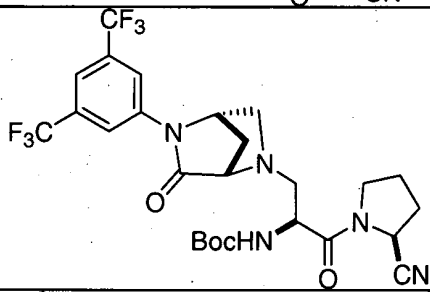
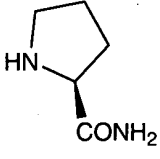
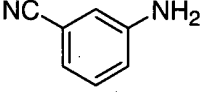
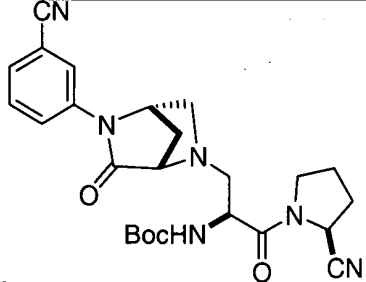
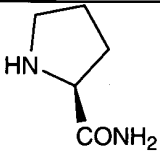
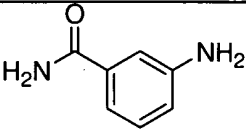
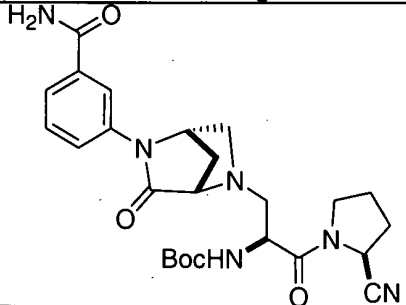
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1150			
1151			
1152			
1153			
1154			
1155			

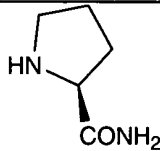
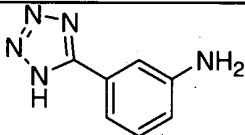
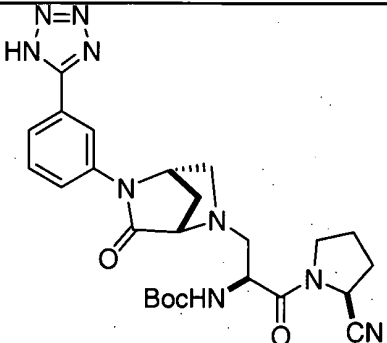
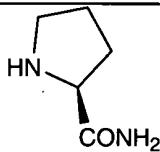
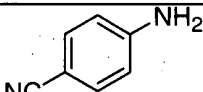
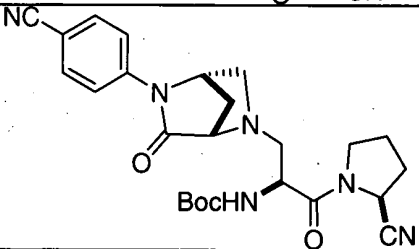
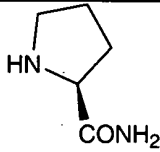
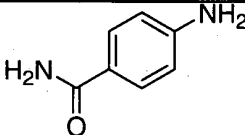
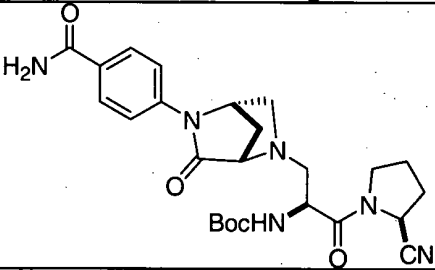
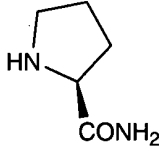
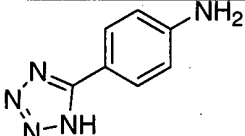
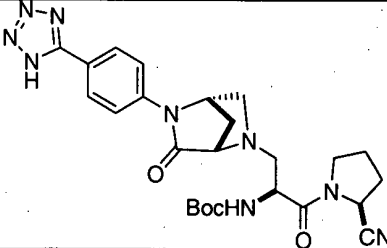
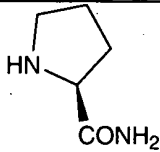
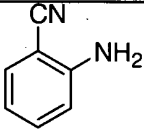
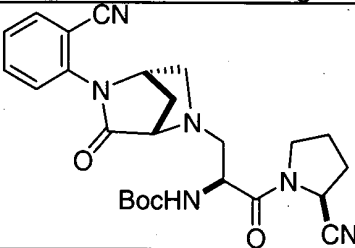
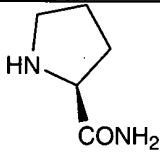
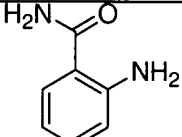
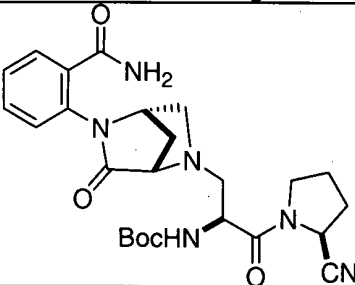
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1156			
1157			
1158			
1159			
1160			
1161			

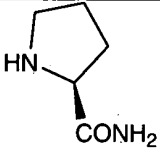
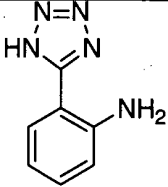
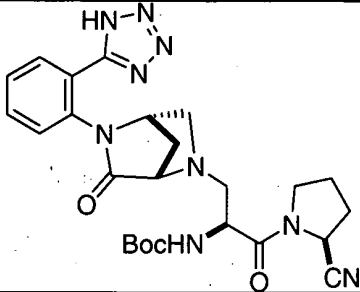
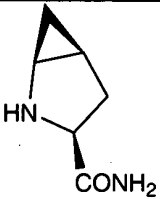
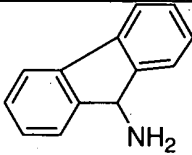
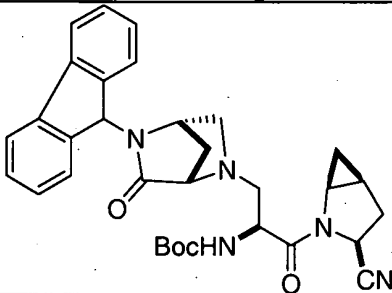
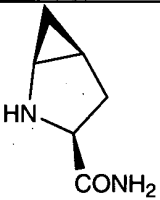
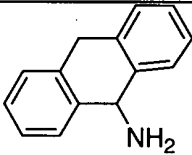
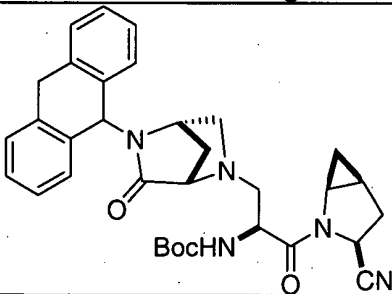
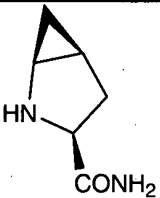
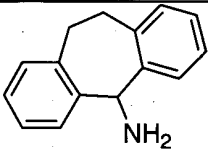
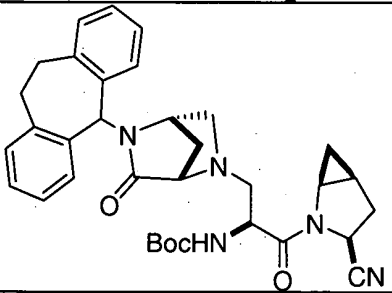
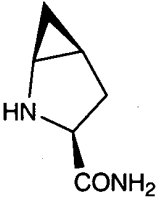
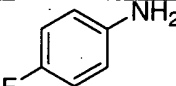
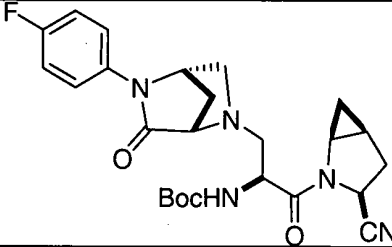
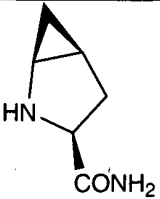
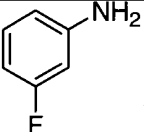
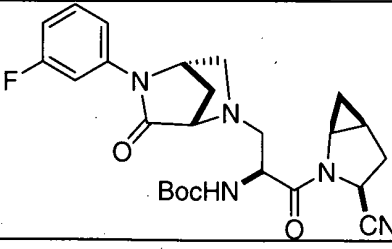
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1162			
1163			
1164			
1165			
1166			
1167			

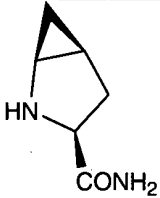
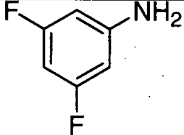
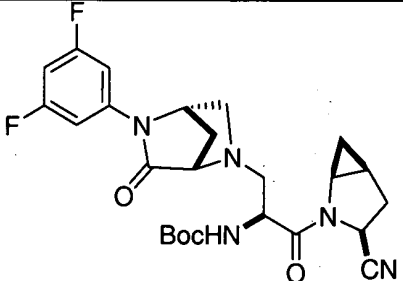
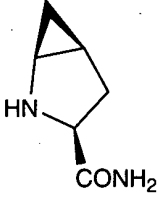
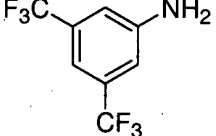
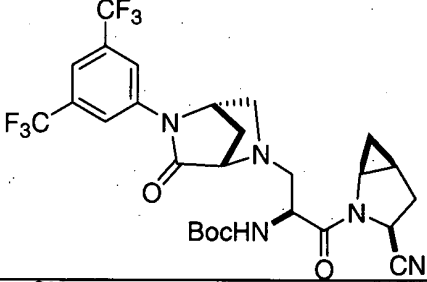
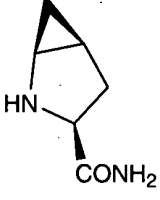
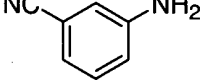
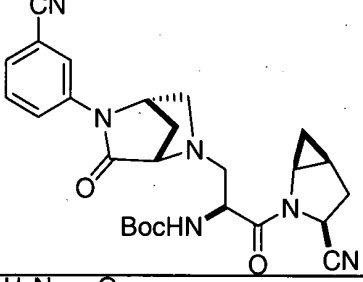
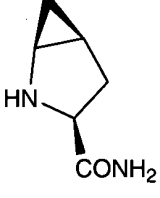
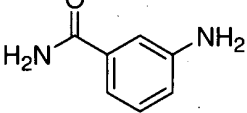
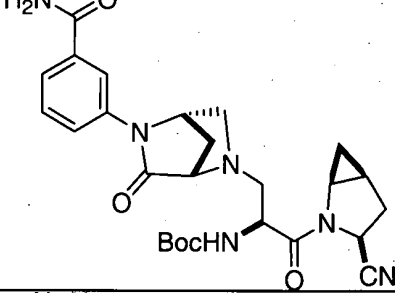
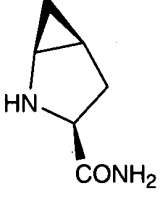
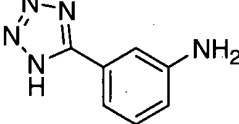
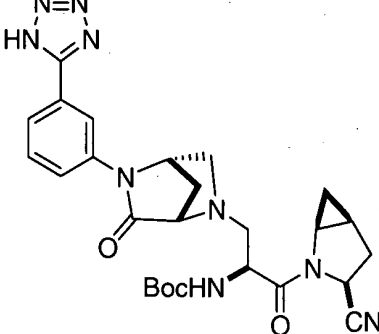
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1168			
1169			
1170			
1171			
1172			
1173			
1174			

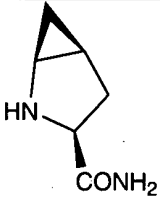
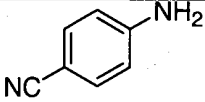
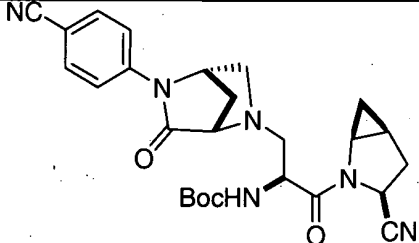
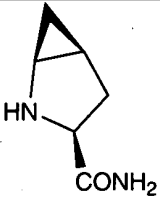
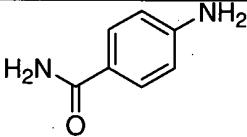
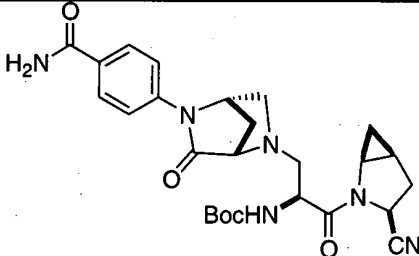
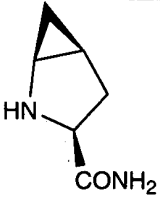
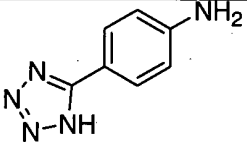
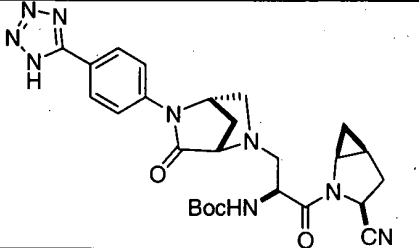
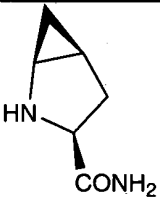
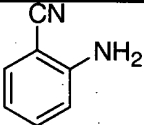
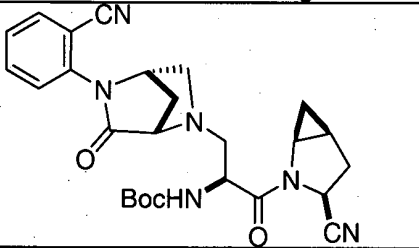
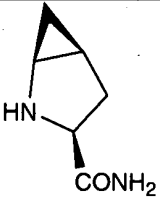
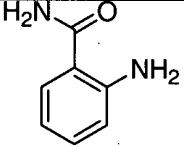
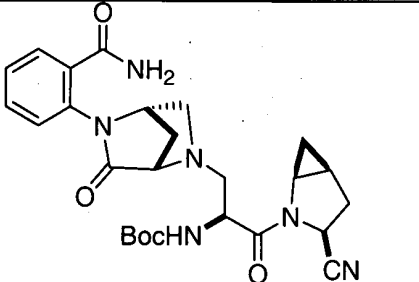
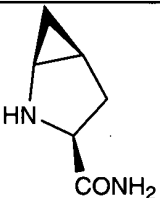
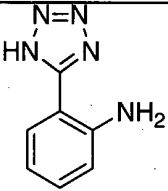
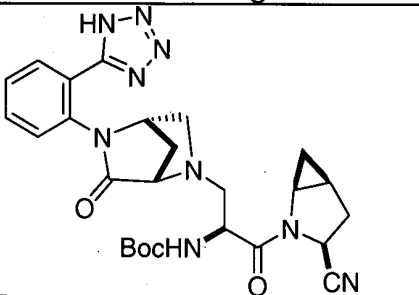
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1175			
1176			
1177			
1178			
1179			
1180			

Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1181			
1182			
1183			
1184			
1185			
1186			

Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1187			
1188			
1189			
1190			
1191			
1192			

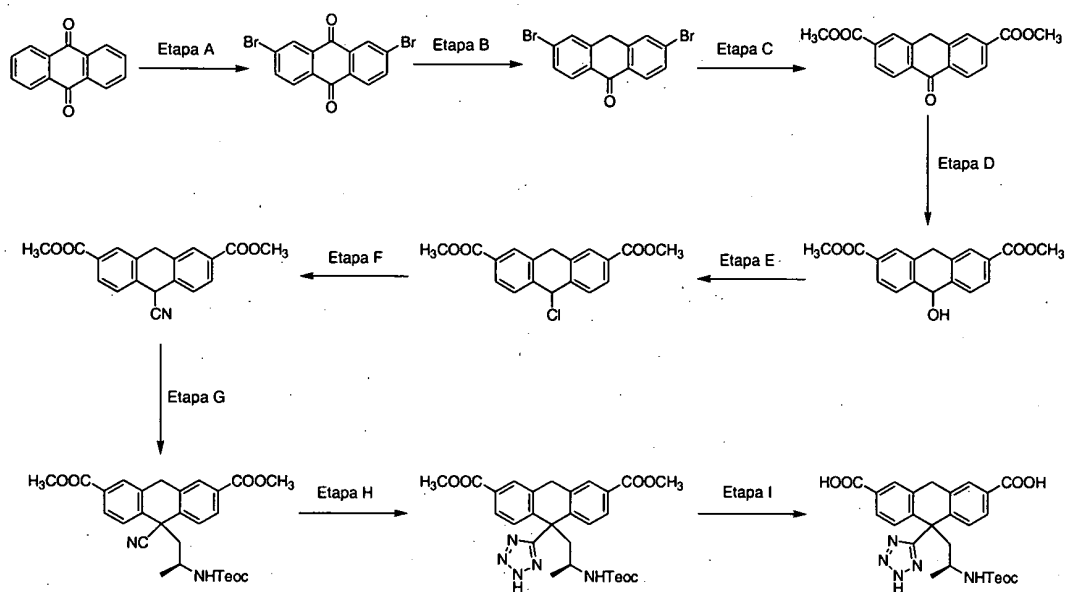
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1193			
1194			
1195			
1196			
1197			
1198			

Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1199			
1200			
1201			
1202			
1203			

Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1204			
1205			
1206			
1207			
1208			
1209			

Exemplos 1210-1299 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 1300



Etapa A

- Se fosse tratar antraquinona comercialmente disponível com 1,5-2 equivalentes de bromo e algum iodo a 160° C, e depois tratar a mistura com hidróxido de sódio aquoso a refluxo, obtería-se o composto do título, após cristalização de ácido acético glacial.

Etapa B

- Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com H₂SO₄ concentrado quente, tratar a solução obtida com pó de Al em TA e agitar a mistura em TA durante 3 h, obtería-se o composto do título, após processamento aquoso e cromatografia em sílica-gel.

Etapa C

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa D, Etapa E e Etapa F, obtería-se o composto do título.

Etapa D

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa G, obtería-se o composto do título.

Etapa E

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa H, obtería-se o composto do título.

Etapa F

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa I, obtería-se o composto do título.

Etapa G

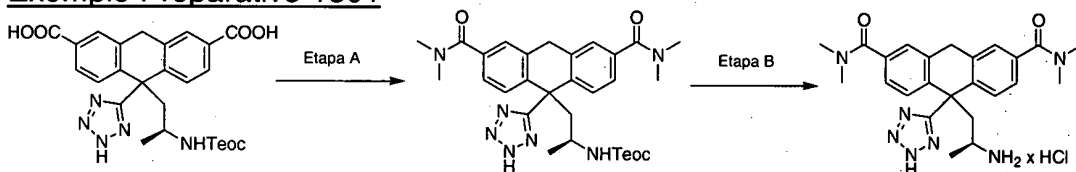
5 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa H

10 Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Etapa I

15 Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 1301Etapa A

20 Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 1300 como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa A obtería-se o composto do título.

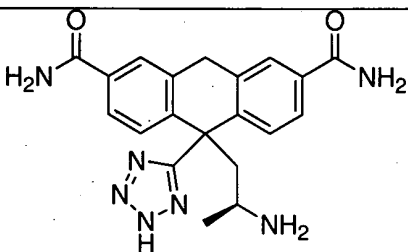
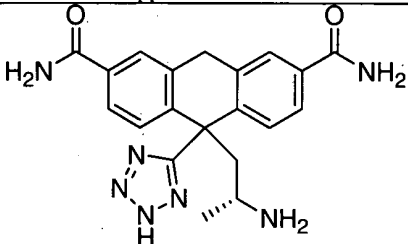
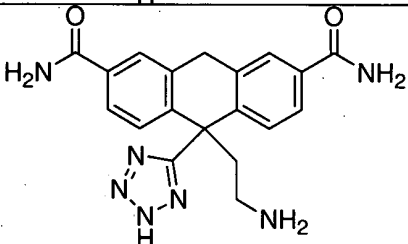
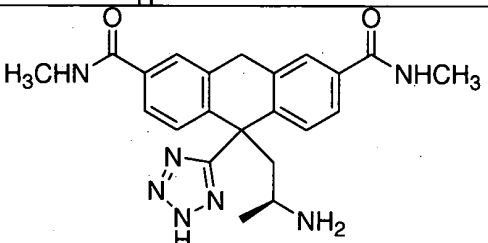
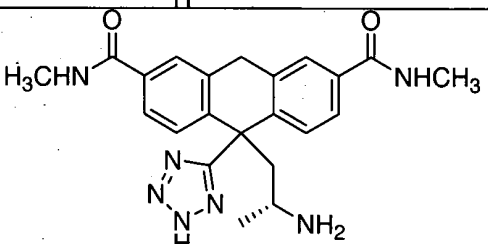
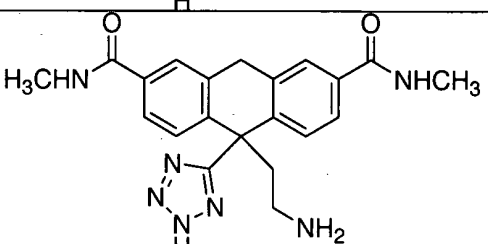
Etapa B

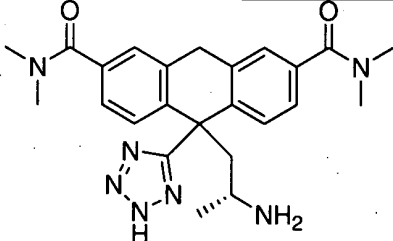
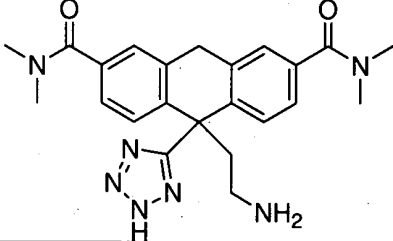
Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa B, obtería-se o composto do título.

25 Exemplo Preparativo 1302-1309

Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 1300, exceto usando os sulfamidatos na Etapa G, e tratar o produto obtido de acordo com o Exemplo Preparativo 1301 com a amina como indicado na tabela abaixo, obtería-se o composto do título

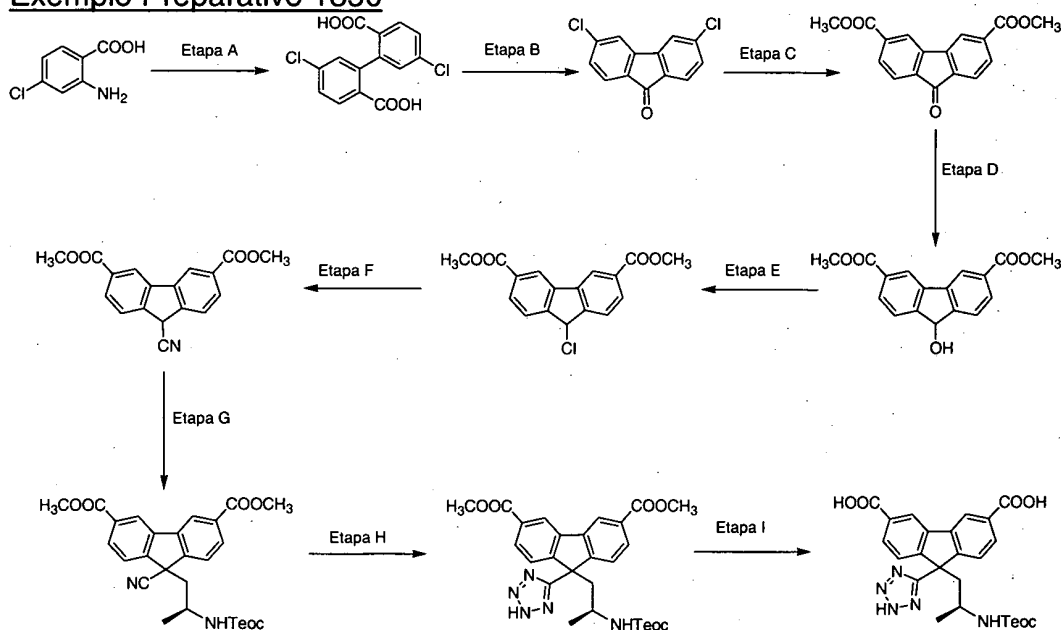
desejado como sal de HCl.

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
1302	21	NH ₃	
1303	24	NH ₃	
1304	22	NH ₃	
1305	21	CH ₃ NH ₂	
1306	24	CH ₃ NH ₂	
1307	22	CH ₃ NH ₂	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
1308	24	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
1309	22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos 1310-1349 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 1350



Etapa A

- 5 Se fosse tratar uma solução de ácido 4-cloroantranílico comercialmente disponível em água e ácido clorídrico concentrado a 0° C com uma solução de nitrato de sódio em água por 45 min e agitar a mistura resultante a 0° C por 1 h, obter-se-ia a solução de sal de diazônio após filtração. Se fosse tratar uma solução de cloridrato de hidroxilamina comercialmente disponível em água a 10° C com uma solução aquosa de hidróxido de sódio e cuidadosamente verter a mistura em uma solução
- 10

aquosa de hidratado de cobre (II) sulfato e solução de amônia concentrada, obtería-se uma solução azul após filtração. Se fosse adicionar cuidadosamente a solução de sal de diazônio acima à solução azul em um período de 1 h e depois aquecer a mistura a refluxo, seguido pela adição de

5 ácido clorídrico concentrado, obtería-se um precipitado após as 3 h. Se fosse colher o precipitado através de filtração, lavá-lo com água e dissolvê-lo em uma solução de bicarbonato de sódio, obtería-se uma solução clara após tratamento com carvão e filtração. Se fosse adicionar um excesso de 6 M ácido clorídrico aquoso e colher o precipitado, obtería-se o composto do

10 título após cristalização de EtOH.

Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima a 400° C durante vinte e cinco minutos e depois sublimar a mistura a 250° C sob uma pressão de 2 mm, obtería-se o composto do título após cristalização de

15 benzeno.

Etapa C

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa D, Etapa E e Etapa F, obtería-se o composto do título.

Etapa D

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa G, obtería-se o composto do título.

Etapa E

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa H, obtería-se o composto do título.

Etapa F

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa I, obtería-se o composto do título.

30

Etapa G

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F como

descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa A, obtería-se o composto do título.

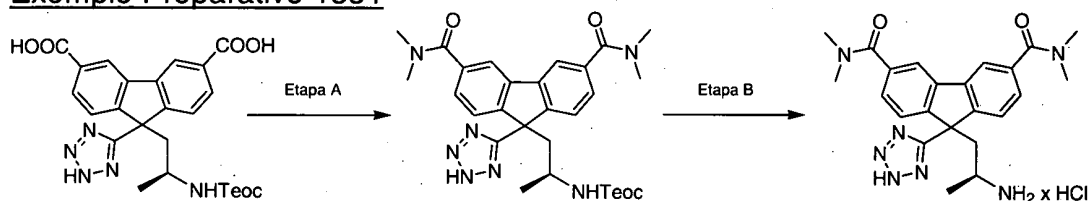
Etapa H

Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Etapa I

Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 1351



Etapa A

Se fosse tratar o composto do título do Exemplo 1350 como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa A obtería-se o composto do título.

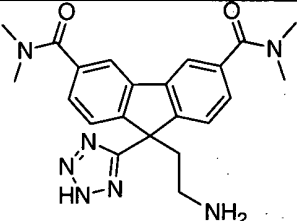
Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 1352-1359

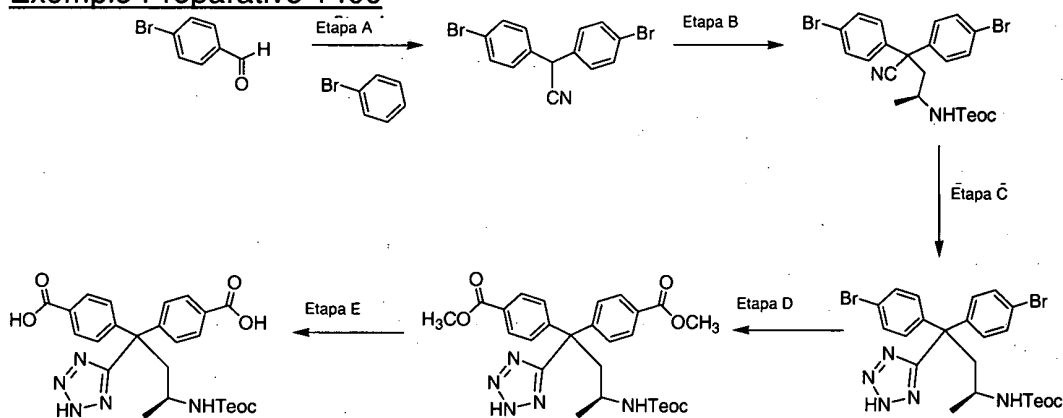
Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 1350, exceto usando os sulfamidatos na Etapa G, e tratar o produto obtido de acordo com o Exemplo Preparativo 1351 com a amina como indicada na tabela abaixo, obtería-se o composto do título desejado como sal de HCl.

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
1352	21	NH_3	
1353	24	NH_3	
1354	22	NH_3	
1355	21	CH_3NH_2	
1356	24	CH_3NH_2	
1357	22	CH_3NH_2	
1358	24	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
1359	22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos 1360-1399 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 1400



Etapa A

- 5 Se fosse tratar 4-bromo benzaldeído comercialmente disponível dissolvido em partes em éter a 0° C em um período de duas horas com KCN e HCl concentrado e manter em temperatura da reação abaixo de 10° C, seguido agitando por 1h após adição completa, deixando em temperatura
- 10 subir para 15° C, subsequêntemente o sistema bifásico resultante é filtrado e lavado com éter, separando as soluções orgânicas combinadas, obtería-se o intermediário após lavar com bisulfeto de sódio aquoso saturado, secar em MgSO_4 e concentrar a vácuo. Se fosse diluir o resíduo com benzeno e lentamente adicionar esta mistura em um período de uma hora a H_2SO_4 concentrado que seria mantido sob agitação em um banho de gelo em uma
- 15 temperatura abaixo de 15° C até conclusão da adição, seguido agitando durante uma hora adicional, deixando a mistura aquecer-se para temperatura ambiente obtería-se, após verter a mistura de reação sobre gelo e a mistura sendo extraída com benzeno, o composto do título.

Etapa B

- 20 Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como

descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa C

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa B, obtería-se o composto do título.

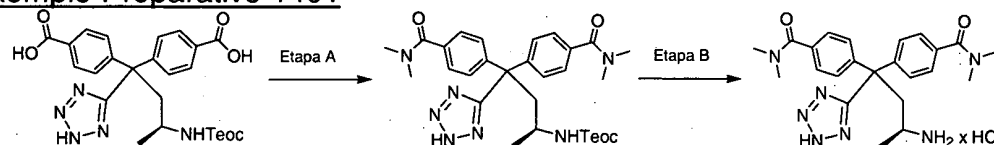
Etapa D

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa D, Etapa E e Etapa F, obtería-se o composto do título.

Etapa E

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa C, obtería-se o composto do título.

15 Exemplo Preparativo 1401



Etapa A

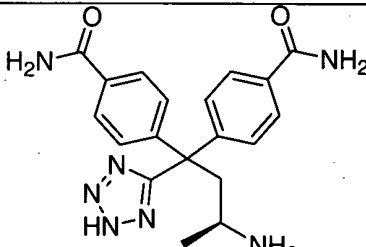
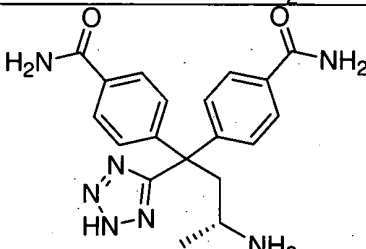
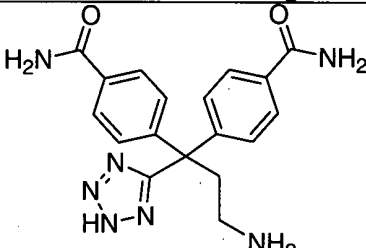
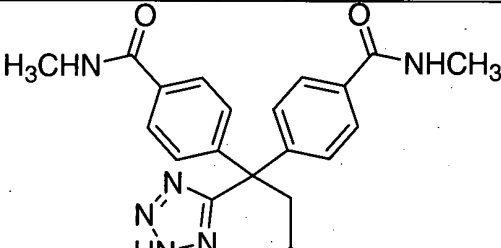
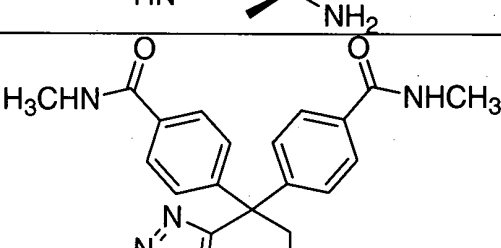
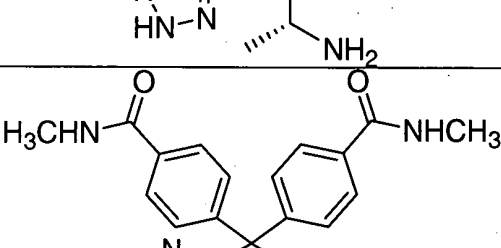
Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 1400 como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa A obtería-se o composto do título.

20 Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 1402-1409

Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 1400, exceto usando os sulfamidatos na Etapa B, e trata o produto obtido de acordo com o Exemplo Preparativo 1401 com a amina como indicado na tabela abaixo, obtería-se o composto do título desejado como sal de HCl.

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
1402	21	NH ₃	
1403	24	NH ₃	
1404	22	NH ₃	
1405	21	CH ₃ NH ₂	
1406	24	CH ₃ NH ₂	
1407	22	CH ₃ NH ₂	

mistura a refluxo por 1 h, obteria-se o composto do titulo após destilação e cristalização.

Etapa B

- Se fosse tratar o composto do titulo da Etapa A acima com
- 5 hidróxido de potássio etanólico aquoso, obteria-se o ácido tetracarboxílico bruto. Se fosse decarboxilar o ácido tetracarboxílico bruto a 210° C, obteria-se o composto do titulo.

Etapa C

- Se fosse converter o composto do titulo acima da Etapa B para
- 10 seu cloreto de bis-ácido com cloreto de tionila em benzeno e tratar o cloreto de bis-ácido com uma solução de diazometano em éter, obteria-se o intermediário de diazocetona após 12 h e evaporação dos solventes. Se fosse tratar a diazocetona com álcool benzílico-γ-collidina (1: 1) em um banho de óleo mantido a 180° C por 10 Min, obteria-se o composto do titulo
- 15 bruto. Se fosse tratar o composto do titulo bruto com MeOH e HCl, obteria-se o dimetiléster. Se fosse tratar o diemtiléster com KOH em EtOH, obteria-se o composto do titulo.

Etapa D

- Se fosse tratar o composto do titulo acima da Etapa C com
- 20 pentacloreto de fósforo em benzeno por 1 h e aquecer a mistura em um banho a vapor por 5 min, obteria-se o cloreto de bis-ácido bruto. Se fosse dissolver o cloreto de bis-ácido em nitrobenzeno, adicionar uma solução de cloreto de alumínio em nitrobenzeno a 0° C e depois deixar a mistura repousar em TA 6 h, obteria-se o composto do titulo, após remoção do
- 25 nitrobenzeno por destilação a vapor e cristalização do resíduo com EtOH.

Etapa E

- Se fosse tratar o composto do titulo acima da Etapa D com
- hidrato de hidrazina e hidróxido de potássio em dietileno glicol por 4 h a 180° C, seguido por purificação através de cromatografia em alumina obteria-se o
- 30 composto do titulo.

Etapa F

Se fosse tratar o composto do titulo da Etapa E com 10 eq. de

cloreto de alumínio adicionando o composto ao reagente em tetracloroetano em baixa temperatura, adicionar 2,0 eq. a gotas de anidrido acético à mistura, verter sobre gelo e ácido clorídrico e extrair com um solvente apropriado, lavar com água, evaporar, recrystalizar de metanol, obterá-se o
5 composto do título.

Etapa G

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F com dióxido de selênio em água e dioxano e refluxado por 4h, seguido por remoção de selênio precipitado obterá-se após recrystalização o composto
10 do título.

Etapa H

Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima com peróxido de hidrogênio e a gotas com 10 % de NaOH em etanol a 80° C, seguido por diluição com água, tratamento com norito, filtração e acidificação
15 com HCl, obterá-se após recrystalização o composto do título.

Etapa I

Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa A, obterá-se o composto do título

Etapa J

Se fosse tratar o composto do título da Etapa I acima como descrito no Exemplo Preparativo 93 Etapa C, obterá-se o composto do
20 título.

Etapa K

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa J como descrito no Exemplo Preparativo 13 Etapa B, obterá-se o composto do
25 título.

Etapa L

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa K com hidreto de diisobutilalumínio em CH_2Cl_2 a -78° C, adicionar 10 % AcOH aq, extrair com éter:hexano, lavar com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar
30 em Na_2SO_4 , evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obterá-se o composto do título.

Etapa M

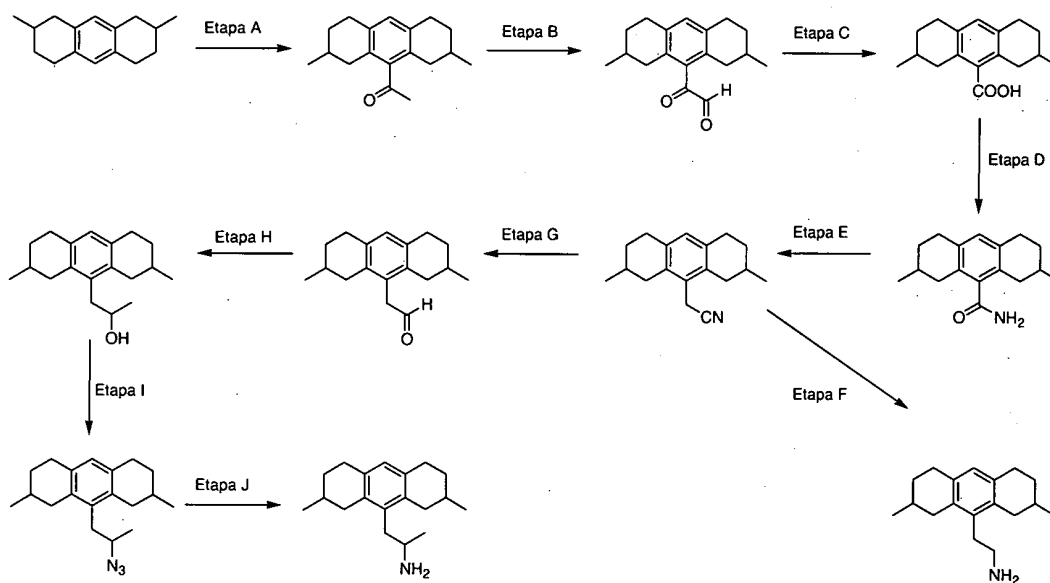
- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa L com 1,2 eq. de brometo de metilmagnésio comercialmente disponível em Et_2O em temperatura ambiente, aquecer a mistura a refluxo, adicionar gelo e ácido clorídrico meio concentrado, extrair com Et_2O , lavar a camada orgânica com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obter-se-ia o composto do título.

Etapa N

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa M com cloreto de metilsulfonila e trietilamina em CH_2Cl_2 a 0°C , evaporar, adicionar água e acetato de etila ao resíduo, extrair com acetato de etila, lavar a camada orgânica com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar e depois o intermediário obtido com NaN_3 em DMA como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa C, obter-se-ia o composto do título.

Etapa O

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa N como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa D, obter-se-ia o composto do título.

20 Exemplo Preparativo 1451Etapa A

Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo

- 1450 Etapa E com 10 eq. de cloreto de alumínio adicionar o composto ao reagente em tetracloreto de carbono em baixa temperatura, adicionar 2,0 eq a gotas de anidrido acético à mistura, verter sobre gelo e ácido clorídrico e extrair com um solvente apropriado, lavar com água, evaporar, recrystalizar de metanol, obtería-se o composto do título.

Etapa B

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F com dióxido de selênio em água e dioxano e refluxado por 4h, seguido por remoção de selênio precipitado obtería-se após recrystalização do composto do título.

Etapa C

- Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima com peróxido de hidrogênio e a gotas com 10 % de NaOH em etanol às 80° C, seguido por diluição com água, tratamento com norito, filtração e acidificação com HCl, obtería-se após recrystalização o composto do título.

Etapa D

- Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa E

- Se fosse tratar o composto do título da Etapa I acima como descrito no Exemplo Preparativo 93 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Etapa F

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa J como descrito no Exemplo Preparativo 13 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Etapa G

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa K com hidreto de diisobutilalumínio em CH_2Cl_2 a -78° C, adicionar 10 % AcOH aq, extrair com éter:hexano, lavar com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em

sílica-gel, obtería-se o composto do título.

Etapa H

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa L com 1,2 eq. de brometo de metilmagnésio comercialmente disponível em Et_2O em temperatura ambiente, aquecer a mistura a refluxo, adicionar gelo e ácido clorídrico meio concentrado, extrair com Et_2O , lavar a camada orgânica com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obtería-se o composto do título.

10 Etapa I

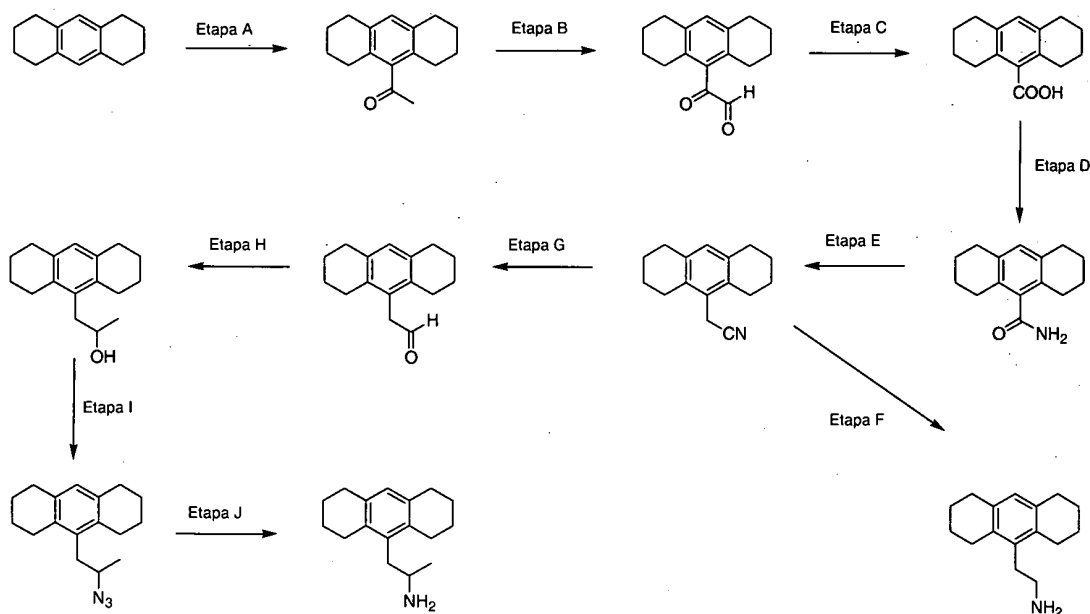
Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa M com cloreto de metilsulfonila e trietilamina em CH_2Cl_2 a 0°C , evaporar, adicionar água e acetato de etila ao resíduo, extrair com acetato de etila, lavar a camada orgânica com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar e depois o intermediário obtido com NaN_3 em DMA como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Etapa J

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa N como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa D, obtería-se o composto do título.

20

Exemplo Preparativo 1452



Etapa A

- Se fosse tratar 1,2,3,4,5,6,7,8-octaidro-antraceno comercialmente disponível com 10 eq. de cloreto de alumínio adicionando o composto ao reagente em tetracloroetano em baixa temperatura, adicionar
- 5 2,0 eq. a gotas de anidrido acético à mistura, verter sobre gelo e ácido clorídrico e extrair com um solvente apropriado, lavar com água, evaporar, recrystalizar de metanol, obtería-se o composto do título.

Etapa B

- Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com
- 10 dióxido de selênio em água e dioxano e refluxado por 4h, seguido por remoção de selênio precipitado, obtería-se após recrystalização o composto do título.

Etapa C

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B com
- 15 peróxido de hidrogênio e a gotas com 10 % de NaOH em etanol a 80° C, seguido por diluição com água, tratamento com norito, filtração e acidificação com HCl, obtería-se após recrystalização o composto do título.

Etapa D

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C como
- 20 descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa E

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D como
- 25 descrito no Exemplo Preparativo 93 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Etapa F

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E como
- descrito no Exemplo Preparativo 13 Etapa B, obtería-se o composto do título.

- 30 Etapa G

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F com hidreto de diisobutilalumínio em CH_2Cl_2 a -78° C, adicionar 10 % AcOH aq,

extrair com éter:hexano, lavar com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obterá-se o composto do título.

Etapa H

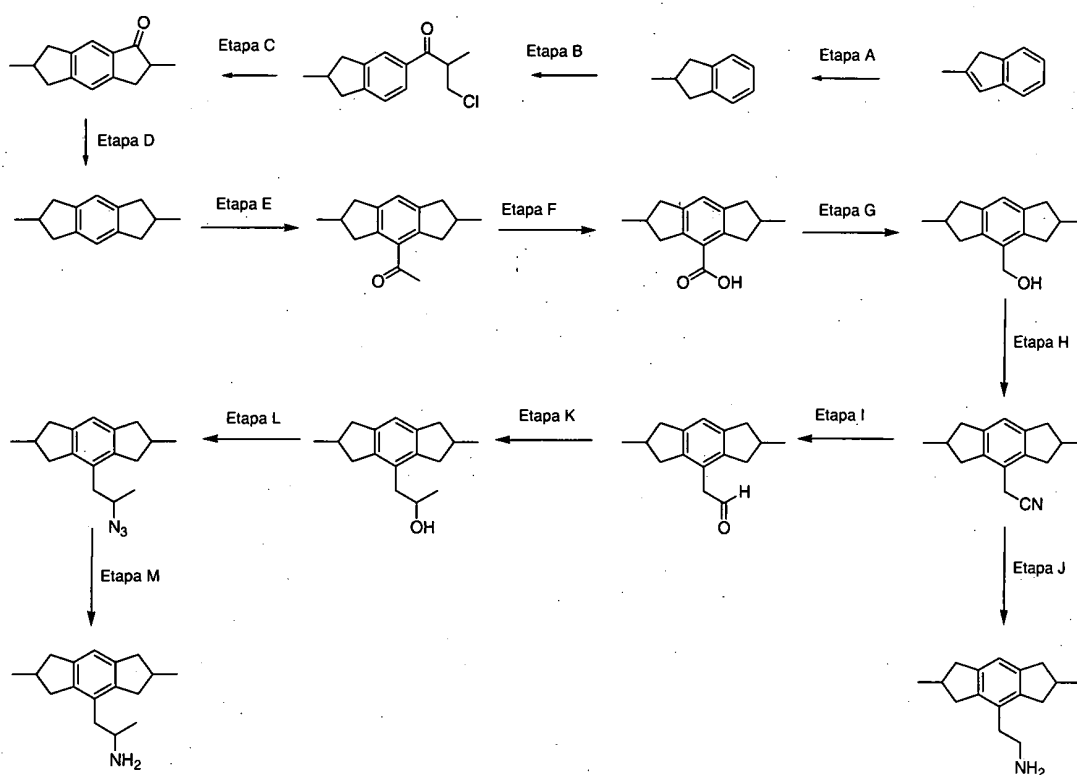
- 5 Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima com 1,2 eq. de brometo de metilmagnésio comercialmente disponível em Et_2O em temperatura ambiente, aquecer a mistura a refluxo, adicionar gelo e ácido clorídrico meio concentrado, extrair com Et_2O , lavar a camada orgânica com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar, purificar o
- 10 produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obterá-se o composto do título.

Etapa I

- Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima com cloreto de metilsulfonila e trietilamina em CH_2Cl_2 a 0°C , evaporar, adicionar
- 15 água e acetato de etila ao resíduo, extrair com acetato de etila, lavar a camada orgânica com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar e depois o intermediário obtido com NaN_3 em DMA como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa C, obterá-se o composto do título.

Etapa J

- 20 Se fosse tratar o composto do título da Etapa I acima como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa D, obterá-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 1453**Etapa A**

- Se fosse tratar comercialmente disponível 2-metil-1H-indeno e com 0,01 eq de óxido de platina em tetraidrofurano e hidrogenar a 1,41-2,11 kg/cm² (20-30 psi) por 10-15 h em temperatura ambiente, filtrar a mistura através de um bloco de Celite, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obtería-se o composto do título.

Etapa B

- Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com 1,0 eq. de cloreto de 3-cloro-2-metil-propionila e 3,0 eq. de cloreto de alumínio em nitrometano em temperatura ambiente, decompor a mistura com gelo e ácido clorídrico, diluir com água, filtrar, dissolver o sólido em benzeno e lavar com ácido clorídrico diluto, evaporar, purificar com um extrator de Soxhlet, obtería-se o composto do título.

Etapa C

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B com ácido sulfúrico concentrado adicionando o composto em porções pequenas ao ácido em baixa temperatura, aquecer no banho a vapor, verter sobre gelo e

extrair com benzeno e água, evaporar, destilar em pressão reduzida, recrystalizar de éter de petróleo, purificar, obtería-se o composto do título.

Etapa D

- 5 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C com zinco amalgamado, água, ácido acético, tolueno, ácido clorídrico, separar a camada orgânica, evaporar, destilar a pressão reduzida, recrystalizar, obtería-se o composto do título.

Etapa E

- 10 Se fosse tratar o composto do título da Etapa D com 10 eq. de cloreto de alumínio adicionando o composto ao reagente em tetracloreto em baixa temperatura, adicionar 2,0 eq. a gotas de anidrido acético à mistura, verter sobre gelo e ácido clorídrico e extrair com um solvente apropriado, lavar com água, evaporar, recrystalizar de metanol, obtería-se o composto do título.

15 Etapa F

- Se fosse tratar o composto do título da Etapa E com uma solução aquosa de hipocloreto de potássio preparado de pó alvejante em metanol, separar o precipitado formado por filtração, acidificar o filtrado, separar o precipitado formado por filtração, recrystalizar de metanol, obtería-se o composto do título.

Etapa G

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F como descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa A, obtería-se o composto do título.

25 Etapa H

Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima como descrito no Exemplo Preparativo 93 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Etapa I

- 30 Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima com hidreto de diisobutilalumínio em CH_2Cl_2 a -78°C , adicionar 10 % de AcOH aq, extrair com éter:hexano, lavar com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura,

secar em Na_2SO_4 , evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obtería-se o composto do título.

Etapa J

Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 13 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Etapa K

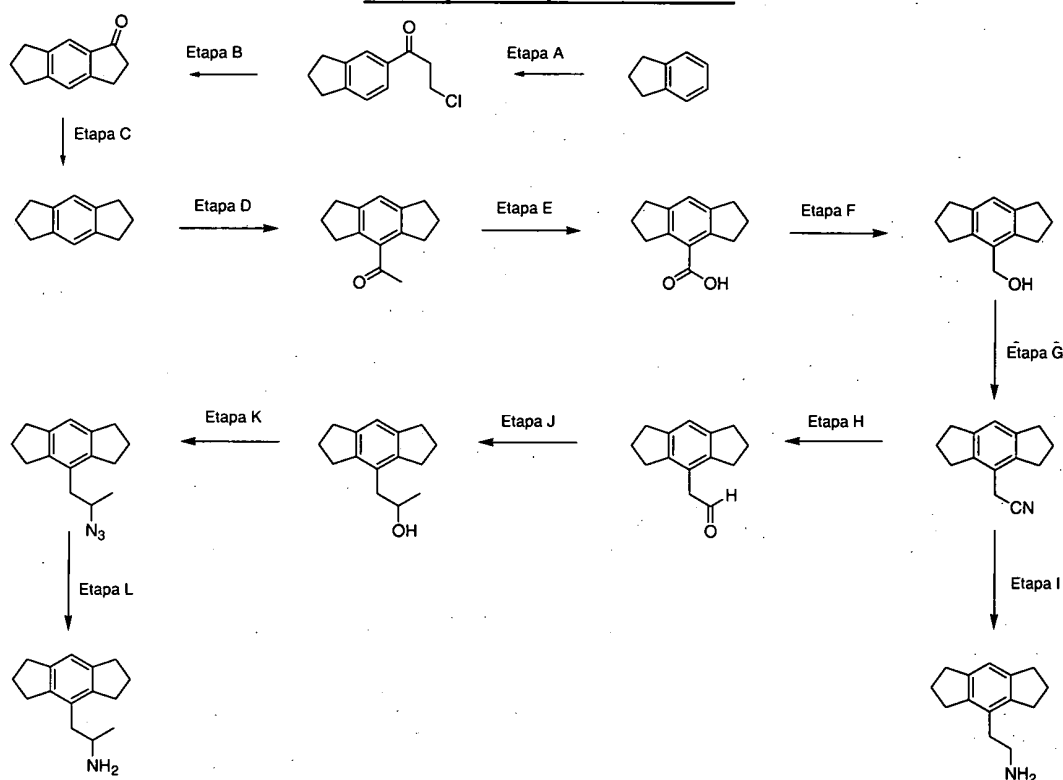
Se fosse tratar o composto do título da Etapa I acima com 1,2 eq. de brometo de metilmagnésio comercialmente disponível em Et_2O em temperatura ambiente, aquecer a mistura a refluxo, adicionar gelo e ácido clorídrico meio concentrado, extrair com Et_2O , lavar a camada orgânica com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obtería-se o composto do título.

Etapa L

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa K com cloreto de metilsulfonila e trietilamina em CH_2Cl_2 a 0°C , evaporar, adicionar água e acetato de etila ao resíduo, extrair com acetato de etila, lavar a camada orgânica com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar e depois o intermediário obtido com NaN_3 em DMA como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Etapa M

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa L como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa D, obtería-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 1454**Etapa A**

- Se fosse tratar indano comercialmente disponível com 1,0 eq. de cloreto de 3-cloro-propionila e 3,0 eq. de cloreto de alumínio em nitrometano em temperatura ambiente, decompor a mistura com gelo e ácido clorídrico, diluir com água, filtrar, dissolver o sólido em benzeno e lavar com ácido clorídrico diluto, evaporar, purificar com um extrator de Soxhlet, obtería-se o composto do título.

Etapa B

- Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com ácido sulfúrico concentrado adicionando o composto em porções pequenas ao ácido em baixa temperatura, aquecer no banho a vapor, verter sobre gelo e extrair com benzeno e água, evaporar, destilar a pressão reduzida, recrystalizar de éter de petróleo, purificar, obtería-se o composto do título.

Etapa C

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B com zinco amalgamado, água, ácido acético, tolueno, ácido clorídrico, separar a camada orgânica, evaporar, destilar a pressão reduzida, recrystalizar,

obtería-se o composto do título.

Etapa D

- Se fosse tratar o composto do título da Etapa D com 10 eq. de cloreto de alumínio adicionando o composto ao reagente em tetracloreto de carbono em baixa temperatura, adicionar 2,0 eq. a gotas de anidrido acético à
- 5 mistura, verter sobre gelo e ácido clorídrico e extrair com um solvente apropriado, lavar com água, evaporar, recrystalizar de metanol, obtería-se o composto do título.

Etapa E

- 10 Se fosse tratar o composto do título da Etapa D com uma solução aquosa de hipocloreto de potássio preparado de pó alvejante em metanol, separar o precipitado formado por filtração, acidificar o filtrado, separar o precipitado formado por filtração, recrystalizar de metanol, obtería-se o composto do título.

15 Etapa F

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E como descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa G

- 20 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F como descrito no Exemplo Preparativo 93 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Etapa H

- 25 Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima com hidreto de diisobutilalumínio em CH_2Cl_2 a -78°C , adicionar 10 % AcOH aq, extrair com éter:hexano, lavar com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obtería-se o composto do título.

Etapa I

- 30 Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima como descrito no Exemplo Preparativo 13 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Etapa J

Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima com 1,2 eq. de brometo de metilmagnésio comercialmente disponível em Et₂O em temperatura ambiente, aquecer a mistura a refluxo, adicionar gelo e ácido cloridrato meio concentrado, extrair com Et₂O, lavar a camada orgânica com H₂O, NaHCO₃ sat. aq e salmoura, secar em Na₂SO₄, evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obtería-se o composto do título.

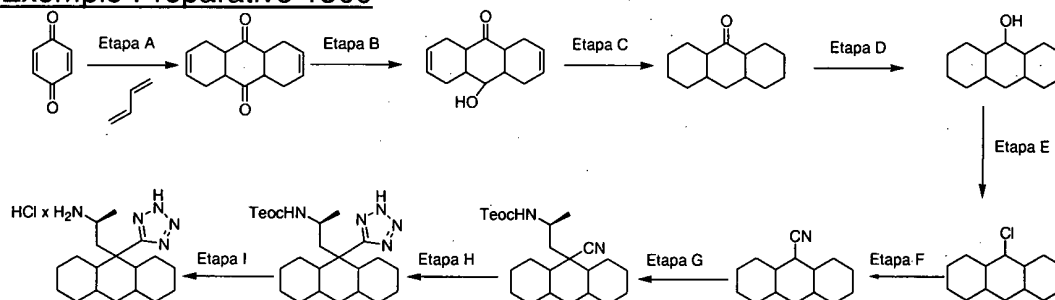
Etapa K

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa J com cloreto de metilsulfonila e trietilamina em CH₂Cl₂ a 0° C, evaporar, adicionar água e acetato de etila ao resíduo, extrair com acetato de etila, lavar a camada orgânica com H₂O, NaHCO₃ sat. aq e salmoura, secar em Na₂SO₄, evaporar e depois o intermediário obtido com NaN₃ em DMA como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Etapa L

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa K como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa D, obtería-se o composto do título.

Exemplos 1455-1499 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 1500Etapa A

Se fosse tratar 1,4-benzoquinona comercialmente disponível com buta-1,3-dieno em benzeno a 100° C em uma autoclave, separar o precipitado, lavar com metanol, obtería-se o composto do título.

Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com

LiAlH₄ em THF em TA durante 15 min e depois aquecer a refluxo por 50 min, obtería-se após remoção do solvente, seguido por processamento aquoso e cromatografia de coluna o composto do título.

Etapa C

- 5 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B com cloreto de metanossulfonila em piridina a 0° C por 24 h, obtería-se após verter em uma mistura de gelo/água seguido por extração com benzeno e subsequêntemente lavar a fase orgânica com água, 5 % de ácido sulfúrico frio, água, 2 % de solução de bicarbonato de sódio, salmoura e por fim
- 10 evaporar à secura, o intermediário de metanossulfonato. Se fosse tratar o intermediário de metanossulfonato com LiAlH₄ em THF e aquecer a refluxo por 24h, obtería-se após remoção do solvente, seguido por processamento aquoso, o intermediário de álcool.

- Se fosse tratar o intermediário de álcool com CrO₃ em piridina a
- 15 40° C por 9 h, obtería-se após verter em água, seguido por extração com CCl₄ e subsequêntemente secar a fase orgânica e evaporar à secura, seguido por cromatografia de coluna e cristalização do intermediário de alqueno. Se fosse tratar o intermediário de alqueno com Pd/C em etanol em 1 MPa (10 bar) H₂ e temperatura ambiente, separar o produto bruto da
- 20 mistura de reação e depois o intermediário obtido com CrO₃ em ácido acético aquoso e água, neutralizar a mistura, extrair com Et₂O, recrystalizar de THF/CH₂Cl₂, obtería-se o composto do título.

Etapa D

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C como
- 25 descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa G, obtería-se o composto do título.

Etapa E

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa H, obtería-se o composto do
- 30 título.

Etapa F

Se fosse tratar o composto do título da Etapa E com NaCN em

90 % etanol sob refluxo, adicionar água, extrair com CHCl_3 , lavar a camada orgânica com 5 % de ácido sulfúrico, NaHCO_3 sat. aq, água, salmoura, secar em Na_2SO_4 , destilar, obterá-se o composto do título.

Etapa G

- 5 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa A, obterá-se o composto do título.

Etapa H

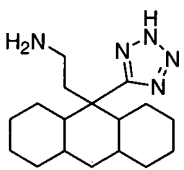
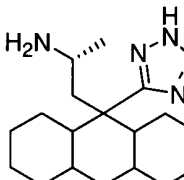
- 10 Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa B, obterá-se o composto do título.

Etapa I

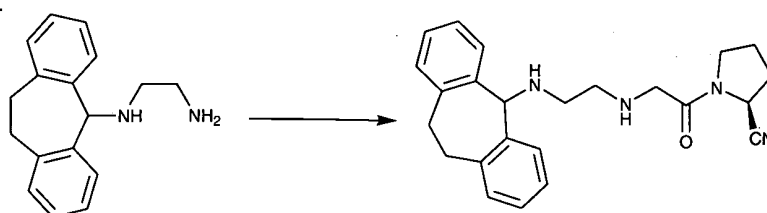
- 15 Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa B, obterá-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 1501-1502

Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 1500, exceto usando os sulfamidatos na Etapa G, obterá-se o composto do título desejado como sal de HCl.

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Composto do título
1501	22	
1502	24	

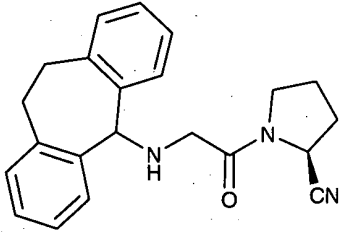
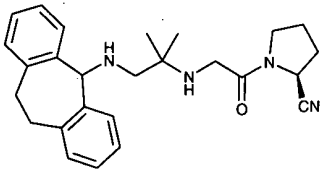
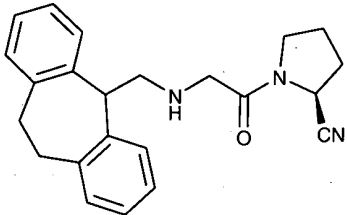
20 Exemplo 1

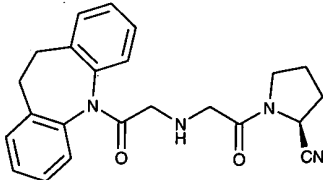
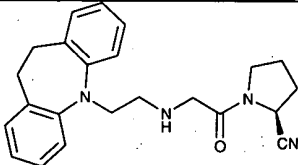
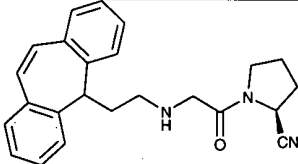
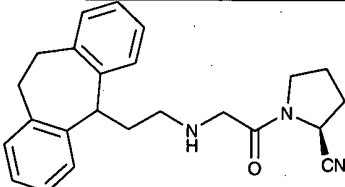
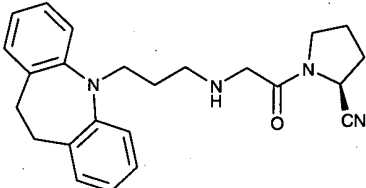
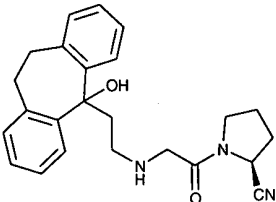


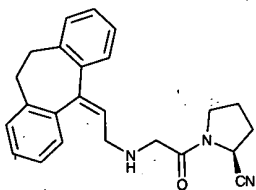
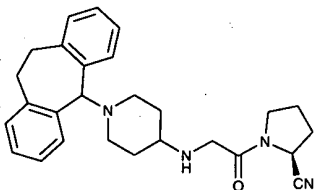
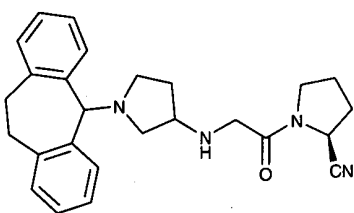
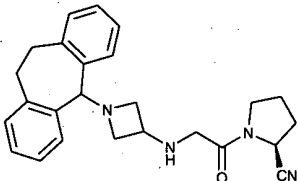
O composto do título do Exemplo Preparativo 5 (378 mg) e 419 mg K_2CO_3 foram suspensos em 3 ml de THF e esfriados para 0° C. Uma solução do Exemplo Preparativo 1 (109 mg) em 1 ml de THF foi lentamente adicionada e a mistura de reação agitada a 0° C por 2 h e depois em TA durante a noite. A mistura foi diluída com 30 ml de EtOAc e 10 ml de H_2O , a fase orgânica separada, secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica ($CH_2Cl_2/MeOH$, 4:1) para fornecer o composto do título (66 mg; 39 %; $MH^+ = 389$).

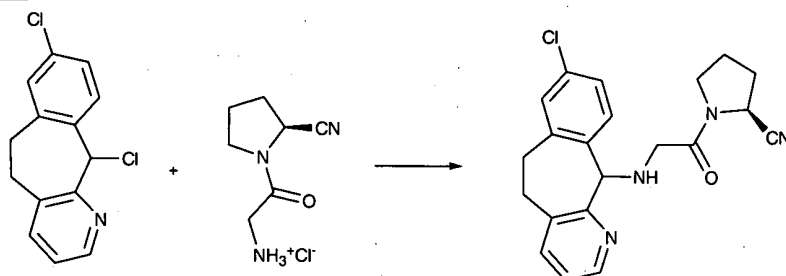
Exemplo 2-14

Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo 1, exceto usando os compostos dos Exemplos Preparativos indicados na Tabela abaixo, os compostos a seguir foram preparados.

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Produto	1. Rendimento 2. MH^+
2	1	6		1. 17 % 2. 346
3	1	7		1. 8 % 2. 417
4	1	13		1. 19 % 2. 360

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
5	1	14 Etapa B		1. 18 % 2. 389
6	1	14		1. 15 % 2. 375
7	1	15 Etapa C		1. 8 % 2. 372
8	1	15		1. 8 % 2. 374
9	1	16		1. 16 % 2. 389
10	1	17 Etapa D		1. 7 % 2. 390

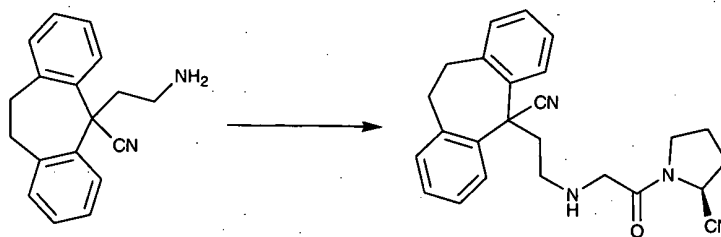
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
11	1	17		1. 8 % 2. 372
12	1	10		1. 16 % 2. 429
13	1	11		1. 19 % 2. 415
14	1	12		1. 19 % 2. 401

Exemplo 15

Uma alíquota do composto do título do Exemplo Preparativo 3 foi absorvida e o solvente removido. O resíduo (67 mg) foi dissolvido em DMF (2 ml) e trietilamina (0,1 ml). O composto do título do Exemplo Preparativo

90 (71 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada a 60° C por 2 h. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por TLC preparativa ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (+ 0,1 % Trietilamina), 4:1) para fornecer o composto do título (12 mg; 13 %; $\text{MH}^+ = 381$).

5 Exemplo 16



O composto do título do Exemplo Preparativo 18 Etapa B (100 mg) e Exemplo Preparativo 2 (68 mg) foi dissolvido em 2 ml de EtOH e 1 ml de H_2O . O pH da solução foi ajustado em pH ~ 6 adicionando solução a 0,1 M HCl e a mistura foi agitada em TA durante 10 min. Após a adição de NaCNBH₃ (24 mg) o pH foi mantido a pH ~ 6 pela adição de 0,1 M HCl e a mistura foi agitada durante a noite em TA. A mistura foi diluída com 30 ml de EtOAc e 15 ml de NaHCO₃ sat./salmoura (1:1), a fase orgânica separada, secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC Prep ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) para fornecer o composto do título (25,9 mg; 17 %; $\text{MH}^+ = 399$).

Exemplo 17-47

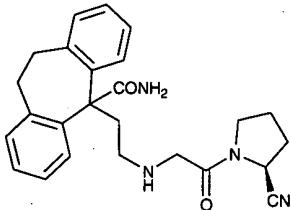
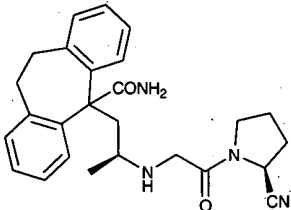
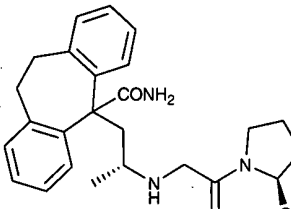
Seguindo um procedimento similar como descrito no Exemplo 16 dissolvendo a amina em uma mistura de EtOH/ H_2O - ou MeOH/ H_2O - e ajustando o pH em pH ~ 6-8 por HCl 0,1 M, NaOAc 3 M ou NaOH 1 M, exceto usando os compostos dos Exemplos Preparativos indicados na Tabela abaixo, os compostos a seguir foram preparados. No caso de a reação não ser extraída por completo após 24 h como julgado por HPLC, aldeído adicional do Exemplo Preparativo 2 ou 89 e NaCNBH₃ foram adicionados, e a reação foi continuada durante mais 1-3 dias.

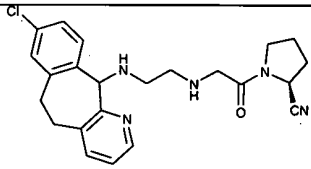
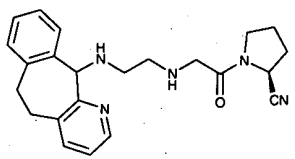
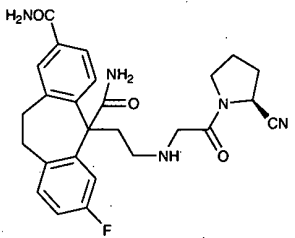
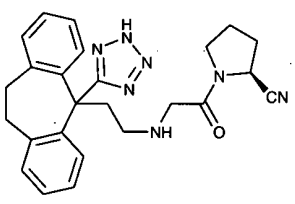
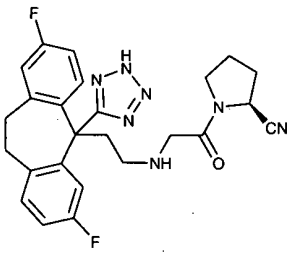
Para os produtos obtidos, foram empregados os processos de purificação a seguir:

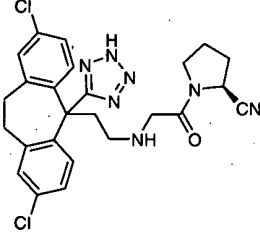
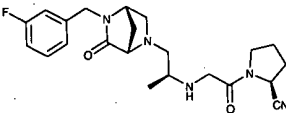
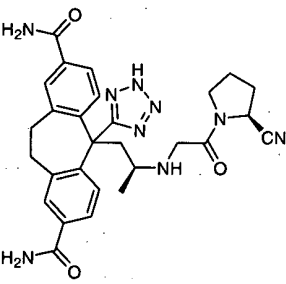
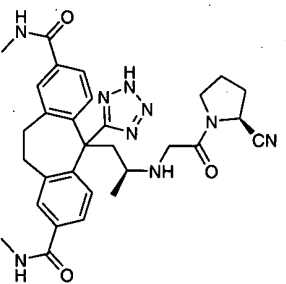
Processo A: cromatografia em sílica usando misturas $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -; ou

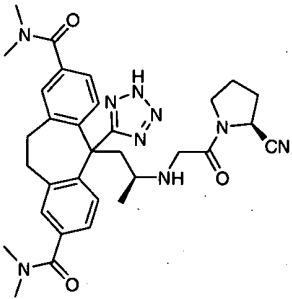
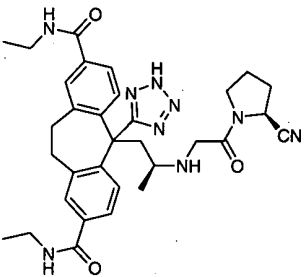
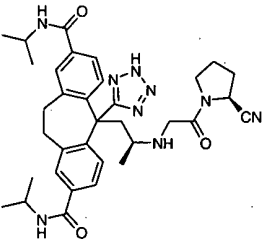
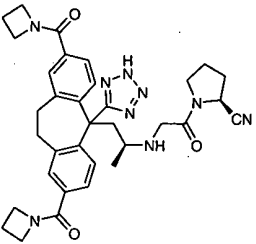
Processo B: produto foi precipitado da mistura de reação adicionando HCl 1 M em pH 1-3 e o precipitado lavado com MeOH; ou

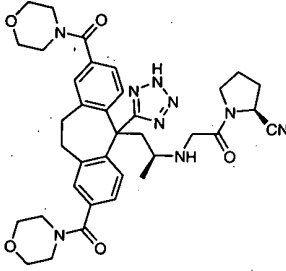
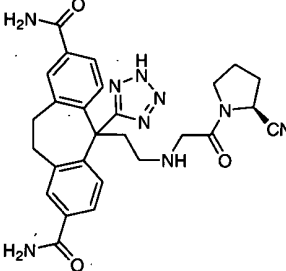
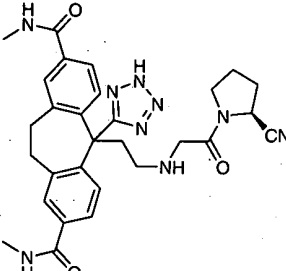
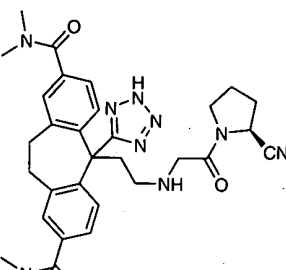
Processo C: mistura de reação foi concentrada para a metade de seu volume e o produto bruto purificado através de HPLC de fase reversa (21,5 x 250 mm, Phenomenex, Luna C-18 (2), 5 μ M; fluxo = 15 ml/min ou 10 x 250 mm, Phenomenex, Luna C-18 (2), 5 μ M; fluxo = 3 ml/min) usando acetonitrila (solvente B; 0,1 % de ácido fórmico) e H₂O (solvente A; 0,1 % de ácido fórmico) como eluentes e um gradiente adequado, elevando o solvente B de 0 % para 100 % em um período de 18 min.

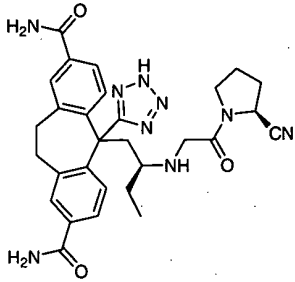
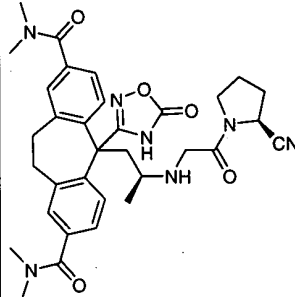
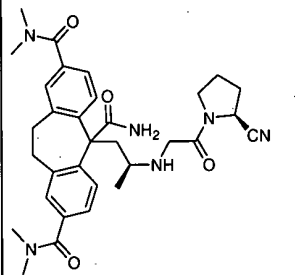
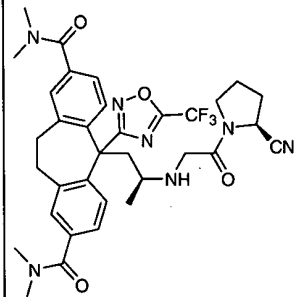
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Processos de Purificação	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
17	2	18	A		1. 17 % 2. 417
18	2	47	A		1. 41 % 2. 431
19	2	48	A		1. 18 % 2. 431

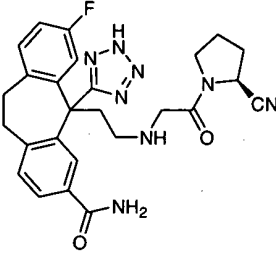
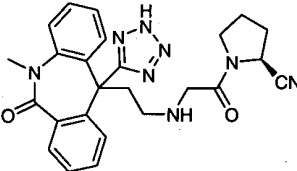
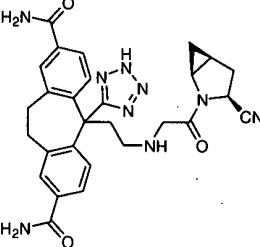
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Processos de Purificação	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
20	2	8	A		1. 25 % 2. 424
21	2	9	A		1. 18 % 2. 390
22	2	49	A		1. 21 % 2. 478
23	2	50	B		1. 30 % 2. 442
24	2	51	B		1. 5 % 2. 478

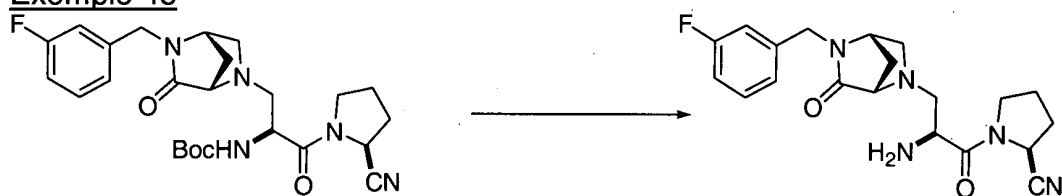
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Processos de Purificação	Produto	1. Rendimento 2. MH^+
25	2	87	B		1. 46 % 2. 510
26	2	110	A		1. 15 % 2. 414
27	2	70	C		1. 36 % 2. 542
28	2	72	C		1. 14 % 2. 570

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Processos de Purificação	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
29	2	71	C		1. 38 % 2. 598
30	2	73	C		1. 21 % 2. 598
31	2	74	C		1. 8 % 2. 626
32	2	75	C		1. 58 % 2. 622

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Processos de Purificação	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
33	2	76	C		1. 9 % 2. 682
34	2	56	C		1. 11 % 2. 528
35	2	77	C		1. 7 % 2. 556
36	2	78	C		1. 10 % 2. 584

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Processos de Purificação	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
37	2	79	C		1. 12 % 2. 556
38	2	80	C		1. 43 % 2. 614
39	2	81	C		1. 2 % 2. 573
40	2	82	C		1. 26 % 2. 666

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Processos de Purificação	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
45	2	52	C		1. 14 % 2. 503
46	2	88	C		1. 2 % 2. 471
47	89	56	C		1. 9 % 2. 540

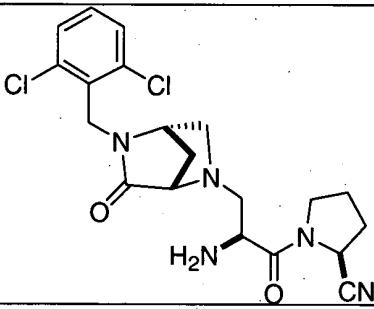
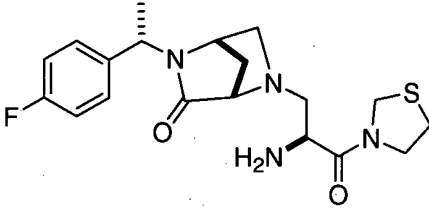
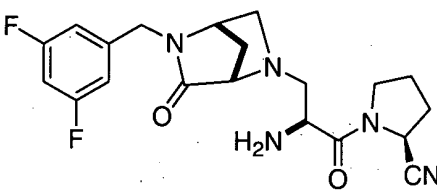
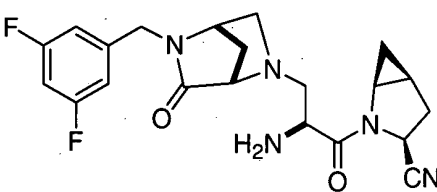
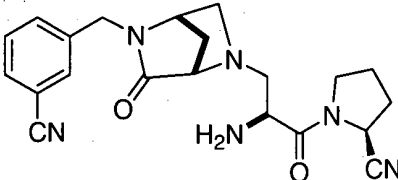
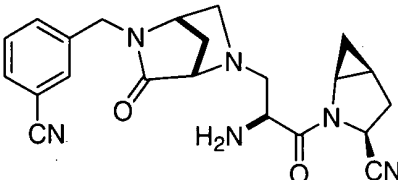
Exemplo 48

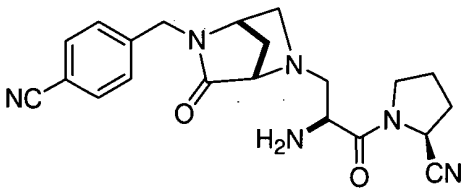
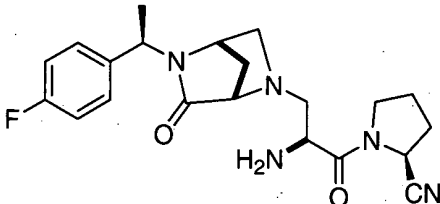
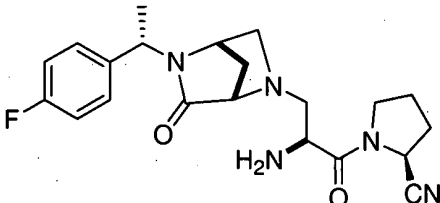
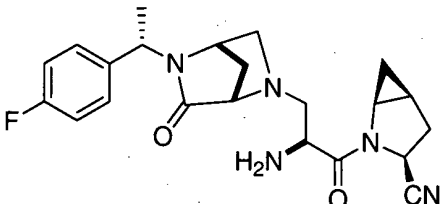
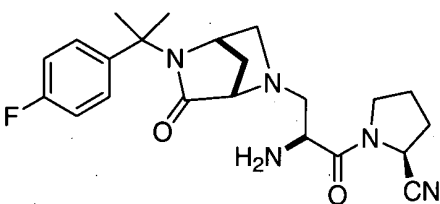
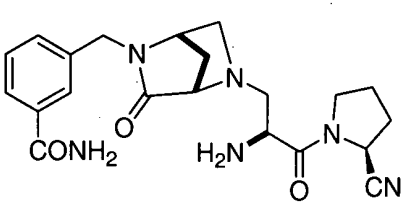
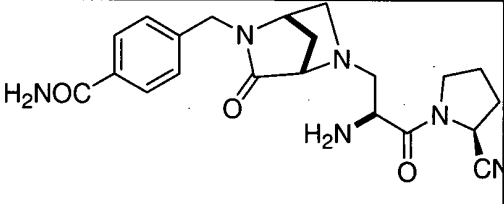
O composto do título do Exemplo Preparativo 93 (16 mg) foi dissolvido em uma mistura de H₂O (3 ml) e uma solução de HCl 4 M em dioxano (3 ml). Após 20 h a mistura de reação foi diluída com tolueno. A

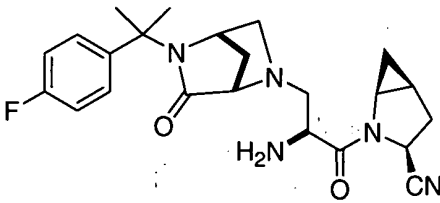
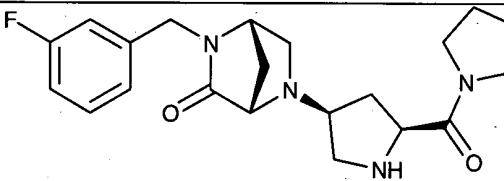
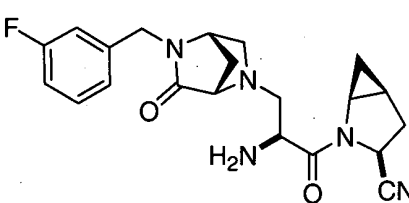
5 camada orgânica foi evaporada para fornecer o composto do título (14 mg; 99 %; MH⁺ = 386).

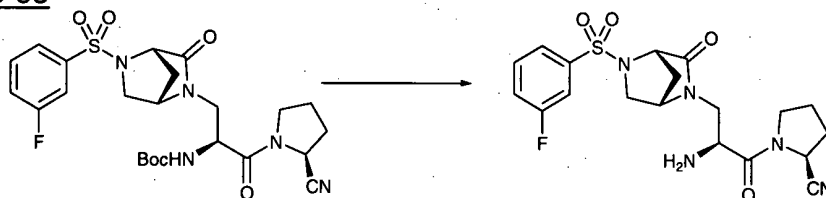
Exemplo 49-64

Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo 48, exceto usando os compostos dos Exemplos Preparativos indicados na Tabela abaixo, o composto a seguir foi preparado.

Exemplo	Composto Exemplo preparativo	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
49	95		1. 77 % 2. 436
50	96		1. 92 % 2. 393
51	97		1. 89 % 2. 404
52	98		1. 96 % 2. 416
53	99		1. 57 % 2. 393
54	100		1. 95 % 2. 404

Exemplo	Composto Exemplo preparativo	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
55	101		1. 93 % 2. 393
56	102		1. 98 % 2. 400
57	108		1. 96 % 2. 400
58	103		1. 95 % 2. 412
59	104		1. 95 % 2. 414
60	105		1. 92 % 2. 411
61	106		1. 95 % 2. 411

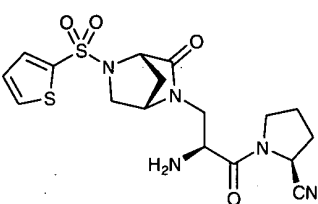
Exemplo	Composto Exemplo preparativo	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
62	107		1. 81 % 2. 426
63	109		1. 85 % 2. 412
64	94		1. 95 % 2. 398

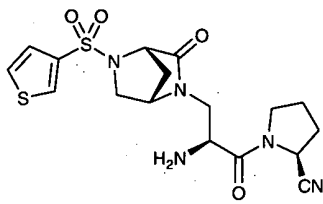
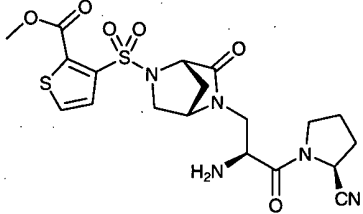
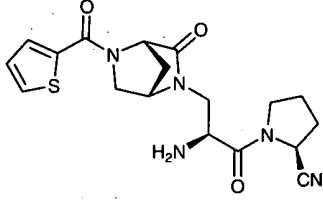
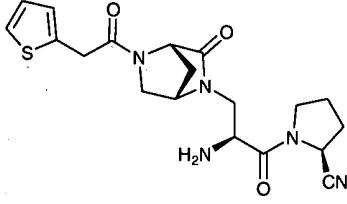
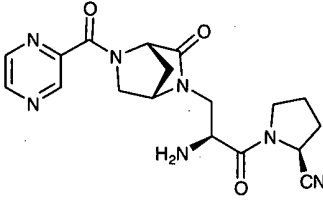
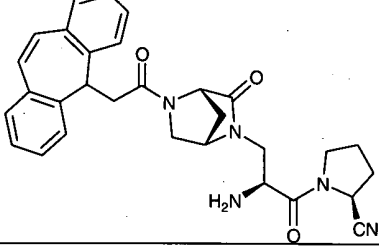
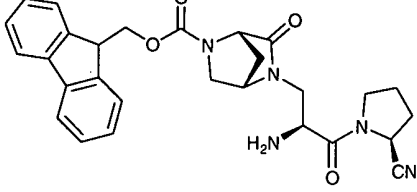
Exemplo 65

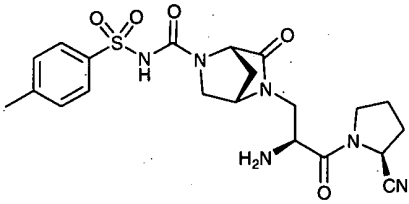
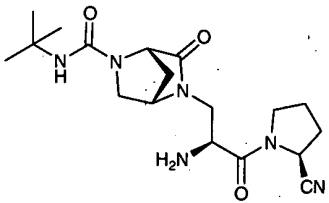
O composto do título do Exemplo Preparativo 113 (13 mg) foi tratado com HCl 4 M em dioxano como descrito no Exemplo 47 para fornecer o composto do título (11,2 mg, 98 %, MH⁺ = 436).

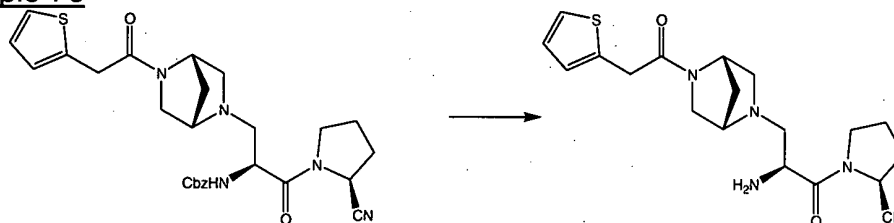
5 Exemplo 66-75

Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo 65, exceto usando os compostos dos Exemplos Preparativos indicados na Tabela abaixo, os compostos a seguir foram preparados.

Composto	Exemplo Preparativo		1. Rendimento 2. MH ⁺
66	114		1. 100 2. 424

67	115		1. 33 2. 424
68	116		1. 40 2. 482
69	117		1. 85 2. 388
70	118		1. 96 2. 402
71	119		1. 84 2. 384
72	122		1. 30 2. 510
73	112 Etapa D		1. 50 2. 500

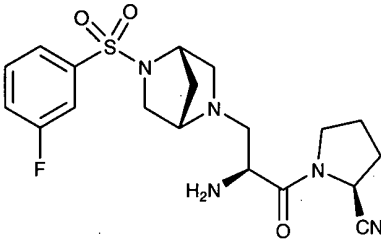
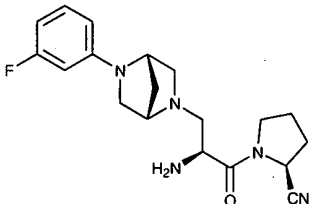
74	121		1. 97 2. 475
75	120		1. 100 2. 377

Exemplo 76

O composto do título do Exemplo Preparativo 123 (27 mg) foi dissolvido em diclorometano (2 ml) e iodo de trimetilsilila (21 mg) foi adicionado. A mistura foi agitada por 1 h em temperatura ambiente. Após remoção do solvente o resíduo foi purificado por TLC preparativa para fornecer o composto desejado ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 4 mg, 20 %, $\text{MH}^+ = 388$).

Exemplos 77-78

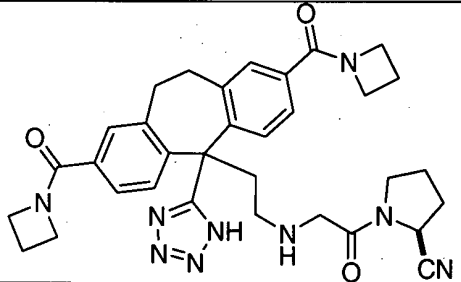
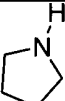
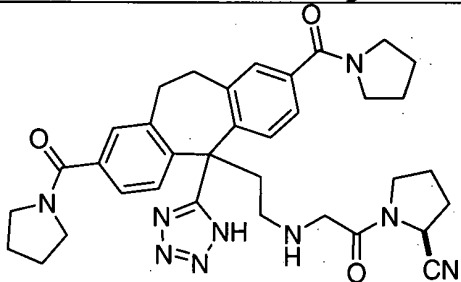
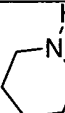
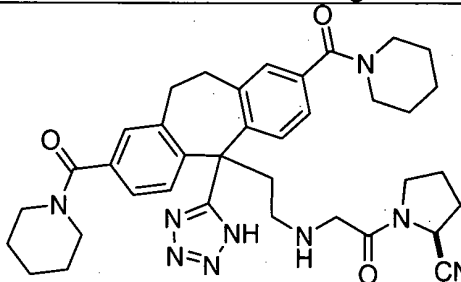
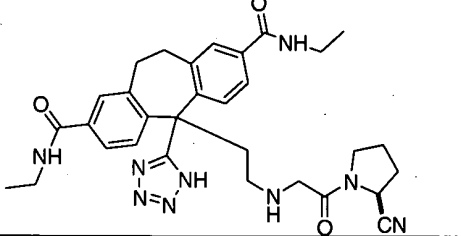
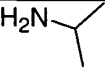
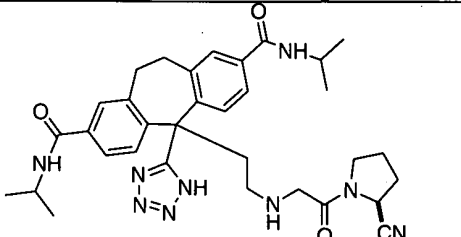
Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo 76, exceto usando os compostos dos Exemplos Preparativos como indicados na Tabela abaixo, os compostos a seguir foram preparados.

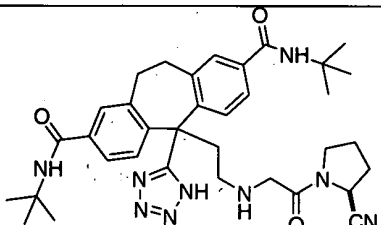
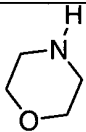
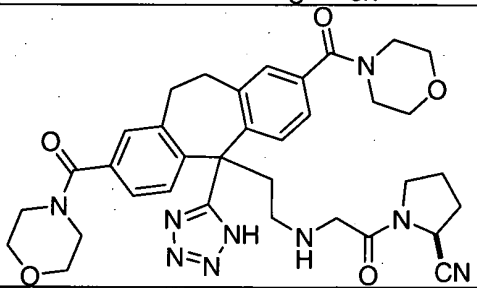
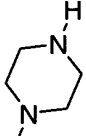
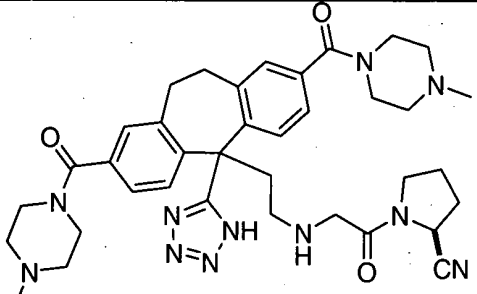
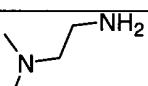
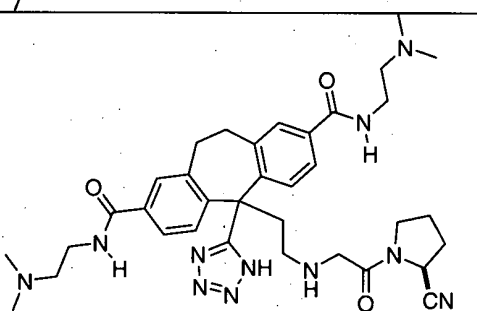
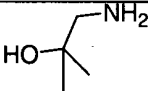
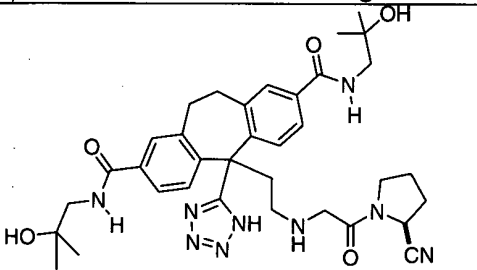
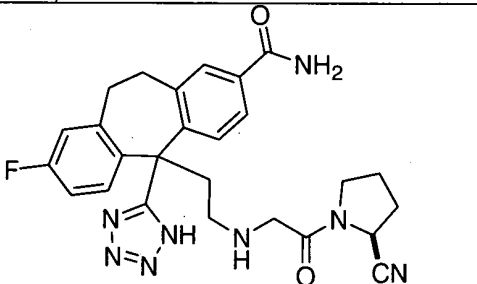
Exemplo	Exemplo Preparativo	Produto	1. Rendimento 2. MH^+
77	124		1. 10 % 2. 422
78	125		1. 11 % 2. 358

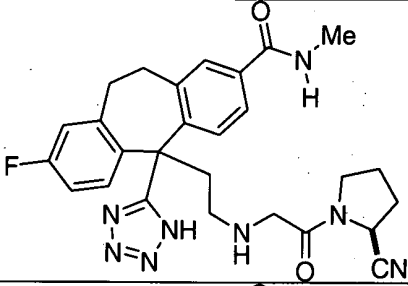
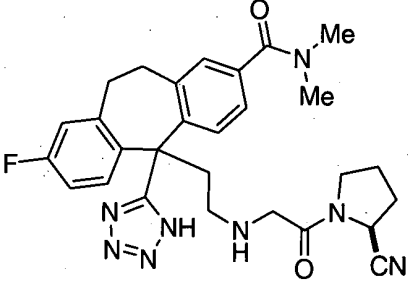
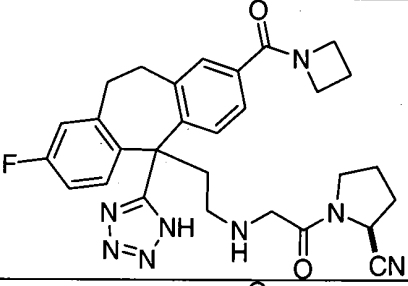
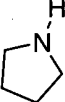
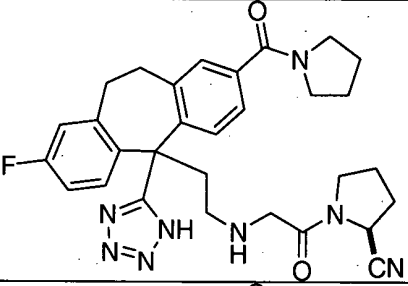
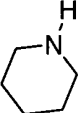
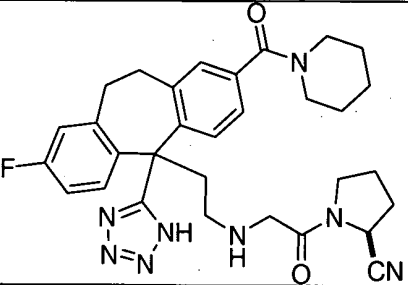
Exemplos 79-99 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo 100-184

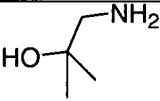
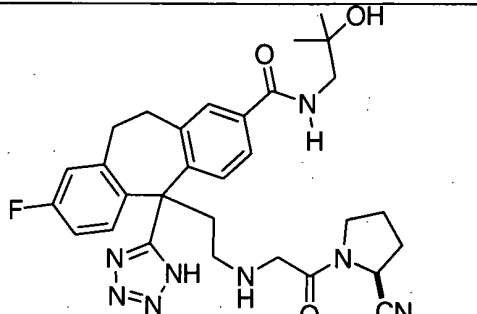
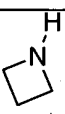
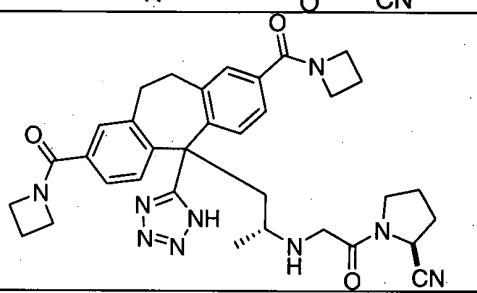
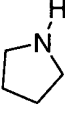
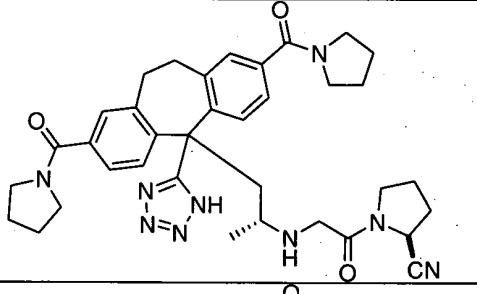
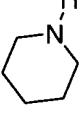
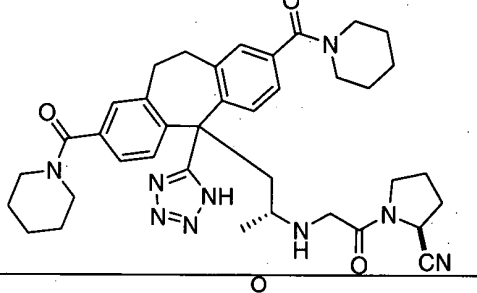
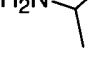
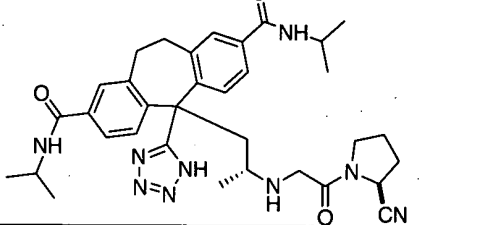
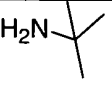
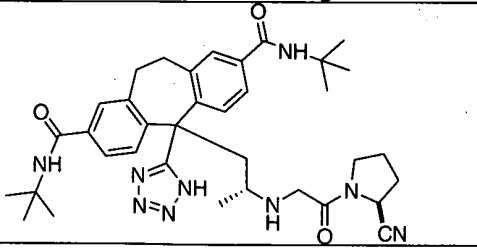
Se fosse seguir os procedimentos esboçados no Exemplo Preparativo 71 e Exemplos 28 ou 29 mas usando as aminas, ácidos carboxílicos e aldeídos dos Exemplos Preparativos como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o Produto indicado.

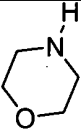
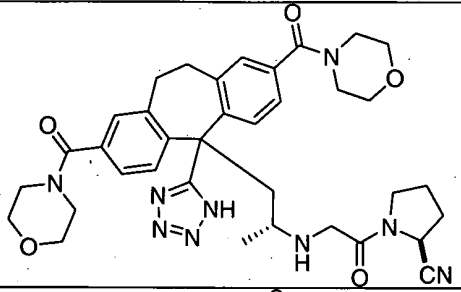
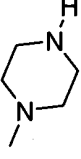
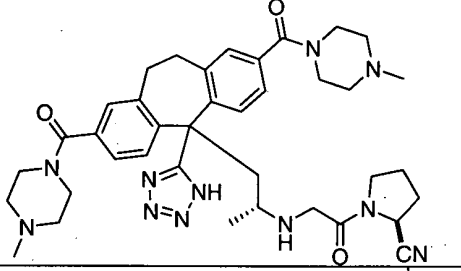
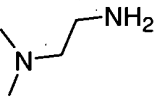
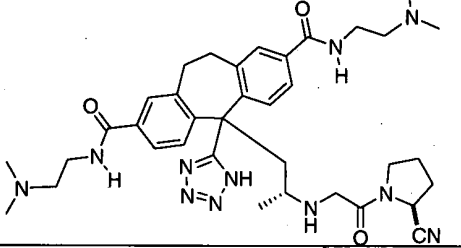
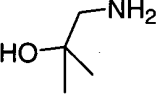
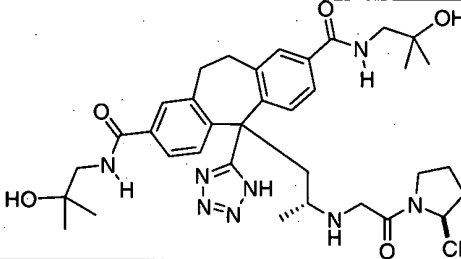
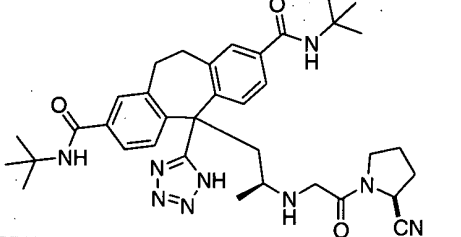
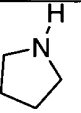
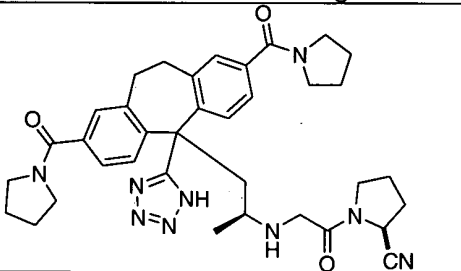
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
100		Ex Prep 62	Ex Prep 2	
101		Ex Prep 62	Ex Prep 2	
102		Ex Prep 62	Ex Prep 2	
103		Ex Prep 62	Ex Prep 2	
104		Ex Prep 62	Ex Prep 2	

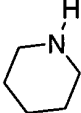
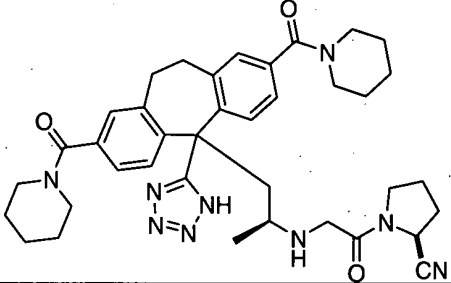
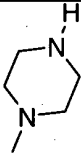
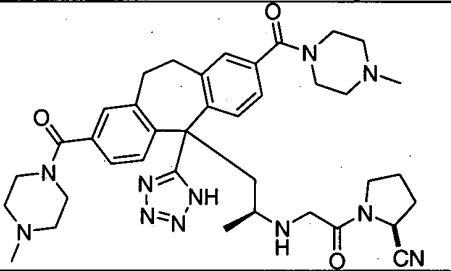
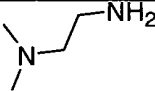
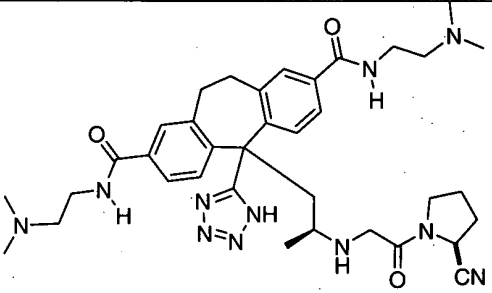
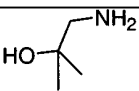
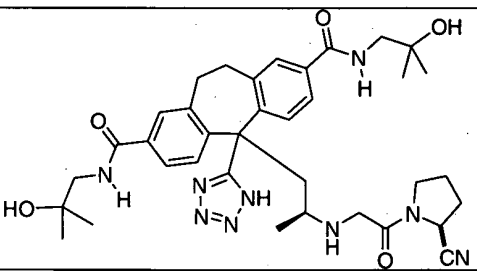
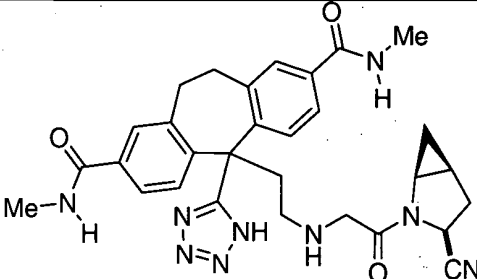
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
105		Ex Prep 62	Ex Prep 2	
106		Ex Prep 62	Ex Prep 2	
107		Ex Prep 62	Ex Prep 2	
108		Ex Prep 62	Ex Prep 2	
109		Ex Prep 62	Ex Prep 2	
110	NH ₃	Ex Prep 55	Ex Prep 2	

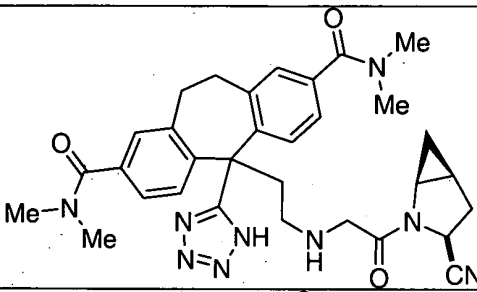
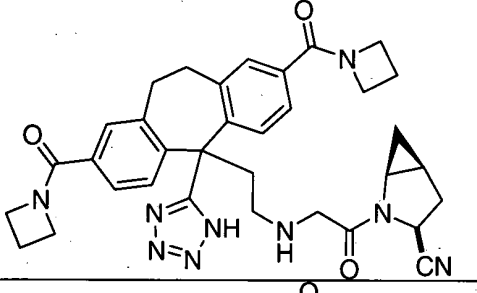
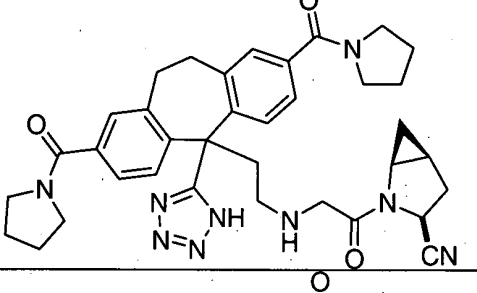
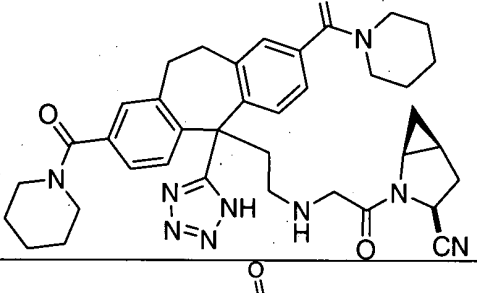
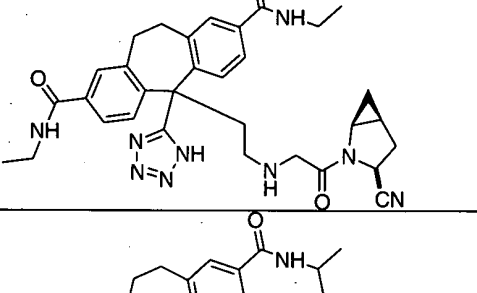
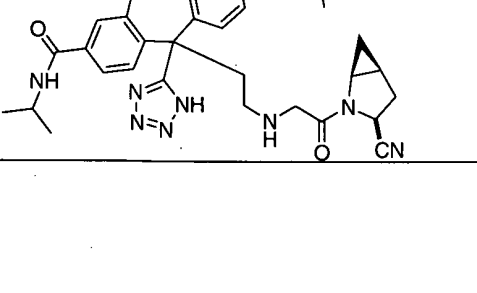
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
111	MeNH ₂	Ex Prep 55	Ex Prep 2	
112	(Me) ₂ NH	Ex Prep 55	Ex Prep 2	
113		Ex Prep 55	Ex Prep 2	
114		Ex Prep 55	Ex Prep 2	
115		Ex Prep 55	Ex Prep 2	

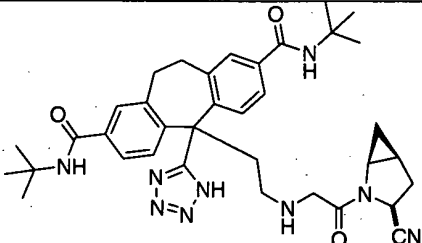
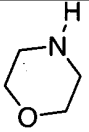
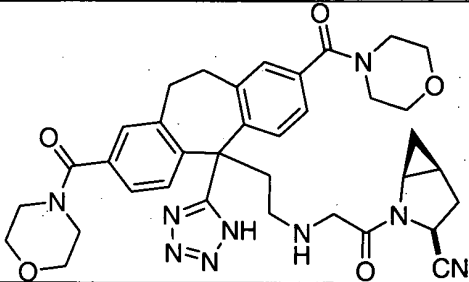
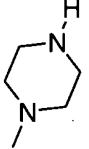
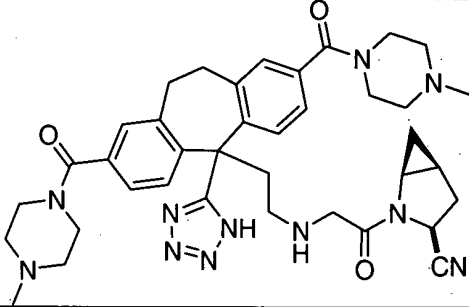
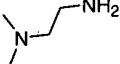
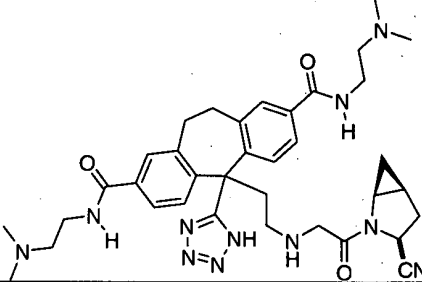
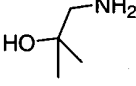
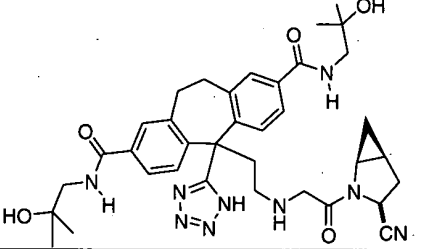
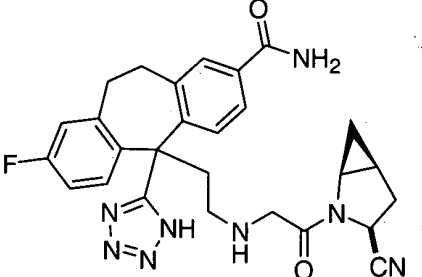
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
116		Ex Prep 55	Ex Prep 2	
117		Ex Prep 55	Ex Prep 2	
118		Ex Prep 55	Ex Prep 2	
119		Ex Prep 55	Ex Prep 2	
120		Ex Prep 55	Ex Prep 2	
121		Ex Prep 55	Ex Prep 2	

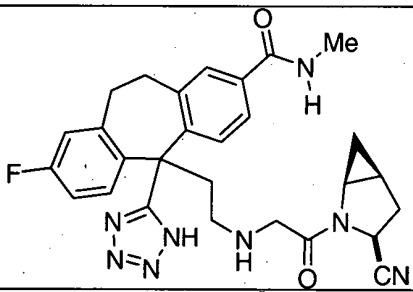
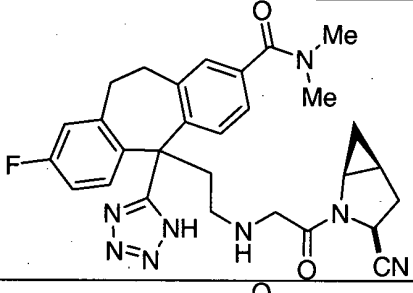
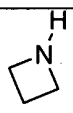
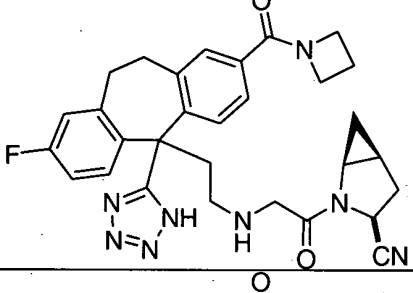
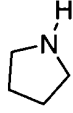
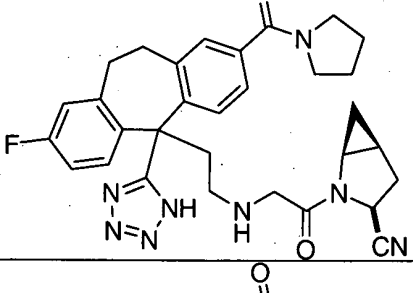
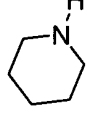
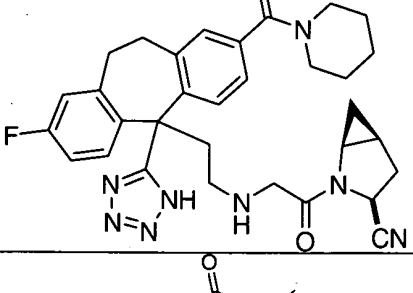
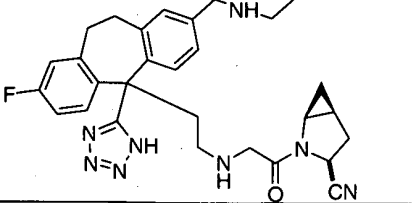
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
122		Ex Prep 55	Ex Prep 2	
123		Ex Prep 65	Ex Prep 2	
124		Ex Prep 65	Ex Prep 2	
125		Ex Prep 65	Ex Prep 2	
126		Ex Prep 65	Ex Prep 2	
127		Ex Prep 65	Ex Prep 2	

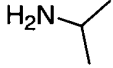
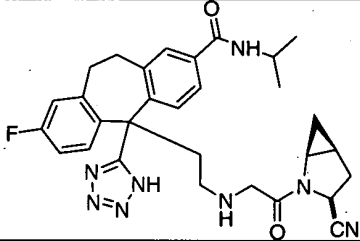
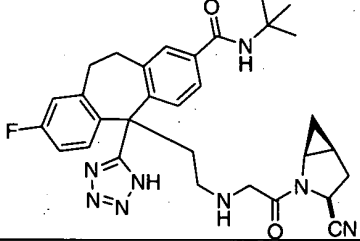
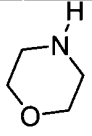
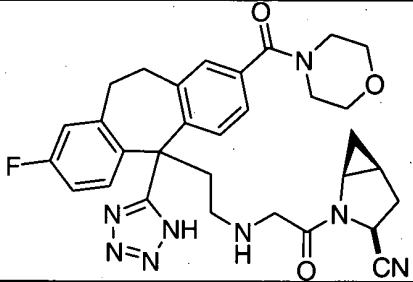
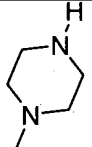
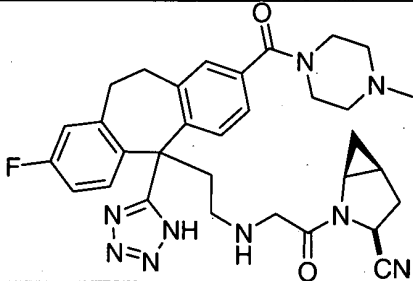
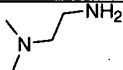
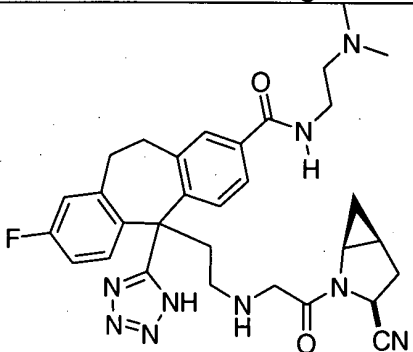
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
128		Ex Prep 65	Ex Prep 2	
129		Ex Prep 65	Ex Prep 2	
130		Ex Prep 65	Ex Prep 2	
131		Ex Prep 65	Ex Prep 2	
132		Ex Prep 61	Ex Prep 2	
133		Ex Prep 61	Ex Prep 2	

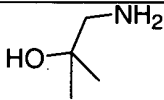
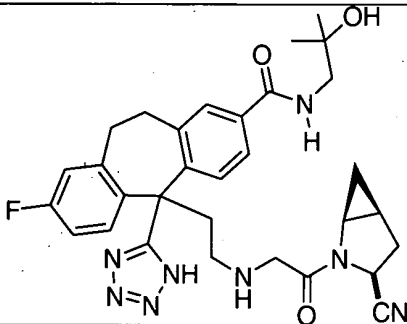
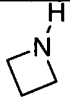
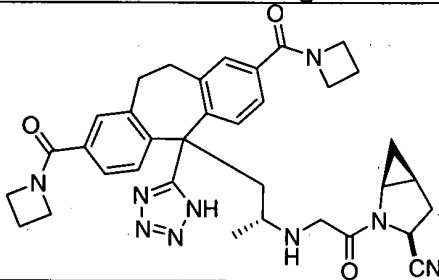
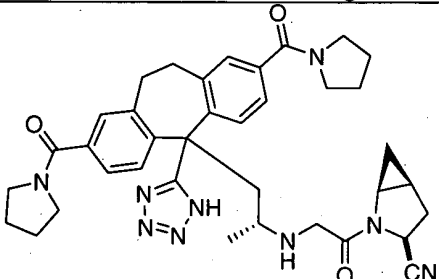
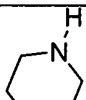
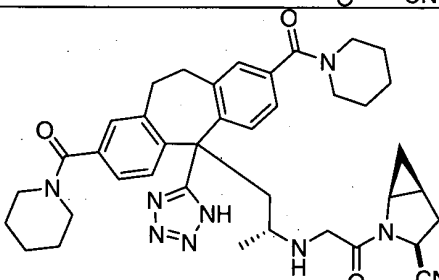
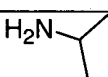
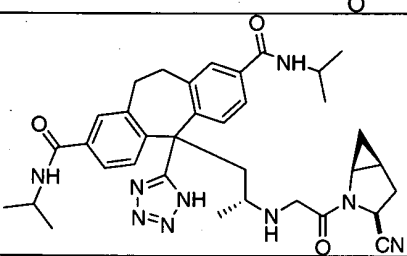
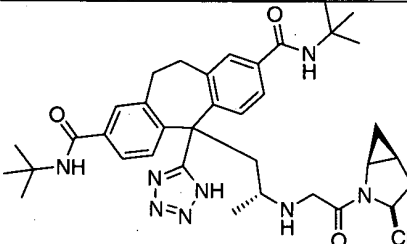
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
134		Ex Prep 61	Ex Prep 2	
135		Ex Prep 61	Ex Prep 2	
136		Ex Prep 61	Ex Prep 2	
137		Ex Prep 61	Ex Prep 2	
138	MeNH ₂	Ex Prep 62	Ex Prep 89	

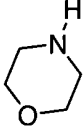
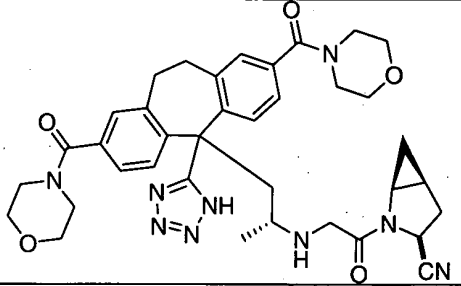
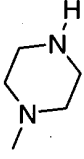
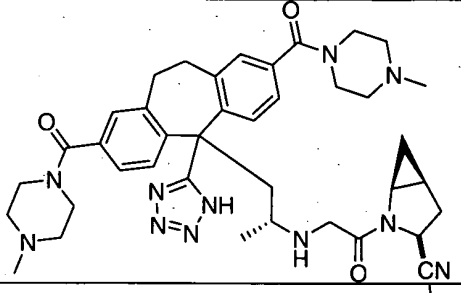
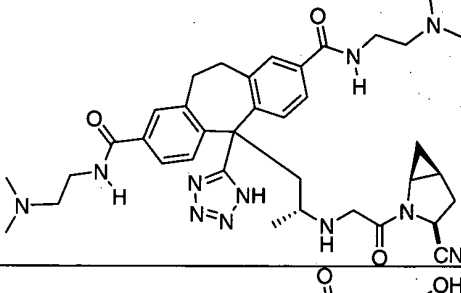
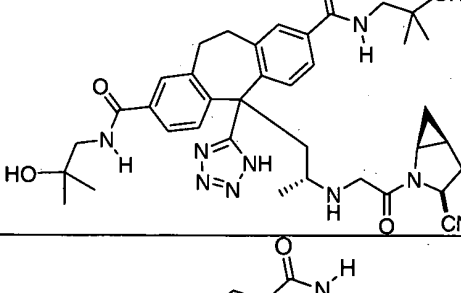
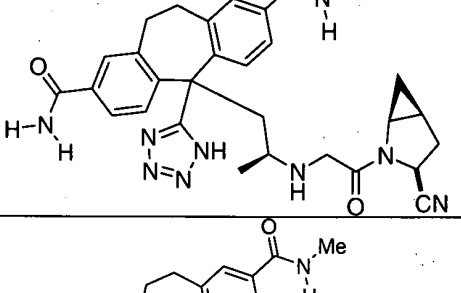
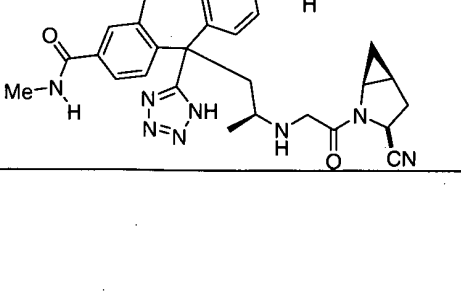
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
139	(Me) ₂ NH	Ex Prep 62	Ex Prep 89	
140		Ex Prep 62	Ex Prep 89	
141		Ex Prep 62	Ex Prep 89	
142		Ex Prep 62	Ex Prep 89	
143	H ₂ NCH ₂ CH ₃	Ex Prep 62	Ex Prep 89	
144	H ₂ NCH(CH ₃) ₂	Ex Prep 62	Ex Prep 89	

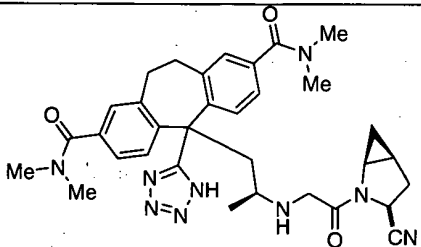
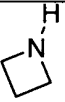
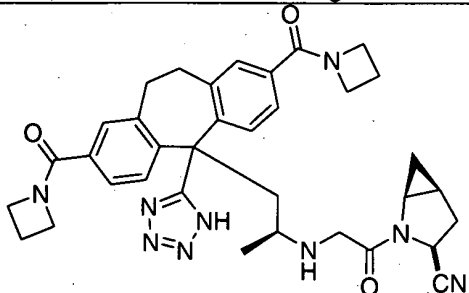
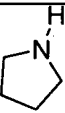
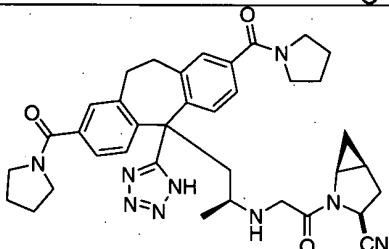
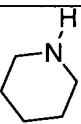
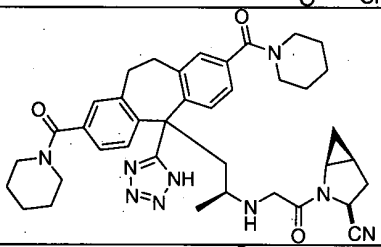
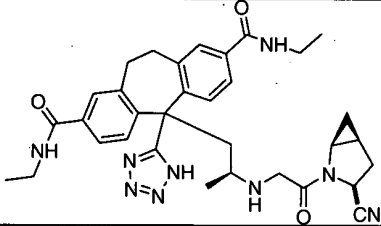
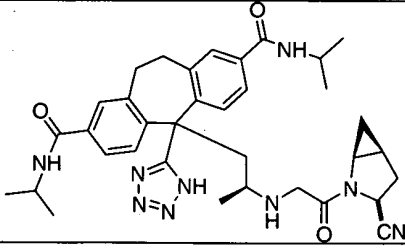
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
145		Ex Prep 62	Ex Prep 89	
146		Ex Prep 62	Ex Prep 89	
147		Ex Prep 62	Ex Prep 89	
148		Ex Prep 62	Ex Prep 89	
149		Ex Prep 62	Ex Prep 89	
150	NH ₃	Ex Prep 55	Ex Prep 89	

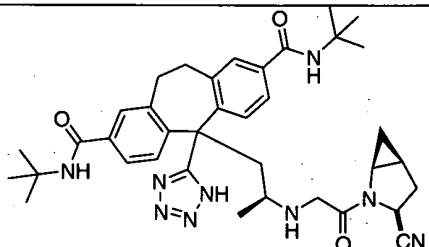
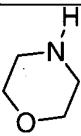
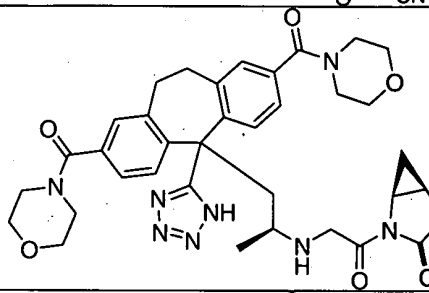
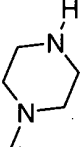
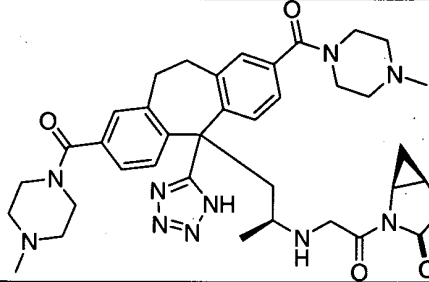
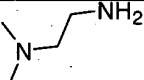
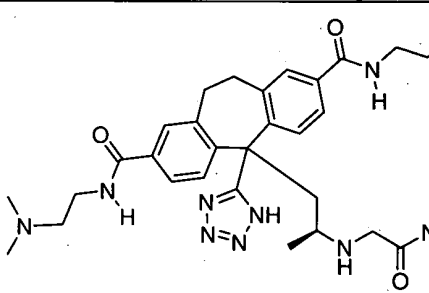
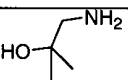
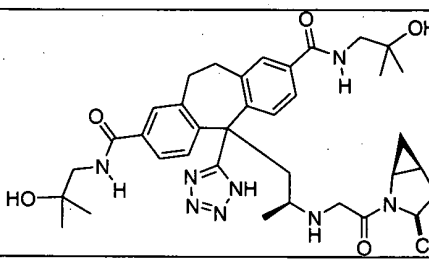
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
151	MeNH ₂	Ex Prep 55	Ex Prep 89	
152	(Me) ₂ NH	Ex Prep 55	Ex Prep 89	
153		Ex Prep 55	Ex Prep 89	
154		Ex Prep 55	Ex Prep 89	
155		Ex Prep 55	Ex Prep 89	
156	H ₂ NCH ₂ CH ₃	Ex Prep 55	Ex Prep 89	

Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
157		Ex Prep 55	Ex Prep 89	
158		Ex Prep 55	Ex Prep 89	
159		Ex Prep 55	Ex Prep 89	
160		Ex Prep 55	Ex Prep 89	
161		Ex Prep 55	Ex Prep 89	

Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
162		Ex Prep 55	Ex Prep 89	
163		Ex Prep 65	Ex Prep 89	
164		Ex Prep 65	Ex Prep 89	
165		Ex Prep 65	Ex Prep 89	
166		Ex Prep 65	Ex Prep 89	
167		Ex Prep 65	Ex Prep 89	

Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
168		Ex Prep 65	Ex Prep 89	
169		Ex Prep 65	Ex Prep 89	
170		Ex Prep 65	Ex Prep 89	
171		Ex Prep 65	Ex Prep 89	
172	NH ₃	Ex Prep 61	Ex Prep 89	
173	MeNH ₂	Ex Prep 61	Ex Prep 89	

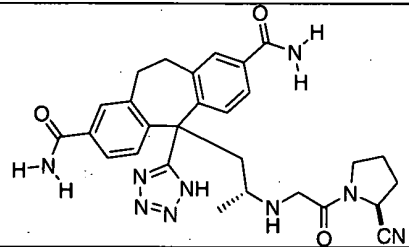
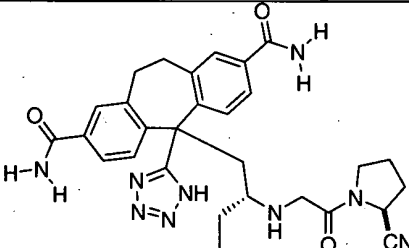
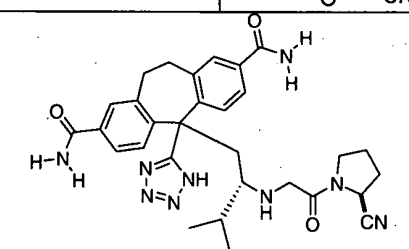
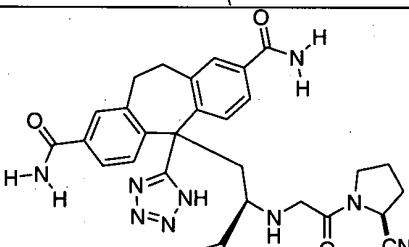
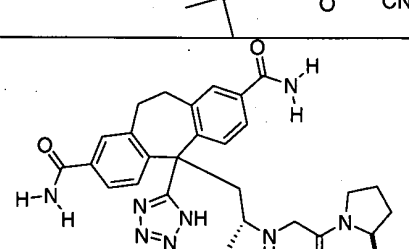
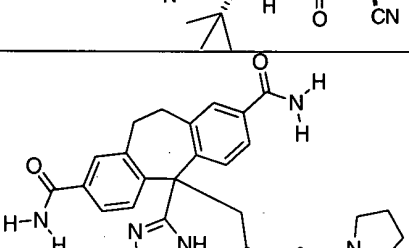
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
174	(Me) ₂ NH	Ex Prep 61	Ex Prep 89	
175		Ex Prep 61	Ex Prep 89	
176		Ex Prep 61	Ex Prep 89	
177		Ex Prep 61	Ex Prep 89	
178	H ₂ NCH ₂ CH ₃	Ex Prep 61	Ex Prep 89	
179	H ₂ NCH(CH ₃) ₂	Ex Prep 61	Ex Prep 89	

Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
180		Ex Prep 61	Ex Prep 89	
181		Ex Prep 61	Ex Prep 89	
182		Ex Prep 61	Ex Prep 89	
183		Ex Prep 61	Ex Prep 89	
184		Ex Prep 61	Ex Prep 89	

Exemplos 185-199 foram excluídos intencionalmente.

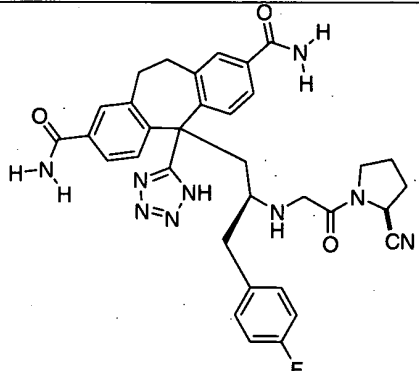
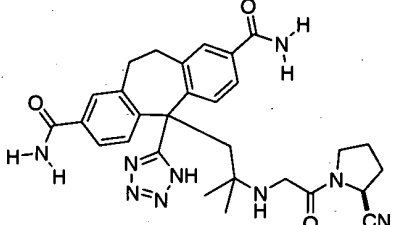
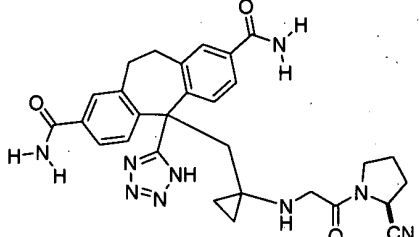
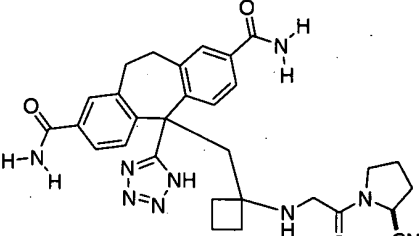
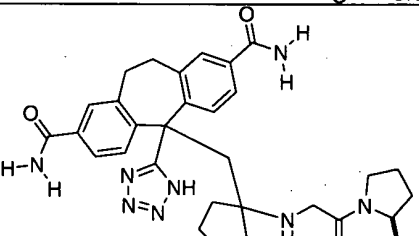
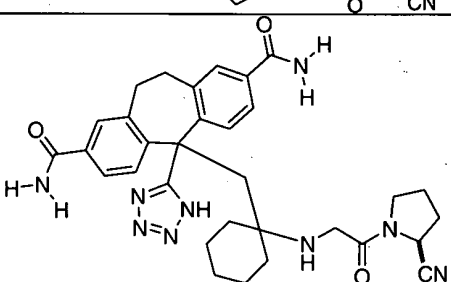
Exemplo 200-389

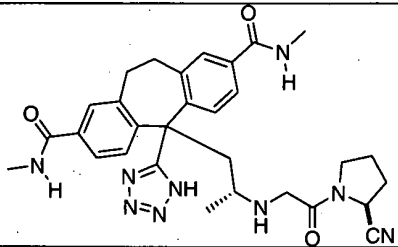
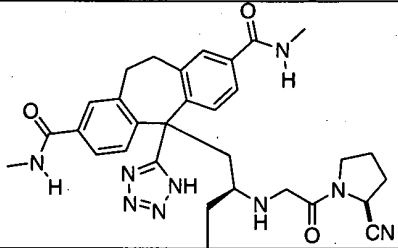
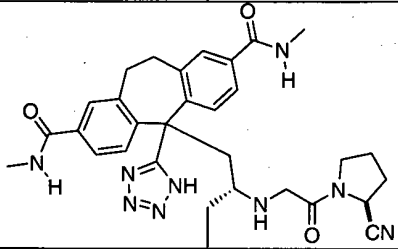
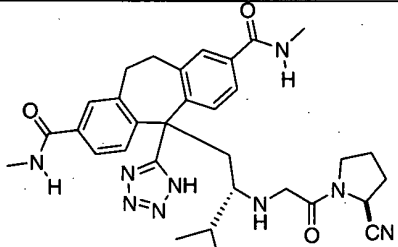
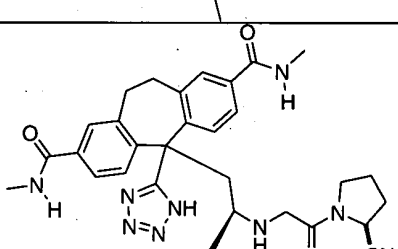
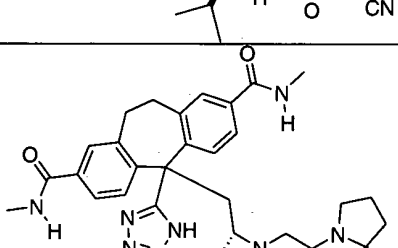
Se fosse seguir os procedimentos esboçados nos Exemplos 28 ou 29 exceto usando os compostos dos Exemplos Preparativos como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o Produto indicado.

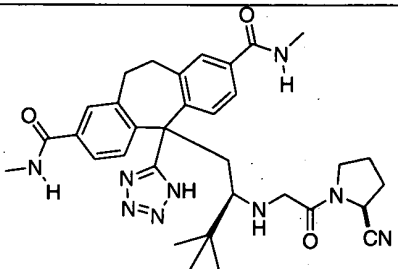
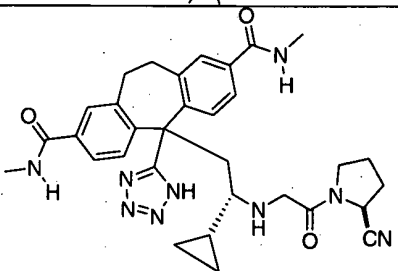
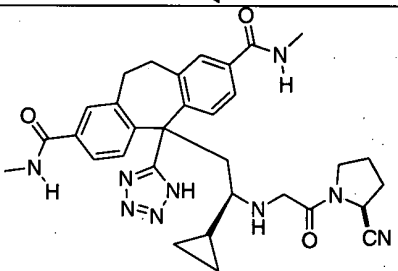
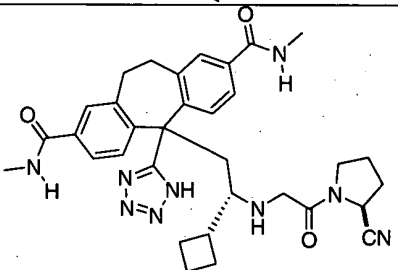
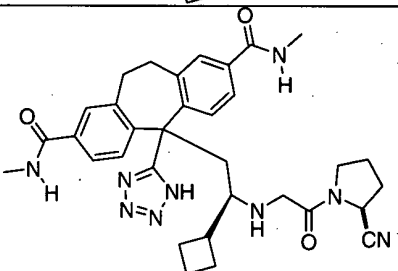
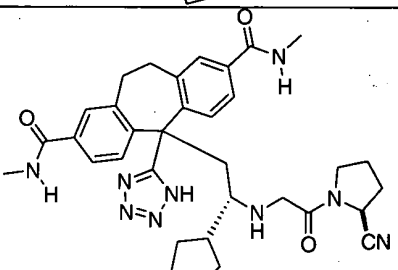
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
200	200	2	
201	201	2	
202	202	2	
203	203	2	
204	204	2	
205	205	2	

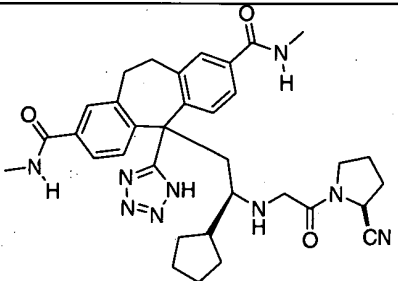
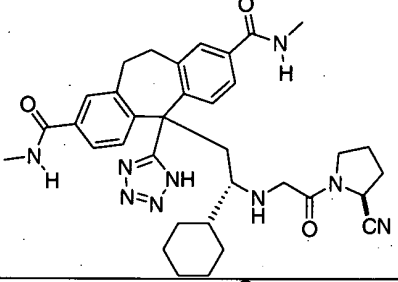
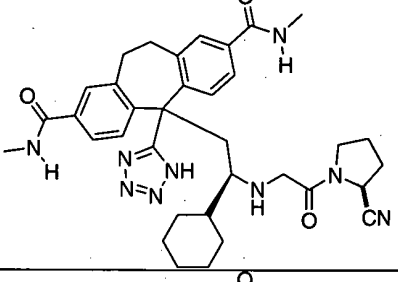
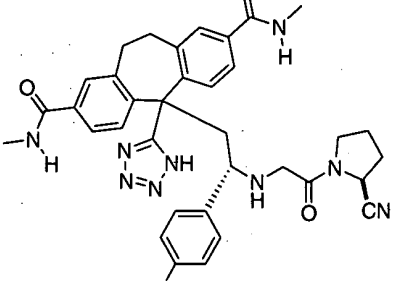
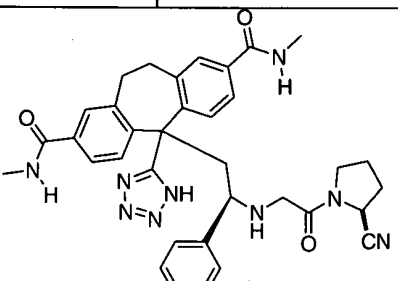
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
206	206	2	
207	207	2	
208	208	2	
209	209	2	
210	210	2	
211	211	2	

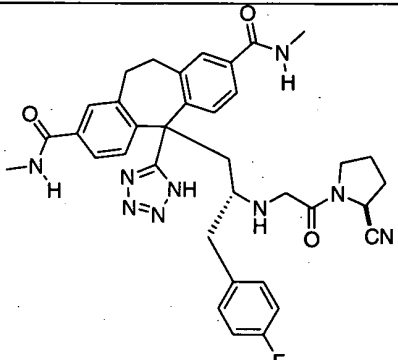
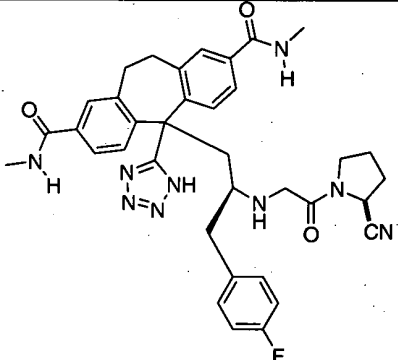
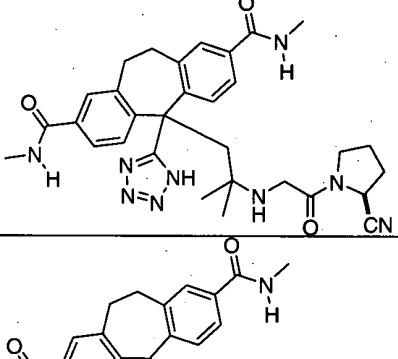
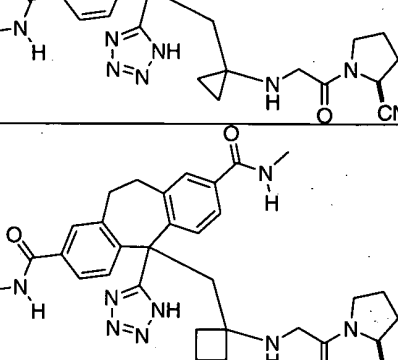
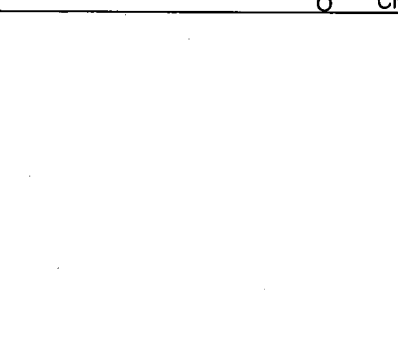
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
212	212	2	
213	213	2	
214	214	2	
215	215	2	
216	216	2	

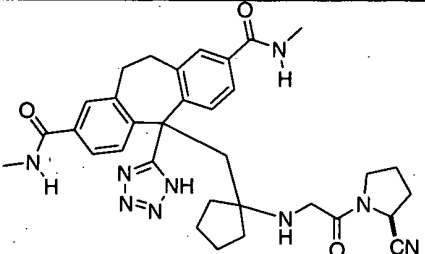
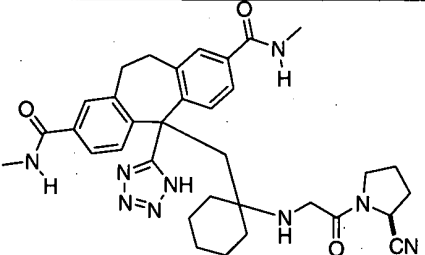
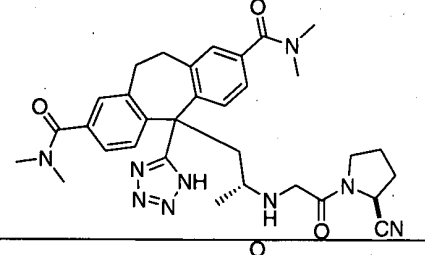
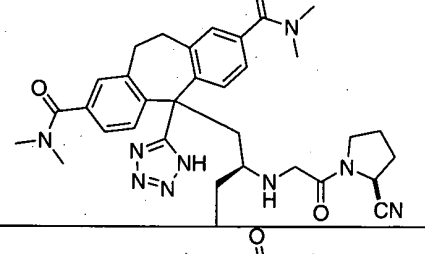
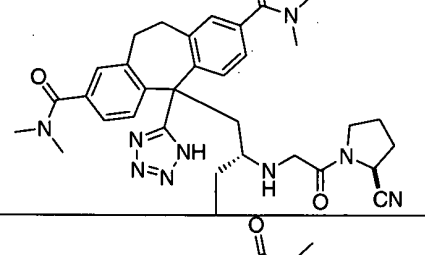
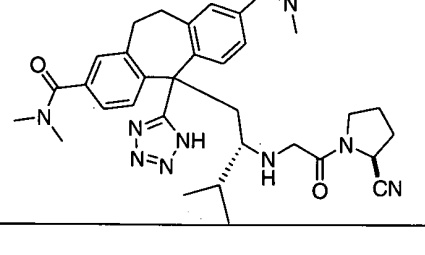
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
217	217	2	
218	218	2	
219	219	2	
220	220	2	
221	221	2	
222	222	2	

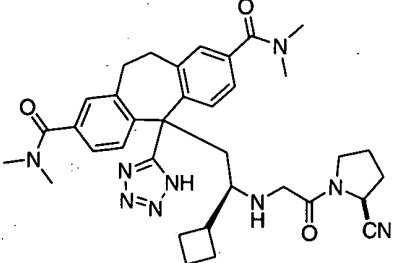
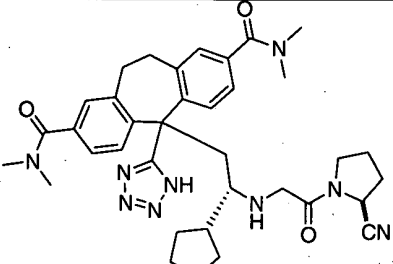
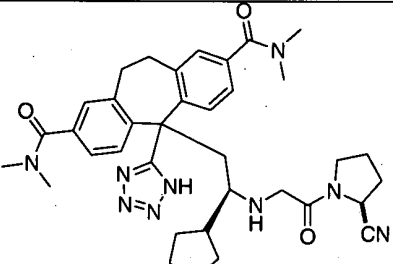
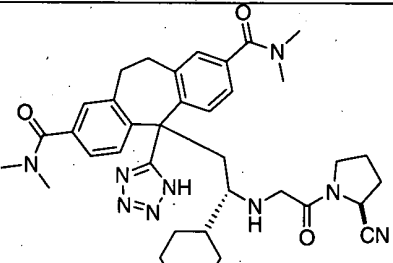
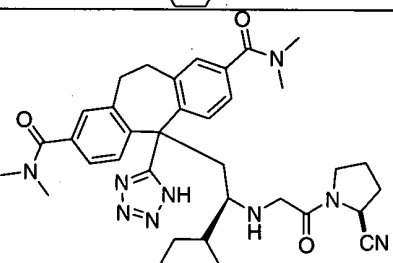
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
223	223	2	
224	224	2	
225	225	2	
226	226	2	
227	227	2	
228	228	2	

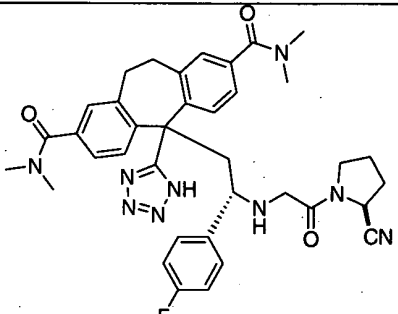
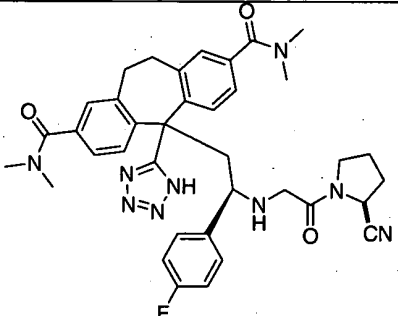
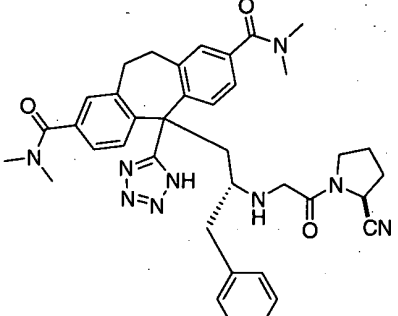
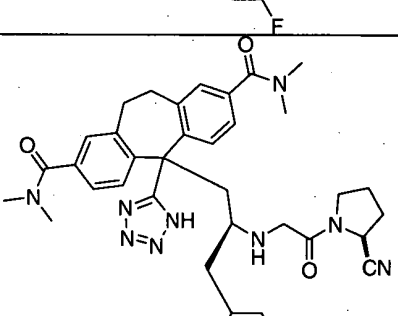
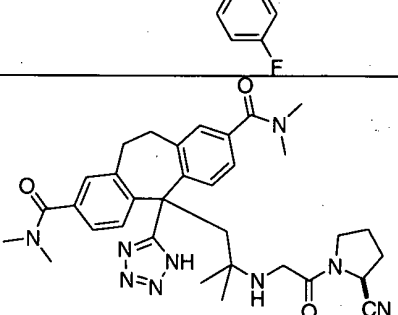
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
229	229	2	
230	230	2	
231	231	2	
232	232	2	
233	233	2	
234	234	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
235	235	2	
236	236	2	
237	237	2	
238	238	2	
239	239	2	

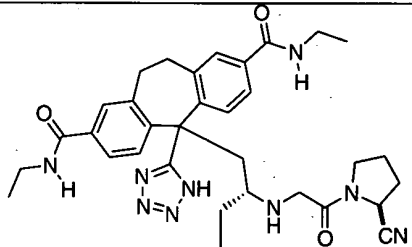
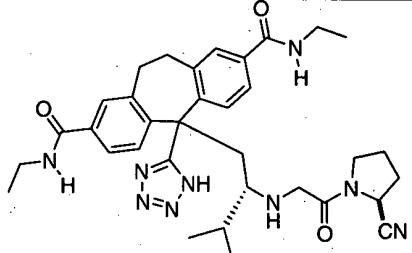
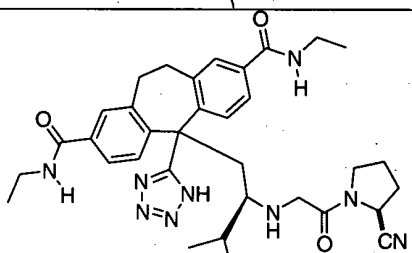
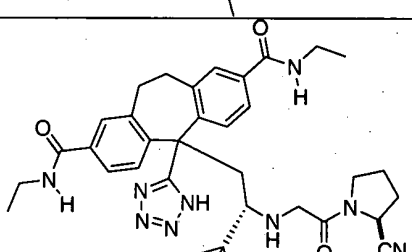
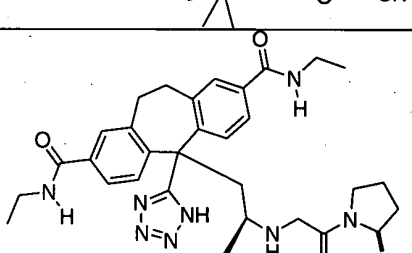
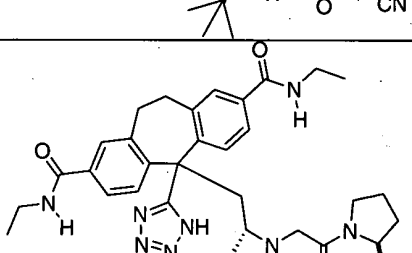
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
240	240	2	
241	241	2	
242	242	2	
243	243	2	
244	244	2	

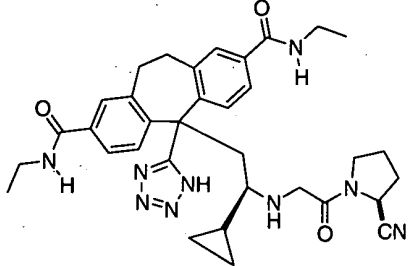
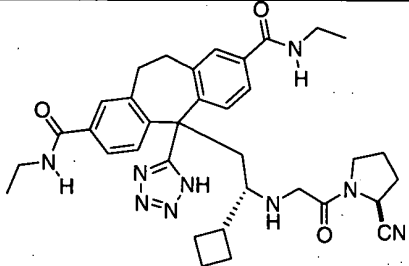
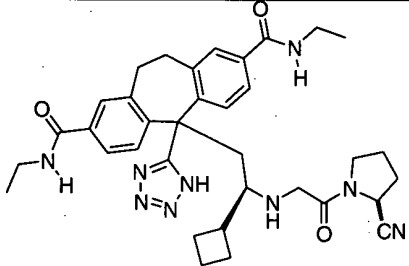
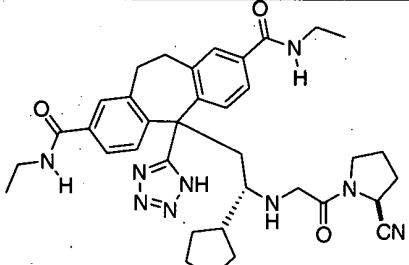
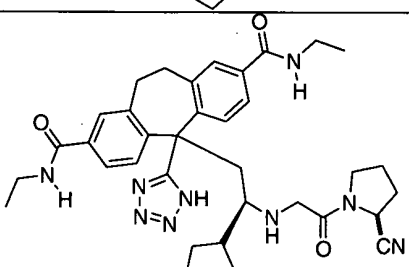
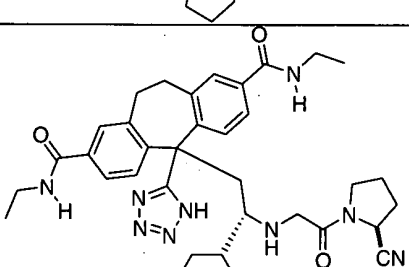
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
245	245	2	
246	246	2	
247	247	2	
248	248	2	
249	249	2	
250	250	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
257	257	2	
258	258	2	
259	259	2	
260	260	2	
261	261	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
262	262	2	
263	263	2	
264	264	2	
265	265	2	
266	266	2	

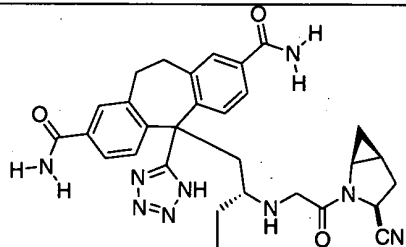
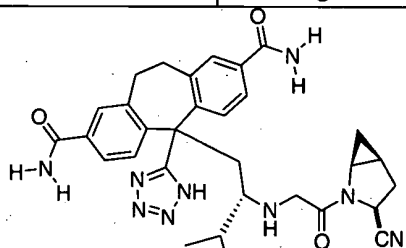
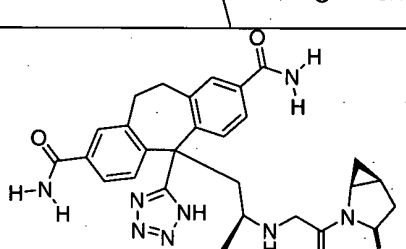
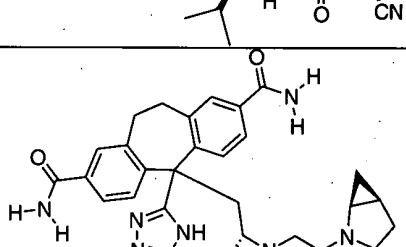
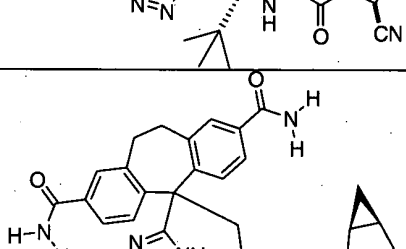
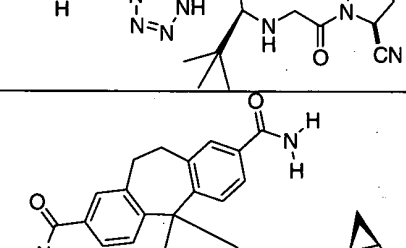
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
267	267	2	
268	268	2	
269	269	2	
270	270	2	
271	271	2	
272	272	2	

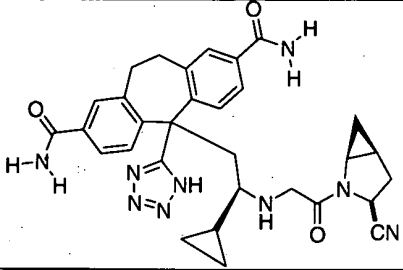
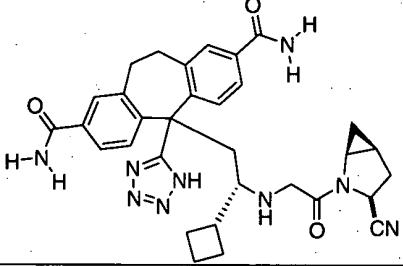
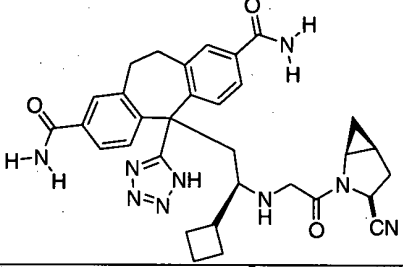
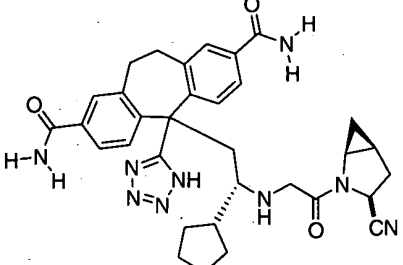
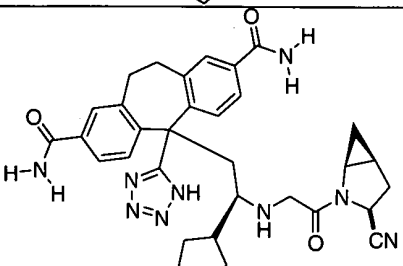
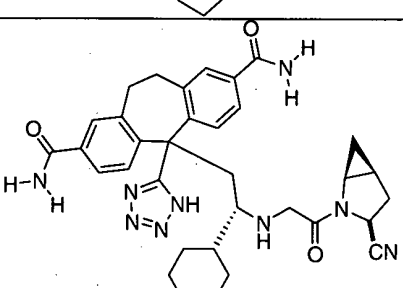
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
273	273	2	
274	274	2	
275	275	2	
276	276	2	
277	277	2	
278	278	2	

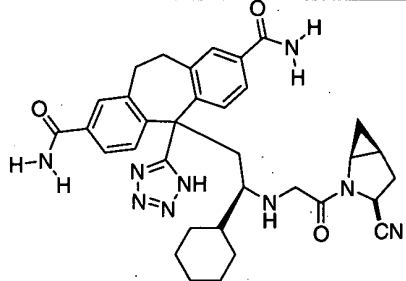
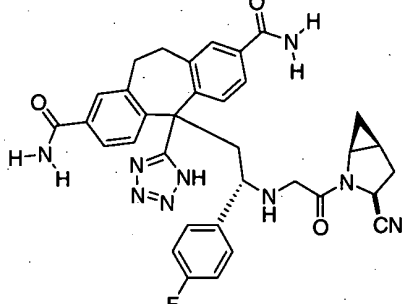
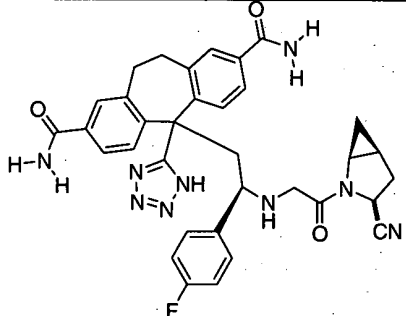
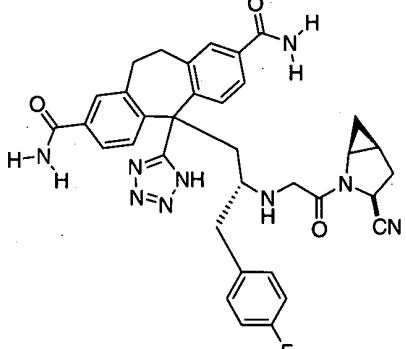
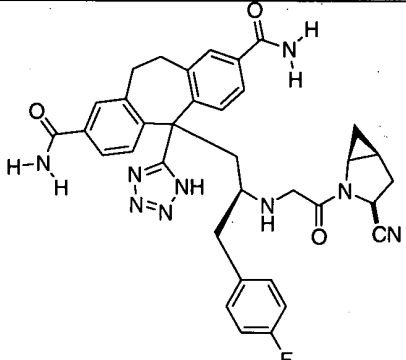
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
279	279	2	
280	280	2	
281	281	2	
282	282	2	
283	283	2	
284	284	2	

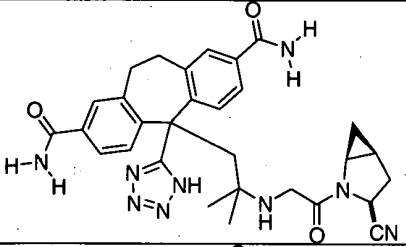
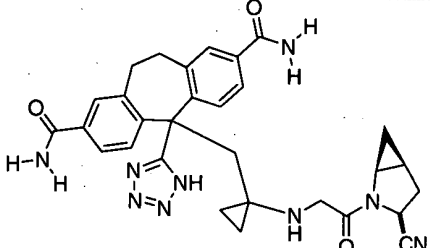
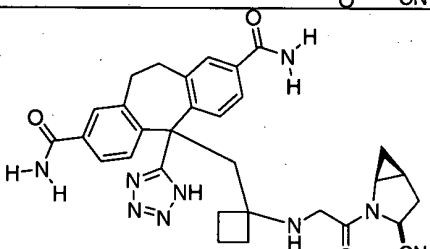
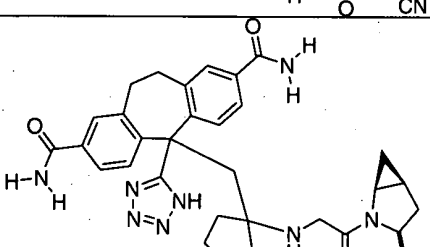
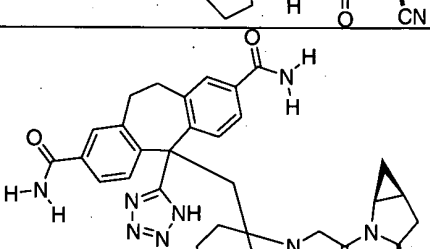
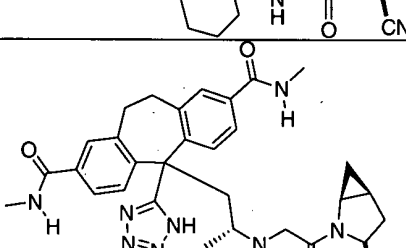
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
285	285	2	
286	286	2	
287	287	2	
288	288	2	
289	289	2	

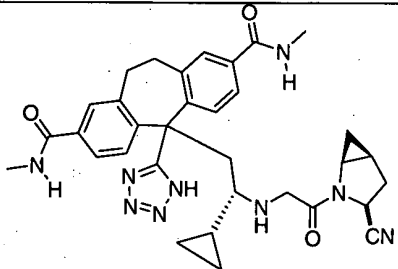
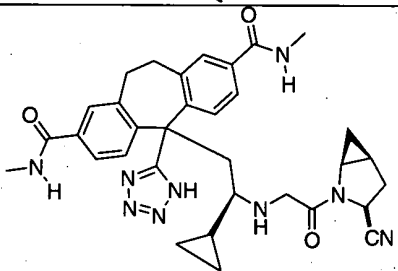
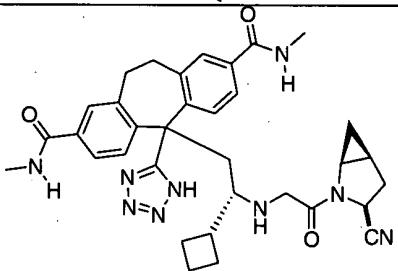
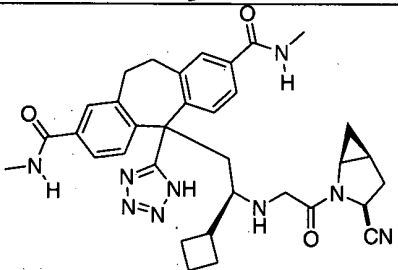
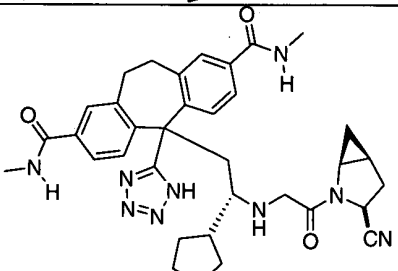
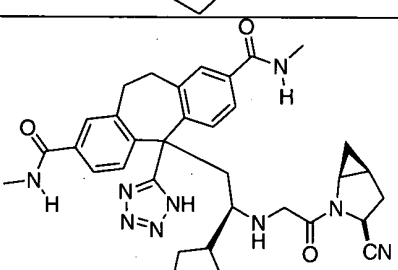
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
290	290	2	
291	291	2	
292	292	2	
293	293	2	
294	294	2	
295	200	89	

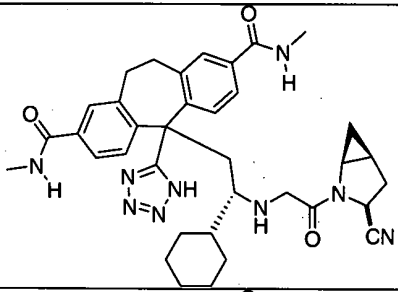
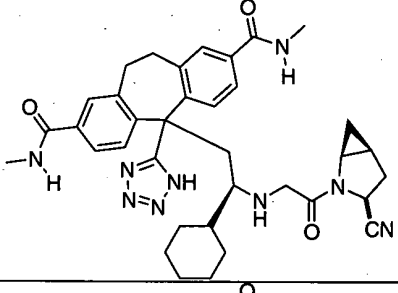
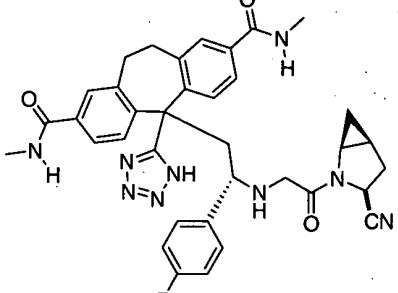
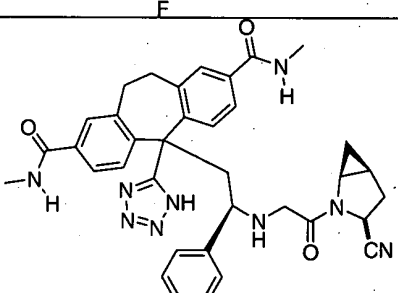
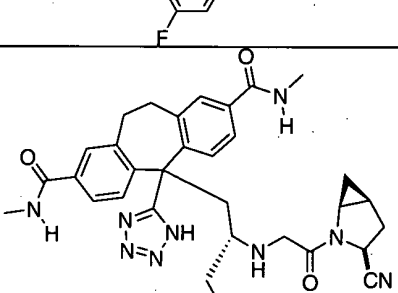
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
296	201	89	
297	202	89	
298	203	89	
299	204	89	
300	205	89	
301	206	89	

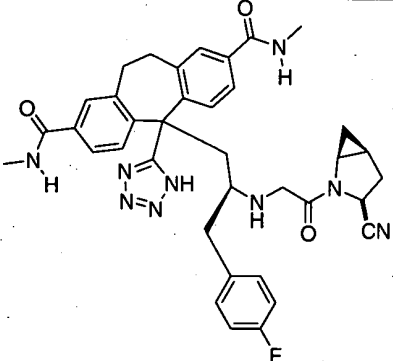
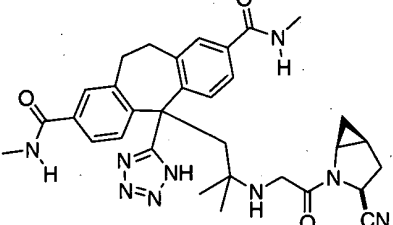
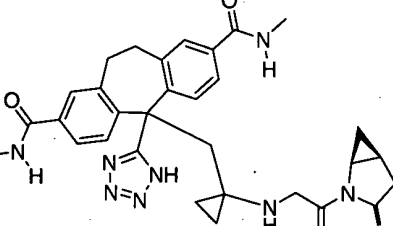
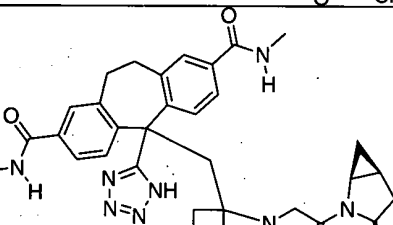
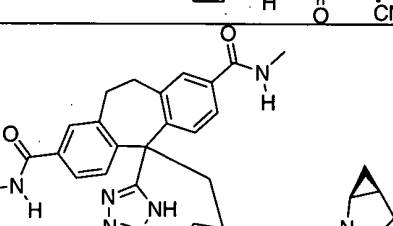
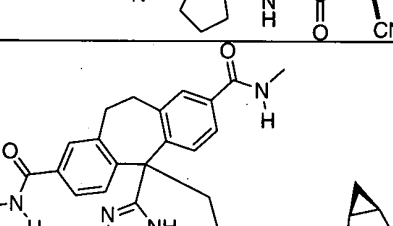
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
302	207	89	
303	208	89	
304	209	89	
305	210	89	
306	211	89	
307	212	89	

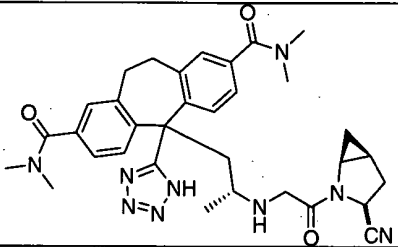
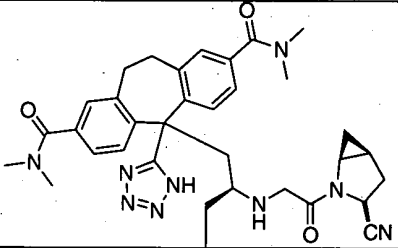
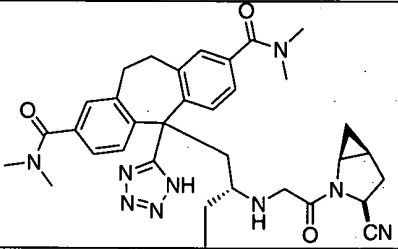
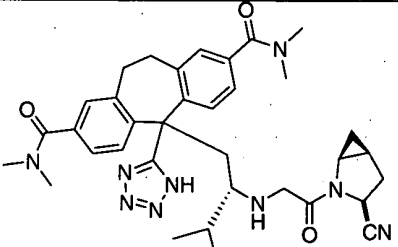
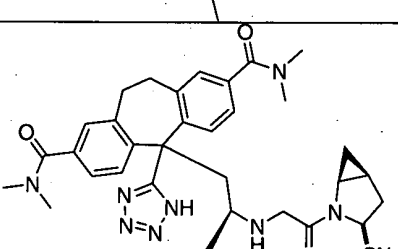
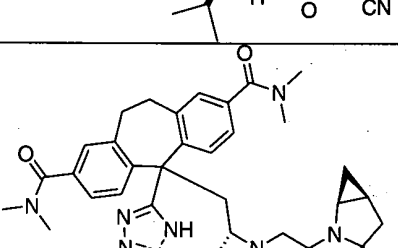
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
308	213	89	
309	214	89	
310	215	89	
311	216	89	
312	217	89	

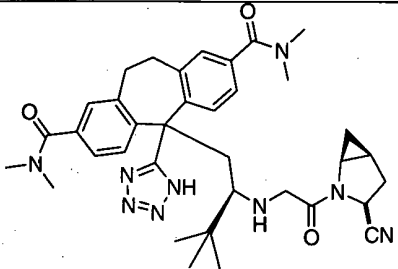
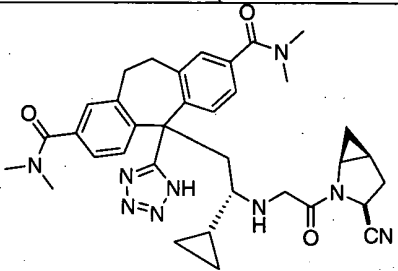
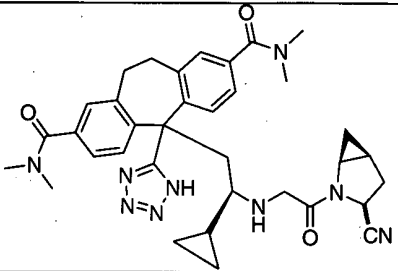
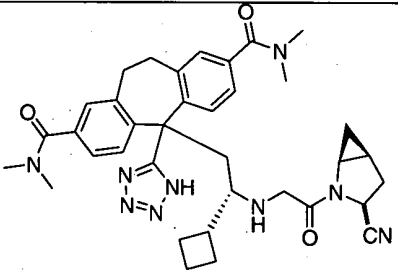
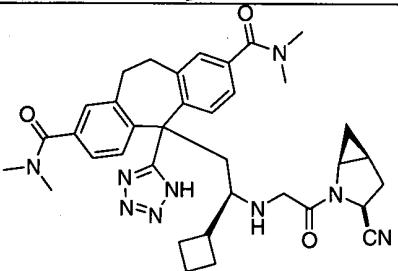
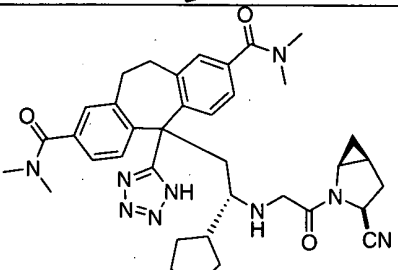
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
313	218	89	
314	219	89	
315	220	89	
316	221	89	
317	222	89	
318	223	89	

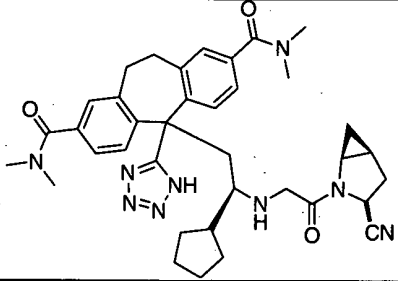
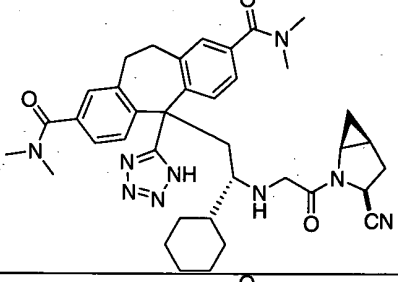
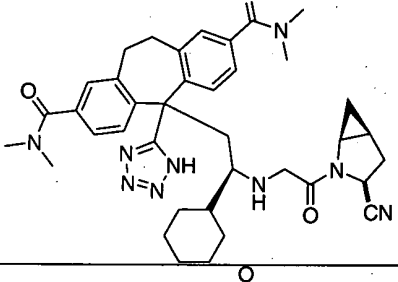
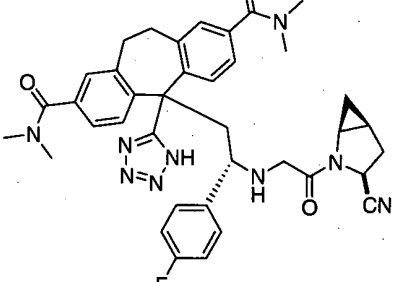
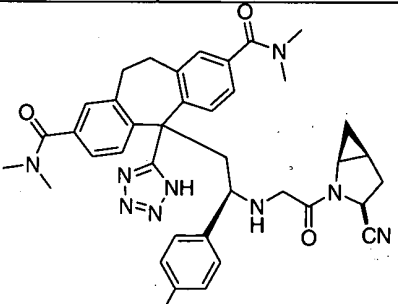
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
325	230	89	
326	231	89	
327	232	89	
328	233	89	
329	234	89	
330	235	89	

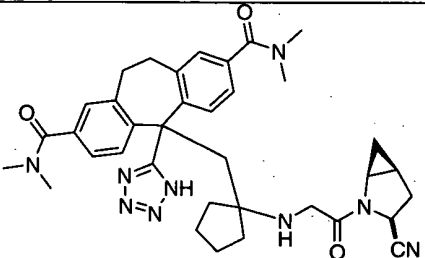
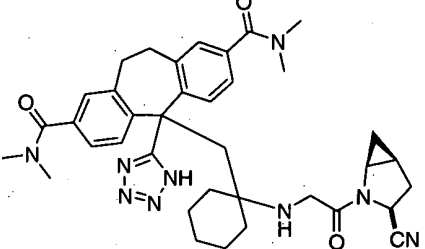
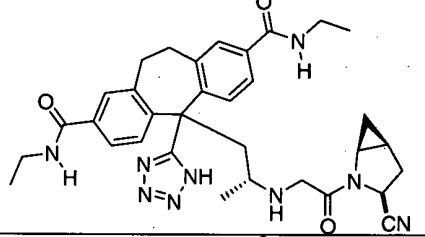
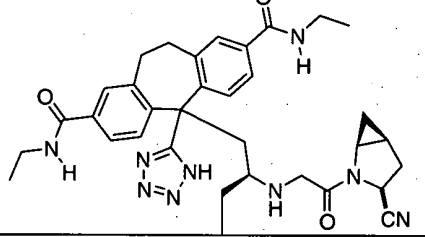
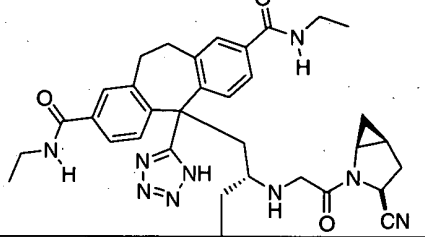
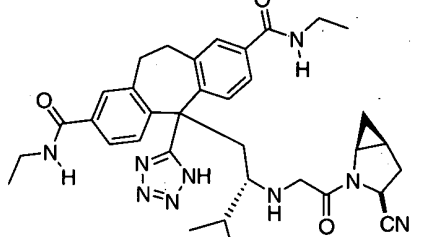
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
331	236	89	
332	237	89	
333	238	89	
334	239	89	
335	240	89	

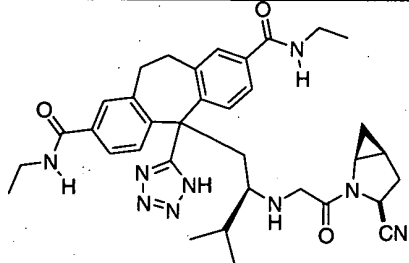
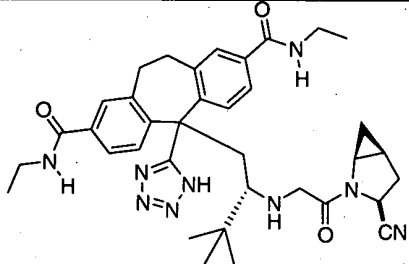
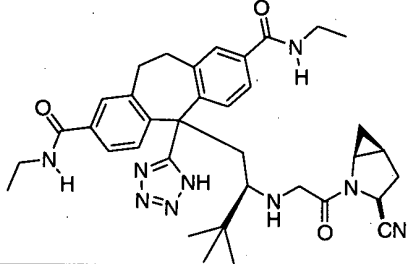
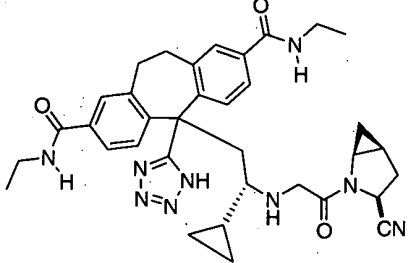
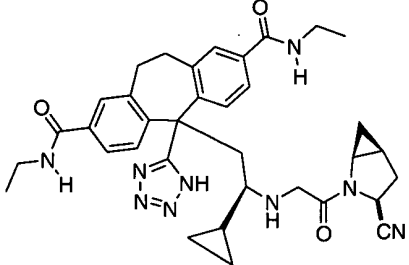
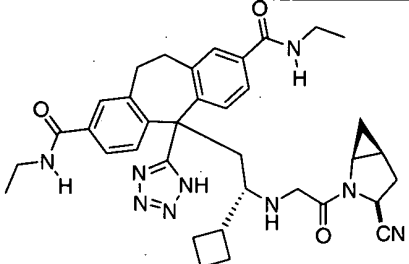
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
336	241	89	
337	242	89	
338	243	89	
339	244	89	
340	245	89	
341	246	89	

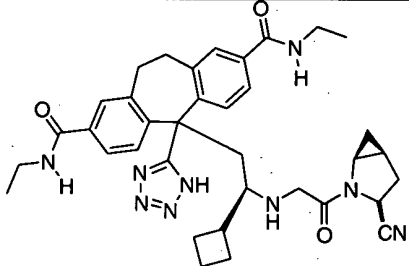
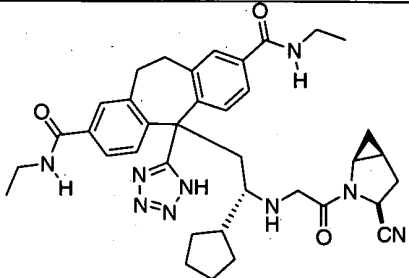
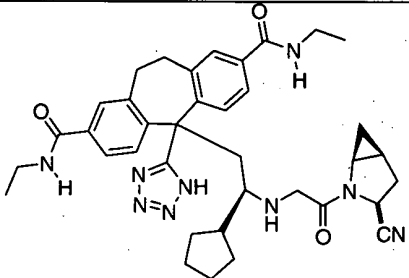
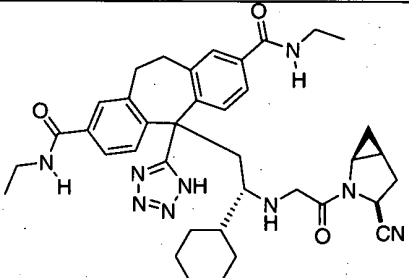
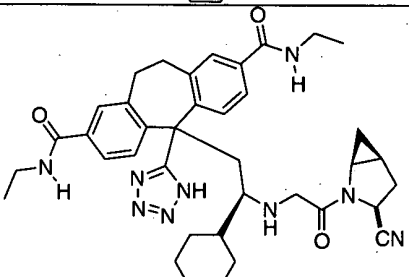
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
342	247	89	
343	248	89	
344	249	89	
345	250	89	
346	251	89	
347	252	89	

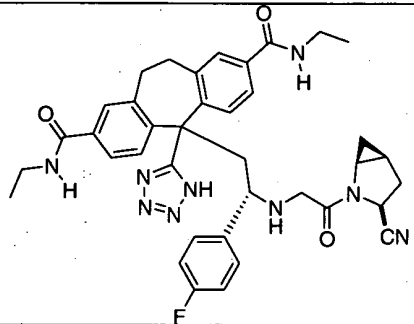
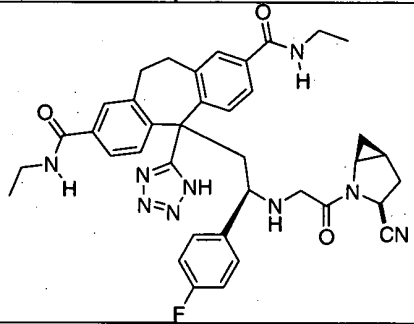
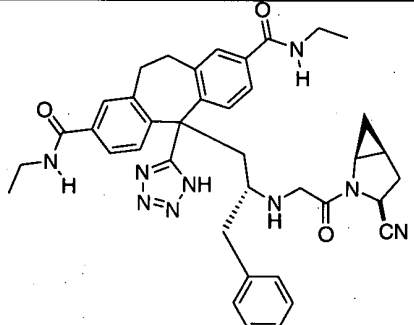
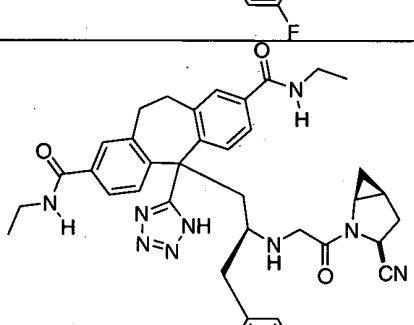
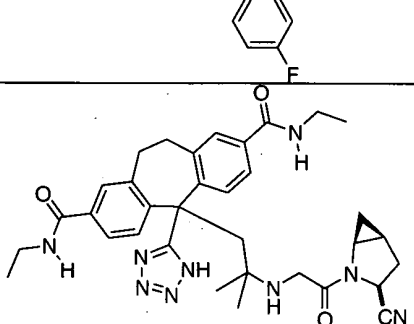
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
348	253	89	
349	254	89	
350	255	89	
351	256	89	
352	257	89	
353	258	89	

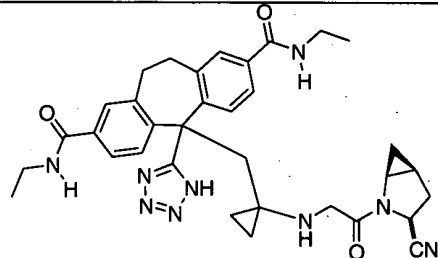
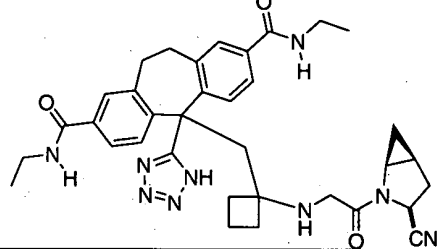
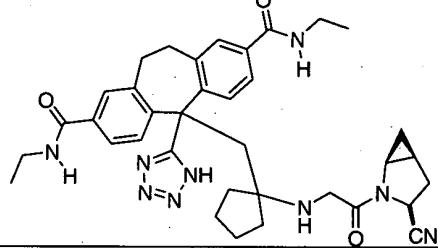
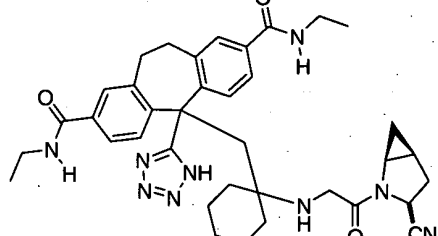
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
354	259	89	
355	260	89	
356	261	89	
357	262	89	
358	263	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
364	269	89	
365	270	89	
366	271	89	
367	272	89	
368	273	89	
369	274	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
370	275	89	
371	276	89	
372	277	89	
373	278	89	
374	279	89	
375	280	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
376	281	89	
377	282	89	
378	283	89	
379	284	89	
380	285	89	

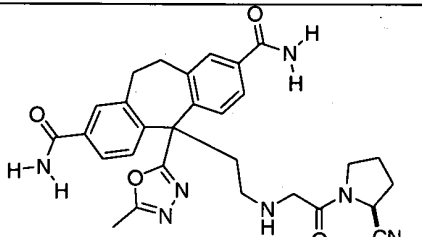
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
381	286	89	
382	287	89	
383	288	89	
384	289	89	
385	290	89	

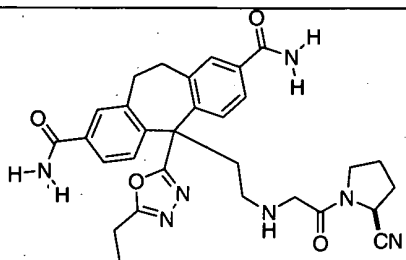
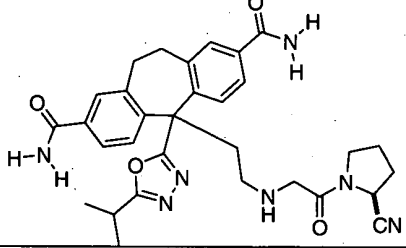
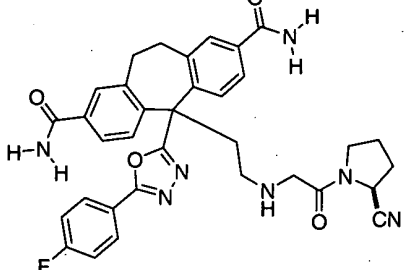
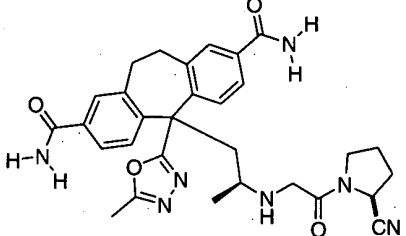
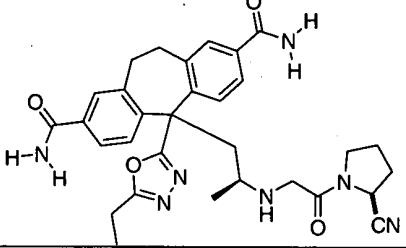
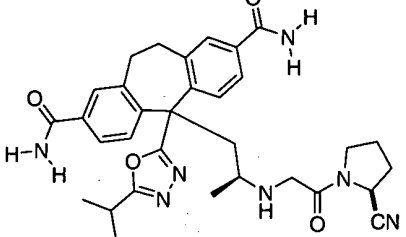
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
386	291	89	
387	292	89	
388	293	89	
389	294	89	

Exemplos 390-399 foram excluídos intencionalmente.

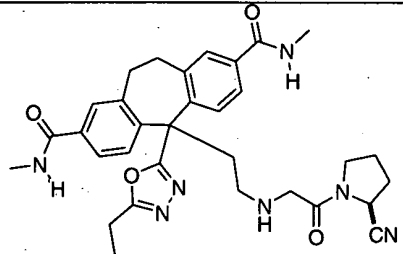
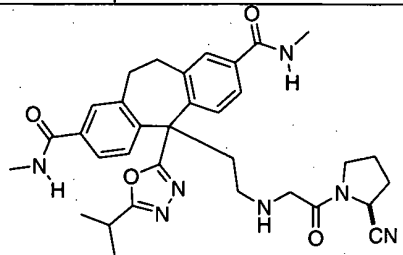
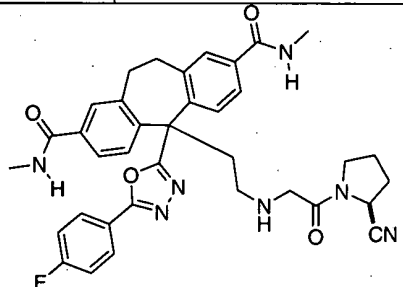
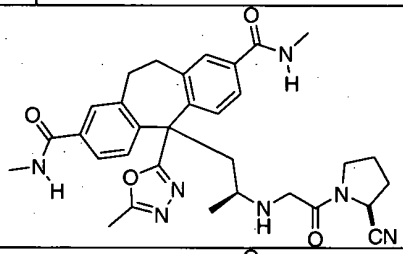
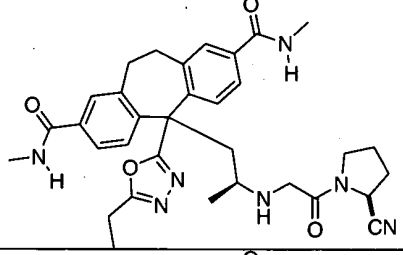
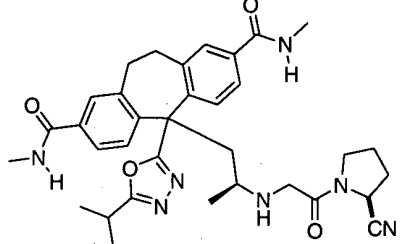
Exemplo 400-595

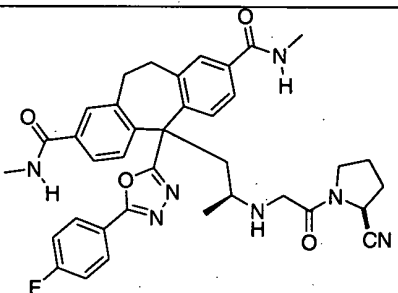
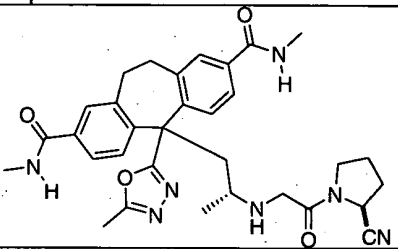
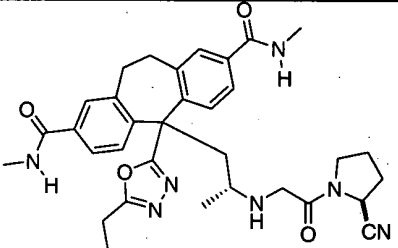
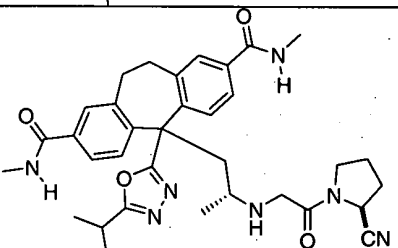
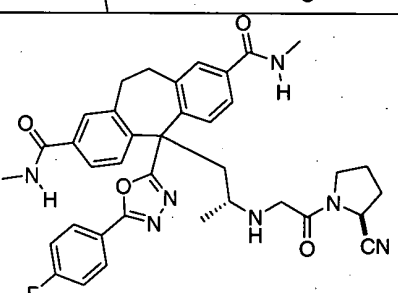
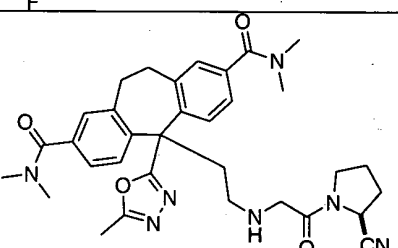
Se fosse seguir os procedimentos esboçados nos Exemplos 28 ou 29 exceto usando os compostos dos Exemplos Preparativos como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o Produto indicado.

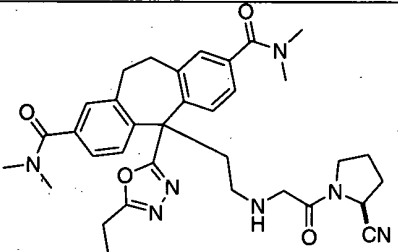
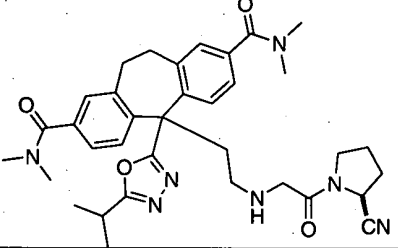
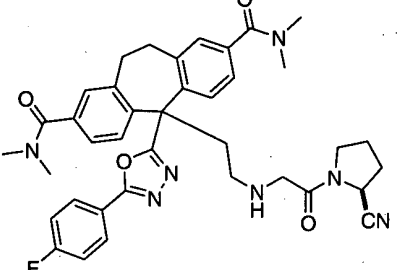
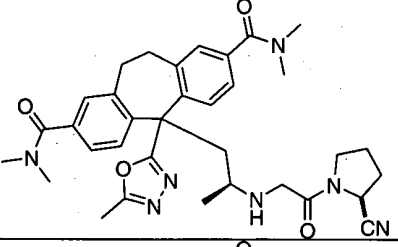
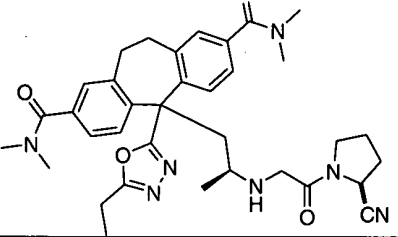
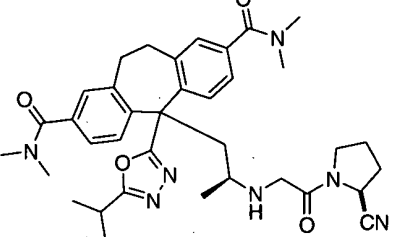
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
400	300	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
401	301	2	
402	302	2	
403	303	2	
404	304	2	
405	305	2	
406	306	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
407	307	2	
408	308	2	
409	309	2	
410	310	2	
411	311	2	
412	312	2	

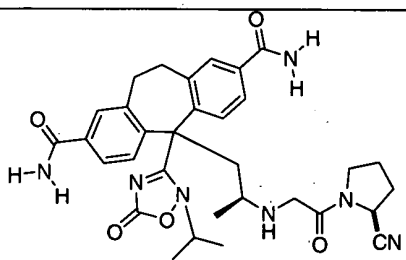
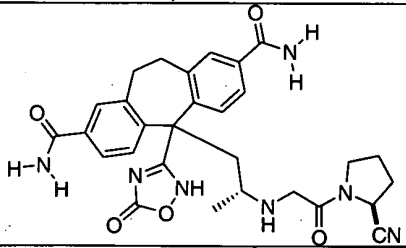
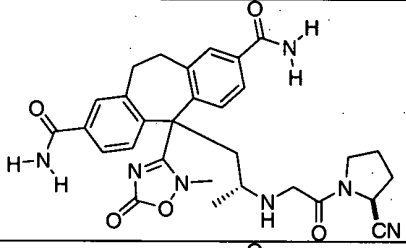
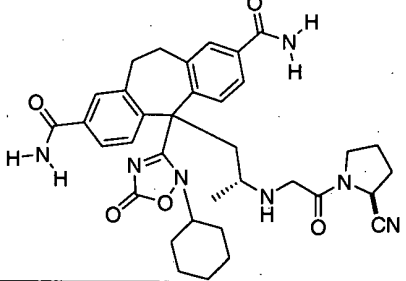
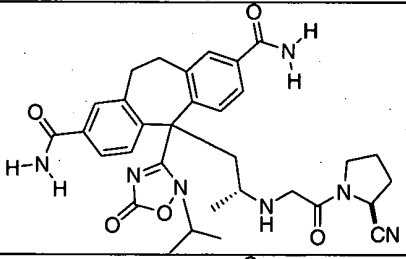
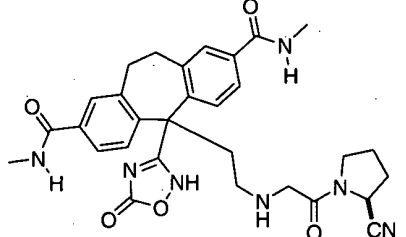
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
413	313	2	
414	314	2	
415	315	2	
416	316	2	
417	317	2	
418	318	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
419	319	2	
420	320	2	
421	321	2	
422	322	2	
423	323	2	
424	324	2	

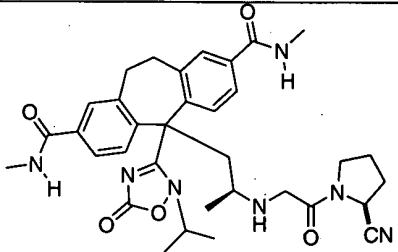
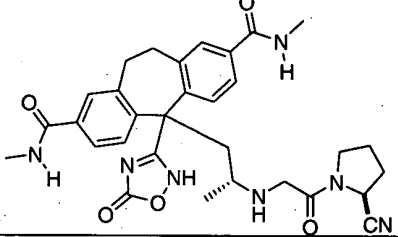
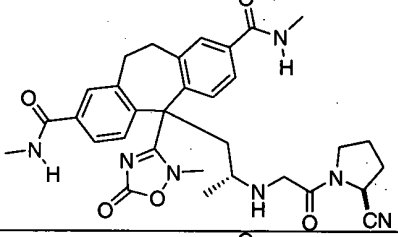
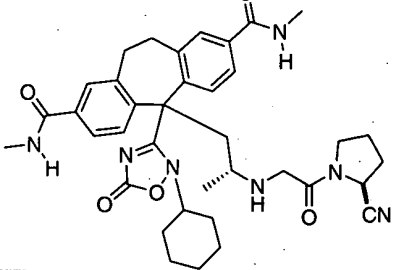
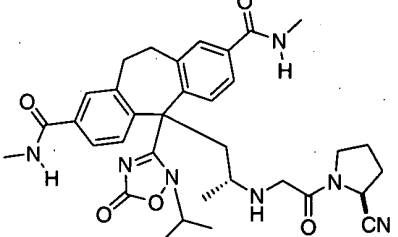
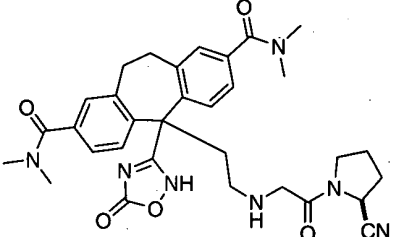
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
425	325	2	
426	326	2	
427	327	2	
428	328	2	
429	329	2	
430	330	2	

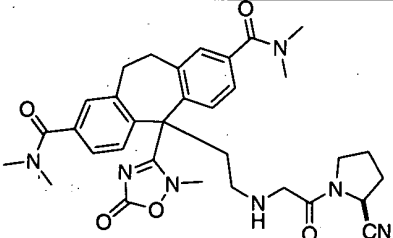
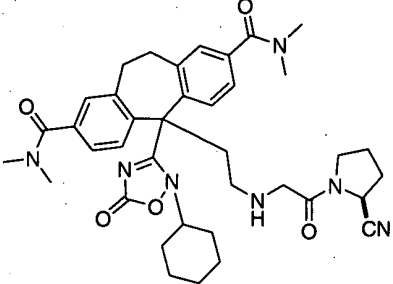
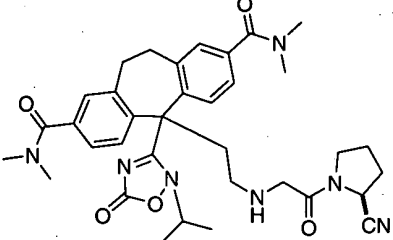
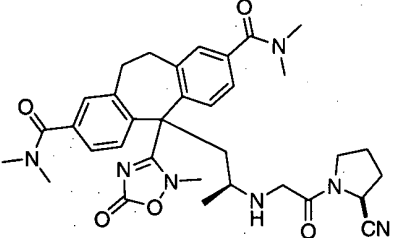
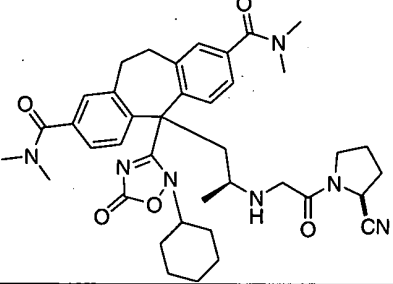
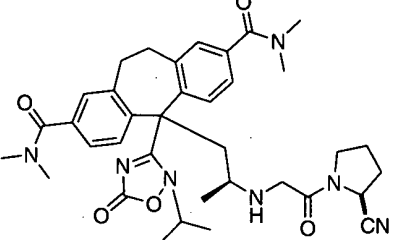
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
431	331	2	
432	332	2	
433	333	2	
434	334	2	
435	335	2	
436	400	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
437	401	2	
438	402	2	
439	403	2	
440	404	2	
441	405	2	
442	406	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
443	407	2	
444	408	2	
445	409	2	
446	410	2	
447	411	2	
448	412	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
449	413	2	
450	414	2	
451	415	2	
452	416	2	
453	417	2	
454	418	2	

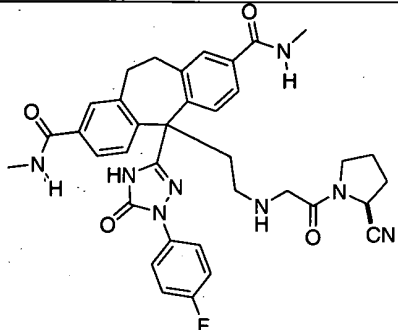
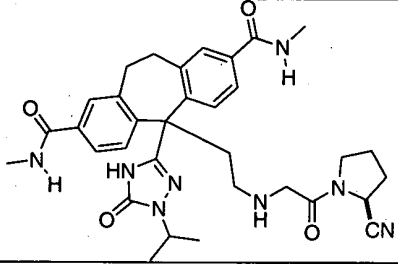
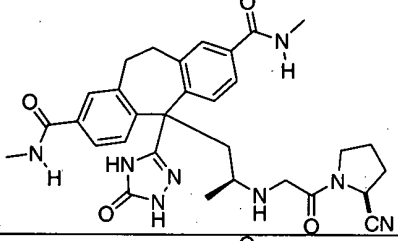
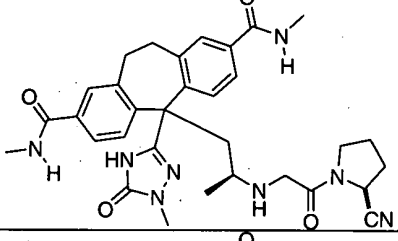
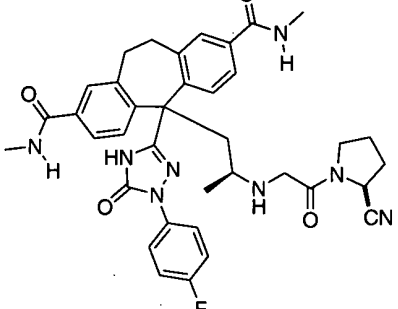
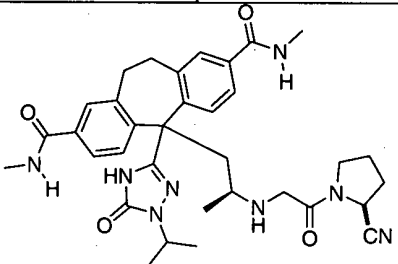
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
455	419	2	
456	420	2	
457	421	2	
458	422	2	
459	423	2	
460	424	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
461	425	2	
462	426	2	
463	427	2	
464	428	2	
465	429	2	
466	430	2	

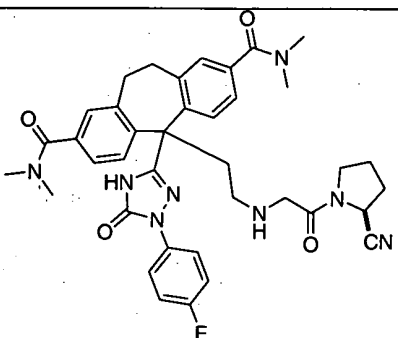
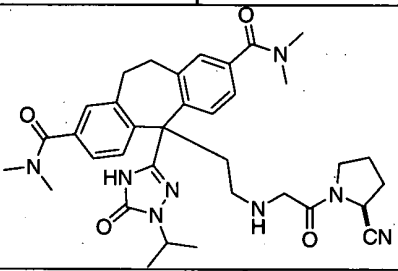
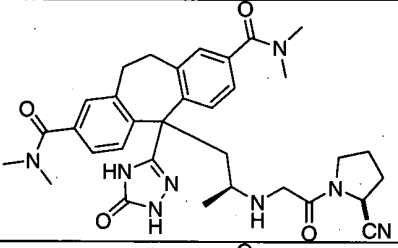
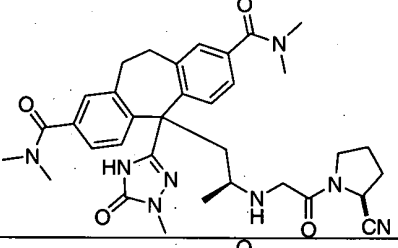
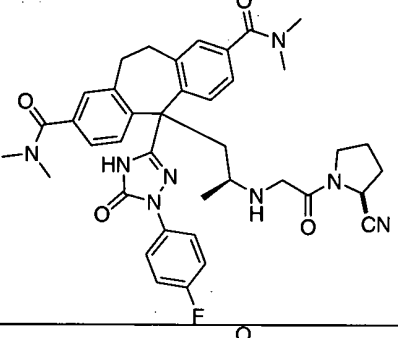
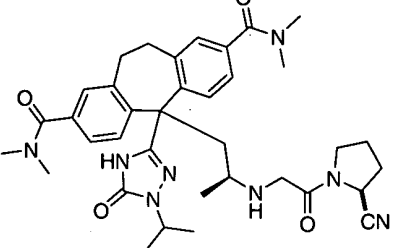
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
467	431	2	
468	432	2	
469	433	2	
470	434	2	
471	500	2	
472	501	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
473	502	2	
474	503	2	
475	504	2	
476	505	2	
477	506	2	
478	507	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
479	508	2	
480	509	2	
481	510	2	
482	511	2	
483	512	2	
484	513	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
485	514	2	
486	515	2	
487	516	2	
488	517	2	
489	518	2	
490	519	2	

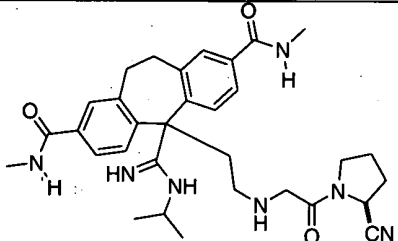
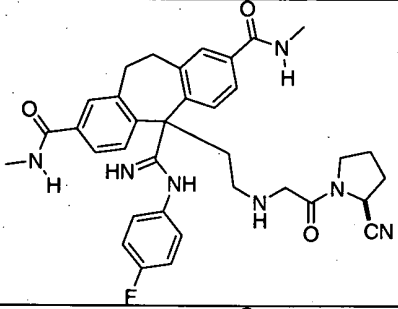
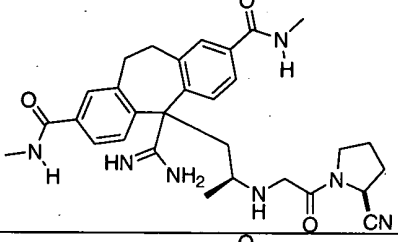
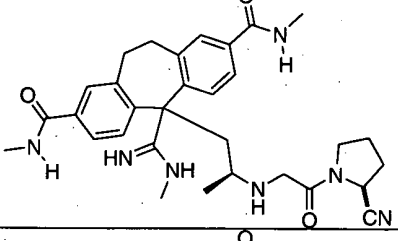
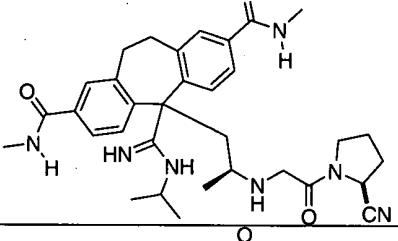
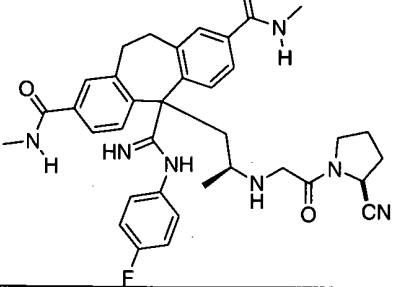
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
491	520	2	
492	521	2	
493	522	2	
494	523	2	
495	524	2	
496	525	2	

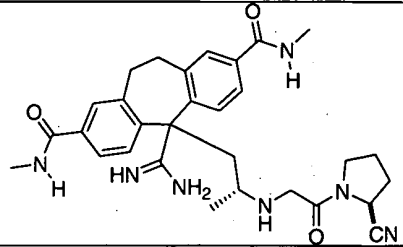
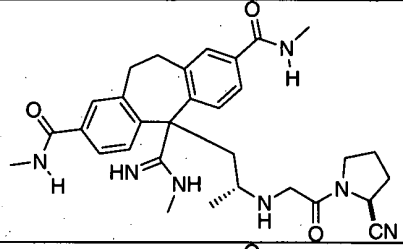
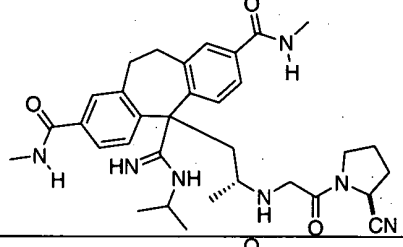
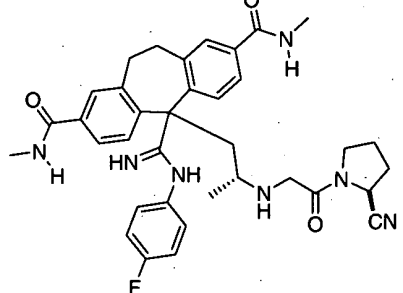
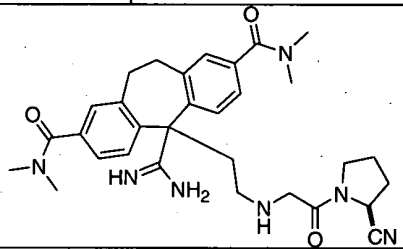
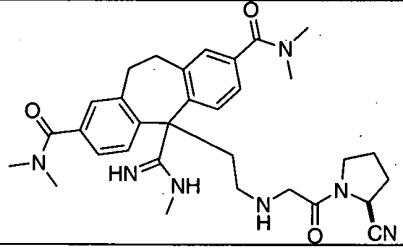
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
497	526	2	
498	527	2	
499	528	2	
500	529	2	
501	530	2	
502	531	2	

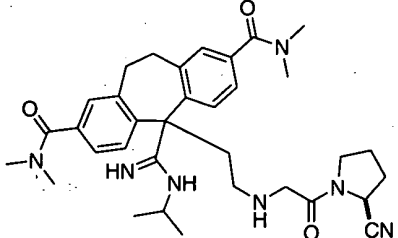
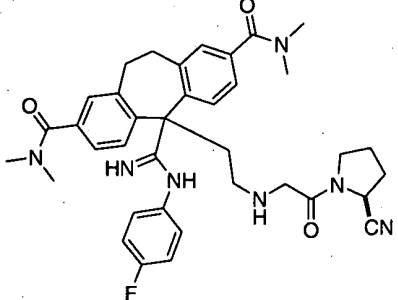
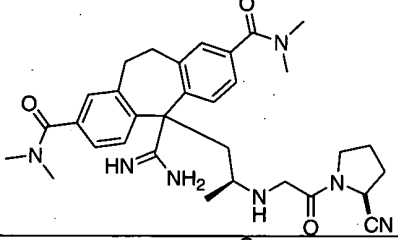
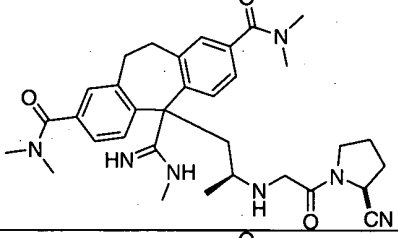
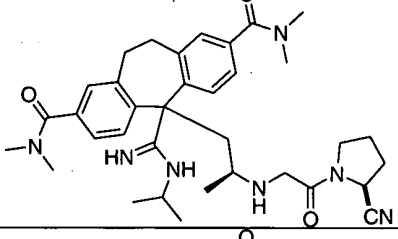
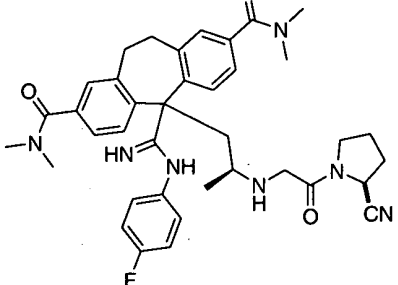
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
503	532	2	
504	533	2	
505	534	2	
506	535	2	
507	600	2	
508	601	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
509	602	2	
510	603	2	
511	604	2	
512	605	2	
513	606	2	
514	607	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
515	608	2	
516	609	2	
517	610	2	
518	611	2	
519	612	2	
520	613	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
521	614	2	
522	615	2	
523	616	2	
524	617	2	
525	618	2	
526	619	2	

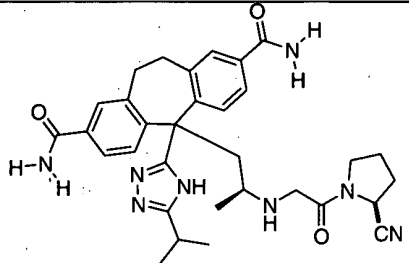
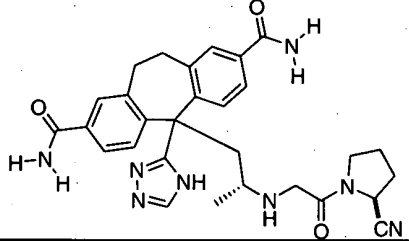
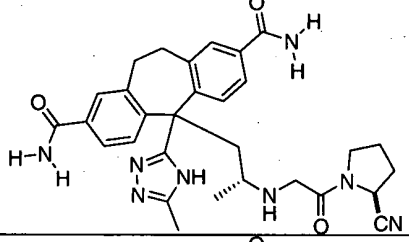
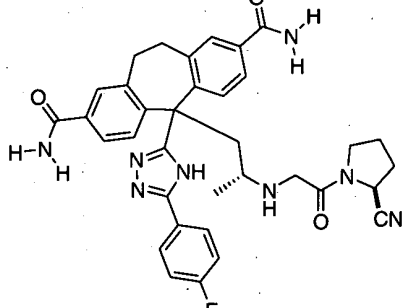
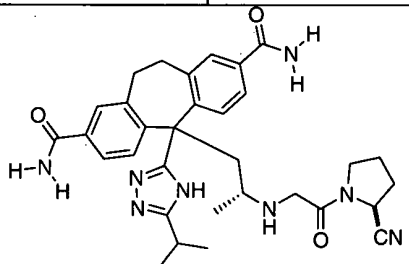
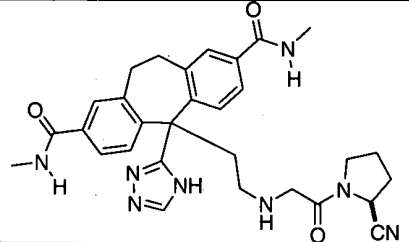
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
527	620	2	
528	621	2	
529	622	2	
530	623	2	
531	624	2	
532	625	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
533	626	2	
534	627	2	
535	628	2	
536	629	2	
537	630	2	
538	631	2	

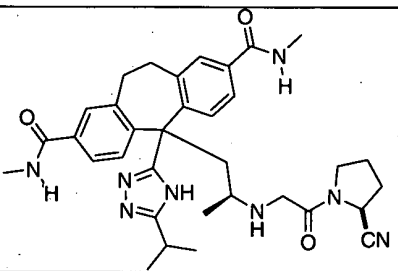
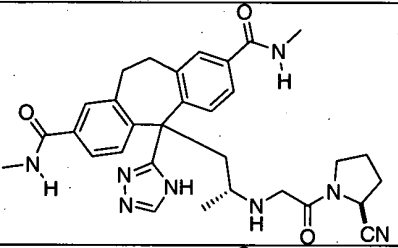
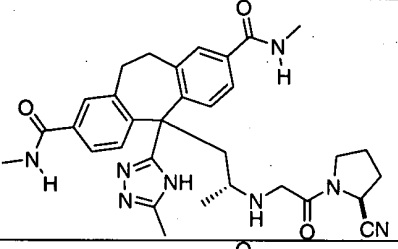
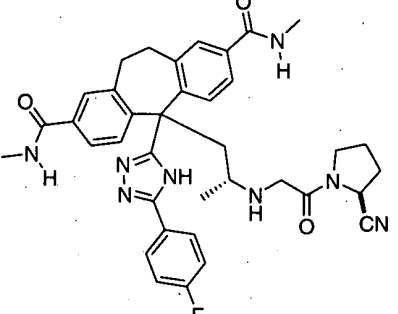
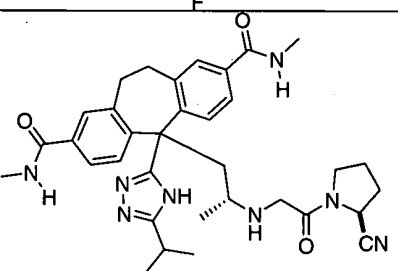
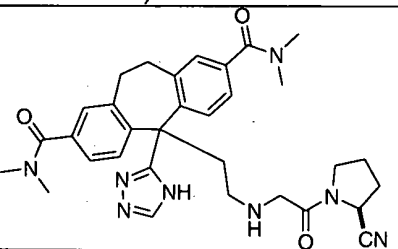
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
539	632	2	
540	633	2	
541	634	2	
542	635	2	
543	680	2	
544	681	2	

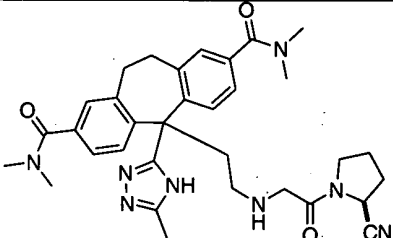
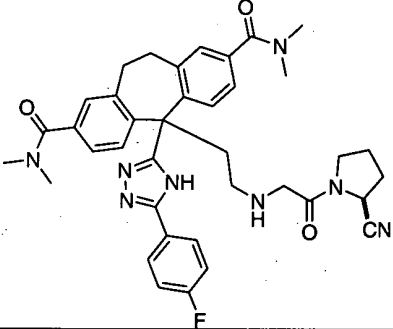
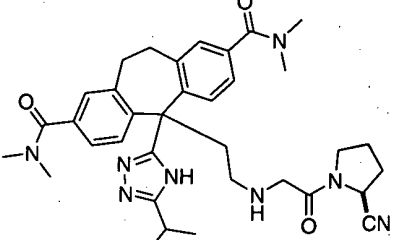
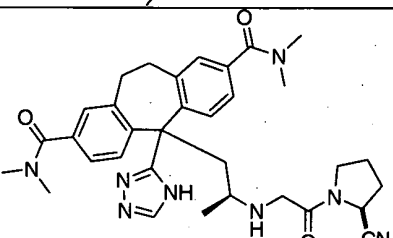
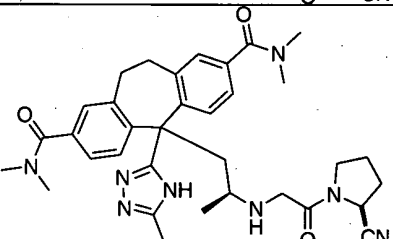
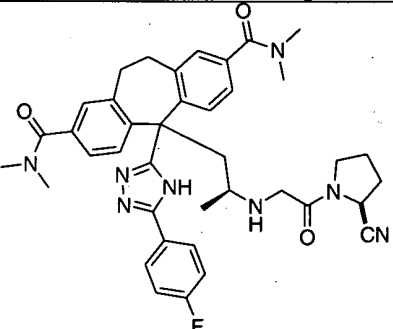
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
545	682	2	
546	683	2	
547	684	2	
548	685	2	
549	686	2	
550	687	2	
551	700	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
552	701	2	
553	702	2	
554	703	2	
555	704	2	
556	705	2	
557	706	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
558	707	2	
559	708	2	
560	709	2	
561	710	2	
562	711	2	
563	712	2	

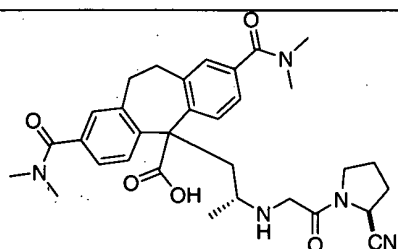
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
564	713	2	
565	714	2	
566	715	2	
567	716	2	
568	717	2	
569	718	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
570	719	2	
571	720	2	
572	721	2	
573	722	2	
574	723	2	
575	724	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
576	725	2	
577	726	2	
578	727	2	
579	728	2	
580	729	2	
581	730	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
582	731	2	
583	732	2	
584	733	2	
585	734	2	
586	735	2	
587	780	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
588	781	2	
589	782	2	
590	783	2	
591	784	2	
592	785	2	
593	786	2	
594	787	2	

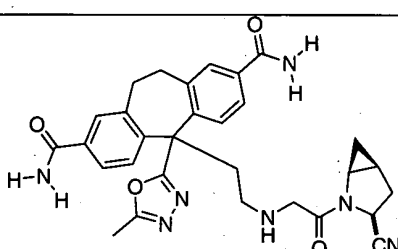
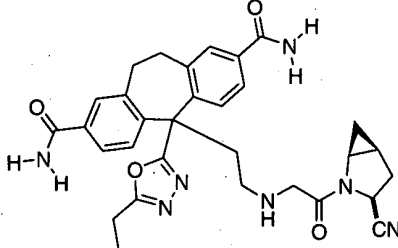
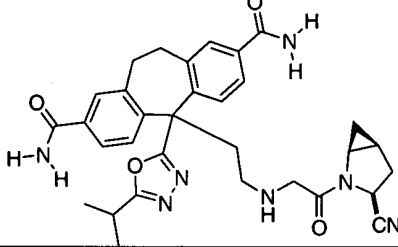
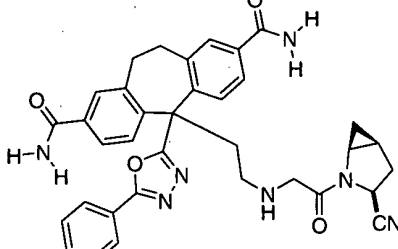
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
595	788	2	

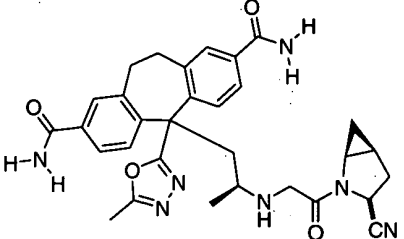
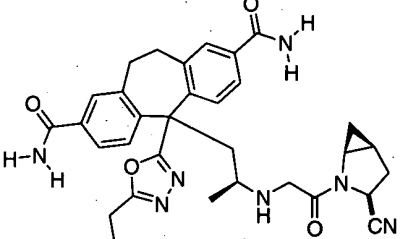
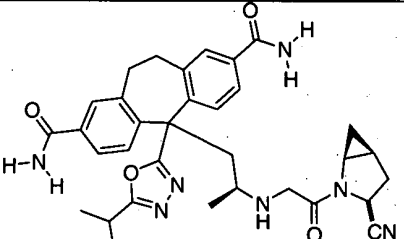
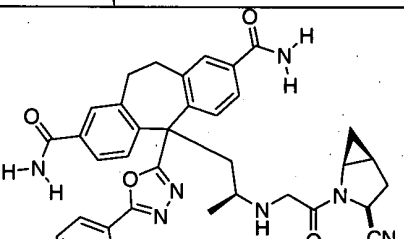
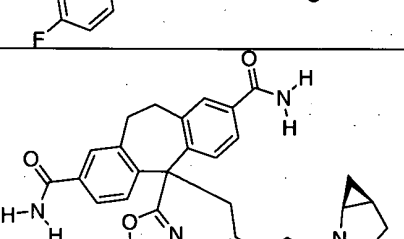
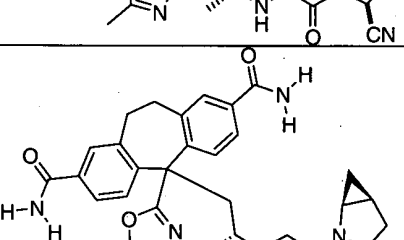
Exemplos 596-599 foram excluídos intencionalmente.

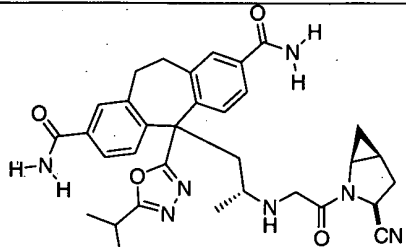
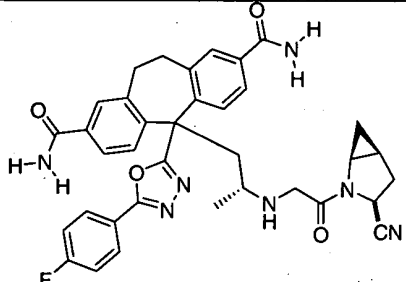
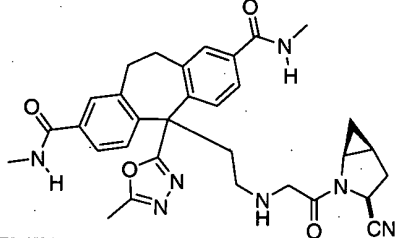
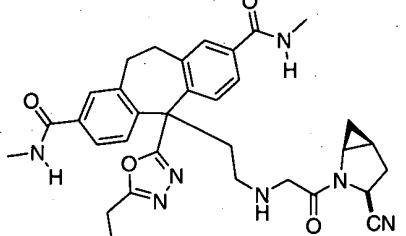
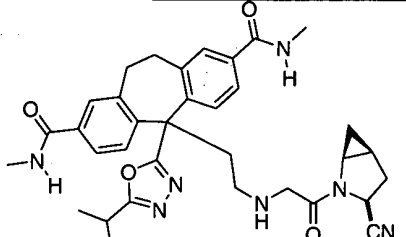
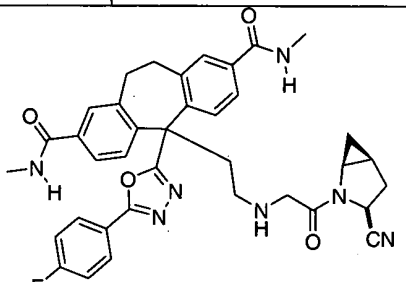
Exemplo 600-795

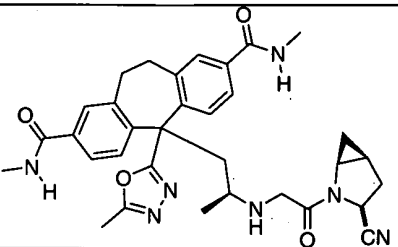
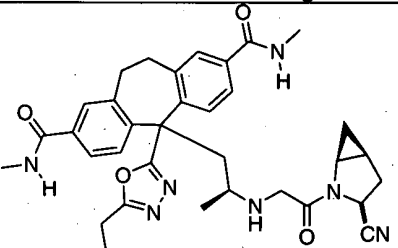
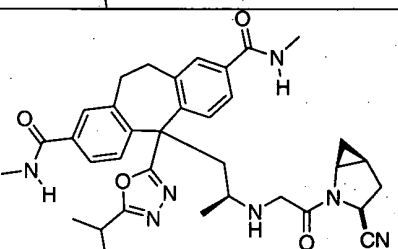
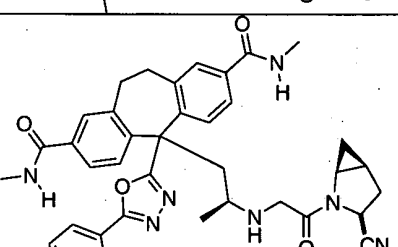
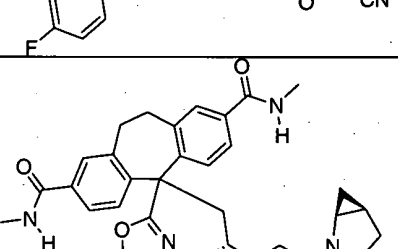
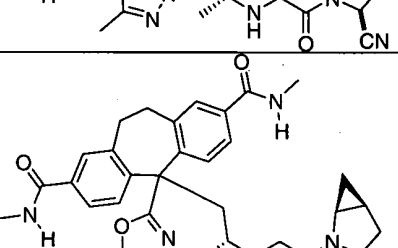
Se fosse seguir os procedimentos esboçados nos Exemplos 28 ou 29 exceto usando os compostos dos Exemplos Preparativos como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o Produto indicado.

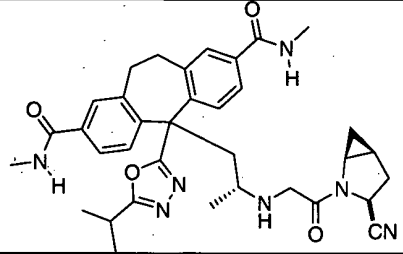
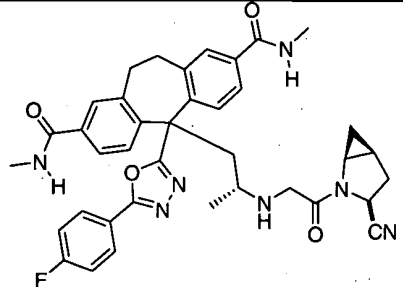
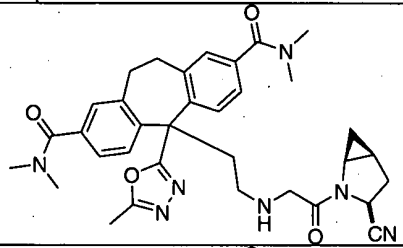
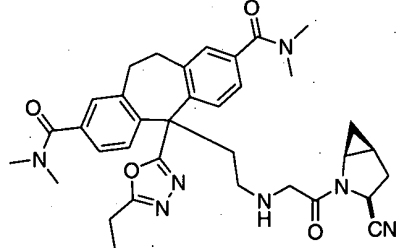
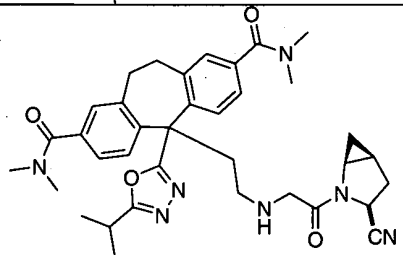
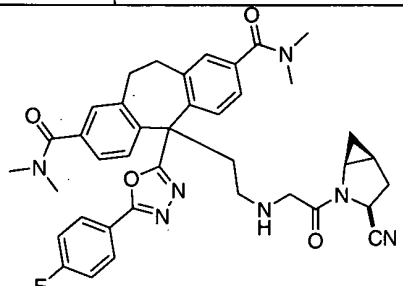
5

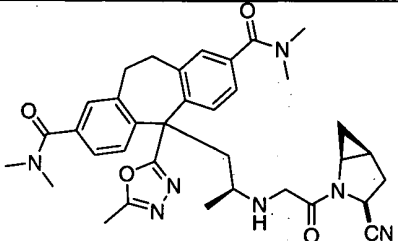
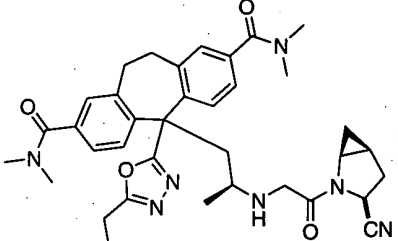
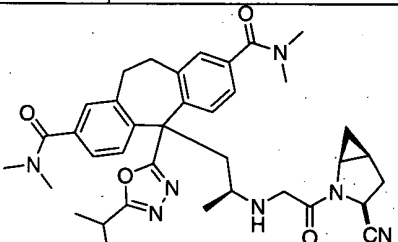
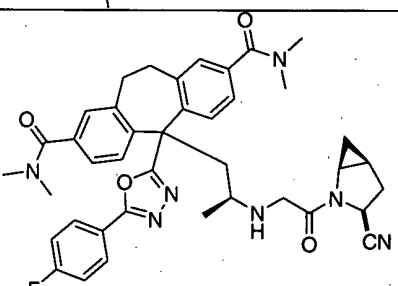
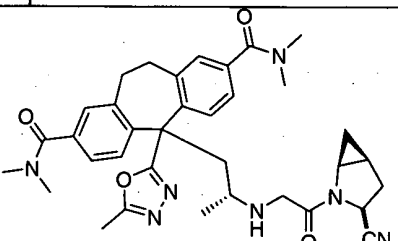
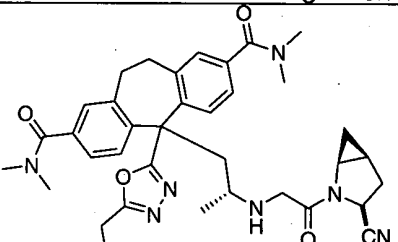
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
600	336	89	
601	337	89	
602	338	89	
603	339	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
604	340	89	
605	341	89	
606	342	89	
607	343	89	
608	344	89	
609	345	89	

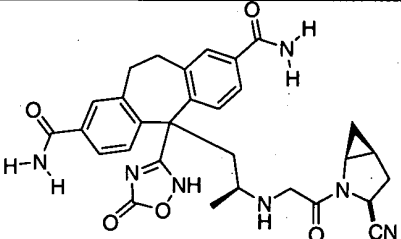
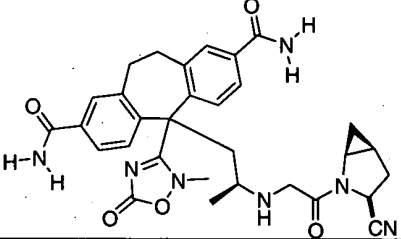
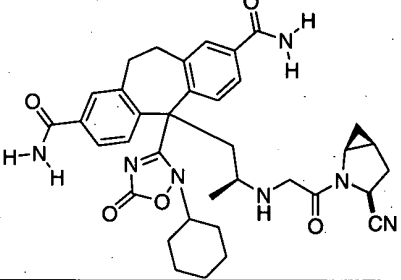
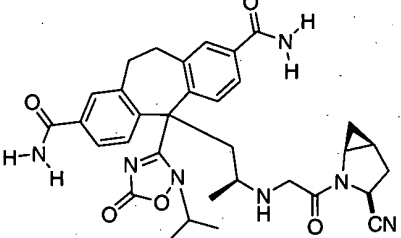
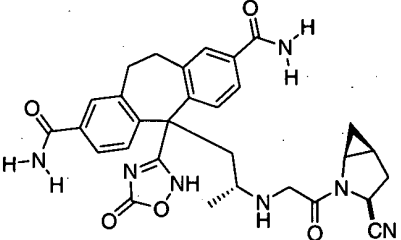
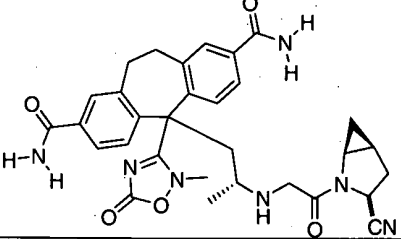
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
610	346	89	
611	347	89	
612	348	89	
613	349	89	
614	350	89	
615	351	89	

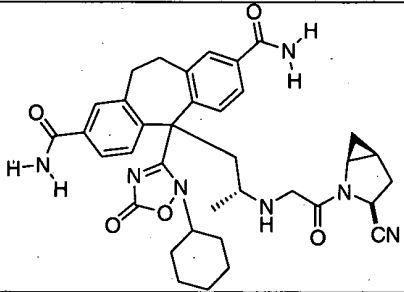
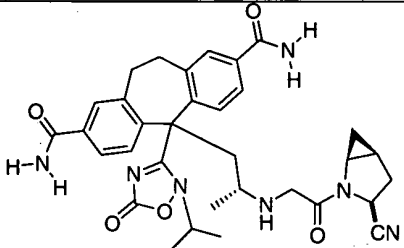
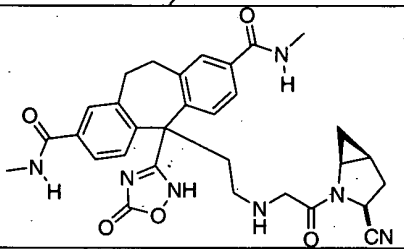
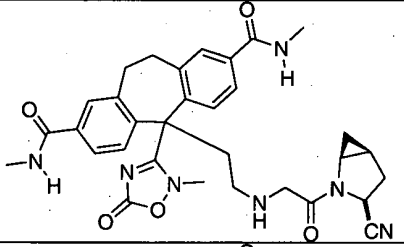
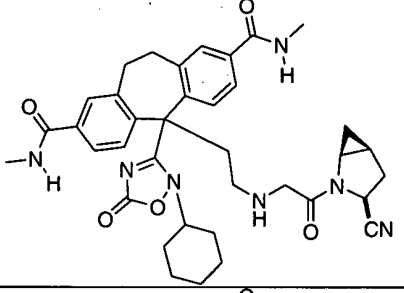
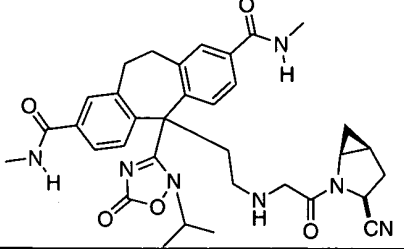
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
616	352	89	
617	353	89	
618	354	89	
619	355	89	
620	356	89	
621	357	89	

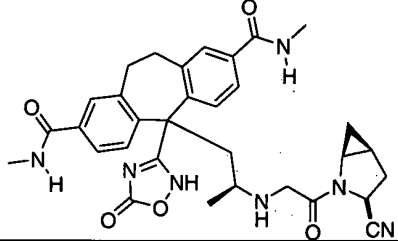
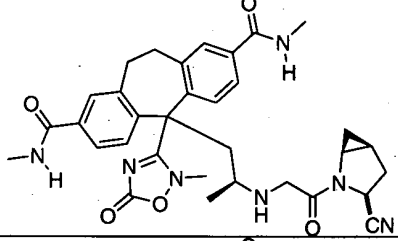
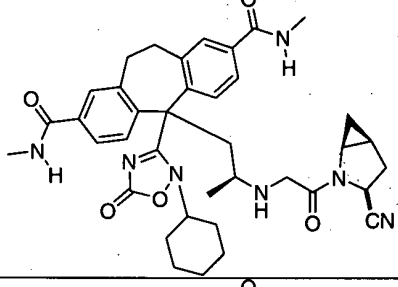
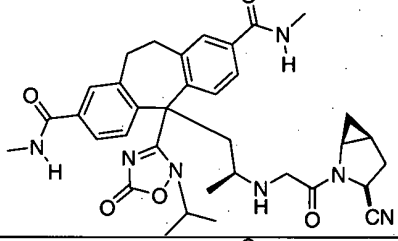
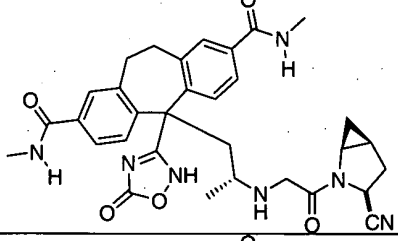
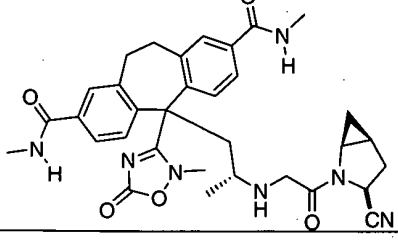
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
622	358	89	
623	359	89	
624	360	89	
625	361	89	
626	362	89	
627	363	89	

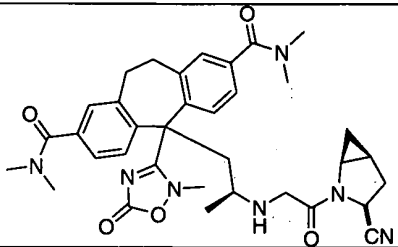
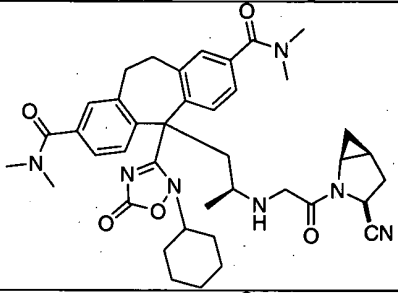
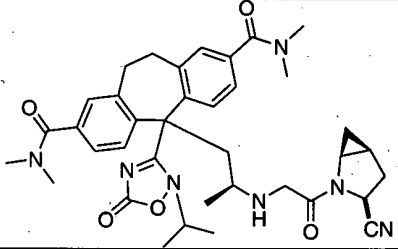
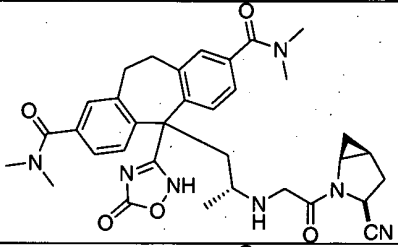
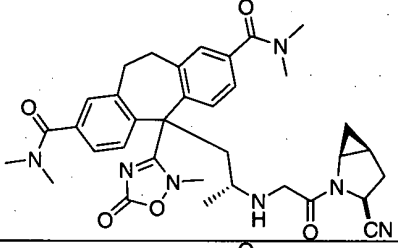
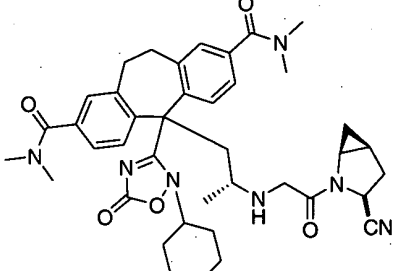
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
628	364	89	
629	365	89	
630	366	89	
631	367	89	
632	368	89	
633	369	89	

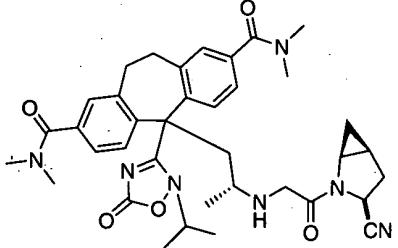
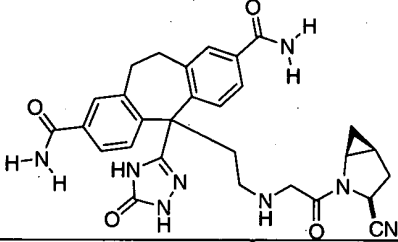
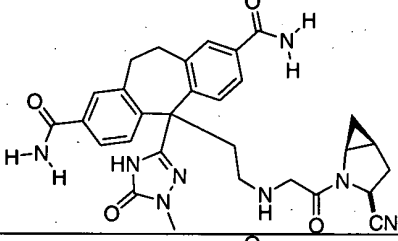
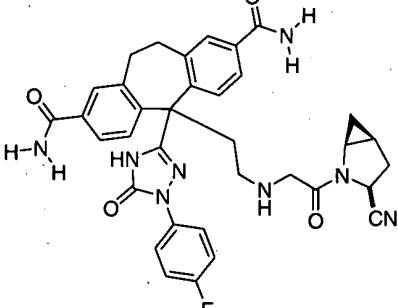
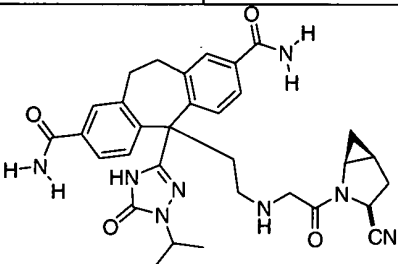
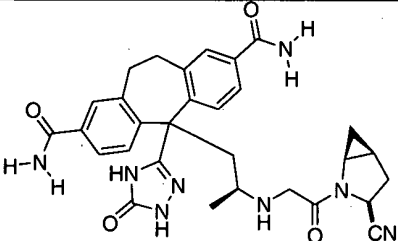
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
634	370	89	
635	371	89	
636	435	89	
637	436	89	
638	437	89	
639	438	89	

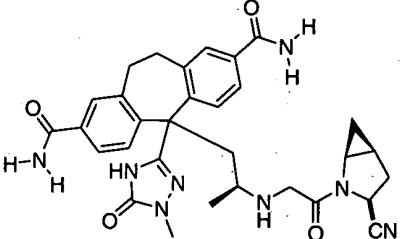
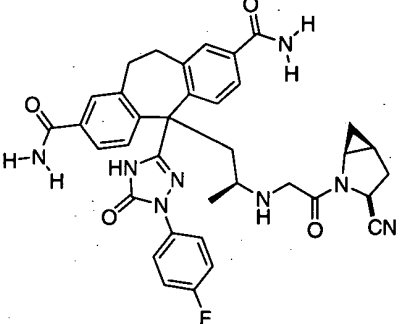
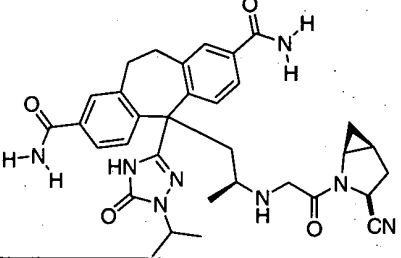
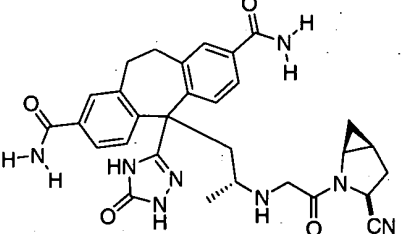
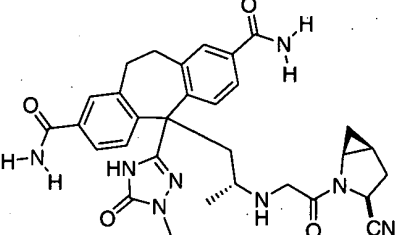
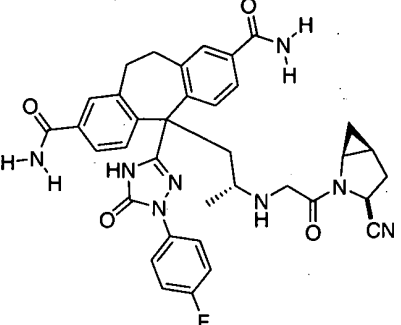
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
640	439	89	
641	440	89	
642	441	89	
643	442	89	
644	443	89	
645	444	89	

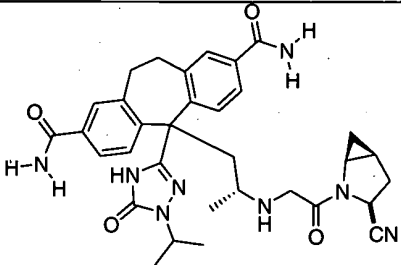
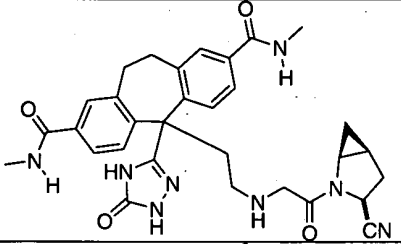
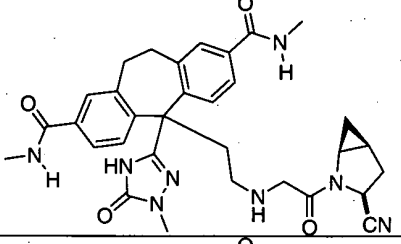
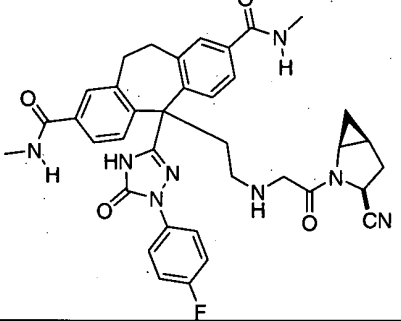
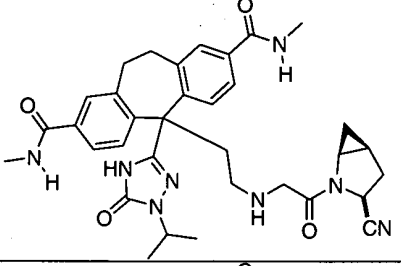
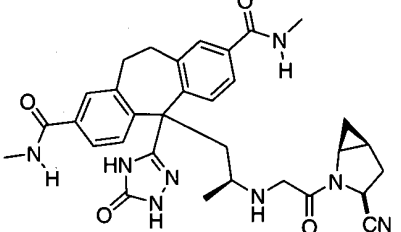
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
646	445	89	
647	446	89	
648	447	89	
649	448	89	
650	449	89	
651	450	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
652	451	89	
653	452	89	
654	453	89	
655	454	89	
656	455	89	
657	456	89	

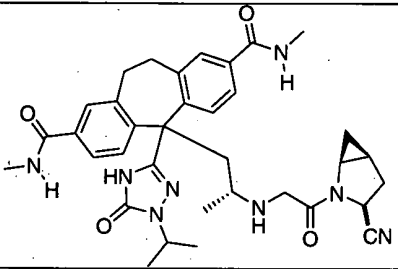
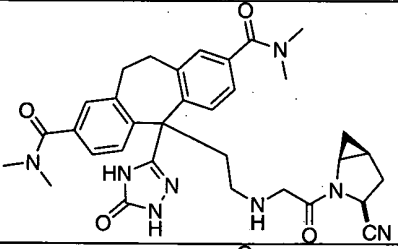
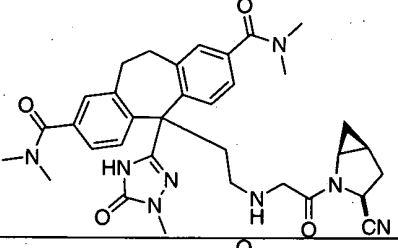
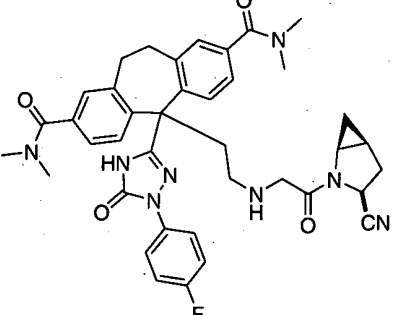
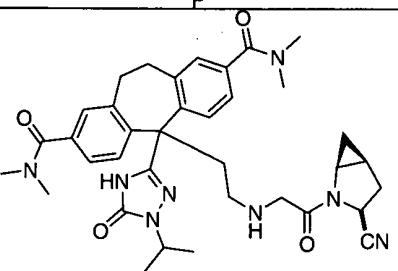
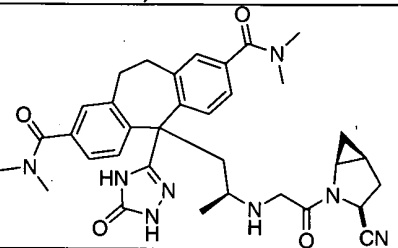
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
664	463	89	
665	464	89	
666	465	89	
667	466	89	
668	467	89	
669	468	89	

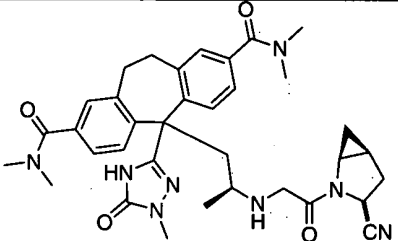
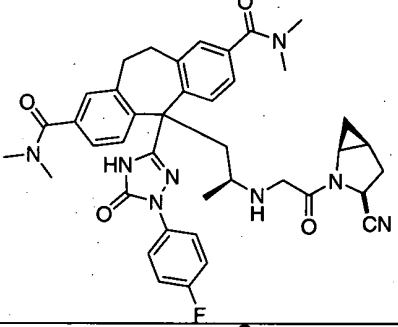
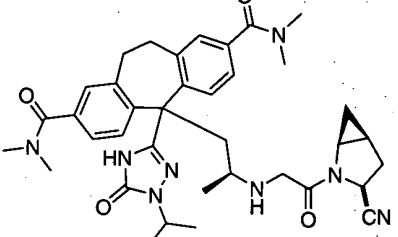
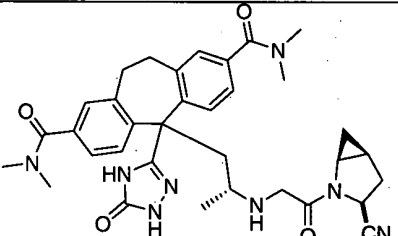
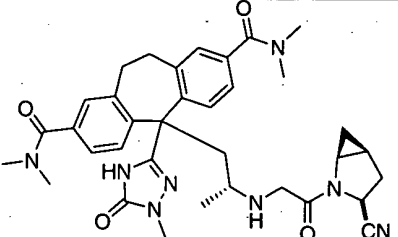
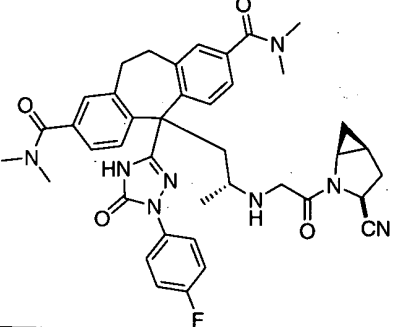
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
670	469	89	
671	536	89	
672	537	89	
673	538	89	
674	539	89	
675	540	89	

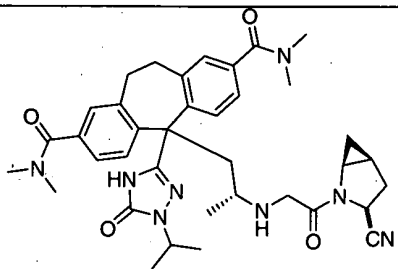
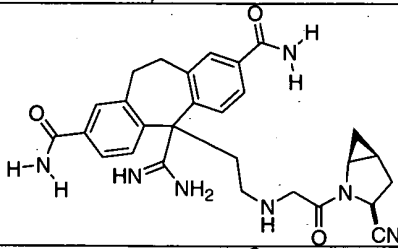
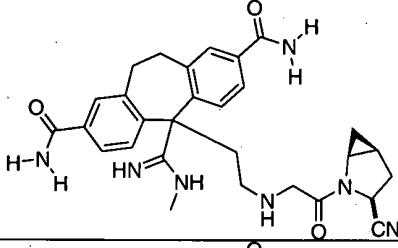
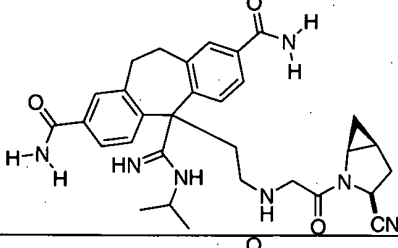
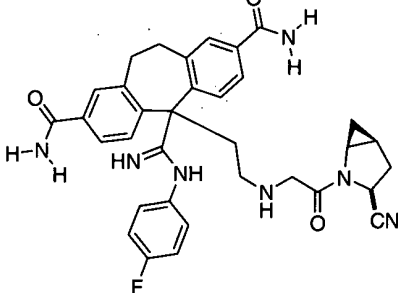
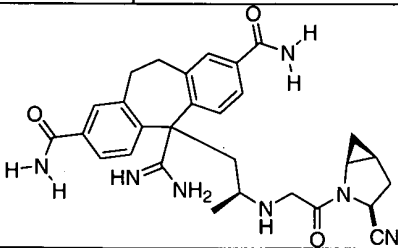
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
676	541	89	
677	542	89	
678	543	89	
679	544	89	
680	545	89	
681	546	89	

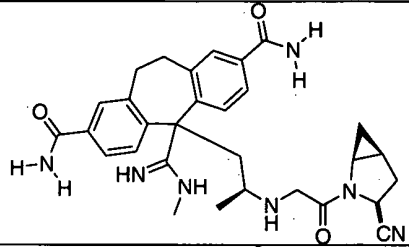
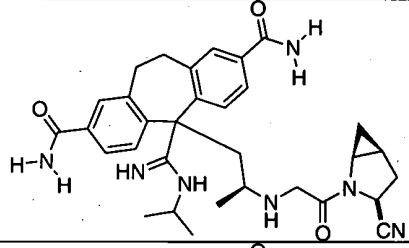
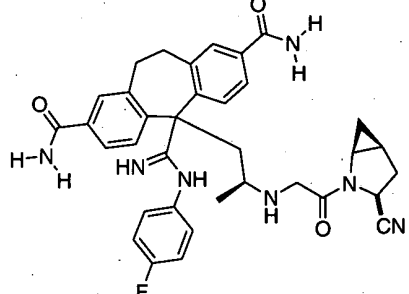
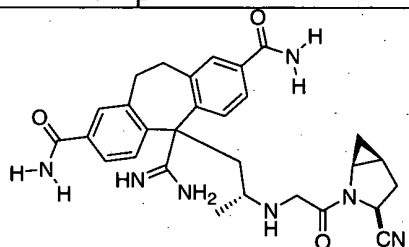
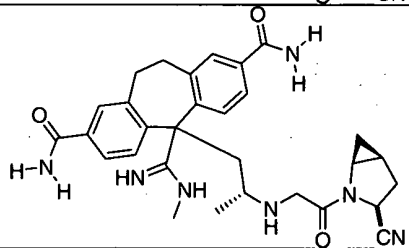
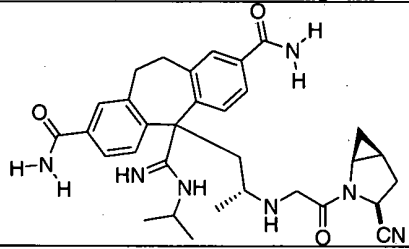
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
682	547	89	
683	548	89	
684	549	89	
685	550	89	
686	551	89	
687	552	89	

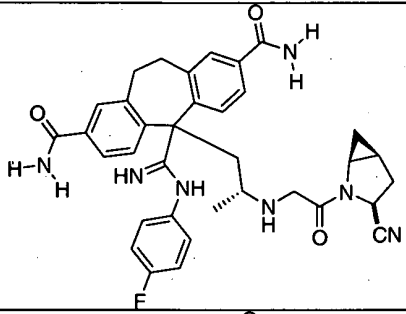
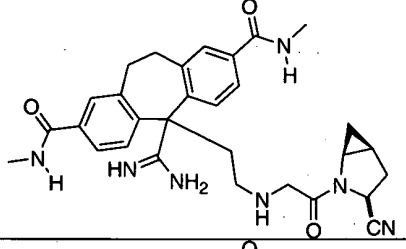
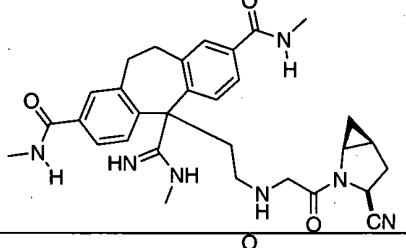
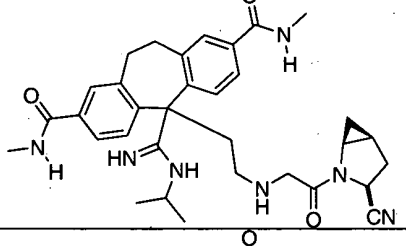
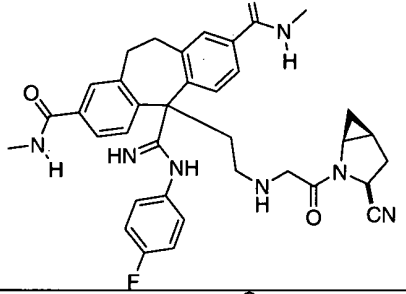
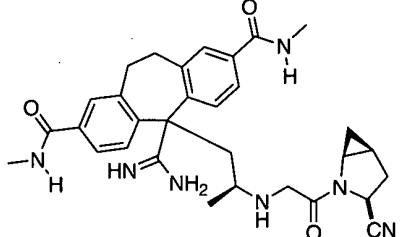
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
688	553	89	
689	554	89	
690	555	89	
691	556	89	
692	557	89	
693	558	89	

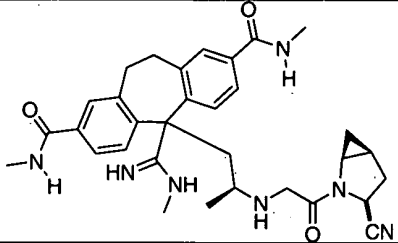
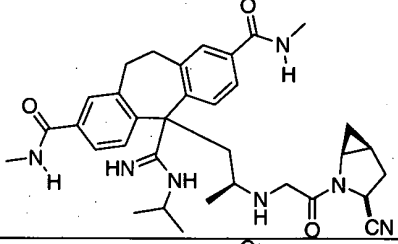
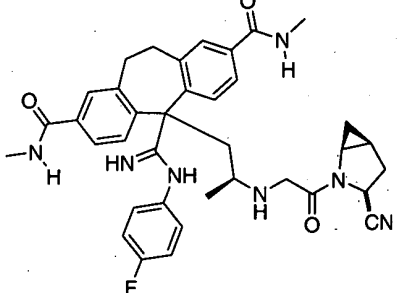
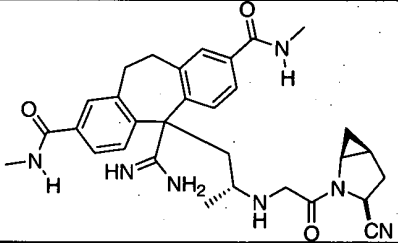
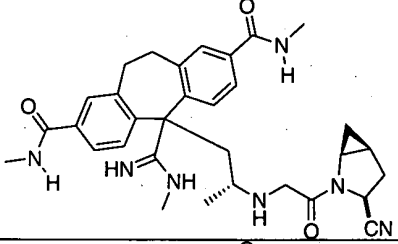
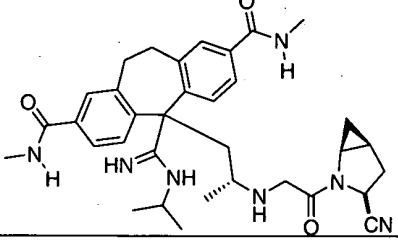
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
694	559	89	
695	560	89	
696	561	89	
697	562	89	
698	563	89	
699	564	89	

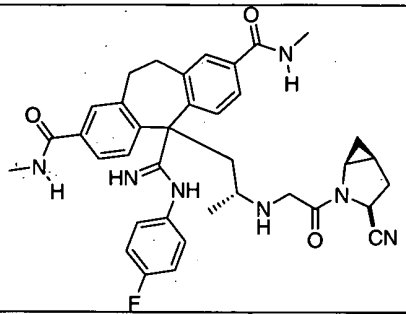
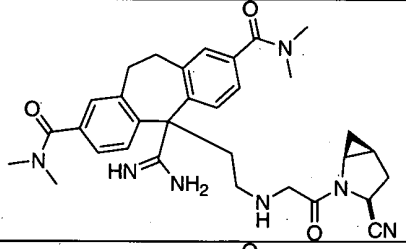
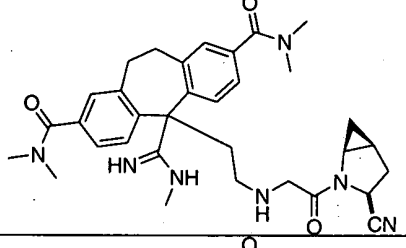
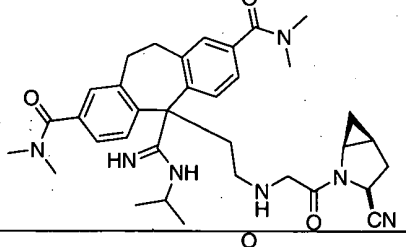
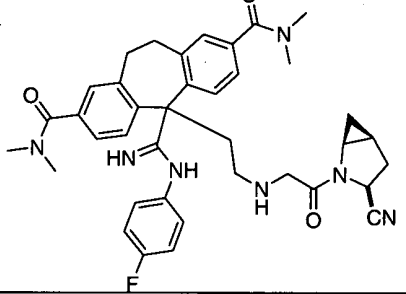
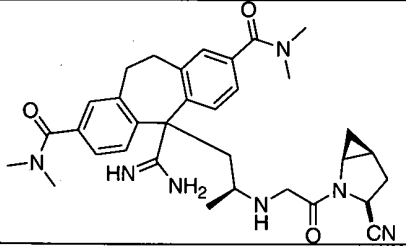
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
700	565	89	
701	566	89	
702	567	89	
703	568	89	
704	569	89	
705	570	89	

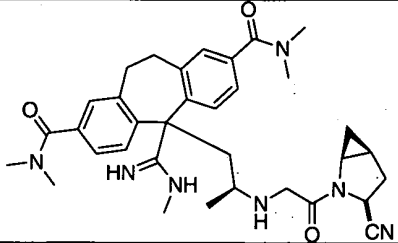
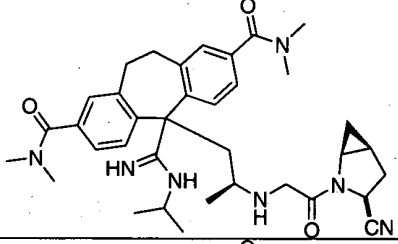
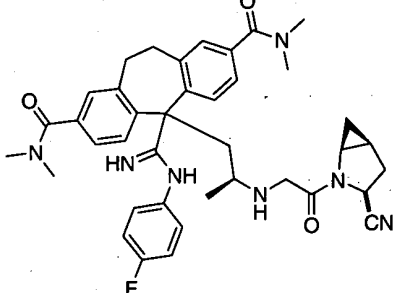
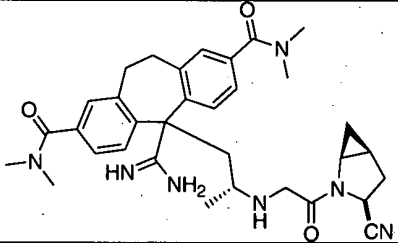
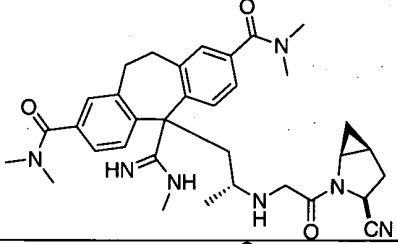
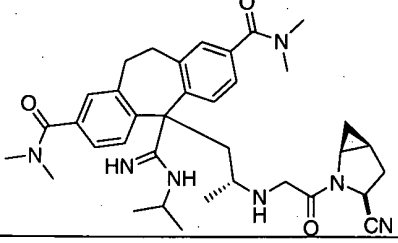
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
706	571	89	
707	636	89	
708	637	89	
709	638	89	
710	639	89	
711	640	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
712	641	89	
713	642	89	
714	643	89	
715	644	89	
716	645	89	
717	646	89	

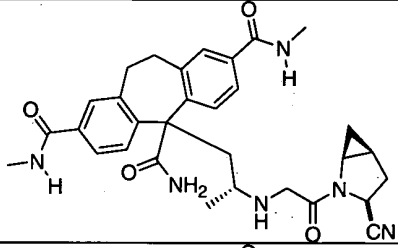
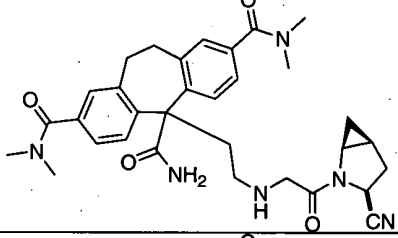
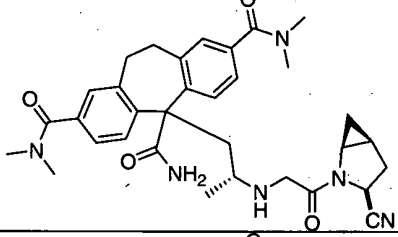
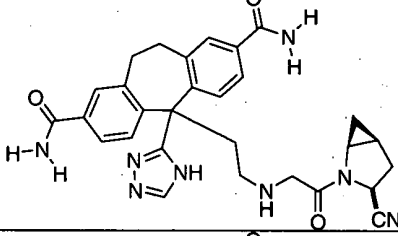
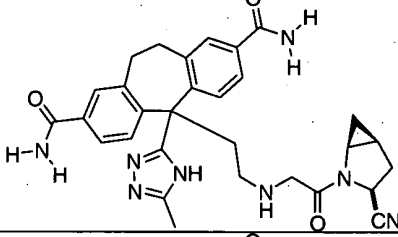
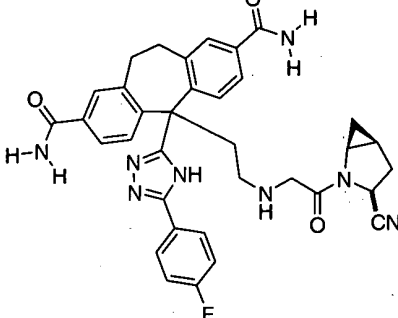
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
718	647	89	
719	648	89	
720	649	89	
721	650	89	
722	651	89	
723	652	89	

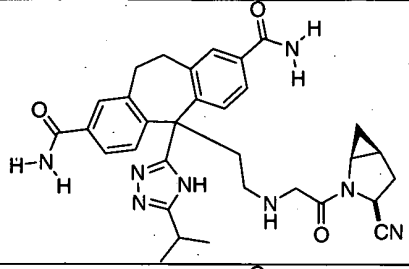
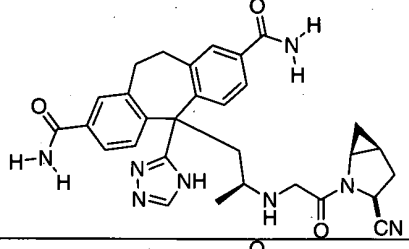
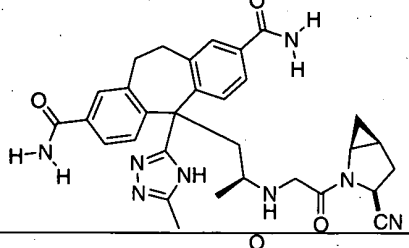
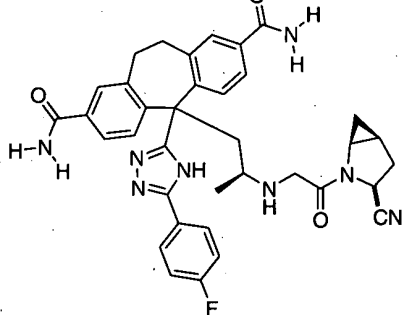
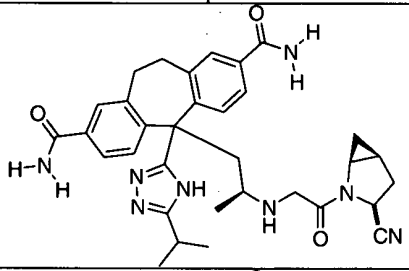
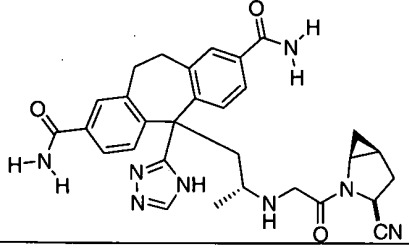
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
724	653	89	
725	654	89	
726	655	89	
727	656	89	
728	657	89	
729	658	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
730	659	89	
731	660	89	
732	661	89	
733	662	89	
734	663	89	
735	664	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
736	665	89	
737	666	89	
738	667	89	
739	668	89	
740	669	89	
741	670	89	

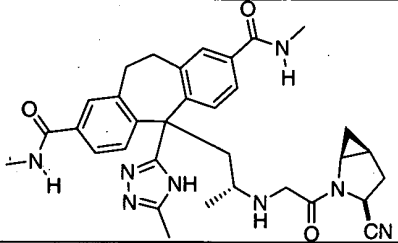
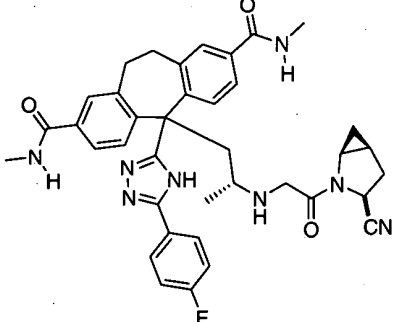
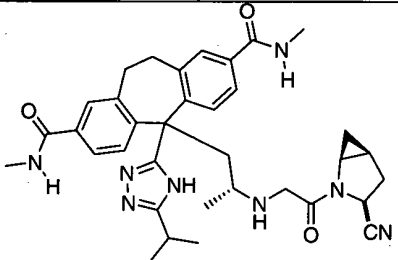
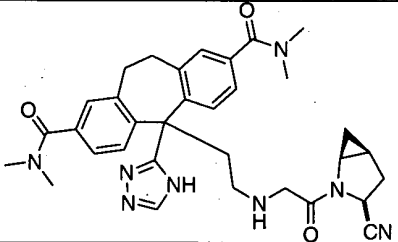
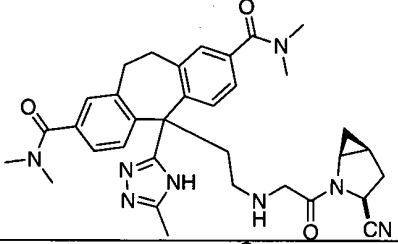
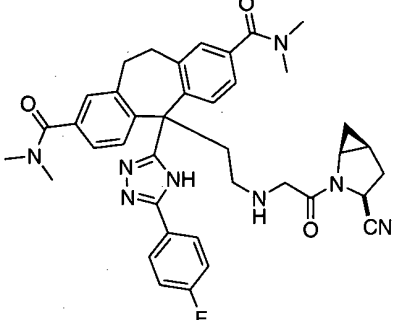
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
742	671	89	
743	688	89	
744	689	89	
745	690	89	
746	691	89	
747	692	89	

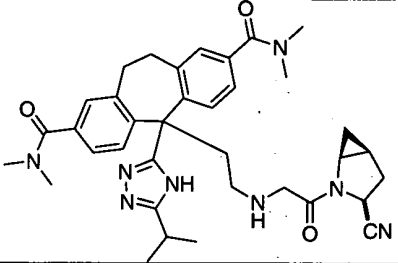
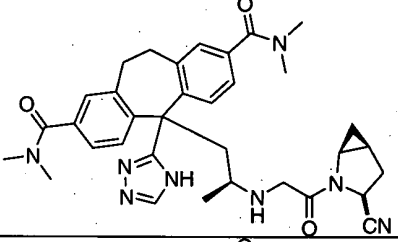
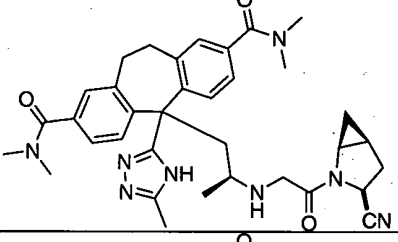
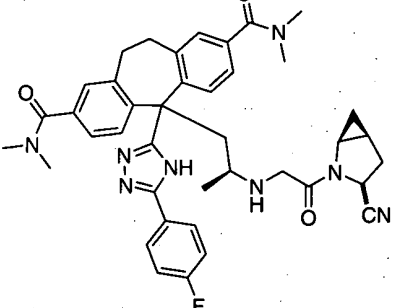
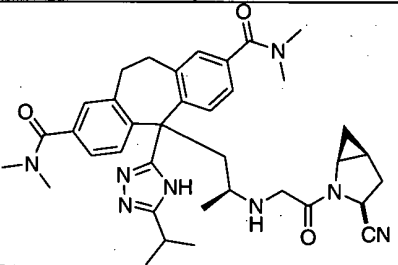
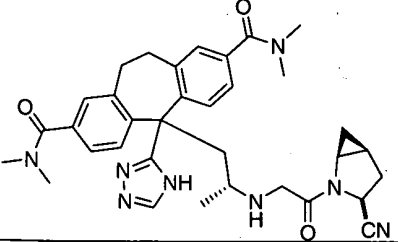
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
748	693	89	
749	694	89	
750	695	89	
751	736	89	
752	737	89	
753	738	89	

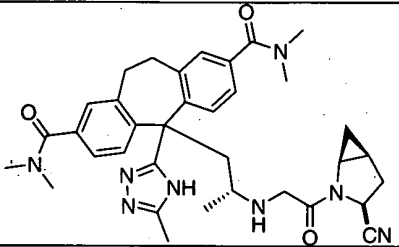
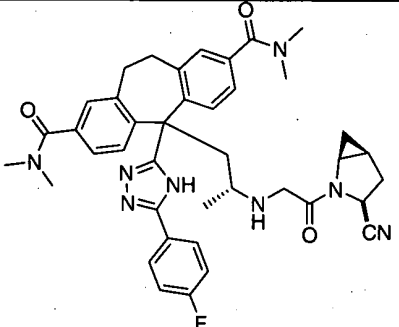
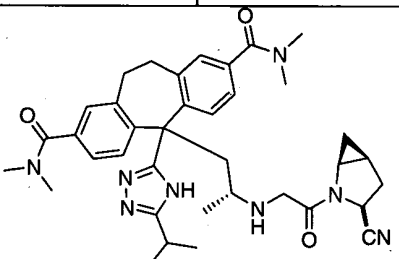
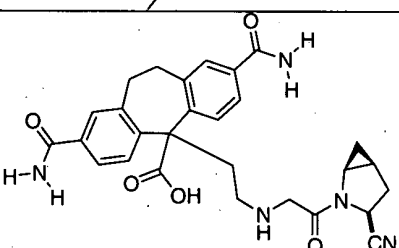
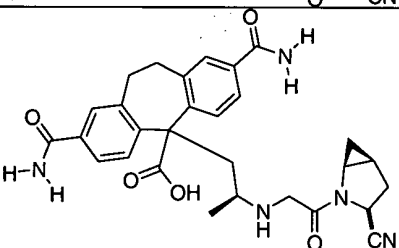
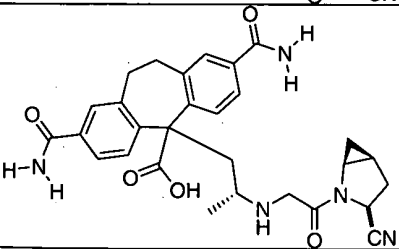
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
754	739	89	
755	740	89	
756	741	89	
757	742	89	
758	743	89	
759	744	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
760	745	89	
761	746	89	
762	747	89	
763	748	89	
764	749	89	
765	750	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
766	751	89	
767	752	89	
768	753	89	
769	754	89	
770	755	89	
771	756	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
772	757	89	
773	758	89	
774	759	89	
775	760	89	
776	761	89	
777	762	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
778	763	89	
779	764	89	
780	765	89	
781	766	89	
782	767	89	
783	768	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
784	769	89	
785	770	89	
786	771	89	
787	789	89	
788	790	89	
789	791	89	

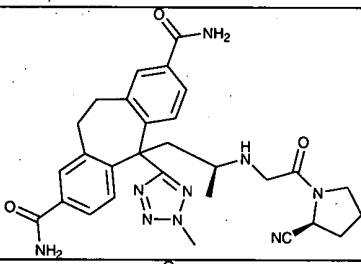
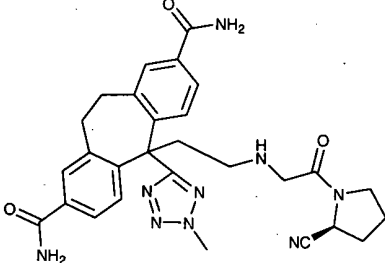
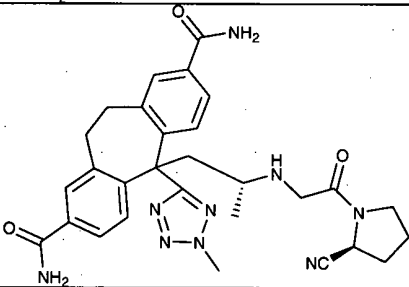
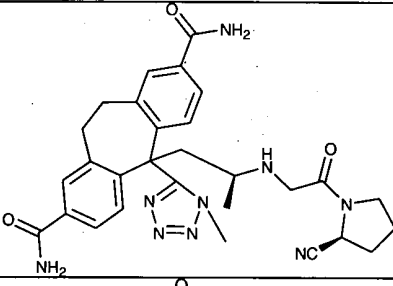
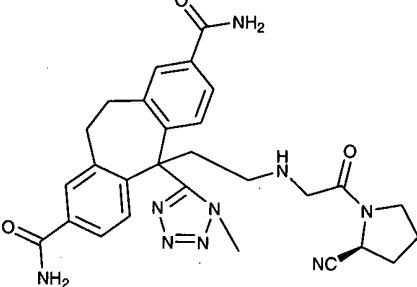
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
790	792	89	
791	793	89	
792	794	89	
793	795	89	
794	796	89	
795	797	89	

Exemplos 796-799 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo 800-833

Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito nos Exemplos 27 ou 28, e tratar os compostos do título dos Exemplos

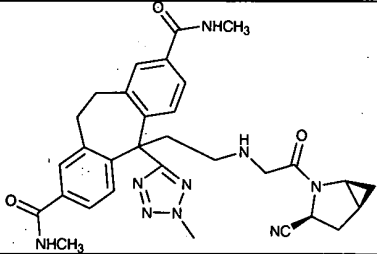
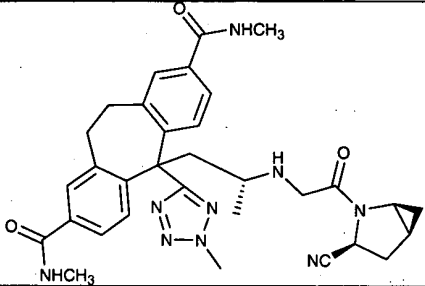
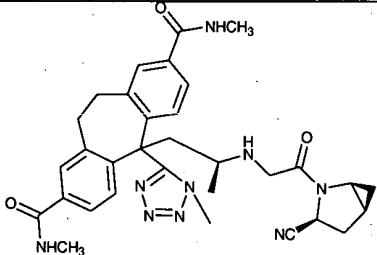
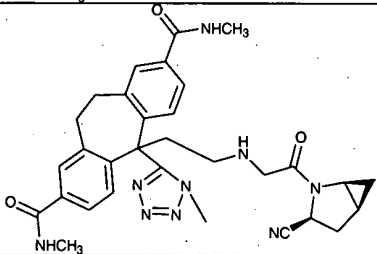
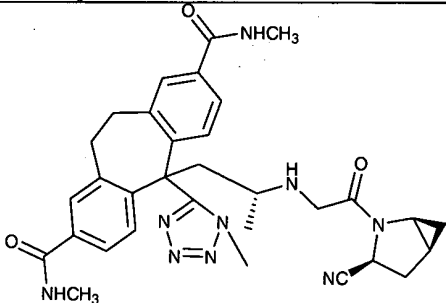
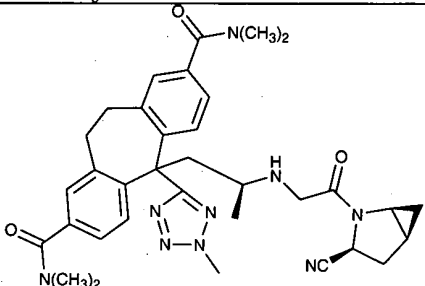
Preparativos na tabela abaixo como descrito no Exemplo Preparativo 69 e 71, exceto usando as aminas como indicado na Tabela abaixo, obterá-se o produto desejado.

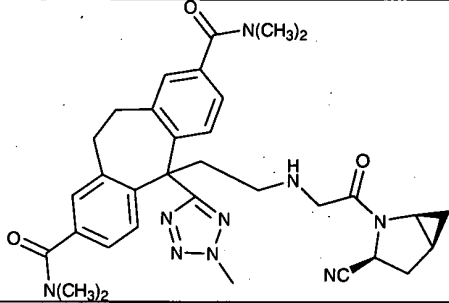
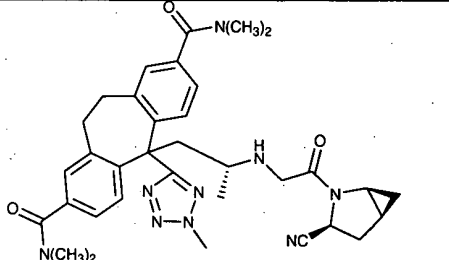
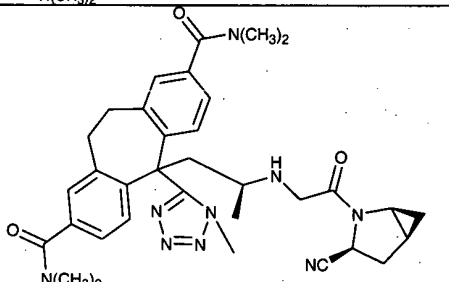
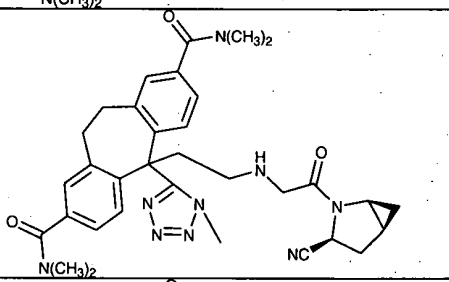
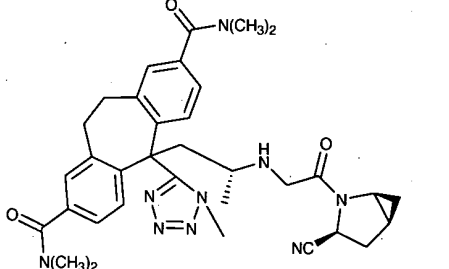
Exem plo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
800	61 Etapa B	2	NH ₃	
801	62	2	NH ₃	
802	65	2	NH ₃	
803	61 Etapa B	2	NH ₃	
804	62	2	NH ₃	

Exem plo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
805	65	2	NH ₃	
806	61 Etapa B	2	CH ₃ NH ₂	
807	62	2	CH ₃ NH ₂	
808	65	2	CH ₃ NH ₂	
809	61 Etapa B	2	CH ₃ NH ₂	
810	62	2	CH ₃ NH ₂	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
811	65	2	CH_3NH_2	
812	61 Etapa B	2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
813	65	2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
814	61 Etapa B	2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
815	65	2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
816	61 Etapa B	89	NH_3	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
817	62	89	NH ₃	
818	65	89	NH ₃	
819	61 Etapa B	89	NH ₃	
820	62	89	NH ₃	
821	65	89	NH ₃	
822	61 Etapa B	89	CH ₃ NH ₂	

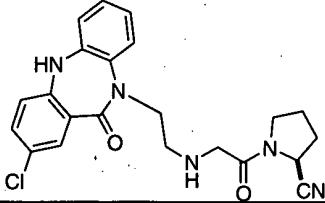
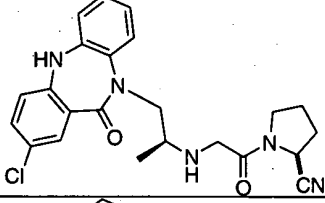
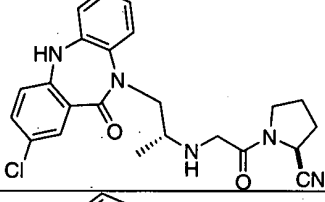
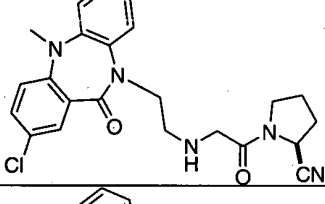
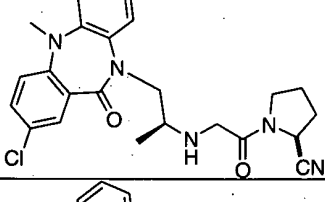
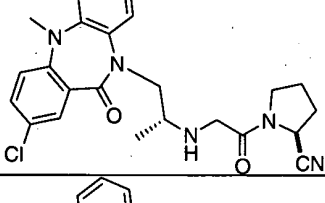
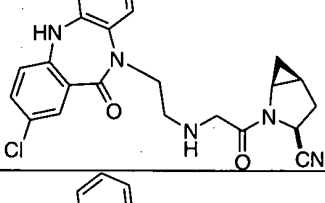
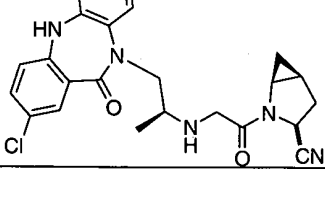
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
823	62	89	CH_3NH_2	
824	65	89	CH_3NH_2	
825	61 Etapa B	89	CH_3NH_2	
826	62	89	CH_3NH_2	
827	65	89	CH_3NH_2	
828	61 Etapa B	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

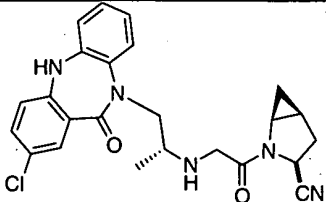
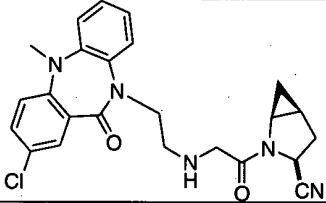
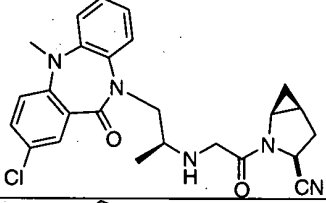
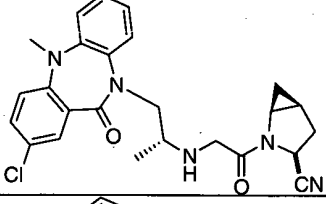
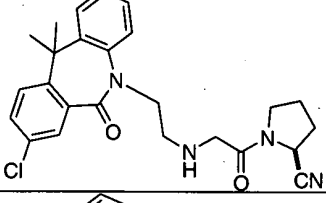
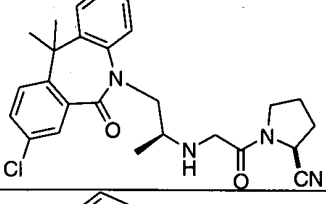
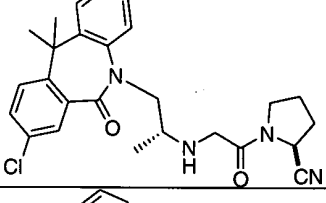
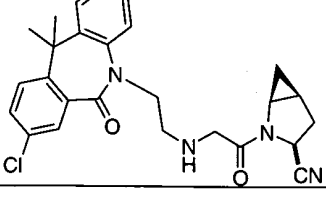
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
829	62	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
830	65	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
831	61 Etapa B	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
832	62	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
833	65	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos 834-999 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo 1000-1168

Se fosse seguir os procedimentos esboçados nos Exemplos 28 ou 29 exceto usando os compostos dos Exemplos Preparativos como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o Produto indicado.

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1000	801	2	
1001	804	2	
1002	805	2	
1003	800	2	
1004	802	2	
1005	803	2	
1006	801	89	
1007	804	89	

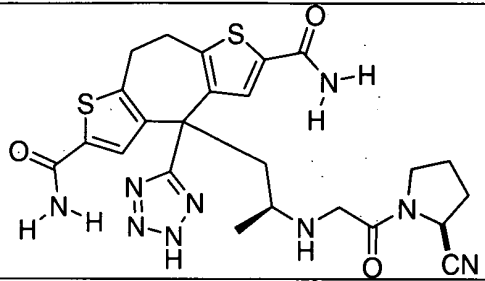
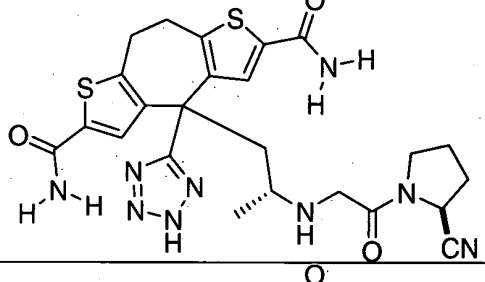
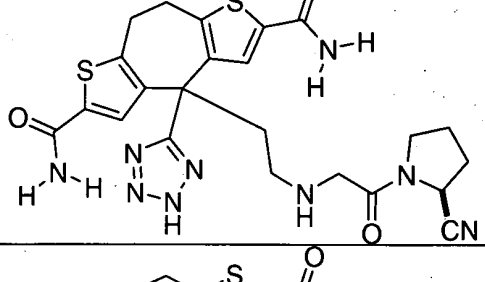
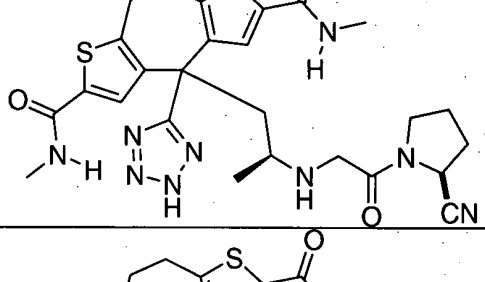
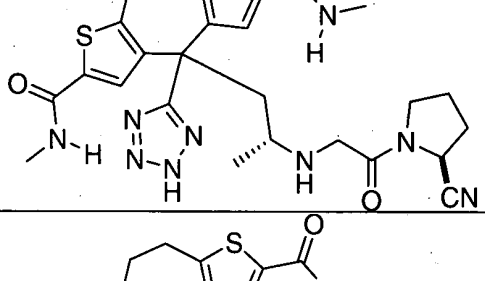
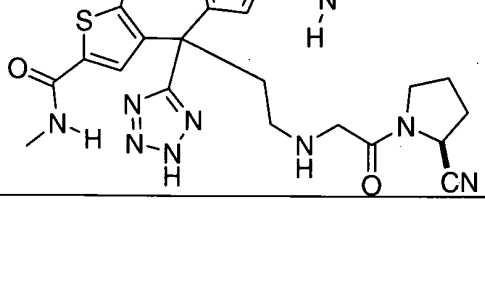
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1008	805	89	
1009	800	89	
1010	802	89	
1011	803	89	
1012	810	2	
1013	812	2	
1014	811	2	
1015	810	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1016	812	89	
1017	811	89	
1018	831	2	
1019	832	2	
1020	833	2	
1021	834	2	

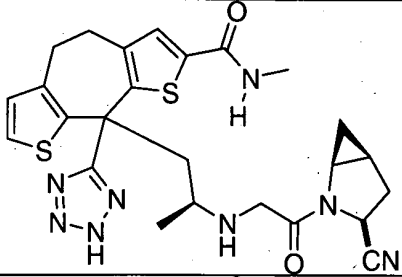
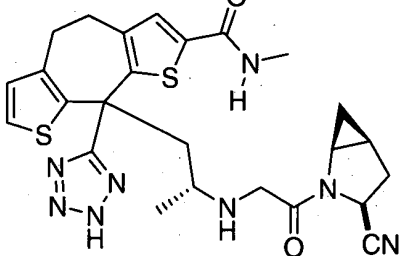
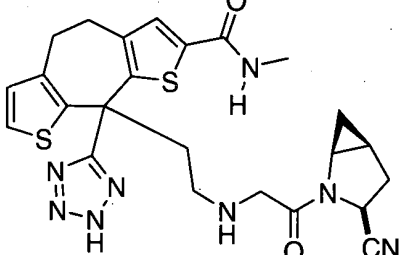
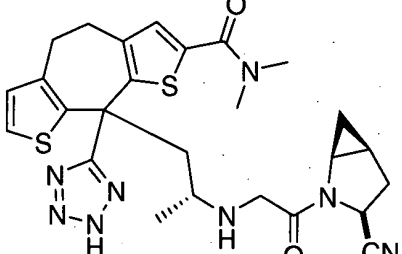
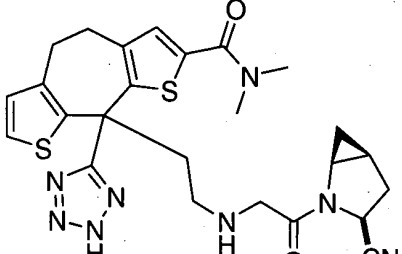
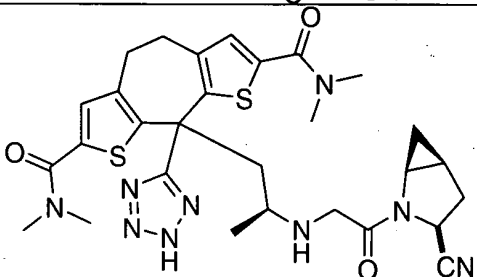
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1022	835	2	
1023	836	2	
1024	837	2	
1025	838	2	
1026	839	2	
1027	851	2	

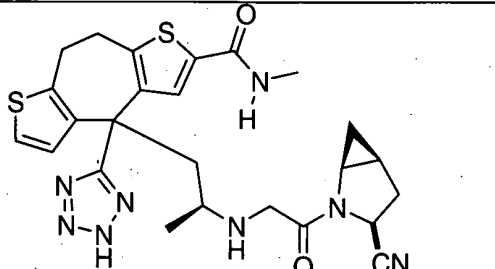
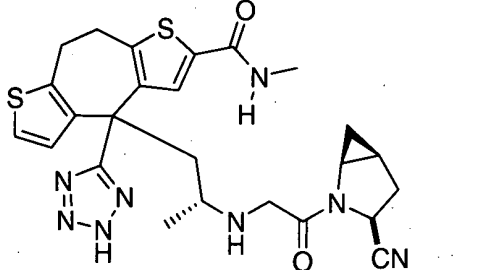
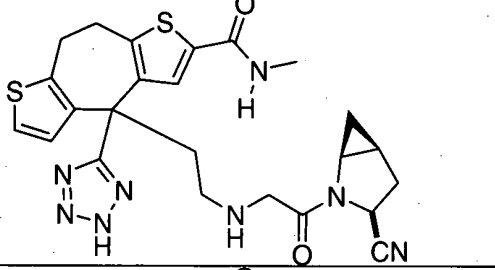
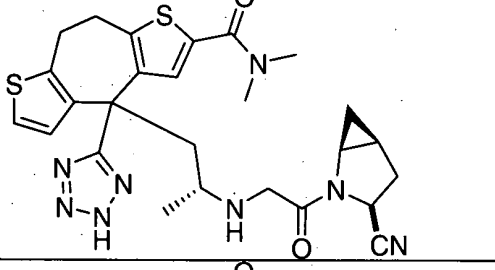
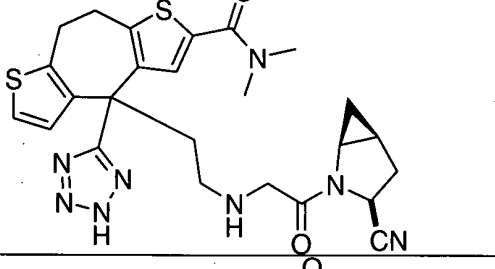
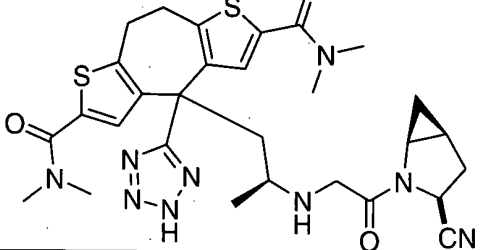
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1028	852	2	
1029	853	2	
1030	854	2	
1031	855	2	
1032	856	2	
1033	857	2	

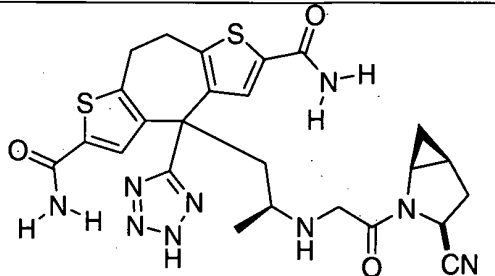
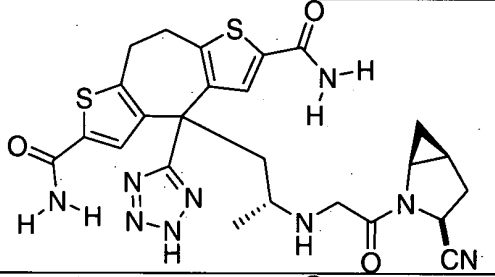
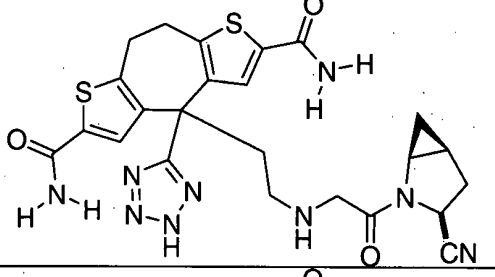
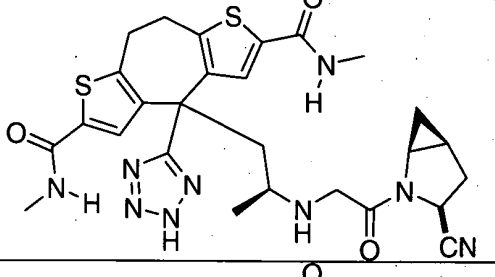
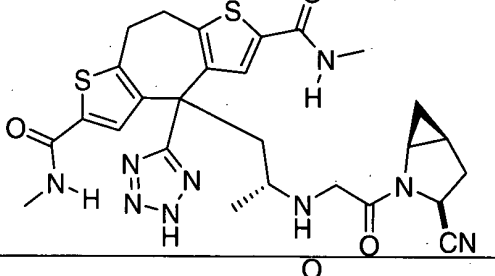
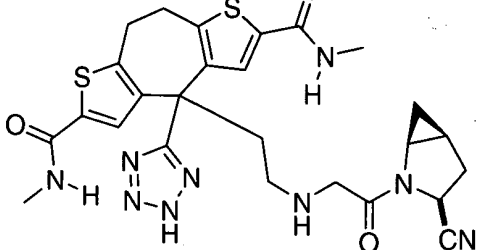
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1040	905	2	
1041	906	2	
1042	907	2	
1043	908	2	
1044	909	2	
1045	921	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1046	922	2	
1047	923	2	
1048	924	2	
1049	925	2	
1050	926	2	
1051	927	2	

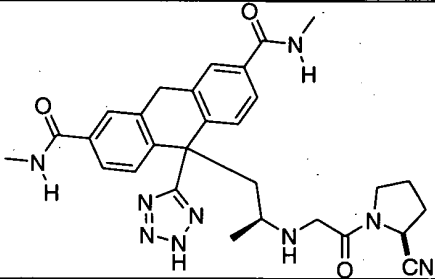
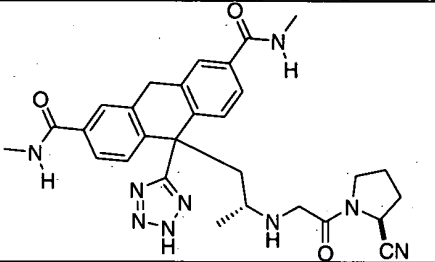
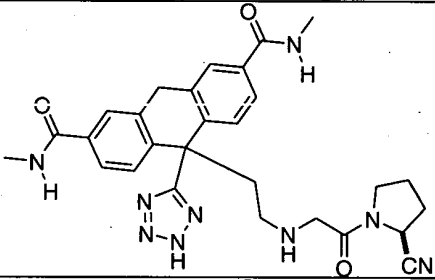
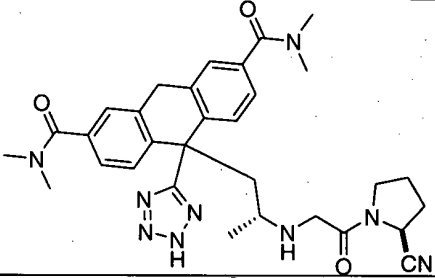
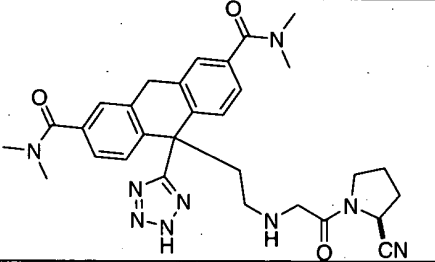
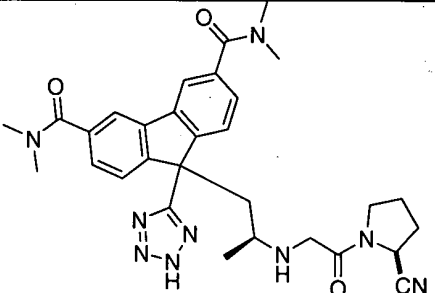
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1052	928	2	
1053	929	2	
1054	831	89	
1055	832	89	
1056	833	89	
1057	834	89	

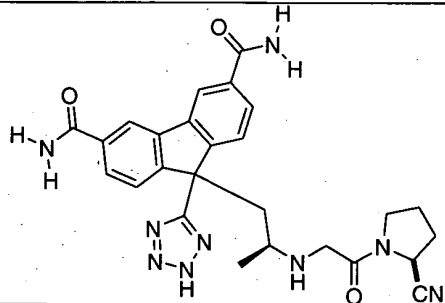
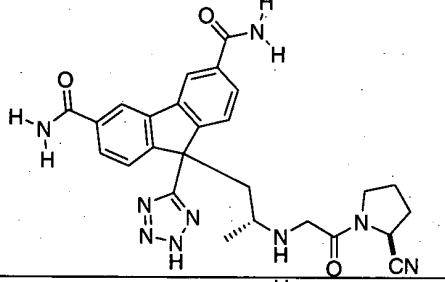
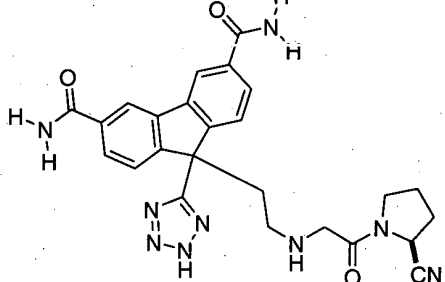
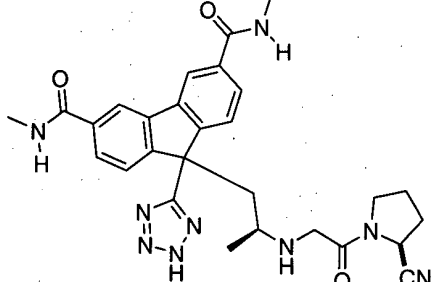
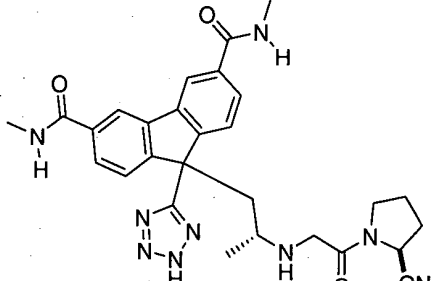
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1058	835	89	
1059	836	89	
1060	837	89	
1061	838	89	
1062	839	89	
1063	851	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1076	905	89	
1077	906	89	
1078	907	89	
1079	908	89	
1080	909	89	
1081	921	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1082	922	89	
1083	923	89	
1084	924	89	
1085	925	89	
1086	926	89	
1087	927	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1088	928	89	
1089	929	89	
1090	1301	2	
1091	1302	2	
1092	1303	2	
1093	1304	2	

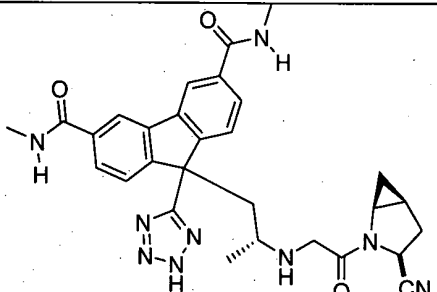
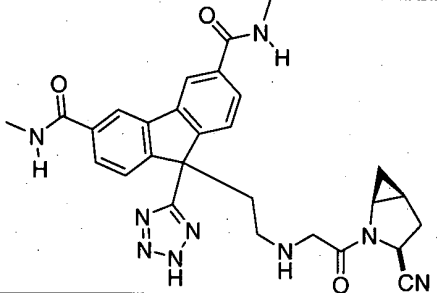
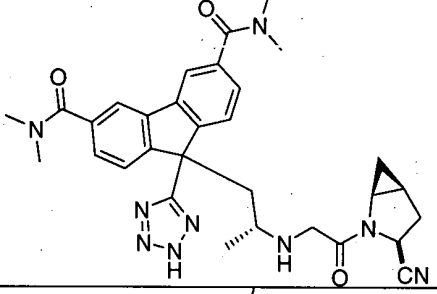
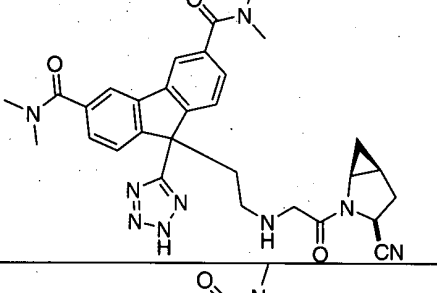
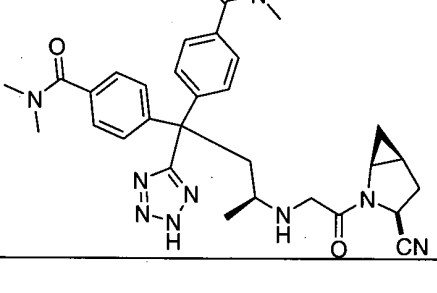
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1094	1305	2	
1095	1306	2	
1096	1307	2	
1097	1308	2	
1098	1309	2	
1099	1351	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1100	1352	2	
1101	1353	2	
1102	1354	2	
1103	1355	2	
1104	1356	2	

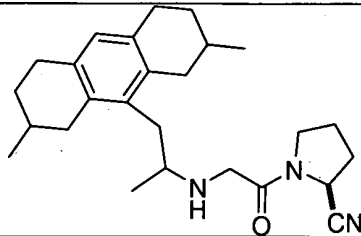
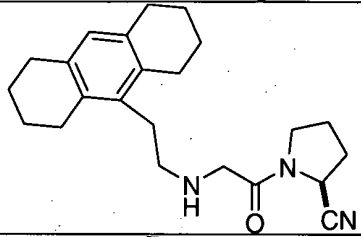
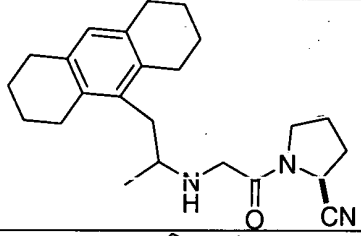
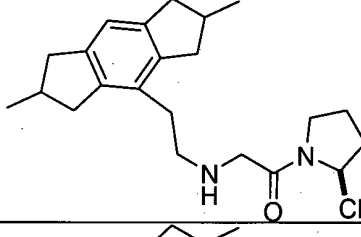
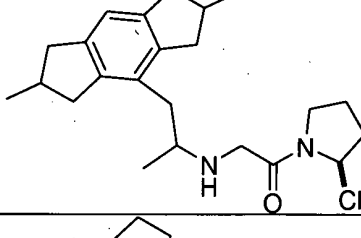
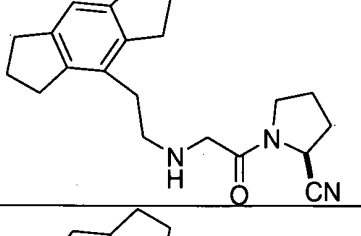
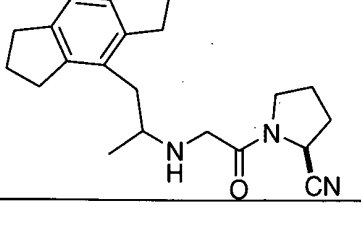
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1110	1403	2	
1111	1404	2	
1112	1405	2	
1113	1406	2	
1114	1407	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1115	1408	2	
1116	1409	2	
1117	1301	89	
1118	1302	89	
1119	1303	89	

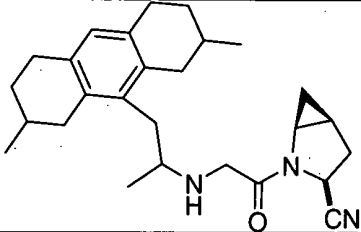
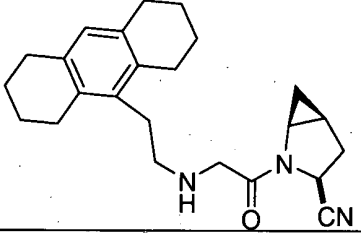
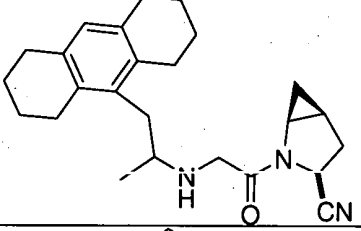
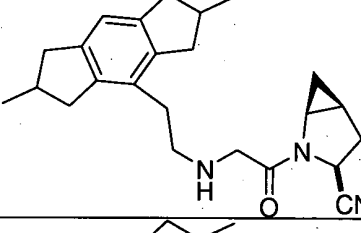
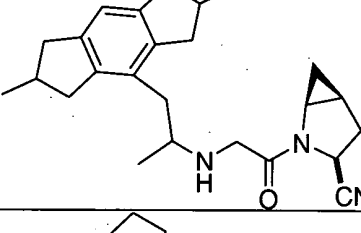
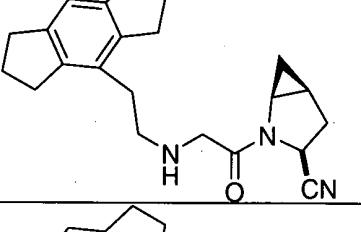
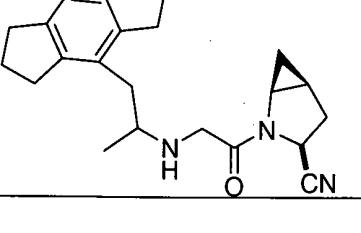
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1120	1304	89	
1121	1305	89	
1122	1306	89	
1123	1307	89	
1124	1308	89	
1125	1309	89	

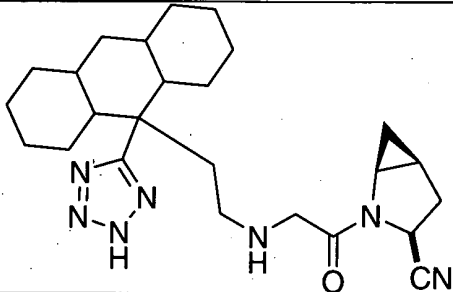
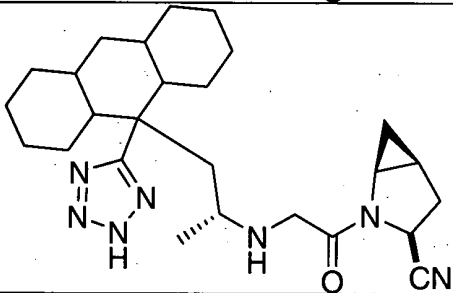
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1131	1356	89	
1132	1357	89	
1133	1358	89	
1134	1359	89	
1135	1401	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1141	1407	89	
1142	1408	89	
1143	1409	89	
1144	1450 Etapa K	2	
1145	1450 Etapa O	2	
1146	1451 Etapa F	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1147	1451 Etapa J	2	
1148	1452 Etapa F	2	
1149	1452 Etapa J	2	
1150	1453 Etapa J	2	
1151	1453 Etapa M	2	
1152	1454 Etapa I	2	
1153	1454 Etapa L	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1154	1500	2	
1155	1501	2	
1156	1502	2	
1157	1450 Etapa K	89	
1158	1450 Etapa O	89	
1159	1451 Etapa F	89	

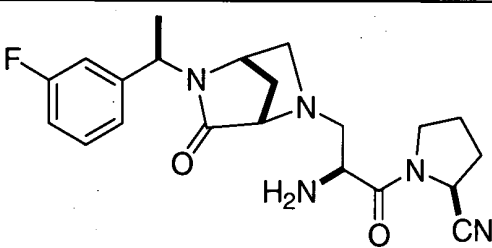
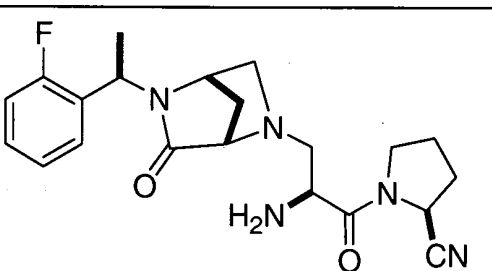
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1160	1451 Etapa J	89	
1161	1452 Etapa F	89	
1162	1452 Etapa J	89	
1163	1453 Etapa J	89	
1164	1453 Etapa M	89	
1165	1454 Etapa I	89	
1166	1454 Etapa L	89	

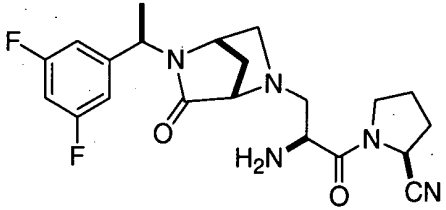
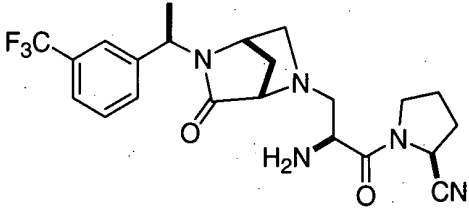
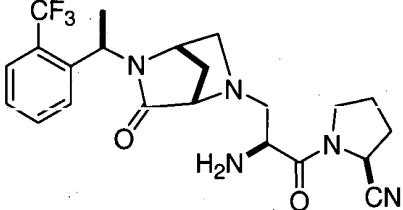
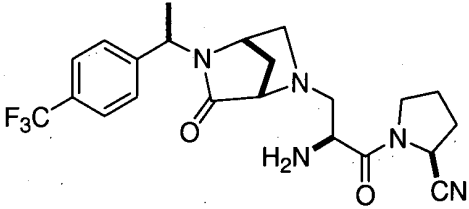
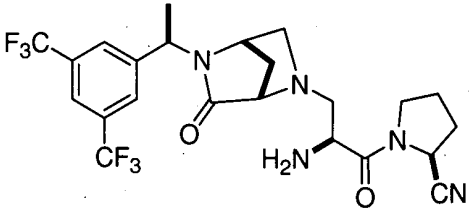
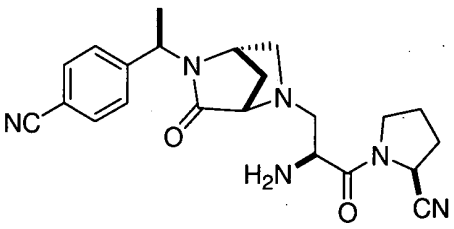
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1167	1500	89	
1168	1501	89	

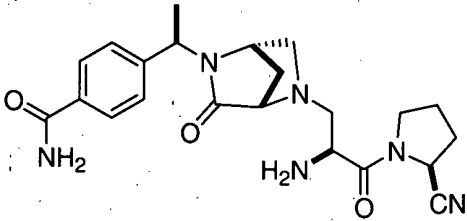
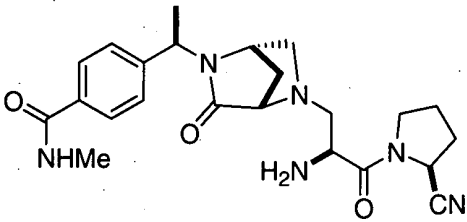
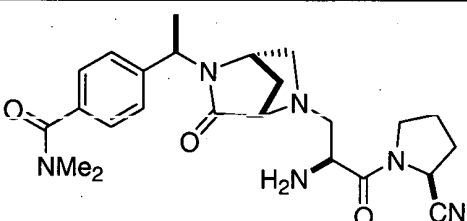
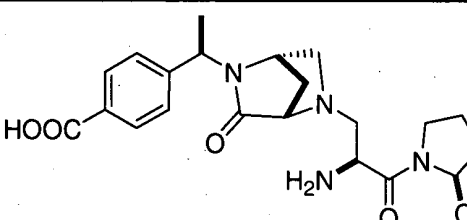
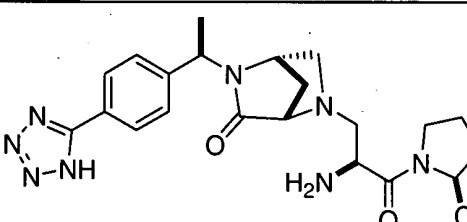
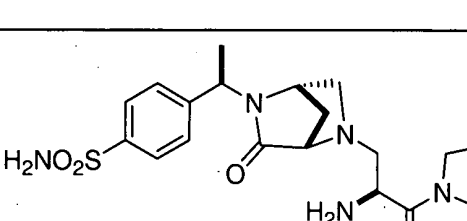
Exemplos 1169-1499 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo 1500-1709

- Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 48, exceto usando os compostos dos Exemplos 5 Preparativos como indicados na Tabela abaixo, obterá-se o produto de amina desejado.

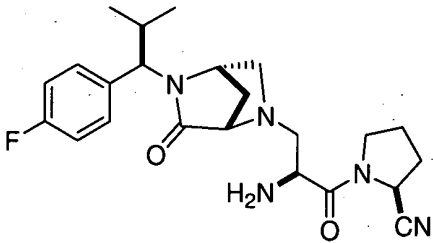
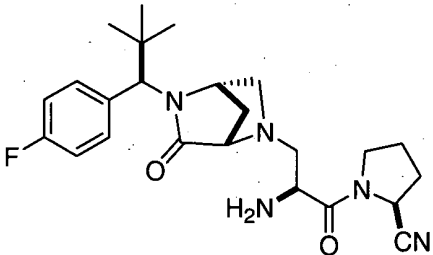
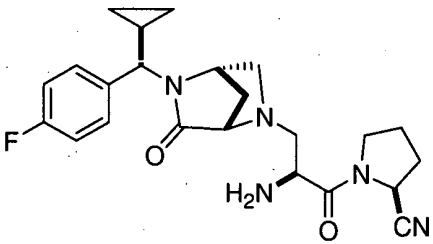
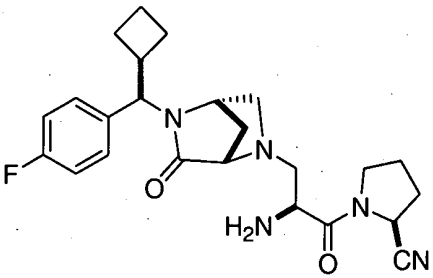
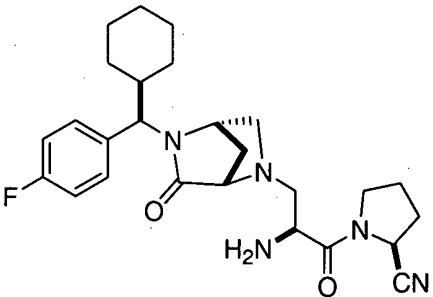
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1500	1000	
1501	1001	

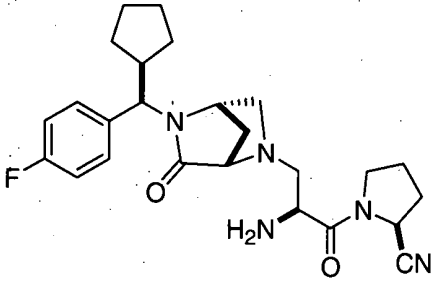
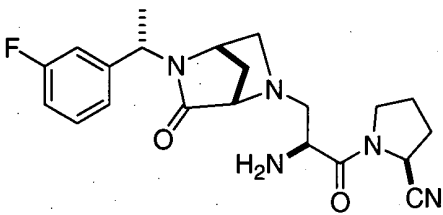
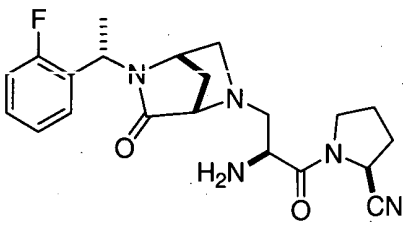
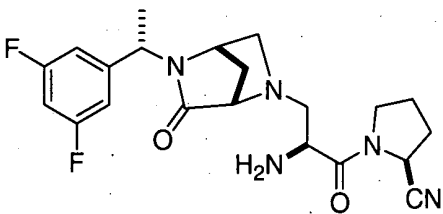
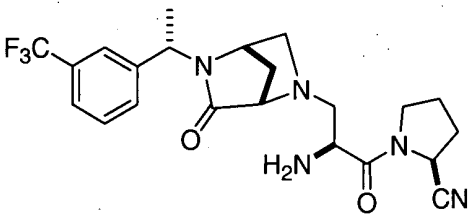
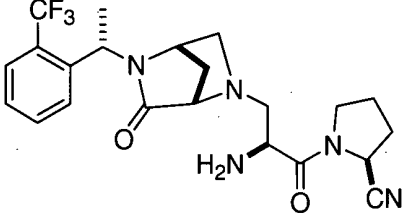
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1502	1002	
1503	1003	
1504	1004	
1505	1005	
1506	1006	
1507	1007	

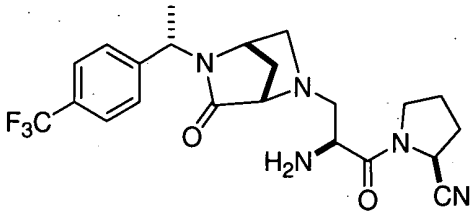
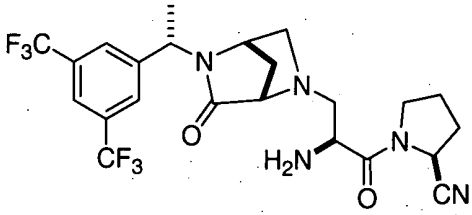
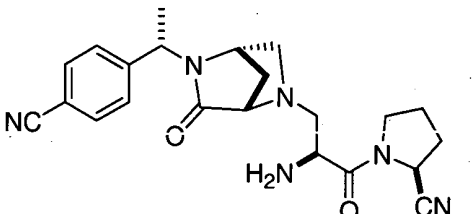
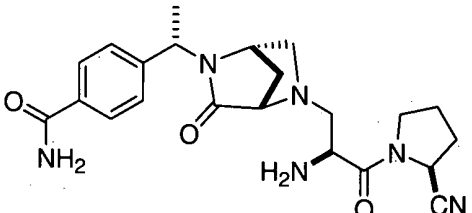
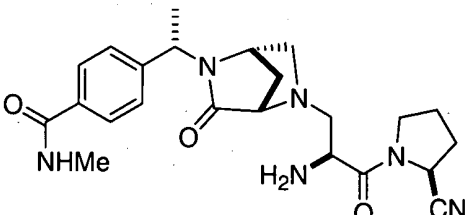
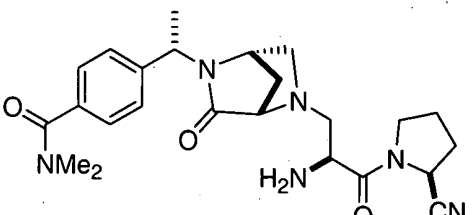
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1508	1008	
1509	1009	
1510	1010	
1511	1011	
1512	1012	
1513	1013	

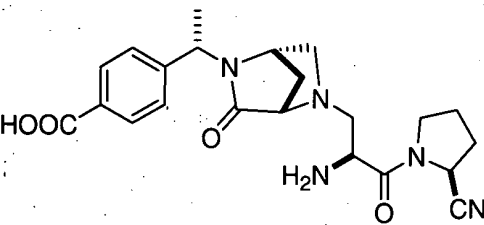
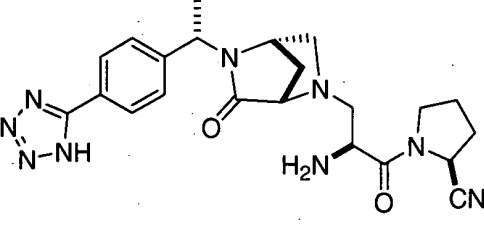
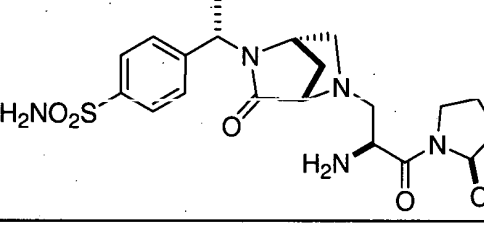
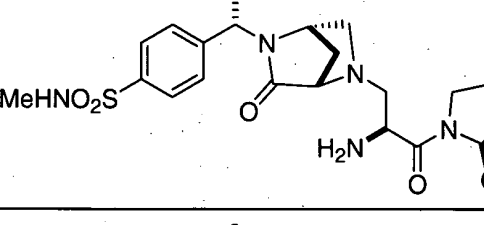
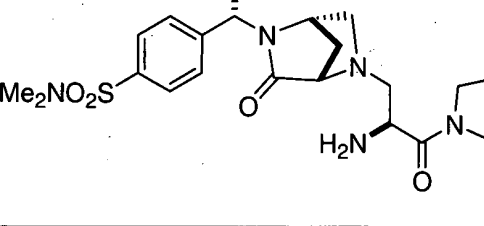
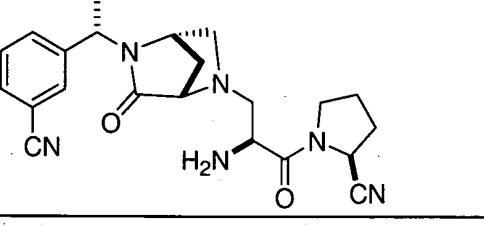
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1514	1014	<chem>CN1CC(=O)N1CC2C(=O)N(C2Cc3ccc(S(=O)(=O)C)cc3)CC(=O)N4CCCC4C#N</chem>
1515	1015	<chem>CN1CC(=O)N1CC2C(=O)N(C2Cc3ccc(S(=O)(=O)C)cc3)CC(=O)N4CCCC4C#N</chem>
1516	1016	<chem>CN1CC(=O)N1CC2C(=O)N(C2Cc3ccc(C#N)cc3C)CC(=O)N4CCCC4C#N</chem>
1517	1017	<chem>CN1CC(=O)N1CC2C(=O)N(C2Cc3ccc(N)cc3C)CC(=O)N4CCCC4C#N</chem>
1518	1018	<chem>CN1CC(=O)N1CC2C(=O)N(C2Cc3ccc(NS(=O)(=O)C)cc3C)CC(=O)N4CCCC4C#N</chem>
1519	1019	<chem>CN1CC(=O)N1CC2C(=O)N(C2Cc3ccc(N(C)C)cc3C)CC(=O)N4CCCC4C#N</chem>

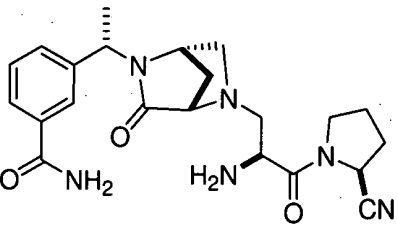
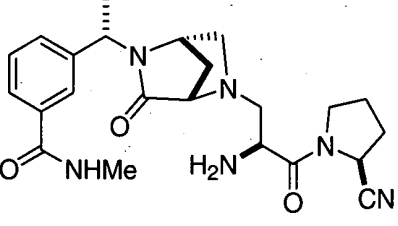
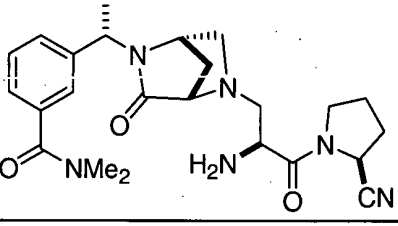
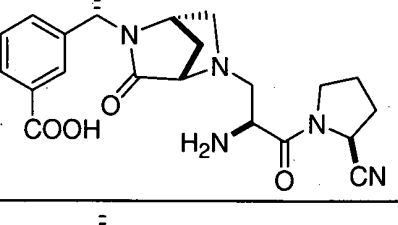
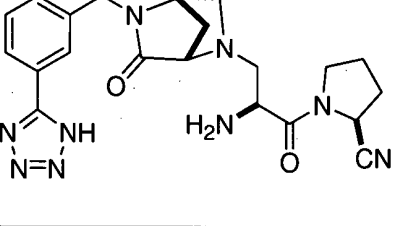
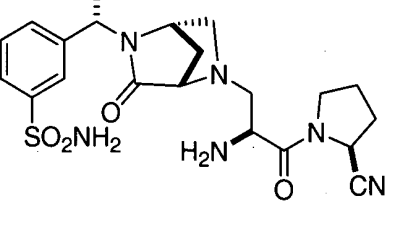
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1520	1020	
1521	1021	
1522	1022	
1523	1023	
1524	1024	
1525	1025	

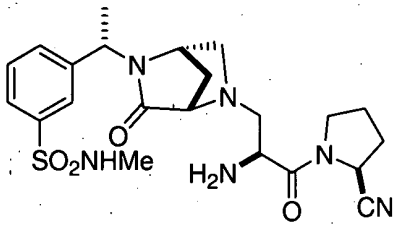
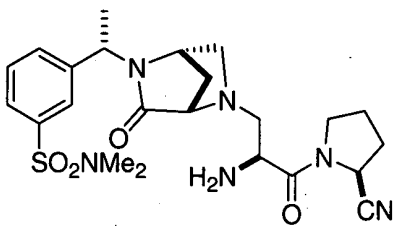
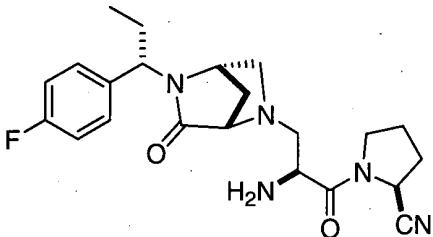
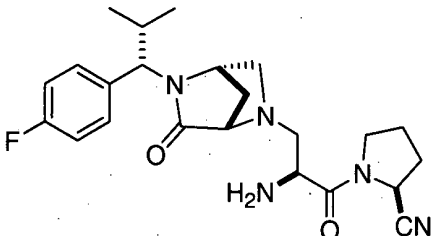
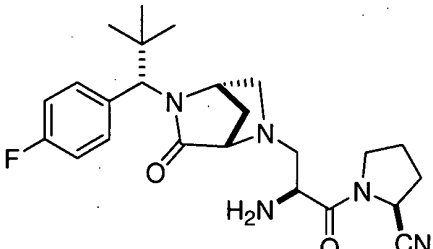
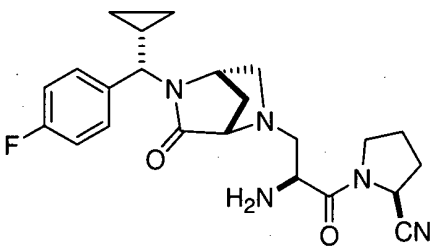
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1526	1026	
1527	1027	
1528	1028	
1529	1029	
1530	1030	

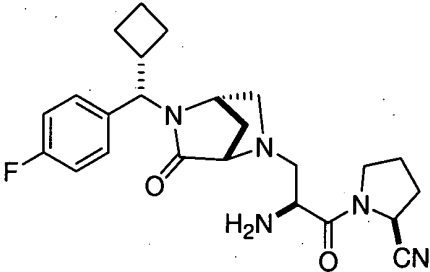
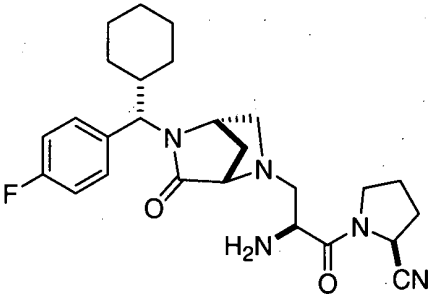
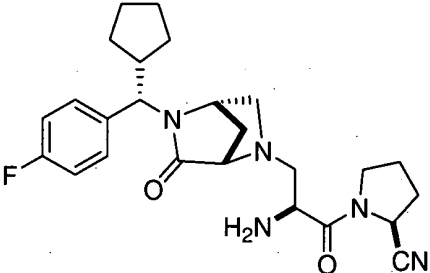
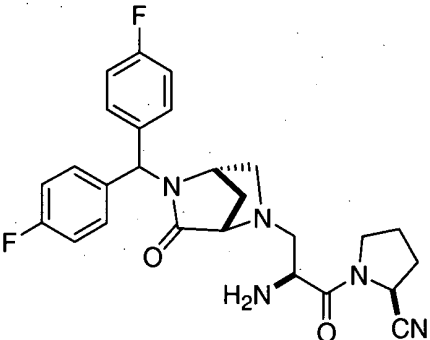
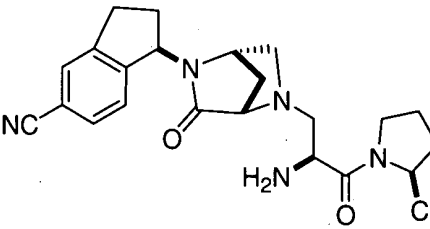
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1531	1031	
1532	1032	
1533	1033	
1534	1034	
1535	1035	
1536	1036	

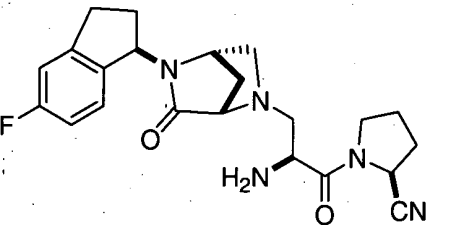
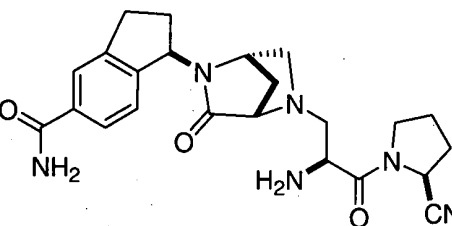
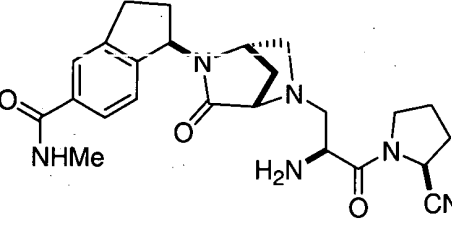
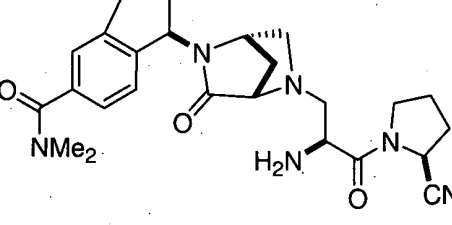
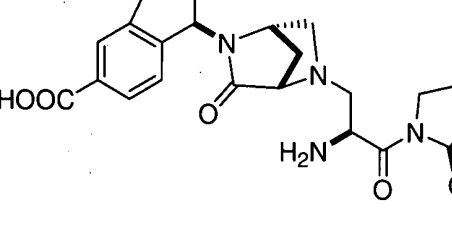
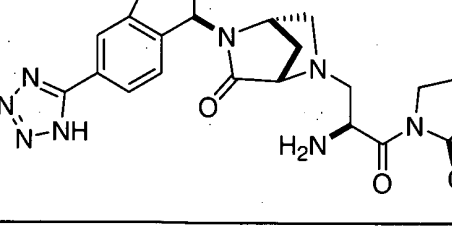
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1537	1037	
1538	1038	
1539	1039	
1540	1040	
1541	1041	
1542	1042	

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1543	1043	
1544	1044	
1545	1045	
1546	1046	
1547	1047	
1548	1048	

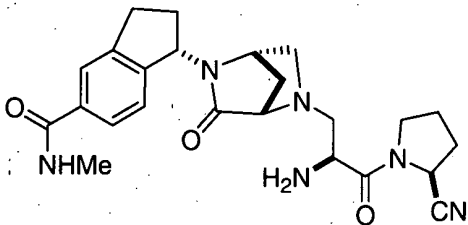
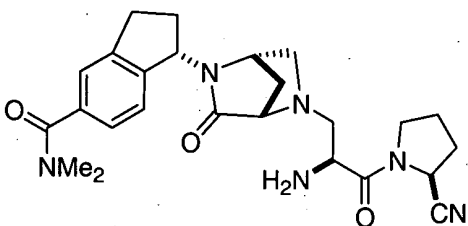
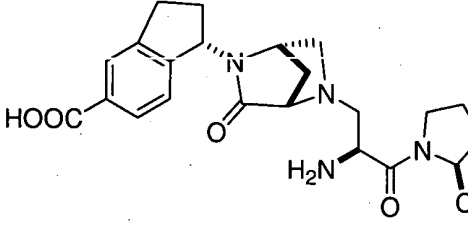
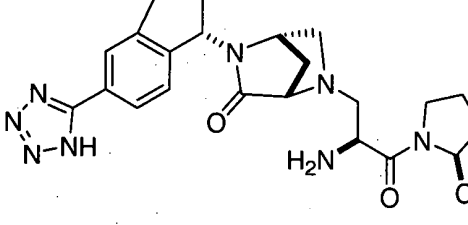
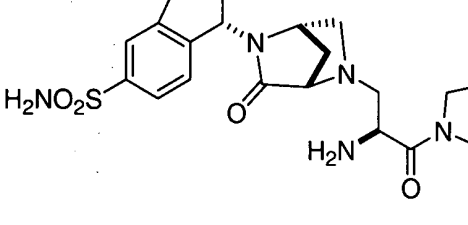
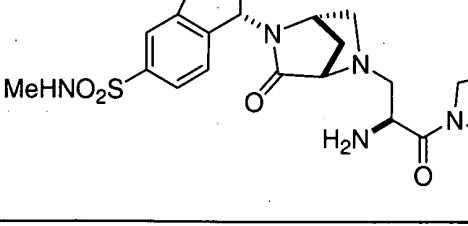
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1549	1049	
1550	1050	
1551	1051	
1552	1052	
1553	1053	
1554	1054	

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1555	1055	
1556	1056	
1557	1057	
1558	1058	
1559	1059	
1560	1060	

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1561	1061	
1562	1062	
1563	1063	
1564	1064	
1565	1065	

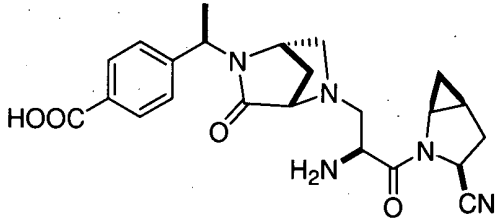
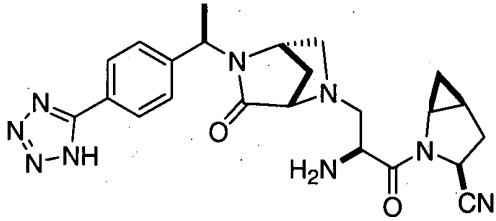
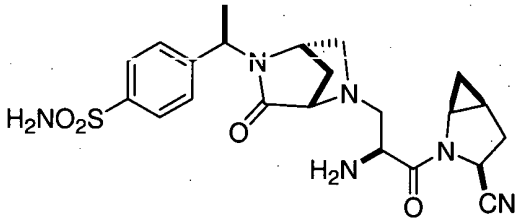
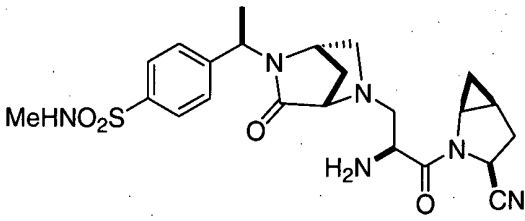
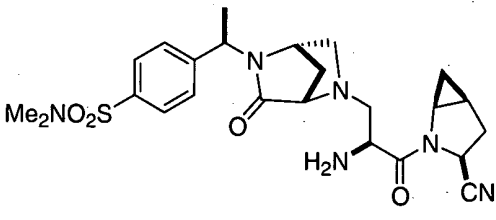
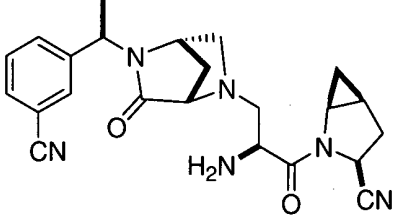
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1566	1066	
1567	1067	
1568	1068	
1569	1069	
1570	1070	
1571	1071	

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1572	1072	
1573	1073	
1574	1074	
1575	1075	
1576	1076	
1577	1077	

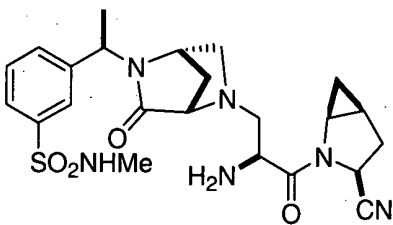
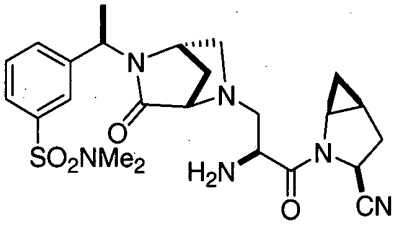
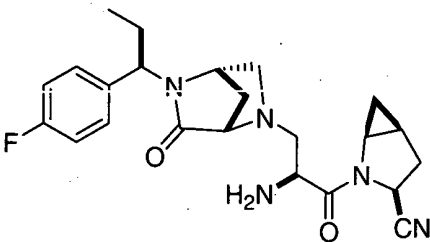
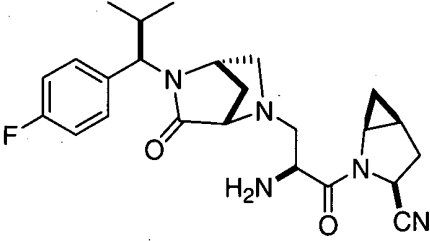
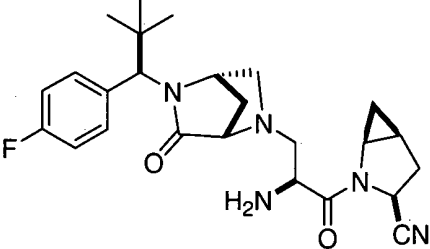
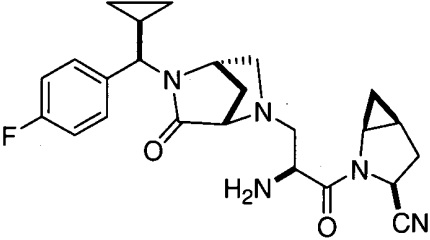
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1578	1078	
1579	1079	
1580	1080	
1581	1081	
1582	1082	
1583	1083	

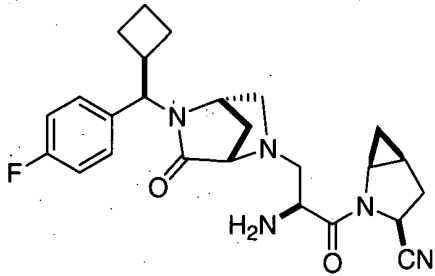
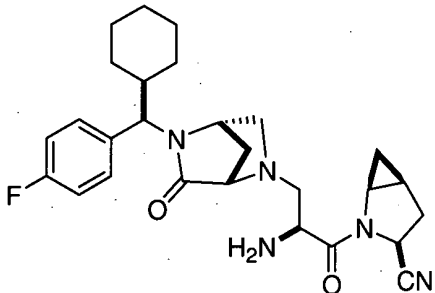
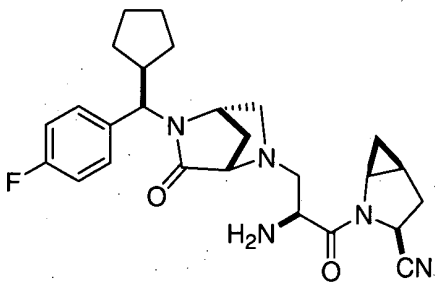
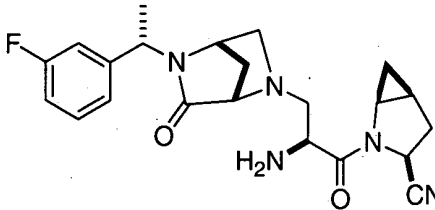
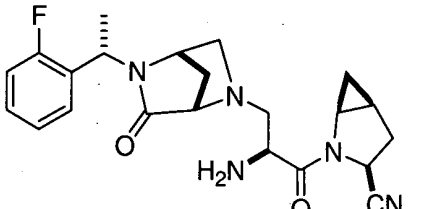
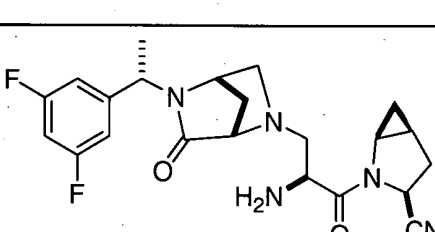
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1584	1084	<chem>CN(C(=O)N1CC[C@H]1C(=O)N2C[C@H](C2)C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N)C(=O)N4C[C@H](C4)C#N</chem>
1585	1085	<chem>CN(C(=O)N1CC[C@H]1C(=O)N2C[C@H](C2)C3=CC=C(C=C3)F)C(=O)N4C[C@H](C4)C#N</chem>
1586	1086	<chem>CN(C(=O)N1CC[C@H]1C(=O)N2C[C@H](C2)C3=CC=C(C=C3)F)C(=O)N4C[C@H](C4)C#N</chem>
1587	1087	<chem>CN(C(=O)N1CC[C@H]1C(=O)N2C[C@H](C2)C3=CC(=CC=C3)F)C(=O)N4C[C@H](C4)C#N</chem>
1588	1088	<chem>CN(C(=O)N1CC[C@H]1C(=O)N2C[C@H](C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C(=O)N4C[C@H](C4)C#N</chem>
1589	1089	<chem>CN(C(=O)N1CC[C@H]1C(=O)N2C[C@H](C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C(=O)N4C[C@H](C4)C#N</chem>

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1590	1090	
1591	1091	
1592	1092	
1593	1093	
1594	1094	
1595	1095	

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1596	1096	
1597	1097	
1598	1098	
1599	1099	
1600	1100	
1601	1101	

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1602	1102	
1603	1103	
1604	1104	
1605	1105	
1606	1106	
1607	1107	

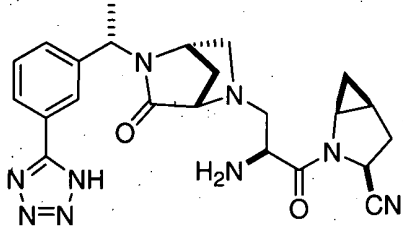
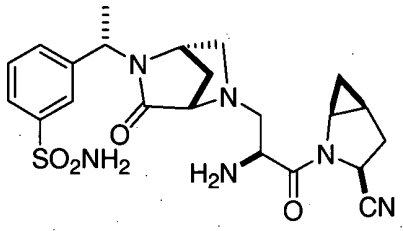
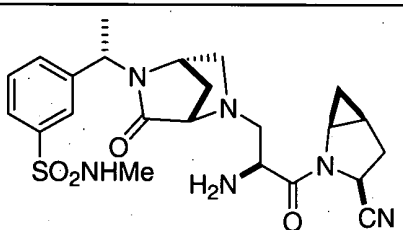
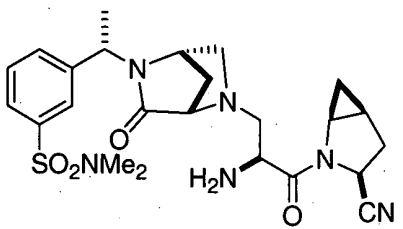
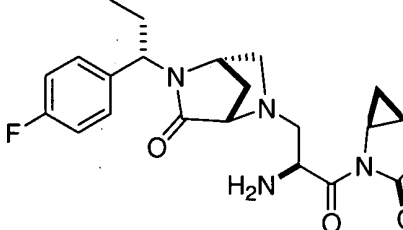
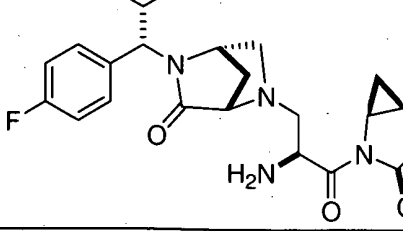
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1608	1108	
1609	1109	
1610	1110	
1611	1111	
1612	1112	
1613	1113	

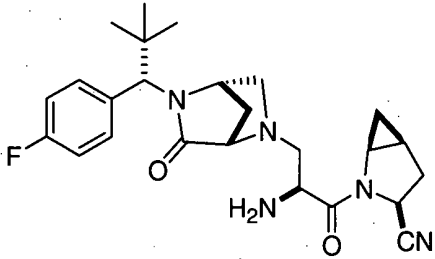
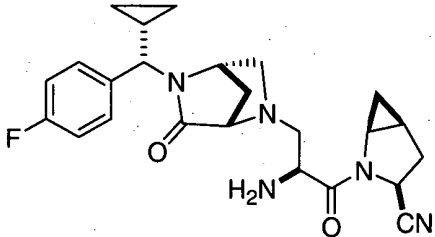
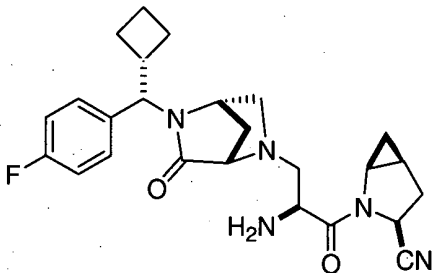
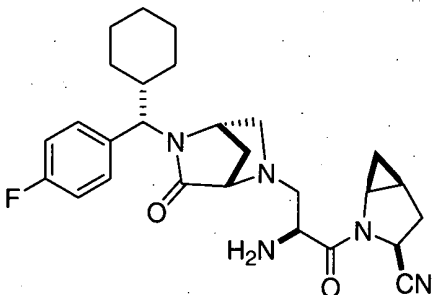
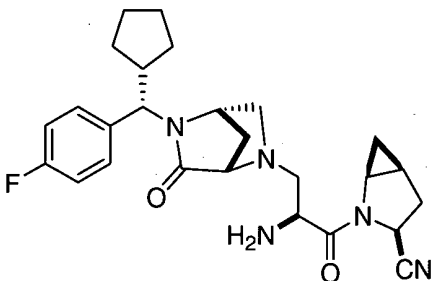
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1614	1114	
1615	1115	
1616	1116	
1617	1117	
1618	1118	
1619	1119	

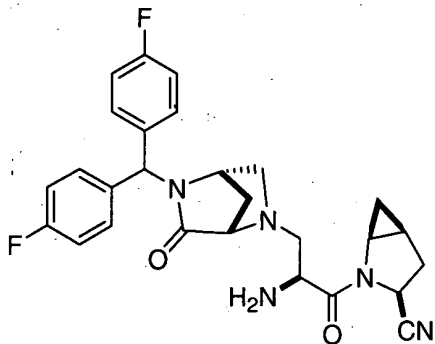
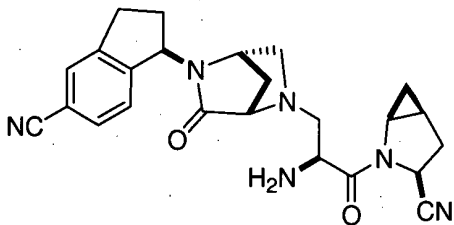
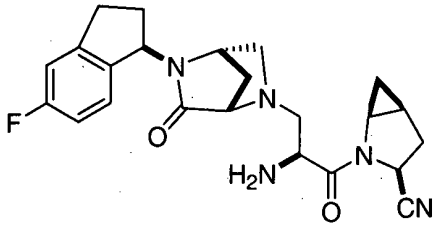
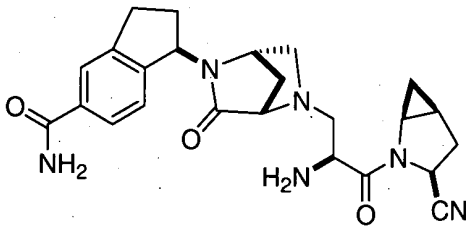
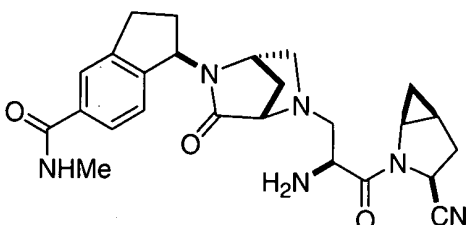
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1620	1120	
1621	1121	
1622	1122	
1623	1123	
1624	1124	
1625	1125	

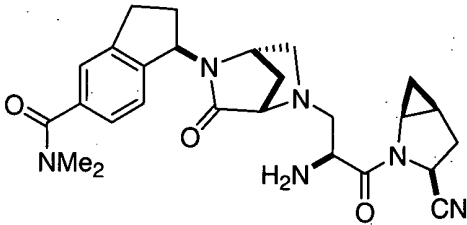
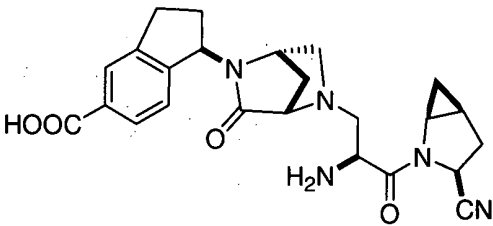
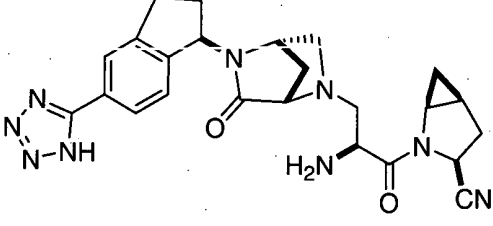
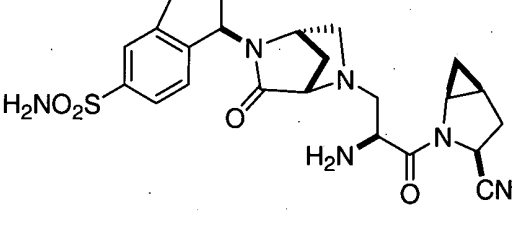
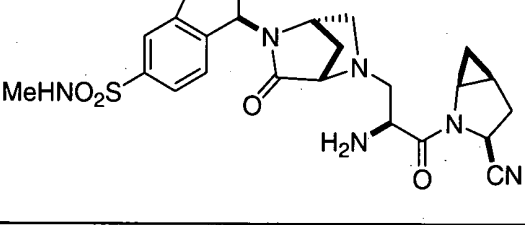
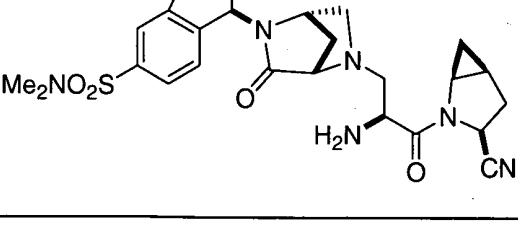
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1626	1126	
1627	1127	
1628	1128	
1629	1129	
1630	1130	
1631	1131	

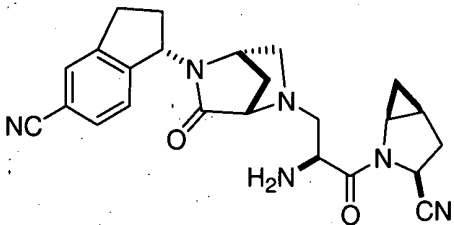
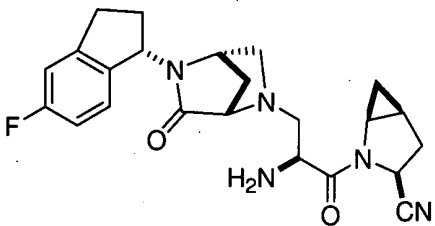
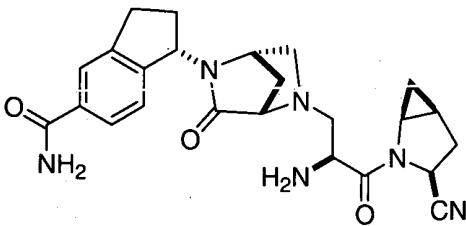
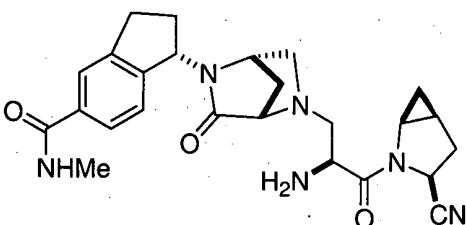
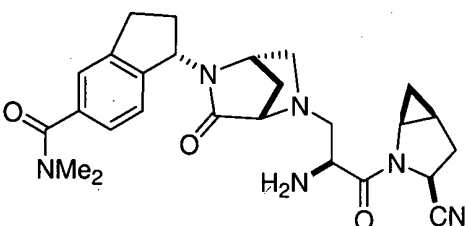
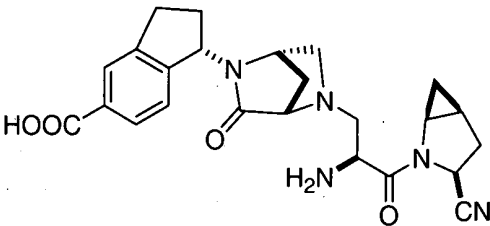
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1632	1132	<chem>CN(C(=O)N1CC1C#N)CC23CC4C(=O)N(Cc5ccc(S(=O)(=O)C)cc5)C4CC23</chem>
1633	1133	<chem>CN(C(=O)N1CC1C#N)CC23CC4C(=O)N(Cc5ccc(C#N)cc5)C4CC23</chem>
1634	1134	<chem>CN(C(=O)N1CC1C#N)CC23CC4C(=O)N(Cc5ccc(C(=O)N)cc5)C4CC23</chem>
1635	1135	<chem>CN(C(=O)N1CC1C#N)CC23CC4C(=O)N(Cc5ccc(S(=O)(=O)C)cc5)C4CC23</chem>
1636	1136	<chem>CN(C(=O)N1CC1C#N)CC23CC4C(=O)N(Cc5ccc(C(=O)N(C)C)cc5)C4CC23</chem>
1637	1137	<chem>CN(C(=O)N1CC1C#N)CC23CC4C(=O)N(Cc5ccc(C(=O)O)cc5)C4CC23</chem>

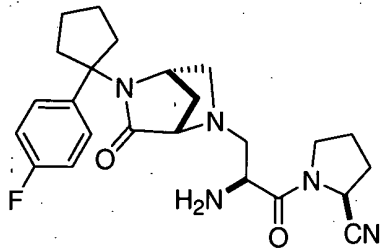
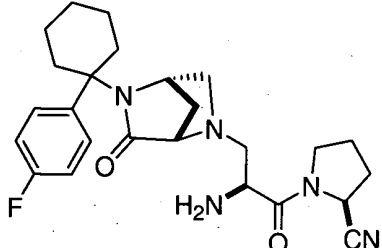
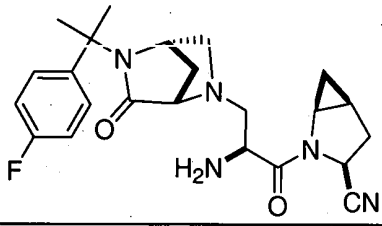
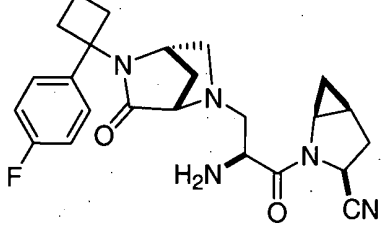
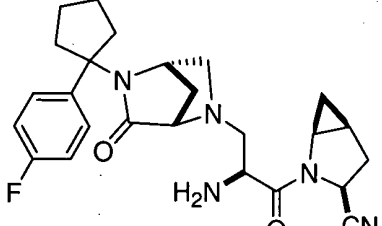
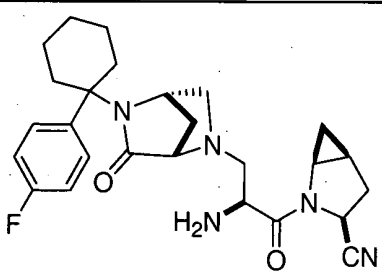
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1638	1138	
1639	1139	
1640	1140	
1641	1141	
1642	1142	
1643	1143	

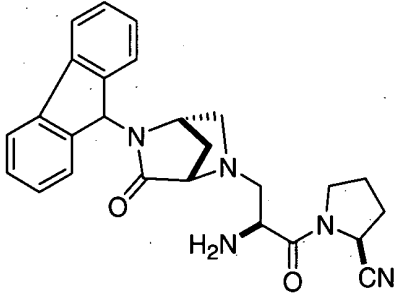
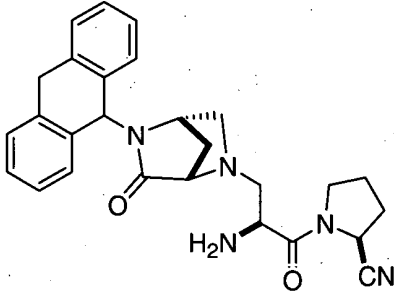
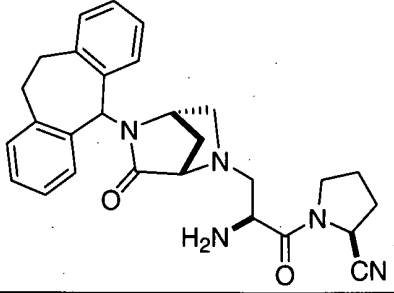
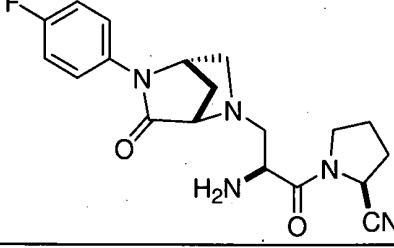
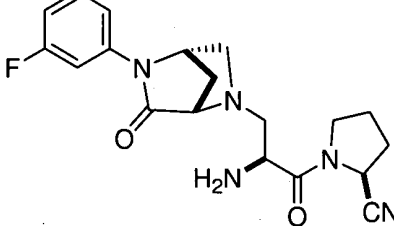
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1644	1144	
1645	1145	
1646	1146	
1647	1147	
1648	1148	

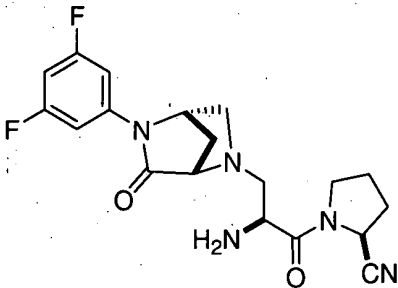
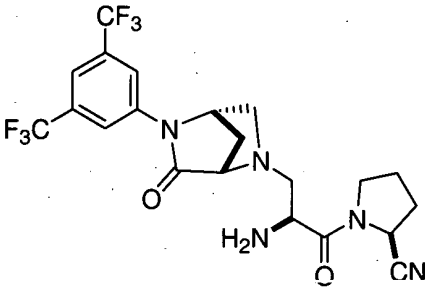
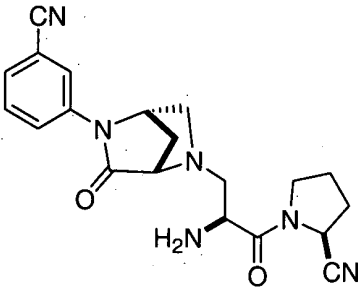
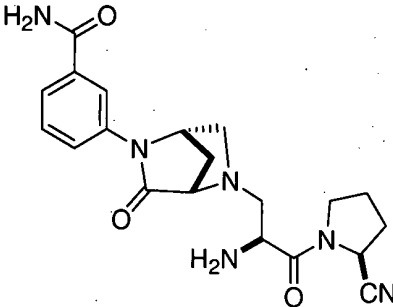
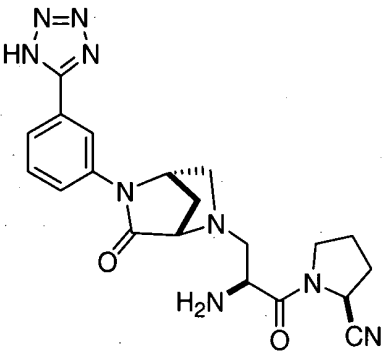
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1649	1149	
1650	1150	
1651	1151	
1652	1152	
1653	1153	

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1654	1154	
1655	1155	
1656	1156	
1657	1157	
1658	1158	
1659	1159	

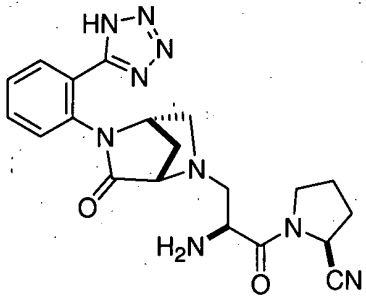
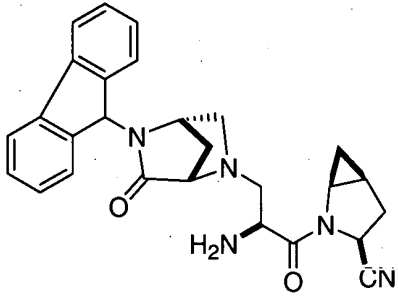
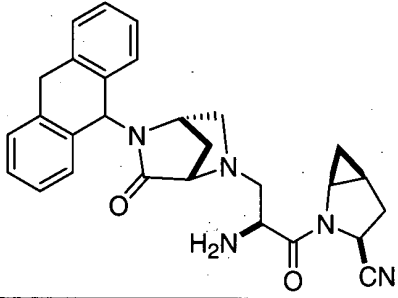
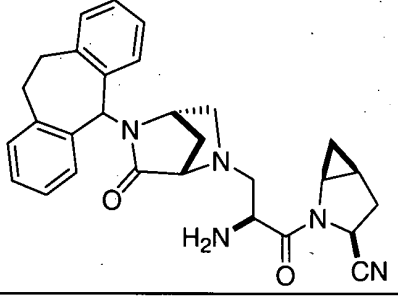
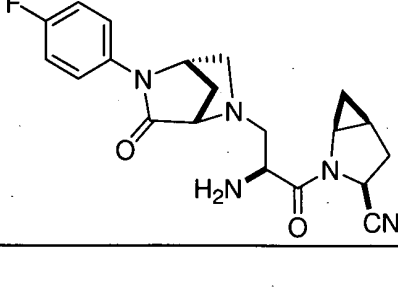
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1660	1160	
1661	1161	
1662	1162	
1663	1163	
1664	1164	
1665	1165	

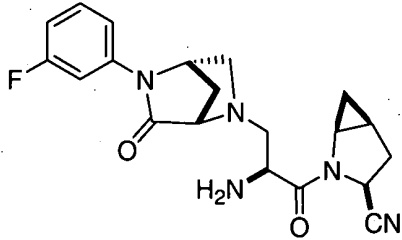
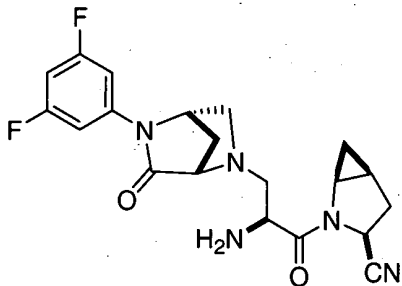
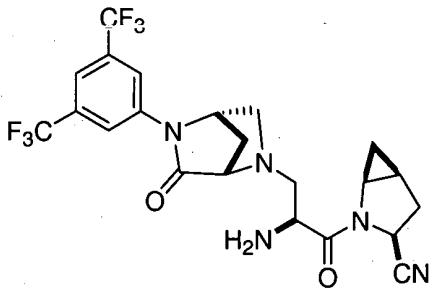
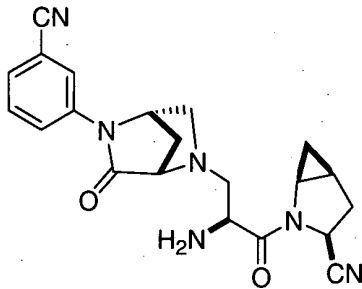
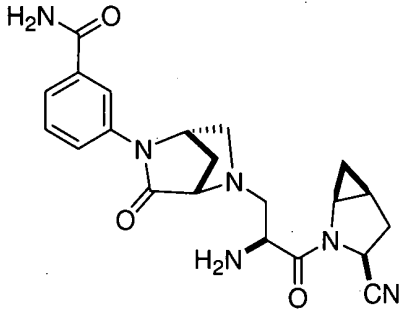
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1672	1172	
1673	1173	
1674	1174	
1675	1175	
1676	1176	
1677	1177	

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1678	1178	
1679	1179	
1680	1180	
1681	1181	
1682	1182	

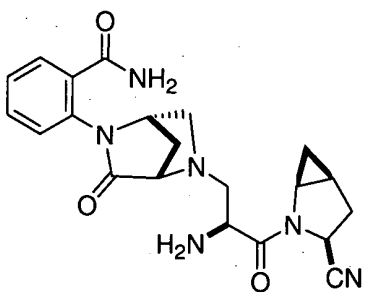
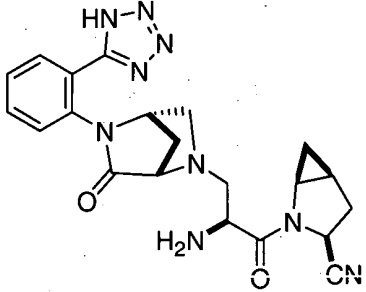
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1683	1183	
1684	1184	
1685	1185	
1686	1186	
1687	1187	

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1688	1188	
1689	1189	
1690	1190	
1691	1191	
1692	1192	

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1693	1193	
1694	1194	
1695	1195	
1696	1196	
1697	1197	

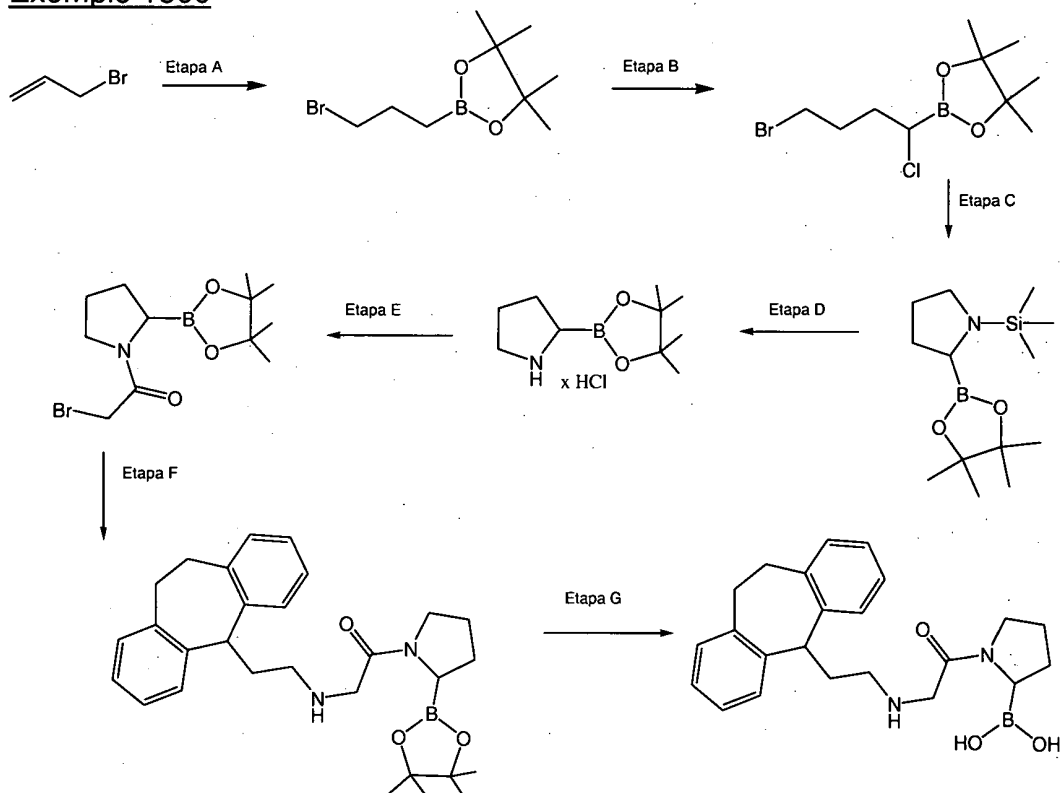
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1698	1198	
1699	1199	
1700	1200	
1701	1201	
1702	1202	

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1703	1203	
1704	1204	
1705	1205	
1706	1206	
1707	1207	

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1708	1208	
1709	1209	

Exemplos 1710-1799 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo 1800



Etapa A

catecol, aquecer a mistura a 100° C, destilar a pressão reduzida, tratar o intermediário com 2,0 eq. de pinacol em THF a 0° C e temperatura ambiente, evaporar, dissolver em hexano e remover pinacol por filtração, destilar em pressão reduzida, obtería-se o composto do título.

5 Etapa B

Se fosse dissolver cloreto de metileno (1,0 eq.) em THF e depois lentamente adicionar 1,54 N nBuLi em hexano (1,1 eq.) a -100° C, e depois adicionar o composto do título da Etapa A acima (1,0 eq.), dissolvido em THF, esfriado para o ponto de congelamento da solução à mistura de
10 reação, seguido adicionando uma suspensão de cloreto de zinco (0,55 eq.) em THF, esfriada para 0° C, em várias porções à mistura de reação, subsequente deixando a mistura lentamente aquecer-se para temperatura ambiente e agitar durante a noite, depois, após evaporação do solvente e redissolver o resíduo em hexano e lavar com água, descartar
15 material insolúvel, secar (MgSO₄) e evaporar o solvente, seguido por destilação, obtería-se o composto do título.

Etapa C

Se fosse tratar uma solução de LiHMDS preparada fresca em THF com 1 eq. do composto do título da Etapa B a -78° C, obtería-se após
20 agitar durante a noite em TA, filtração do precipitante e destilação do filtrado, o composto do título como um óleo.

Etapa D

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C com 3 eq. de uma solução a 4 M HCl em dioxano a -78° C, obtería-se após agitar
25 durante 1 hora em TA e evaporação do solvente, o composto do título como um sal de HCl.

Etapa E

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D com brometo de bromo acetila como descrito no Exemplo 1, obtería-se o
30 composto do título.

Etapa F

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E com o

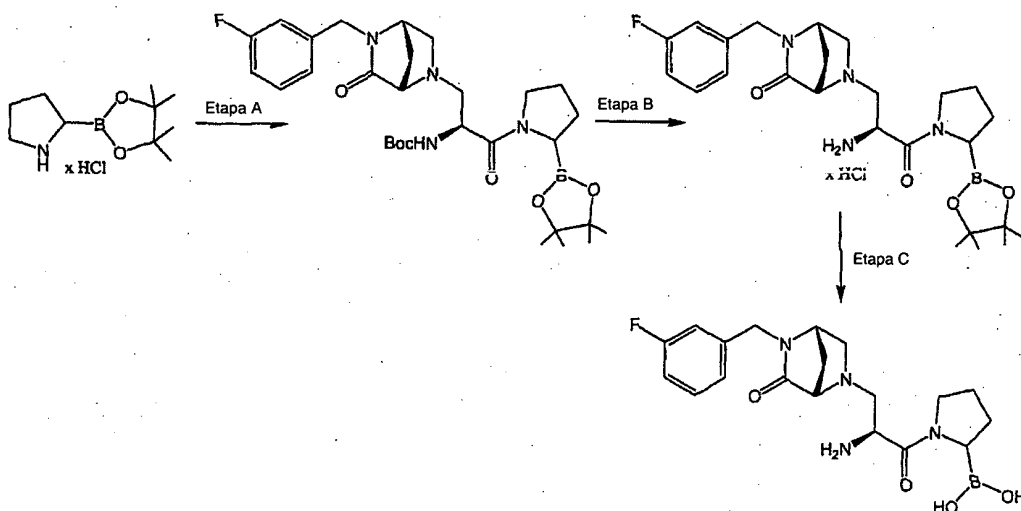
composto do título do Exemplo Preparativo 15 como descrito no Exemplo 1, obter-se-ia o composto do título.

Etapa G

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F com 6,0 eq. de dietanolamina em THF em temperatura ambiente, adicionar Et₂O à
5 mistura, separar o precipitado através de filtração, dissolver o sólido em um solvente apropriado e adicionar Dowex AG 50-X8, filtrar e evaporar o filtrado, obter-se-ia o composto do título.

Exemplos 1801-1849 foram excluídos intencionalmente.

10 Exemplo 1850



Etapa A

Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 92 com o composto do título do Exemplo 1800, Etapa D, como descrito no Exemplo Preparativo 93, obter-se-ia o composto do título.

15 Etapa B

- Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo 48, obter-se-ia o composto do título. Se fosse usar uma separação de HPLC de fase reversa (coluna de HPLC de C18 de 5-µm Nucleosil, acetonitrila:H₂O: 0,1 % de TFA), poderia-se obter os
20 diastereômeros individuais.

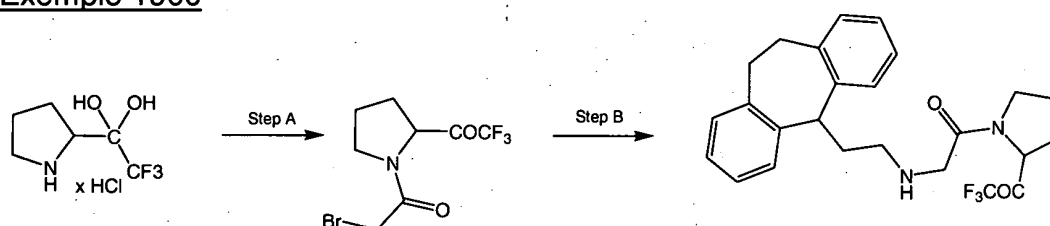
Etapa C

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B com 6,0

eq. de dietanolamina em THF em temperatura ambiente, adicionar Et₂O à mistura, separar o precipitado através de filtração, dissolver o sólido em um solvente apropriado e adicionar Dowex AG 50-X8, filtrar e evaporar o filtrado, obterá-se o composto do título.

5 Exemplos 1851-1899 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo 1900



Etapa A

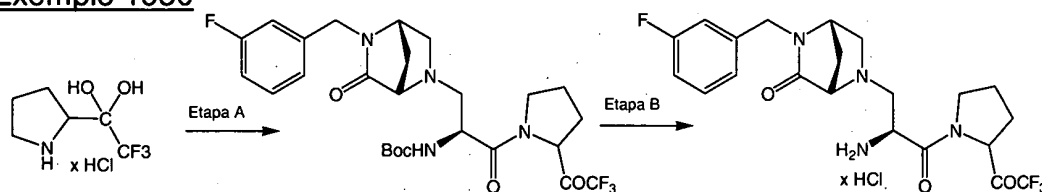
Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 130 com brometo de bromoacetila como descrito no Exemplo Preparativo 1, obterá-se o composto do título.

Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com o composto do título do Exemplo Preparativo 15 como descrito no Exemplo 1, obterá-se o composto do título.

Exemplos 1901-1949 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo 1950



Etapa A

Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 130 com o composto do título do Exemplo Preparativo 92 como descrito no Exemplo Preparativo 93, obterá-se o composto do título.

Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo 48, obterá-se o composto do título.

Ensaio para Determinar Inibição de DP-IV

A atividade inibidora dos compostos contra DPP-IV pode ser

determinada por sistemas de ensaio *in vitro* que são bem estabelecidos na técnica. Os resultados de ensaio dados na Tabela 5 foram obtido de acordo com o processo a seguir, empregando uma versão modificada do ensaio descrito por Leiting et al., em um artigo intitulado "Catalytic properties and inhibition of proline-specific dipeptidyl peptidases II, IV and VII" em *Biochem. J.* Vol. 371, páginas 525-532 (2003):

Atividade de DPP-IV foi determinada fluorometricamente com Gly-Pro-AMC (onde AMC representa 7-amido-4-metilcumarina, Bachem AG, Suíça) como substrato. A mistura de reação continha 10 µl de 1 ng/µl de DPP-IV (R&D Systems GmbH, Alemanha) e 80 µl de 25 mM de tampão de Tris/HCl, pH 8,0. Os compostos foram providos como soluções de matéria-prima de DMSO e diluídos em tampão de ensaio em uma concentração máxima de DMSO de 1 % no ensaio. Antes do começo da reação, a mistura foi incubada por 30 min em temperatura ambiente. A reação foi iniciada mediante adição de 10 µl de 100 µM de solução de substrato.

A intensidade de fluorescência foi medida em comprimentos de onda de excitação e de emissão de 355 e 460 nm, respectivamente, em uma Placa de Multi cavidades de FluoStar Galaxy (BMG Labtech, Alemanha). Fluorescência foi determinada 3 e 4 minutos após o começo da reação e aumento na fluorescência foi usado para determinação da atividade enzimática. Valores de IC(50) dos compostos testados foram determinados por meio de representação gráfica da atividade enzimática versus concentração de composto de teste e determinando a concentração de composto de teste rendendo uma inibição de 50 % da atividade enzimática.

Valores de K(i) foram calculados usando a equação de Michaelis-Menten para inibição competitiva:

$$IC(50) = K(i) (1 + [S]/K_m)$$

Como exposto na Tabela A, K(i) para cada composto corresponde A é K(i) < 6 nM, B é K(i) 6-50 nM, C é K(i) de 51-500 nM e D é K(i) de 0,5-30 µM.

Tabela A

Dados da Atividade para Inibição de DPP-IV

Exemplo	Atividade (K(i))	Exemplo	Atividade (K(i))	Exemplo	Atividade (K(i))	Exemplo	Atividade (K(i))
1	C	21	C	41	B	61	A
2	D	22	A	42	C	62	A
3	D	23	B	43	A	63	A
4	D	24	A	44	A	64	A
5	D	25	B	45	B	65	B
6	C	26	C	46	D	66	B
7	C	27	A	47	A	67	A
8	C	28	A	48	A	68	B
9	C	29	A	49	A	69	B
10	C	30	A	50	B	70	B
11	C	31	B	51	A	71	B
12	C	32	A	52	A	72	A
13	C	33	A	53	A	73	B
14	D	34	A	54	A	74	C
15	D	35	A	55	A	75	C
16	C	36	B	56	A	76	B
17	B	37	B	57	A	77	A
18	A	38	B	58	A	78	B
19	B	39	B	59	A		
20	C	40	D	60	A		

Todas as patentes, pedidos de patente e referências publicadas citadas aqui são por este meio incorporados por referência em sua

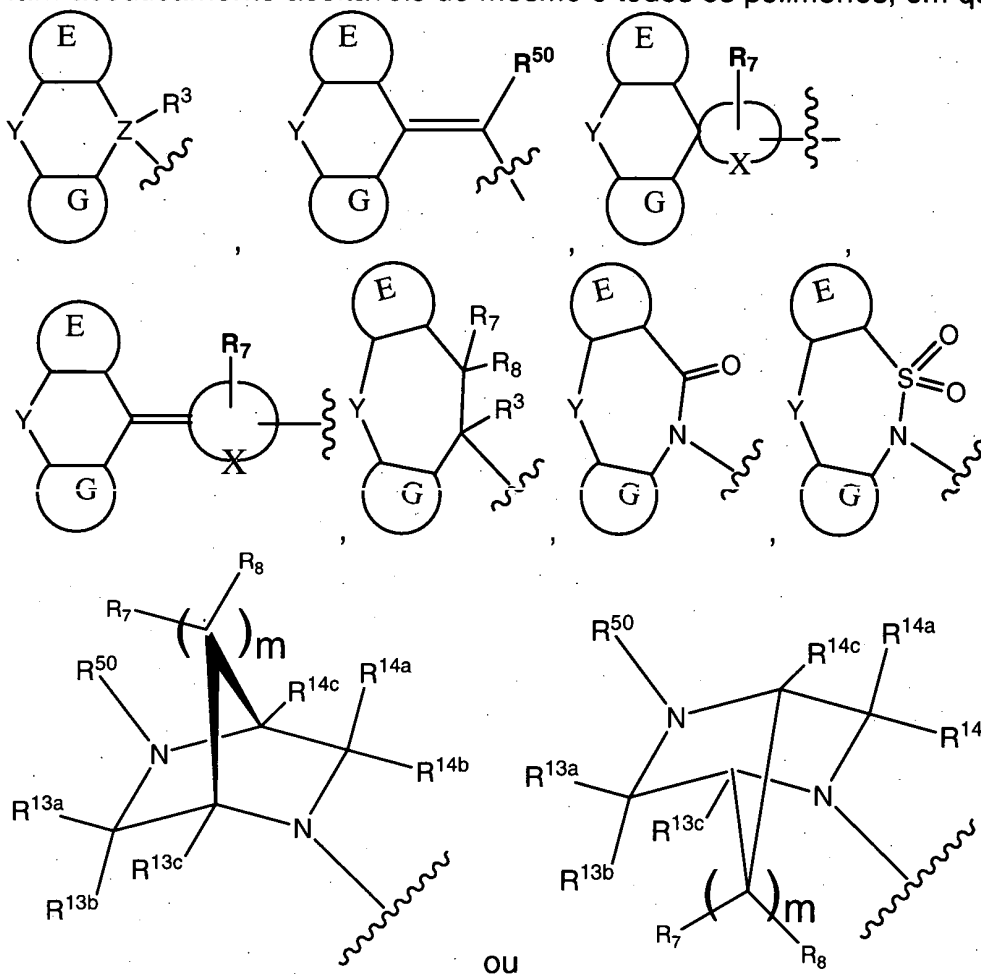
5 totalidade. Embora esta invenção tenha sido particularmente mostrada e descrita com referências às modalidades preferidas desta, será entendido por aqueles versados na técnica que várias alterações em forma e detalhes podem ser feitas sem divergir do escopo da invenção abrangido pelas reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

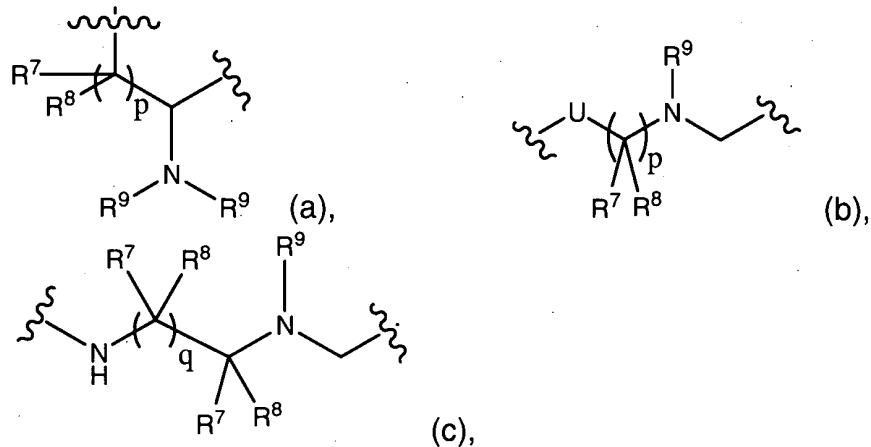
1. Composto da fórmula (I):

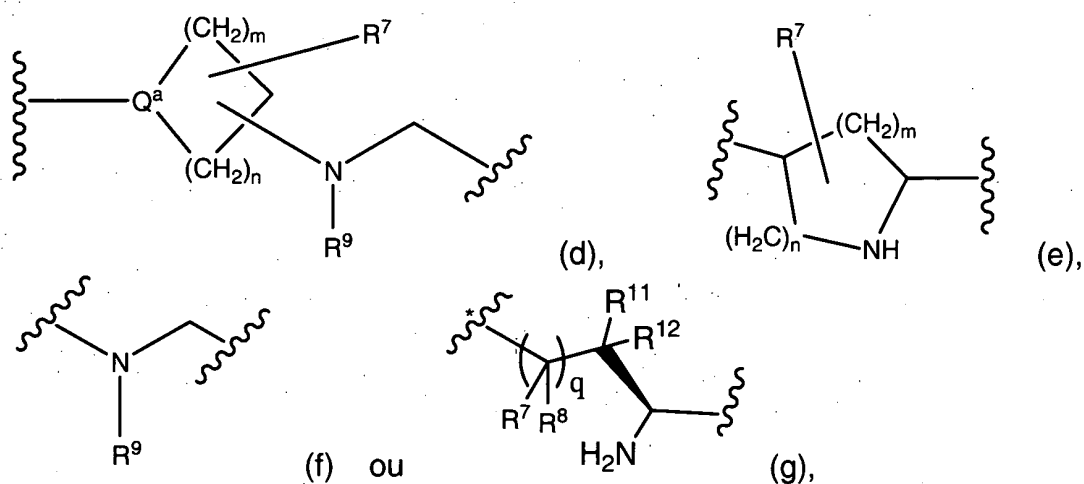
A-B-D (I)

e todos os estereoisômeros, diastereômeros, misturas racêmicas e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo e todos os polimorfos; em que A é:

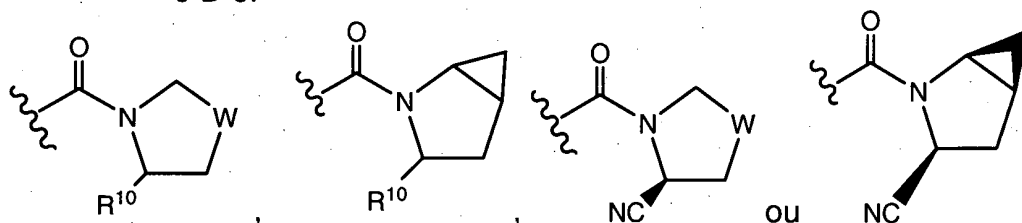


B é:





e D é:



5

em que

E e G são independentemente arila de 6 membros, ou heteroarila de 5 membros ou heteroarila de 6 membros;

E pode ser substituído com um ou mais grupos R^1 ;

G pode ser substituído com um ou mais grupos R^2 ;

10

X e Y são divalentes e são cada um independentemente: uma ligação, CR^4R^5 , O, NR^4 , S, $S=O$, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $(C=O)N(R^4)$, $S(=O)_2N(R^4)$, $C=N-OR^4$, $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$, $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$, $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$, $-C(R^4)=C(R^5)-$, $-C(R^4R^5)NR^4-$, $-C(R^4R^5)O-$, $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$, $-(C=O)O-$, $-(C=NR^a)N(R^4)-$, $-(C=NR^a)-$, $N(C=O)NR^4$, NR^5 , $N(C=O)R^4$, $N(C=O)OR^4$, $NS(=O)_2NR^4$, NR^5 , $NS(=O)_2R^4$; ou arila, heteroarila, cicloalquila ou anel heterocíclico todos destes podendo ser opcionalmente substituídos;

15

R^1 e R^2 são cada um independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN, SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -

20

- alquil-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)OR⁴, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-SO₂NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-SO₂R⁴, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas destas podem ser opcionalmente substituídas;
- 10 R³ está ausente ou é halogênio, CF₃, COR⁴, OR⁴, NR⁴R⁵, NO₂, CN, SO₂OR⁴, CO₂R⁴, CONR⁴R⁵, CO₂H, SO₂NR⁴R⁵, S(O)_tR⁴, SO₃H, OC(O)R⁴, OC(O)NR⁴R⁵, NR⁴C(O)R⁵, NR⁴CO₂R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(=NR^a)NHR⁴, (C₀-C₆)-alquil-C(=NR⁴)NHR^a, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴C(=NR⁴)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)OR⁴, (C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-
- 15 C(O)-NH-CN, O-(C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, S(O)_t-(C₀-C₆)-alquil-C(O)OR⁴, S(O)_t-(C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴-(C₀-C₆)-alquil-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)OR⁴, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-SO₂NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-SO₂R⁴, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicla, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila
- 20 todas destas podem ser opcionalmente substituídas;
- 25 R^a é hidrogênio, CN, NO₂, alquila, haloalquila, S(O)_tNR⁴R⁵, S(O)_tR⁴, C(O)OR⁴, C(O)R⁴ ou C(O)NR⁴R⁵; em cada ocorrência R⁴, R⁵, R²⁰ e R²¹ são cada um independentemente: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila,
- 30

heteroarilalquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas, ou R^4 e R^5 quando considerados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados completam um anel de 3 a 8 membros contendo átomos de carbono e podem opcionalmente conter um heteroátomo selecionado de O, S, ou NR^{50}

5 e o anel de 3 a 8 membros pode ser opcionalmente substituído;

R^{50} é, em cada ocorrência, R^{20} , CN , NO_2 , $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

em cada ocorrência R^7 e R^8 são cada um independentemente:

- 10 halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t$ -
 15 (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila,
 20 heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente
 25 substituídas;

R^9 é H ou C_{1-6} alquila;

- R^{10} é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -
 30 alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil-

$C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4$ -(C_0-C_6)-alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, $B(OH)_2$, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
 5 heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são
 10 todas opcionalmente substituídas;

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$,
 15 (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$,
 20 (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila,
 25 arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas;

R^{13a} e R^{13b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são $=O$;

R^{14a} e R^{14b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são $=O$;

R^{13c} e R^{14c} são cada um independentemente R^5 ;

Q^a é CH ou N ;

U é $-C(O)-$, $-C(=NR^4)-$, $-(CR^4R^5)_p$, NR^{50} , $S(=O)_2$, $C(=O)$, $(C=O)N(R^4)$, $N(R^4)(C=O)$, $S(=O)_2N(R^4)$, $N(R^4)S(=O)_2$, $C=N-OR^4$, $-C(R^4)=C(R^5)-$, $-C(R^4R^5)_pNR^{50}-$, $N(R^{50})C(R^4R^5)_p-$, $-O-C(R^4R^5)-$, $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$, $-(C=O)O-$, $-(C=NR^a)N(R^4)-$, $-(C=NR^a)-$, $N(C=O)NR^4$, NR^5 , $N(C=O)R^4$, $N(C=O)OR^4$, $NS(=O)_2NR^4$, NR^5 , $NS(=O)_2R^4$, ou uma arila opcionalmente substituída, heteroarila, cicloalquila ou anel heterocíclico todos destes podem ser opcionalmente substituídos;

W é $-CH_2-$, $-S-$, $-CHF-$ ou $-CF_2-$;

Z é C ou N;

10 m é 1 ou 2;

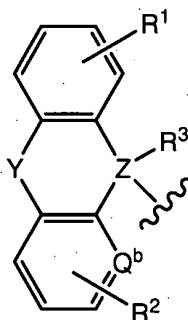
n é 0, 1 ou 2;

p é 0 a 6;

q é 0 a 6; e

t é 0, 1 ou 2,

15 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que A é



em que:

Q^b é CH ou N; e

R^1 e R^2 são independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, $(C_0-$

C₆)-alquil-NR⁴-SO₂R⁴, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser opcionalmente substituídas.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que

R¹ é -H, -F, -Cl, -CONR⁴R⁵, -CO₂H, -CN ou -SO₂NR⁴R⁵;

10 R² é -H, -F, -Cl, -CONR⁴R⁵, -CO₂H, -CN ou -SO₂NR⁴R⁵;

R³ está ausente ou é -H, -OH, -CO₂H, -CN, -CONR⁴R⁵, R⁵, arila, NH(C=O)R⁴, NH(SO₂)R⁴ ou heteroarila;

em cada ocorrência R⁴, R⁵, R²⁰ e R²¹ são cada um independentemente: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas, ou R⁴ e R⁵ quando considerados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados completam um anel de 3 a 8 membros contendo átomos de carbono e podem opcionalmente conter um heteroátomo selecionado de O, S, ou NR⁵⁰ e o anel de 3 a 8 membros pode ser opcionalmente substituído;

25 R⁵⁰ é, em cada ocorrência, selecionado do grupo que consiste em R⁴ opcionalmente substituído ou insubstituído, CN, NO₂, S(O)_tNR²⁰R²¹, S(O)_tR²⁰, C(O)OR²⁰, C(O)R²⁰, C(=NR^a)NR²⁰R²¹, C(=NR²⁰)NR²¹R^a, C(=NOR²⁰)R²¹ ou C(O)NR²⁰R²¹;

em cada ocorrência R⁷ e R⁸ são cada um independentemente: halogênio, CF₃, COR⁴, OR⁴, NR⁴R⁵, NO₂, CN, SO₂OR⁴, CO₂R⁴, CONR⁴R⁵, CO₂H, SO₂NR⁴R⁵, S(O)_tR⁴, SO₃H, OC(O)R⁴, OC(O)NR⁴R⁵, NR⁴C(O)R⁵, NR⁴CO₂R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(=NR^a)NHR⁴, (C₀-C₆)-alquil-C(=NR⁴)NHR^a, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴C(=NR⁴)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)OR⁴, (C₀-C₆)-alquil-

$C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-$
 (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4-
 $C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, $(C_0-$
5 $C_6)$ -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila,
cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila,
heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila,
arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila,
cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila,
10 heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila,
heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser
opcionalmente substituídas;

R^9 é -H ou C_{1-6} alquila;
 R^{10} é -H ou -CN
15 U é $-CH_2$ ou $-C(O)-$;
 W é $-CH_2-$, $-S-$ ou $-CF_2-$
 Y é $-CH_2-CH_2-$;
 Z é C ou N;
 m é 1, 2;
20 n é 0, 1 ou 2;
 p é 0, 1 ou 2;
 q é 0 a 6; e
 t é 0, 1 ou 2.

4. Composto de acordo com a reivindicação 2 em que:
25 R^3 é -H, -OH, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$, -CN, $-CONR^4R^5$, R^5 , arila,
 $NH(C=O)R^4$, $NH(SO_2)R^4$ e heteroarila.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, em que:
 R^1 e R^2 são cada um independentemente -F, -Cl, ou $-CONR^4R^5$;
 R^3 é $-CONR^4R^5$, tetrazolila ou oxadiazolonila;
30 R^4 e R^5 são cada um independentemente -H ou alquila ou
quando considerados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados
completam um anel de 3-8 membros contendo átomos de carbono e pode

opcionalmente conter um heteroátomo selecionado de O, S ou NR^{50} ; e

Z é C.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que:

B é estrutura (b);

Q^b é CH ;

U é $(-\text{CH}_2-)_p$;

p é 1;

R^7 e R^8 são cada um independentemente H ou alquila; e

R^9 é H.

7. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que:

Z é C;

B é estrutura (b), (c) ou (d);

Q^a é N;

U é $(-\text{CH}_2-)_p$; e

p é de 1 a 3 e q é 2.

8. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que:

Z é N; e

B é estrutura (b).

9. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que:

Y é $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; e

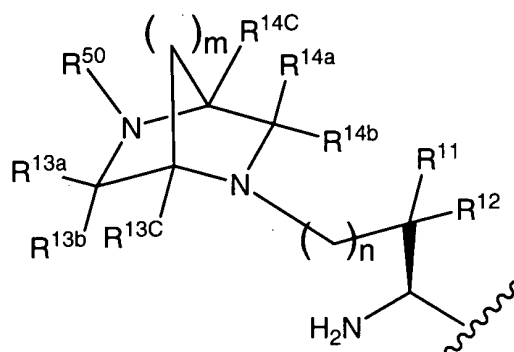
B é estrutura (a) ou (b).

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

R^{10} é $-\text{CN}$.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

A-B é



12. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que:

m é 1; e

R^{11} , R^{12} , R^{13a} , R^{13b} , R^{13c} , R^{14a} , R^{14b} e R^{14c} são cada um independentemente H.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, em que:

5 R^{50} é uma alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $S(O)_2R^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

m é 1; e

10 n é 0.

14. Composto de acordo com a reivindicação 12, em que:

R^{50} é um $PhCH_2$ - opcionalmente substituído, (*R*)- $Ph-CH(Me)$ - opcionalmente substituído, (*S*)- $Ph-CH(Me)$ - opcionalmente substituído ou $Ph-C(Me)_2$ - opcionalmente substituído.

15 15. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que:

m é 1;

R^{14a} e R^{14b} são juntos $=O$; e

R^{13a} e R^{13b} são cada um independentemente H.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que:

20 R^{50} é uma alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $S(O)_2R^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

m é 1; e

25 n é 0.

17. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que:

m é 1;

R^{13a} e R^{13b} são juntos $=O$; e

R^{14a} e R^{14b} são cada um independentemente H.

30 18. Composto de acordo com a reivindicação 12, em que:

R^{50} é arilalquila opcionalmente substituída ou heteroarilalquila opcionalmente substituída;

m é 1; e

n é 0.

19. Composto de acordo com a reivindicação 13, em que:

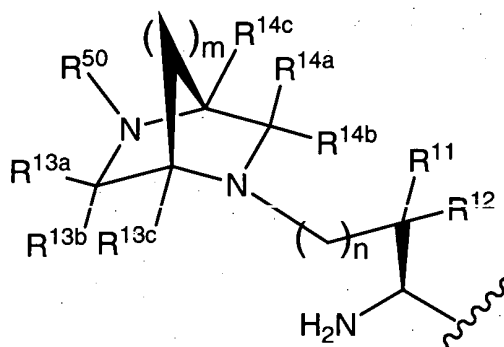
5 R^{50} é um PhCH_2 - opcionalmente substituído, (*R*)- Ph-CH(Me) -
opcionalmente substituído, (*S*)- Ph-CH(Me) - opcionalmente substituído ou
 Ph-C(Me)_2 - opcionalmente substituído.

20. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que A é uma
metade tricíclica farmacologicamente aceitável.

21. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

10

A-B é



22. Composto de acordo com a reivindicação 21, em que:

R^{13a} e R^{13b} são cada um H ou juntos são =O;

R^{14a} e R^{14b} são cada um H ou juntos são =O;

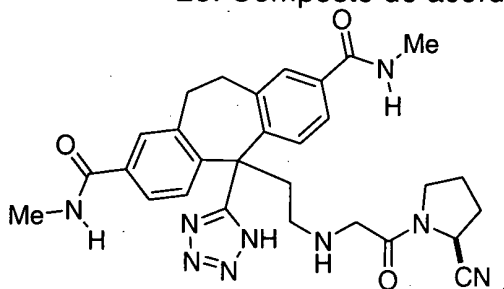
R^{13c} e R^{14c} são cada um independentemente selecionados de H

15 e alquila;

m é 1; e

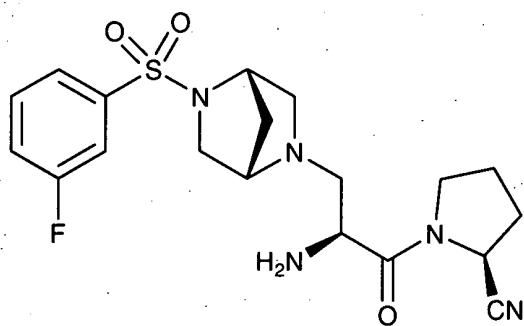
R^{50} é benzila substituída incluindo um substituinte selecionado
do grupo consistindo em $-\text{CONH}_2$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, H e alquila.

23. Composto de acordo com a fórmula a seguir:

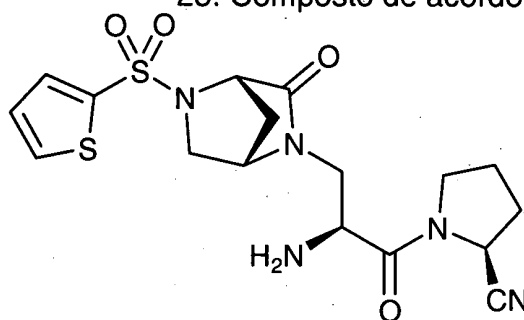


20

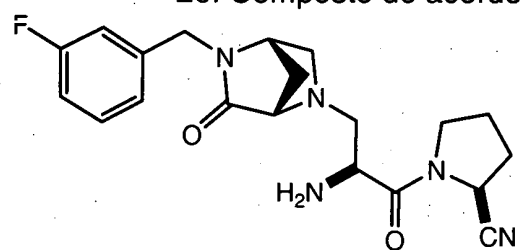
24. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



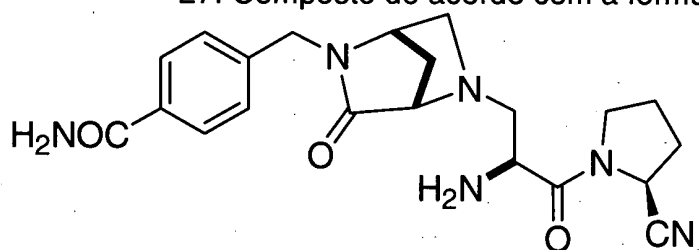
25. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



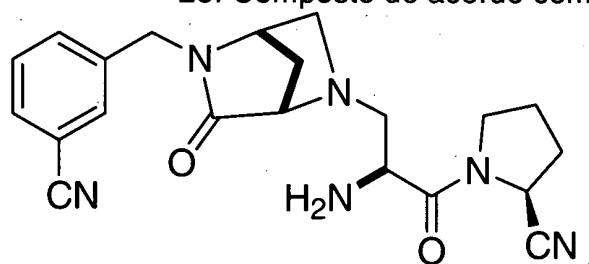
26. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



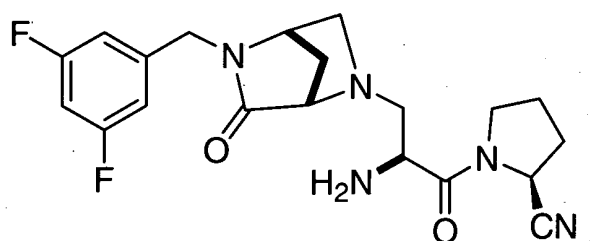
27. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



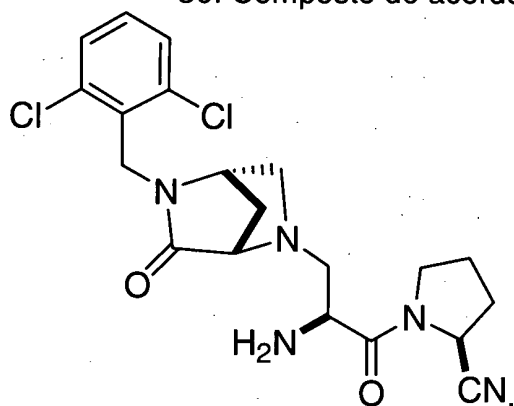
28. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



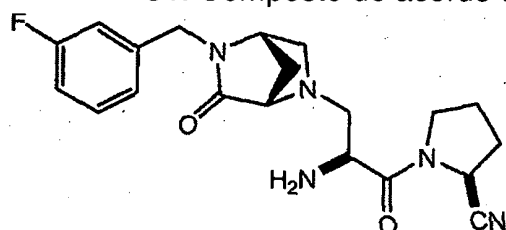
29. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



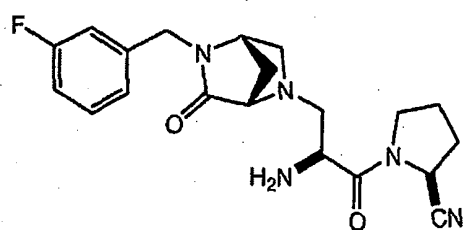
30. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



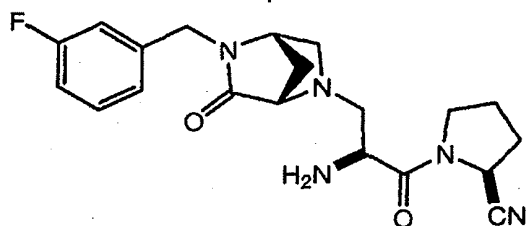
31. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



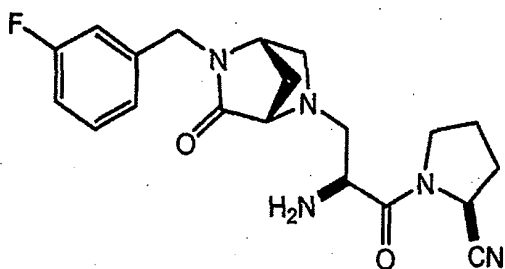
32. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



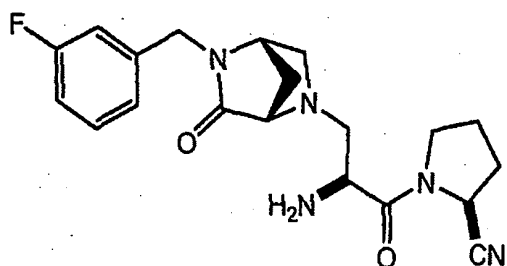
33. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



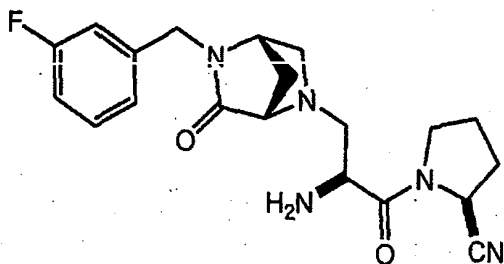
34. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



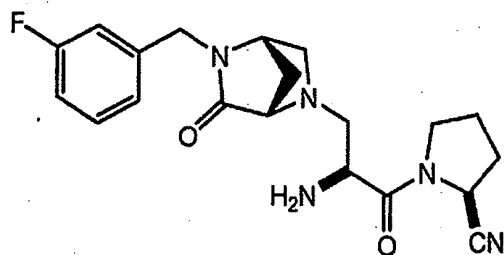
35. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



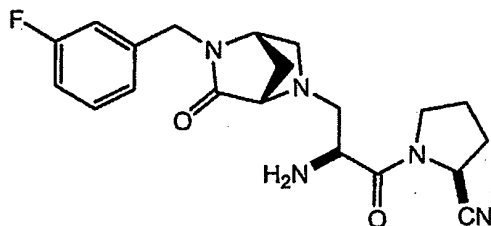
36. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



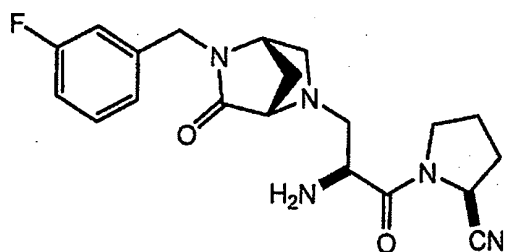
37. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



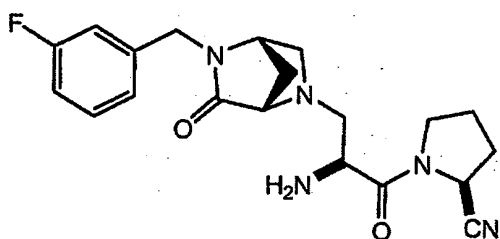
38. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



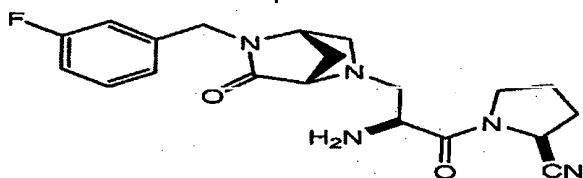
39. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



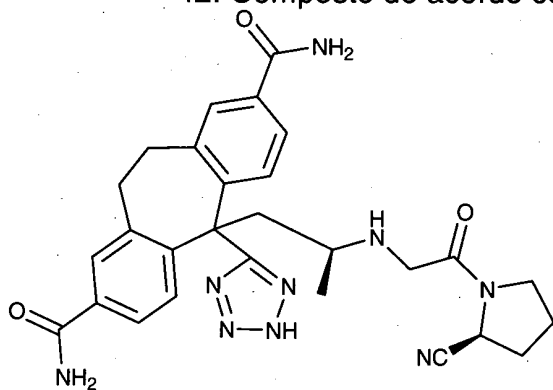
40. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



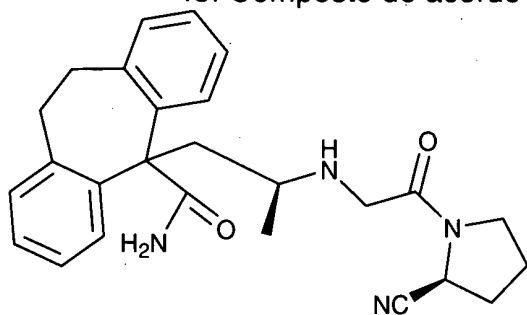
41. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



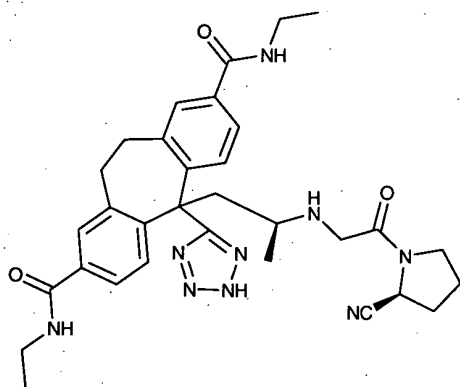
42. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



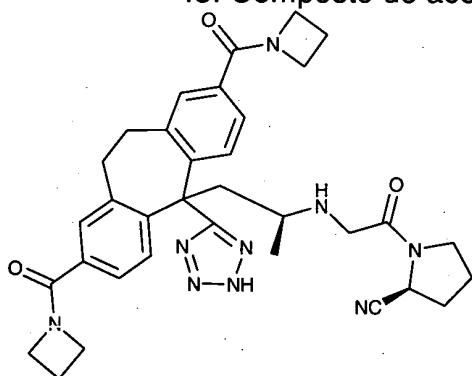
43. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



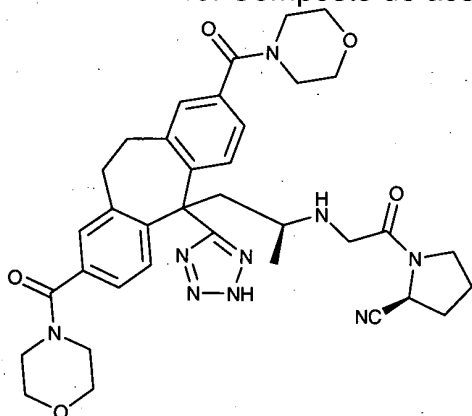
44. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



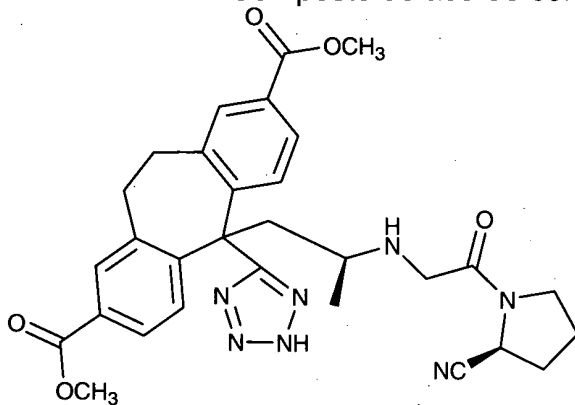
45. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



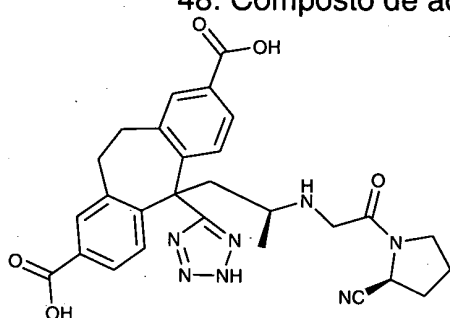
46. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



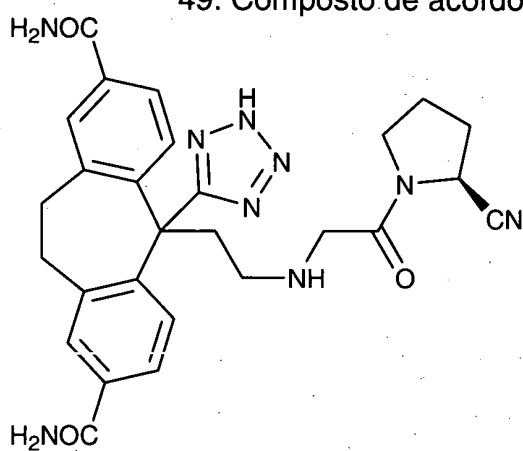
47. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



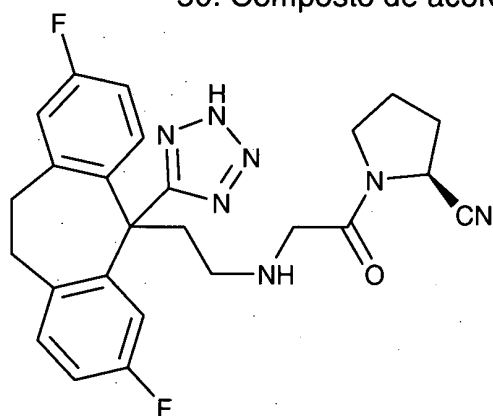
48. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



49. Composto de acordo com a fórmula a seguir:

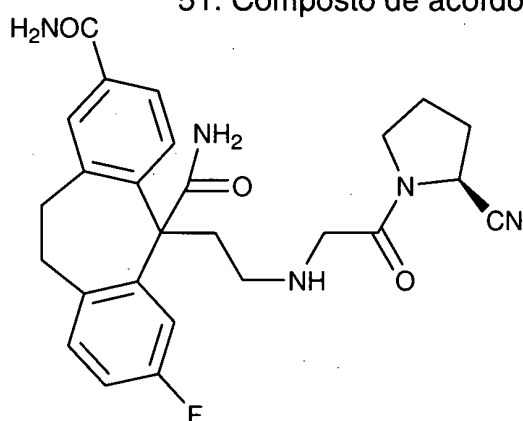


50. Composto de acordo com a fórmula a seguir:

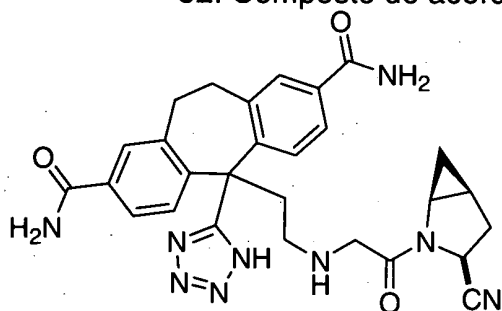


5

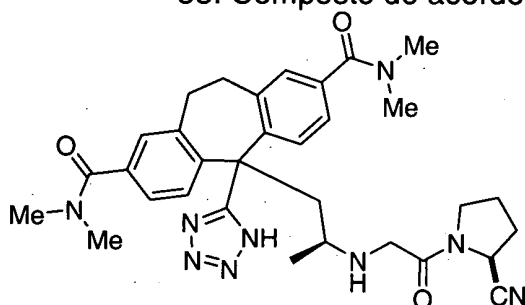
51. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



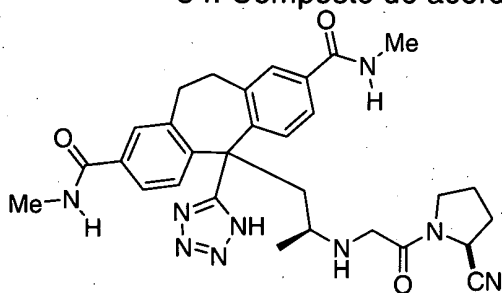
52. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



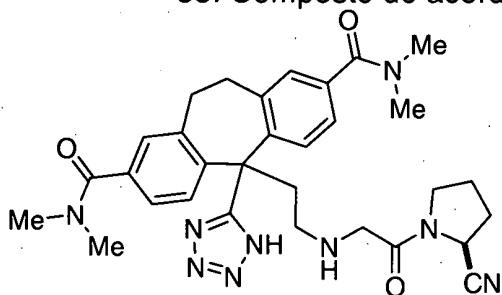
53. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



54. Composto de acordo com a fórmula a seguir:

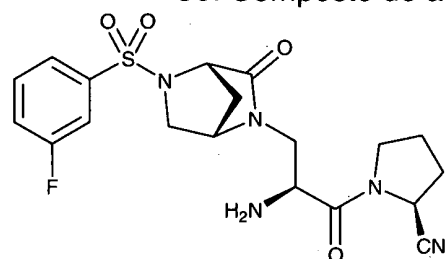


55. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



5

56. Composto de acordo com a fórmula a seguir:



57. Composição farmacêutica compreendendo um composto da

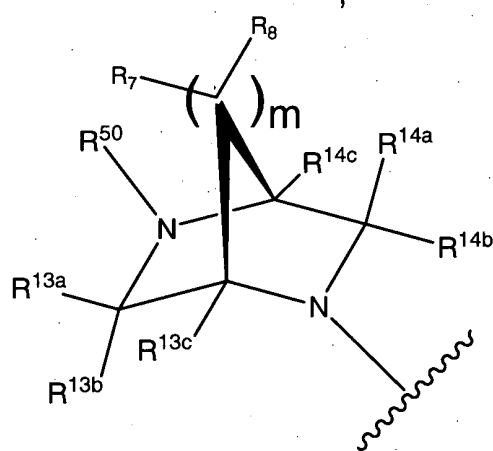
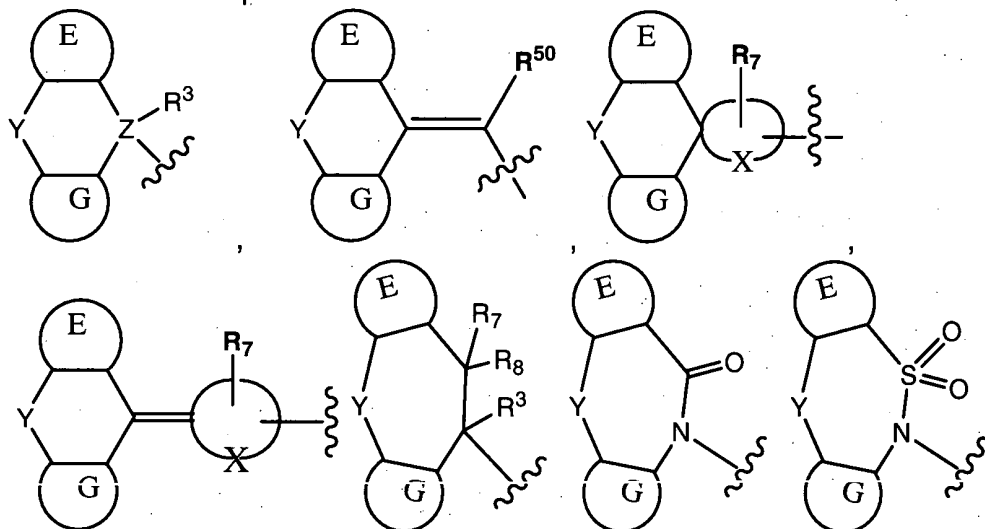
fórmula (I)

A-B-D (I)

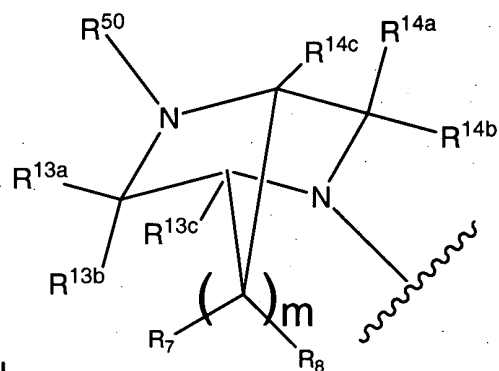
e todos os estereoisômeros, diastereômeros, misturas racêmicas e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos e todos os polimorfos;

5

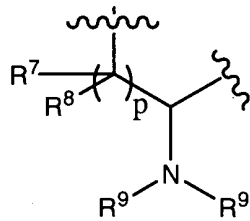
em que A é:



ou

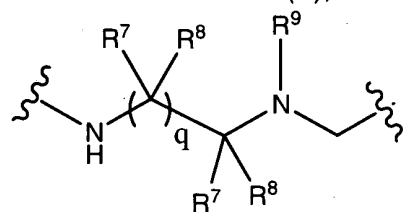


B é:

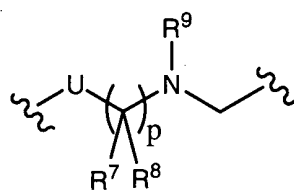


(a),

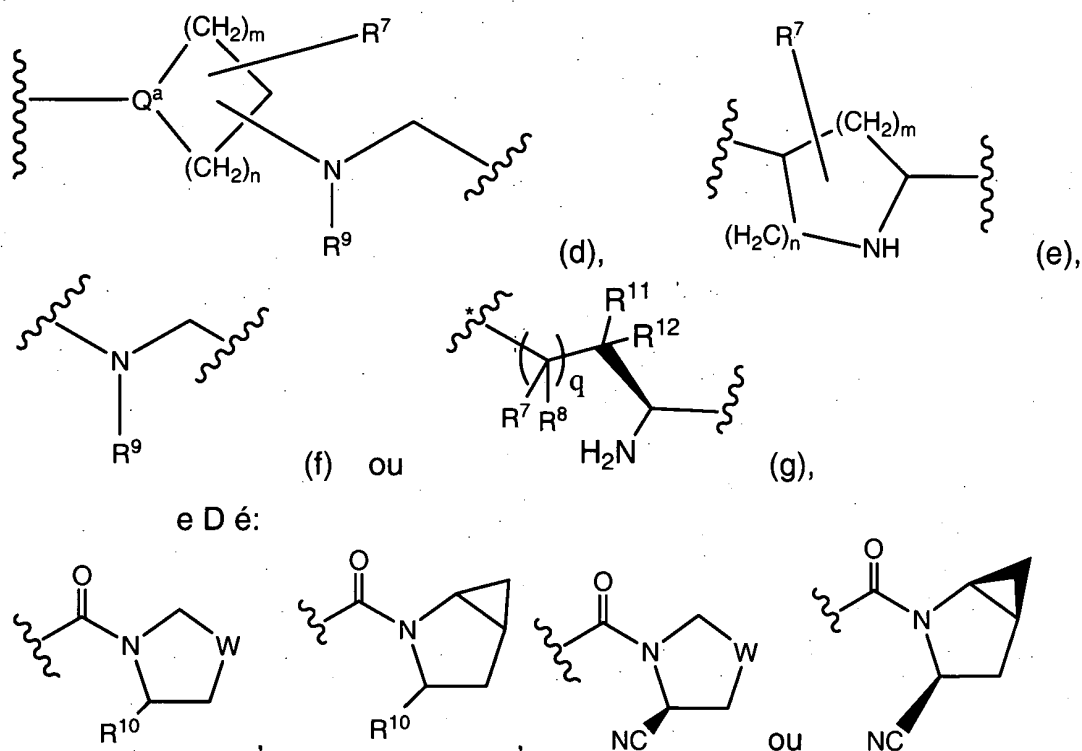
10



(c),



(b),



5

em que

E e G são independentemente arila de 6 membros, ou heteroarila de 5 membros ou heteroarila de 6 membros;

E pode ser substituído com um ou mais grupos R^1 ;

G pode ser substituído com um ou mais grupos R^2 ;

10

X e Y são divalentes e são cada um independentemente: uma ligação, CR^4R^5 , O, NR^4 , S, $S=O$, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $(C=O)N(R^4)$, $S(=O)_2N(R^4)$, $C=N-OR^4$, $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$, $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$, $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$, $-C(R^4)=C(R^5)-$, $-C(R^4R^5)NR^4-$, $-C(R^4R^5)O-$, $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$, $-(C=O)O-$, $-(C=NR^a)N(R^4)-$, $-(C=NR^a)-$, $N(C=O)NR^4$, NR^5 , $N(C=O)R^4$, $N(C=O)OR^4$, $NS(=O)_2NR^4$, NR^5 , $NS(=O)_2R^4$; ou arila, heteroarila, cicloalquila ou anel heterocíclico todos destes podendo ser opcionalmente substituídos;

15

20

R^1 e R^2 são cada um independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)-$

- alquil-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)OR⁴, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-SO₂NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-SO₂R⁴, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas destas podem ser opcionalmente substituídas;
- 10 R³ está ausente ou é halogênio, CF₃, COR⁴, OR⁴, NR⁴R⁵, NO₂, CN, SO₂OR⁴, CO₂R⁴, CONR⁴R⁵, CO₂H, SO₂NR⁴R⁵, S(O)_tR⁴, SO₃H, OC(O)R⁴, OC(O)NR⁴R⁵, NR⁴C(O)R⁵, NR⁴CO₂R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(=NR^a)NHR⁴, (C₀-C₆)-alquil-C(=NR⁴)NHR^a, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴C(=NR⁴)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)OR⁴, (C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)-NH-CN, O-(C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, S(O)_t-(C₀-C₆)-alquil-C(O)OR⁴, S(O)_t-(C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴-(C₀-C₆)-alquil-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)OR⁴, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-SO₂NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-SO₂R⁴, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas destas podem ser opcionalmente substituídas;
- 20 R^a é hidrogênio, CN, NO₂, alquila, haloalquila, S(O)_tNR⁴R⁵, S(O)_tR⁴, C(O)OR⁴, C(O)R⁴ ou C(O)NR⁴R⁵; em cada ocorrência R⁴, R⁵, R²⁰ e R²¹ são cada um independentemente: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila,
- 30

heteroarilalquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas, ou R^4 e R^5 quando considerados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados completam um anel de 3 a 8 membros contendo átomos de carbono e podem opcionalmente conter um heteroátomo selecionado de O, S, ou NR^{50}

5 e o anel de 3 a 8 membros pode ser opcionalmente substituído;

R^{50} é, em cada ocorrência, R^{20} , CN, NO_2 , $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

em cada ocorrência R^7 e R^8 são cada um independentemente:

10 halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN, SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t$ -
15 (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila,
20 heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente
25 substituídas;

R^9 é H ou C_{1-6} alquila;

R^{10} é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN, SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -
30 alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil-

$C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4$ -(C_0-C_6)-alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, $B(OH)_2$, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são

10 todas opcionalmente substituídas;

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são

20
25 todas opcionalmente substituídas;

R^{13a} e R^{13b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são $=O$;

R^{14a} e R^{14b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são $=O$;

30

R^{13c} e R^{14c} são cada um independentemente R^5 ;

Q^a é CH ou N ;

U é $-C(O)-$, $-C(=NR^4)-$, $-(CR^4R^5)_p$, NR^{50} , $S(=O)_2$, $C(=O)$, $(C=O)N(R^4)$, $N(R^4)(C=O)$, $S(=O)_2N(R^4)$, $N(R^4)S(=O)_2$, $C=N-OR^4$, $-C(R^4)=C(R^5)-$, $-C(R^4R^5)_pNR^{50}-$, $N(R^{50})C(R^4R^5)_p-$, $-O-C(R^4R^5)-$, $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$, $-(C=O)O-$, $-(C=NR^a)N(R^4)-$, $-(C=NR^a)-$, $N(C=O)NR^4$, NR^5 , $N(C=O)R^4$, $N(C=O)OR^4$, $NS(=O)_2NR^4$, NR^5 , $NS(=O)_2R^4$, ou uma arila opcionalmente substituída, heteroarila, cicloalquila ou anel heterocíclico todos destes podendo ser opcionalmente substituídos;

W é $-CH_2-$, $-S-$, $-CHF-$ ou $-CF_2-$;

Z é C ou N;

10 m é 1 ou 2;

n é 0, 1 ou 2;

p é 0 a 6;

q é 0 a 6; e

t é 0, 1 ou 2.

15 58. Composição de acordo com a reivindicação 57, também compreendendo um ou mais compostos de fármacos adicionais.

59. Composição de acordo com a reivindicação 57 também compreendendo um composto de fármaco selecionado do grupo que consiste em vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, troglitazona, pioglitazona, edagliptazona, rosiglitazona, muraglitazar, tesaglitazar, genfibrozil, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, metformina, fenformina, exenatida, acetato de pranlintida, tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida, meglitinida, repaglinida, acarbose, miglitol, lovastatina, sinvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, rosuvastatina, colestiramina, colestipol, álcool de nicotinila, ácido nicotínico, beta-sitosterol, ezetimiba, avasimibe, probucol, GW-501516, fenfluramina, dexfenfluramina, fentemina, sibutramina orlistat, aspirina, azalfidina, enalapril, lisinopril, captopril, quinapril, tandolapril, losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, eprosartan, neprilisina, tegaserod, cisaprida, 25 norcisaprida, renzaprida, zacoprida, mosaprida, prucaloprida, buspirona, cilansetron, ramosetron, azasetron, ondansetron, EPO, rimonabanto SLV-319, MCC-555 e KRP-297.

60. Processo de tratar doenças mediadas por DPP-IV, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

61. Processo de acordo com a reivindicação 60 em que o
5 composto é usado para inibir a enzima de clivagem pós-prolina DPP-IV para o tratamento de uma doença selecionada do grupo que consiste em diabetes Tipo II (Tipo-2), hiperglicemia, baixa tolerância à glicose, resistência à insulina, obesidade, distúrbios de lipídio, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, níveis baixos de HDL, níveis altos
10 de LDL, aterosclerose, restenose vascular, síndrome de intestino irritável, doença inflamatória do intestino, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, condições inflamatórias, pancreatite, obesidade abdominal, distúrbios renais, doença neurodegenerativa, ansiedade, neurose de ansiedade, distúrbio de depressão principal, abuso de fármaco, vício de
15 álcool, diabetes Tipo 1, retinopatia, nefropatia, neuropatia, cataratas, glaucoma, glomerulosclerose, ulcerações no pé e colite ulcerativa, Síndrome X, motilidade gastrointestinal alterada, anorexia nervosa, hiperandrogenismo ovariano, síndrome ovariana policística, deficiência de hormônio de crescimento, fragilidade de envelhecimento, neutropenia,
20 distúrbios neuronais, invasão de tumor e metástase, hipertrofia prostática benigna, gengivite, hipertensão, osteoporose, lesão intestinal, imunossupressão, infecção de HIV, hematopoiese, hipertrofia prostática benigna, e motilidade espermática/contracepção masculina.

62. Processo de prevenir ou tratar uma condição selecionada do
25 grupo que consiste em uma doença cardíaca precoce, doenças ou danos cardiovasculares precoces, doenças ou danos renais, parada cardíaca, e parada cardíaca associada a doenças compreendendo administrar a composição de acordo com a reivindicação 1.

63. Processo de acordo com a reivindicação 62, em que a dita
30 condição é selecionada do grupo que consiste em doenças ou danos cardiovasculares, hipertrofia cardíaca, remodelagem cardíaca após infartação do miocárdio, congestão pulmonar, fibrose cardíaca em

cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica, cardiomiopatia, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica, hipertrofia mesanglial, cardiomiopatia diabética, hipertrofia ventricular esquerda ou direita, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina pectoris, reoclusão de desvio cardíaco, claudicação intermitente, disfunção diastólica, disfunção sistólica, miopatia diabética, prevenção de acidente vascular cerebral em parada cardíaca congestiva, engrossamento medial hipertrófico em artérias e/ou vasos grandes, hipertrofia de vasculatura mesentérica, arterosclerose, arterosclerose em pacientes mamíferos com hipertensão de diabetes, e combinações das mesmas.

64. Processo de acordo com a reivindicação 62, em que a dita condição é selecionada do grupo que consiste em doenças ou danos renais, hiperfiltração renal, proteinúria em doença renal crônica, arteriopatia renal como consequência de hipertensão, nefrosclerose, nefrosclerose hipertensiva, hipertrofia mesanglial, e combinações das mesmas.

65. Processo de acordo com a reivindicação 62, em que a dita condição é parada cardíaca a ser tratada como secundária à cardiomiopatia dilatada idiopática e/ou doença isquêmica coronária.

66. Processo de prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste em distúrbios neurodegenerativos, distúrbios cognitivos e para melhorar memória (ambos em curto prazo e a longo prazo) e habilidade de aprendizagem compreendendo administrar o composto como definido na reivindicação 1.

67. Processo de acordo com a reivindicação 66, em que o distúrbio neurodegenerativo é selecionado do grupo que consiste em demência, demência senil, esquizofrenia, prejuízo cognitivo moderado, demência relacionada a Alzheimer, coréias de Huntington, discinesia tardia, hipercinesias, mania, doença de Parkinson, síndrome de Steel-Richard, síndrome de Down, miastenia grave, trauma de nervo e de cérebro, amiloidose vascular, hemorragia cerebral I com amiloidose, inflamação do cérebro, ataxia de Friedrich, distúrbios de confusão agudos, distúrbios de confusão agudos com necrocitose apoptótica, esclerose lateral amiotrófica,

glaucoma, doença de Alzheimer 1, e combinações dos mesmos.

68. Processo de acordo com a reivindicação 66, em que os ditos distúrbios cognitivos são selecionados do grupo que consiste em déficits cognitivos associados à esquizofrenia, prejuízo de memória induzido pela idade, déficits cognitivos associado à psicose, prejuízo cognitivo associado à diabetes, déficits cognitivos associados a pós-acidente vascular cerebral, defeitos de memória associados à hipoxia, déficits cognitivos e de atenção associados à demência senil, distúrbios de déficits de atenção, problemas de memória associados à prejuízo cognitivo moderado, função cognitiva prejudicada associada à demência vascular, problemas cognitivos associado a tumores cerebrais, doença de Pick, déficits cognitivos devido a autismo, déficits cognitivos pós terapia eletroconvulsiva, déficits cognitivos associados à lesão de cérebro traumática, distúrbios amnésicos, delírios, deficiência de vitamina, demências, função cognitiva prejudicada associada à doença de Parkinson, distúrbios de déficit de atenção e combinações dos mesmos.

69. Processo de acordo com a reivindicação 66, em que a prevenção de prejuízo de memória é como um resultado de uma condição selecionada do grupo que consiste em doença de Alzheimer, doença de Creutzfeld-Jakob, doença de Pick, doença de Huntington, AIDS, lesão cerebral, aneurisma cerebral, epilepsia, acidente vascular cerebral, exposição a toxicante, retardamento mental em crianças, doença de Huntington, e combinações dos mesmos.

70. Processo de acordo com a reivindicação 66, em que a dita melhora de memória compreende melhorar a velocidade de aprendizagem e potencial em contextos educacionais e de reabilitação.

71. Processo de prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste em estimular uma resposta imune em um indivíduo tendo ou em risco de ter câncer em que o câncer é selecionado do grupo que consiste em carcinomas de células basais incluindo cânceres do trato binário, bexiga, sistema urinário, osso, cérebro, mama, cervical, endometrial, ovariano, uterino, coriocarcinoma, sistema nervoso central, cânceres de cólon e retais, câncer de tecido conjuntivo, câncer do sistema digestivo,

esofagiano, gástrico, estômago, laringe, fígado, cânceres pancreáticos, colorretais, renais; cânceres do sistema urinário; cânceres de olho, cabeça e pescoço, cavidade oral, pele, próstata; cânceres do trato biliar, testicular, tireóide; intraneoplasma epitelial, leucemia, leucemia mielóide aguda, leucemia linfóide aguda, leucemia mielóide crônica, leucemia linfóide crônica; e outros cânceres do sistema respiratório, célula pulmonar, pulmão de célula pequena, pulmão de célula não-pequena; linfoma, linfoma de Hodgkin, linfoma de Não-Hodgkin; melanoma, mieloma, neuroblastoma, retinoblastoma, fibrossarcoma (sarcoma de osso ou tecido conjuntivo), rabdomiossarcoma; e outros cânceres incluindo condições neoplásticas, tumores de células adiposas, carcinomas de células adiposas, lipossarcoma, carcinomas de células basais, e combinações dos mesmos compreendendo administrar o composto como definido na reivindicação 1.

72. Processo de prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste no tratamento ou profilaxia de doenças inflamatórias crônicas selecionadas do grupo que consiste em distúrbios autoimunes, artrite reumatóide, lúpus sistêmico eritematoso, esclerose múltipla, psoríase, alergias, asma, e combinações das mesmas compreendendo administrar o composto como definido na reivindicação 1.

73. Processo de prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste no tratamento de dor, dor neuropática, dor reumatóide, dor de osteoartrite, adjunto de anestesia em pacientes mamíferos passando por cirurgia, dor crônica em câncer avançado, tratamento de diarreia refratária, dor biliar causada por cálculos biliares, e combinações das mesmas compreendendo administrar o composto como definido na reivindicação 1.

74. Processo de prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste no tratamento de pacientes mamíferos passando por transplantação de ilhota/pâncreas, para a prevenção ou o retardo de rejeição de transplante, ou rejeição de aloenxerto em transplantação, para melhorar função pancreática aumentando o número e tamanho das células pancreáticas beta no tratamento de pacientes de diabetes Tipo 1, para

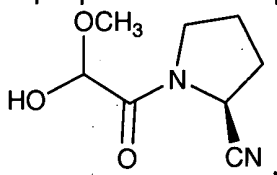
melhorar função pancreática aumentando o número e tamanho das células pancreáticas beta, e combinações das mesmas compreendendo administrar o composto como definido na reivindicação 1.

75. Processo de prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste no tratamento de pacientes mamíferos com acne, distúrbios de pele, escleroderma, micoses, ansiedade, neurose de ansiedade, distúrbio de depressão principal, abuso de fármaco, vício de álcool, insônia, fadiga crônica, apnéia de sono; anorexia nervosa; epilepsia; enxaqueca; encefalomielite, osteoartrite, osteoporose, osteoporose induzida por calcitonina, disfunção sexual masculina e feminina, infertilidade, diabetes Tipo 1, imunossupressão, infecção de HIV, hematopoiese, anemia, para redução de peso, e combinações das mesmas compreendendo administrar o composto como definido na reivindicação 1.

76. Processo de prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste em (i) infecções bacterianas selecionadas do grupo que consiste em *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, infecção de *Clostridium difficile*, *Legionella*, *Pneumococcus*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Neisseria*, *Shigella*, *Salmonella*, *Listeria*, *Pasteurella*, *Streptobacillus*, *Spirillum*, *Treponema*, *Actinomyces*, *Borrelia*, *Corynebacterium*, *Nocardia*, *Gardnerella*, *Campylobacter*, *Spirochaeta*, *Proteus*, *Bacteriodes*, *Helicobacter pylori*, e infecção de antraz; (ii) infecção micobacteriana selecionada do grupo que consiste em tuberculose e lepra; (iii) infecções virais selecionadas do grupo que consiste em HIV, vírus do herpes simples 1, vírus do herpes simples 2, Citomegalovírus, vírus da hepatite A, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, vírus do papiloma humano, vírus de Epstein Barr, rotavírus, adenovírus, vírus de influenza A, vírus sincicial respiratório, zóster vírus de varicela, varíola pequena, varíola de macaco e SARS; (iv) infecções fúngicas selecionadas do grupo que consiste em candidíase, lombriga, histoplasmose, blastomicose, paracoccidioidomicose, criptococose, aspergilose, cromomicose, infecções de micetoma, pseudallesqueriose, infecção de *Tinea versicolor*; (v) infecções de parasita selecionadas do grupo

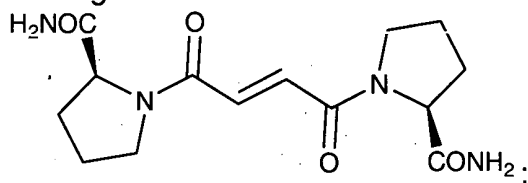
que consiste em amebíase, *Trypanosoma cruzi*, Fasciolíase, Leishmaníase, Plasmódio, Oncocercíase, Paragonimíase, *Trypanosoma brucei*, Pneumociste, *Trichomonas vaginalis*, Taenia, Himenolepíase, Equinococo, Esquistossomíase, neurocisticerose, *Necator americanus* e *Trichuris* trichúria; e combinações dos mesmos compreendendo administrar o composto como definido na reivindicação 1.

77. Processo para preparar um composto da fórmula a seguir:

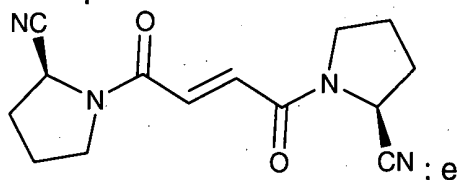


compreendendo

(a) acoplar prolinamida com fumarilcloreto para fornecer um composto da fórmula a seguir:



(b) desidratar as carboxamidas do composto da etapa (a) para ciano para fornecer um composto da fórmula:



(c) clivar a ligação de C=C com um agente oxidante

ou:

(1) na presença de metanol, e depois adicionar um agente redutor à mistura de reação, ou

(2) e reagir os produtos de clivagem com um agente redutor e subsequente adicionar metanol à mistura de produto de clivagem.

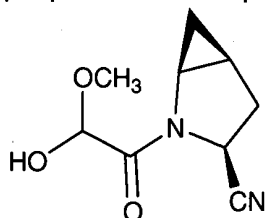
78. Processo de acordo com a reivindicação 77, em que a etapa de redução (b) é executada usando oxalilcloreto e piridina em DMF, ou (2) com TFAA em CH_2Cl_2 .

79. Processo de acordo com a reivindicação 77, em que a etapa

de clivagem (c) é executada com ozônio.

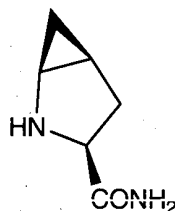
80. Processo de acordo com a reivindicação 77, em que o agente redutor na etapa (c)(1) ou (c)(2) é dimetilsulfeto.

81. Processo de preparar um composto da fórmula a seguir:

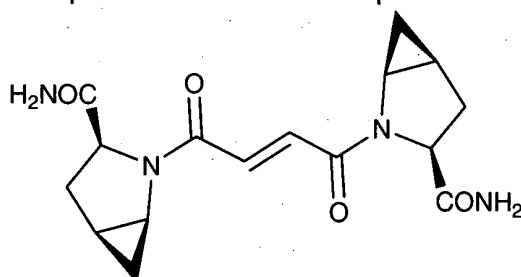


5 compreendendo:

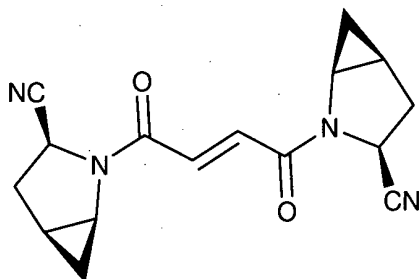
(a) acoplar um composto da fórmula:



com cloreto de fumarila para fornecer um composto da fórmula



(b) desidratar a carboxamida no composto da etapa (a) para fornecer um composto da fórmula:



; e

10 (c) clivar a ligação de C=C com um agente oxidante

ou:

(1) na presença de metanol, e depois adicionar um agente redutor à mistura de reação,

ou

(2) e reagir os produtos de clivagem com um agente redutor e subsequentemente adicionar metanol à mistura de produto de clivagem.

82. Processo de acordo com a reivindicação 81, em que a etapa de redução (b) é executada usando oxalilcloreto e piridina em DMF, ou com TFAA em CH_2Cl_2 .

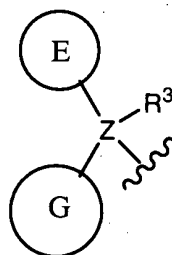
83. Processo de acordo com a reivindicação 81, em que a etapa de clivagem (c) é executada com ozônio.

84. Processo de acordo com a reivindicação 81, em que o agente redutor na etapa (c)(1) ou (c)(2) é dimetilsulfeto.

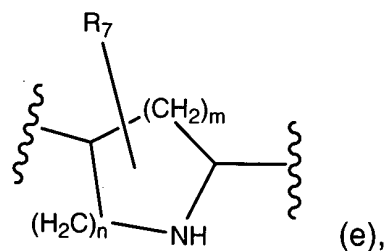
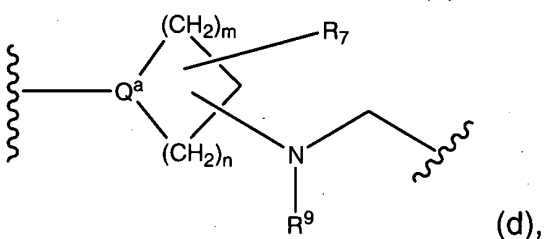
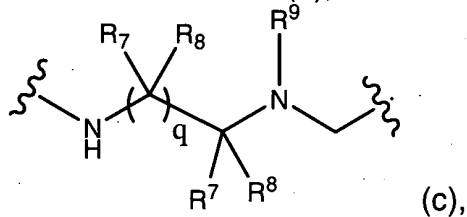
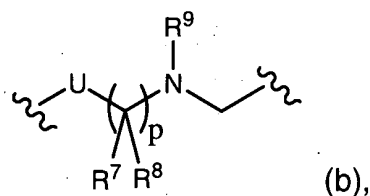
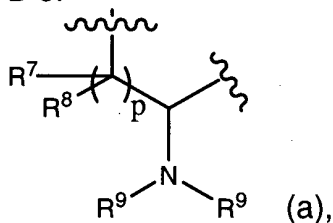
85. Composto da fórmula (I):

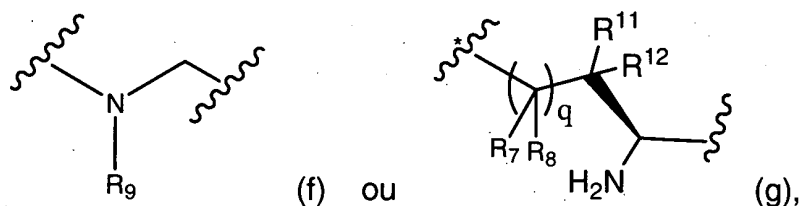
A-B-D (I)

em que A é:

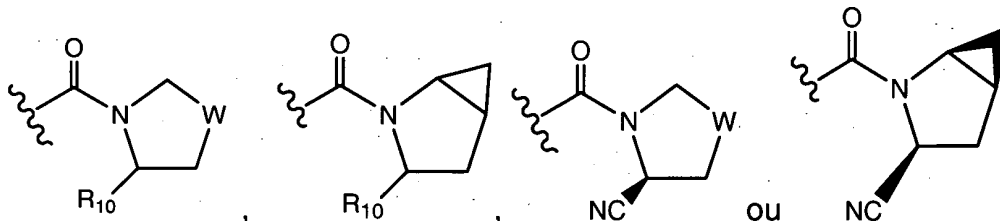


B é:





e D é:



E e G são independentemente selecionados de arila de 6
5 membros, heteroarila de 5 membros, heteroarila de 6 membros e anéis
carbocíclicos ou heterocíclicos de 5-6 membros saturado ou parcialmente
saturado;

E pode ser substituído com um ou mais grupos R^1 ;

G pode ser substituído com um ou mais grupos R^2 ;

- 10 R^1 e R^2 são independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 ,
 NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$,
 SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)$
 NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
15 $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$,
 $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil-
 NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4-
 $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, $(C_0-$
 $C_6)$ -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
20 heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila,
alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila,
alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila,
arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são
25 todas opcionalmente substituídas;

- R^3 está ausente ou é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas;

R^a é hidrogênio, CN , NO_2 , alquila, haloalquila, $S(O)_tNR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, $C(O)OR^4$, $C(O)R^4$ ou $C(O)NR^4R^5$;

- em cada ocorrência R^4 , R^5 , R^{20} e R^{21} são cada um independentemente: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas, ou R^4 e R^5 quando considerados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados completam um anel de 3 a 8 membros contendo átomos de carbono e podem ser opcionalmente contendo um heteroátomo selecionado de O, S, ou NR^{50} e o anel de 3 a 8 membros pode ser opcionalmente substituído;

- R^{50} é, em cada ocorrência, R^{20} , CN , NO_2 , $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

- em cada ocorrência R^7 e R^8 são cada um independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser opcionalmente substituídas;

R^9 é H ou C_{1-6} alquila;

- R^{10} é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, $B(OH)_2$, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila

todas podem ser opcionalmente substituídas;

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$,
 5 (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$,
 10 (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
 15 heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser opcionalmente substituídas;

R^{13a} e R^{13b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são $=O$;

20 R^{14a} e R^{14b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são $=O$;

R^{13c} e R^{14c} são cada um independentemente R^5 ;

Q^a é CH ou N ;

25 U é $-C(O)-$, $-C(=NR^4)-$, $-(CR^4R^5)_p$, NR^{50} , $S(=O)_2$, $C(=O)$, $(C=O)N(R^4)$, $N(R^4)(C=O)$, $S(=O)_2N(R^4)$, $N(R^4)S(=O)_2$, $C=N-OR^4$, $-C(R^4)=C(R^5)-$, $-C(R^4R^5)_pNR^{50}$, $N(R^{50})C(R^4R^5)_p$, $-O-C(R^4R^5)-$, $-C(R^4R^5)S(=O)_t$, $-(C=O)O-$, $-(C=NR^a)N(R^4)-$, $-(C=NR^a)-$, $N(C=O)NR^4NR^5$, $N(C=O)R^4$, $N(C=O)OR^4$, $NS(=O)_2NR^4NR^5$, $NS(=O)_2R^4$, ou uma arila opcionalmente substituída, heteroarila, cicloalquila ou anel heterocíclico
 30 todos destes podem ser opcionalmente substituídos;

W é $-CH_2-$, $-S-$, $-CHF-$ ou $-CF_2-$;

Z é C ou N ;

m é 1 ou 2;

n é 0, 1 ou 2;

p é 0 a 6;

q é 0 a 6; e

5

t é 0, 1 ou 2

em que: quando E e G ou forem ambos fenila:

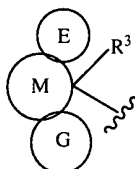
(1) pelo menos um de R^1 ou R^2 está presente e é:

- CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$,
 CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$,
 10 $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, $(C_0-$
 $C_6)$ -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil-
 $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-$
 (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4-
 15 $C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, $(C_0-$
 $C_6)$ -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, (C_{5-20})
 alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila,
 heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila,
 arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila,
 20 cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila,
 heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila,
 heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente
 substituídas; e em que OR^4 é alcóxi, OR^4 é (C_{5-20}) alcóxi;
 ou (2) e quando B for (b) R^7 e R^8 não são selecionados de hidrogênio,
 25 hidróxi, hidroximetila e fenila; ou (3) e quando B for (b) ou (f), R^9 é: C_{1-6}
 alquila.

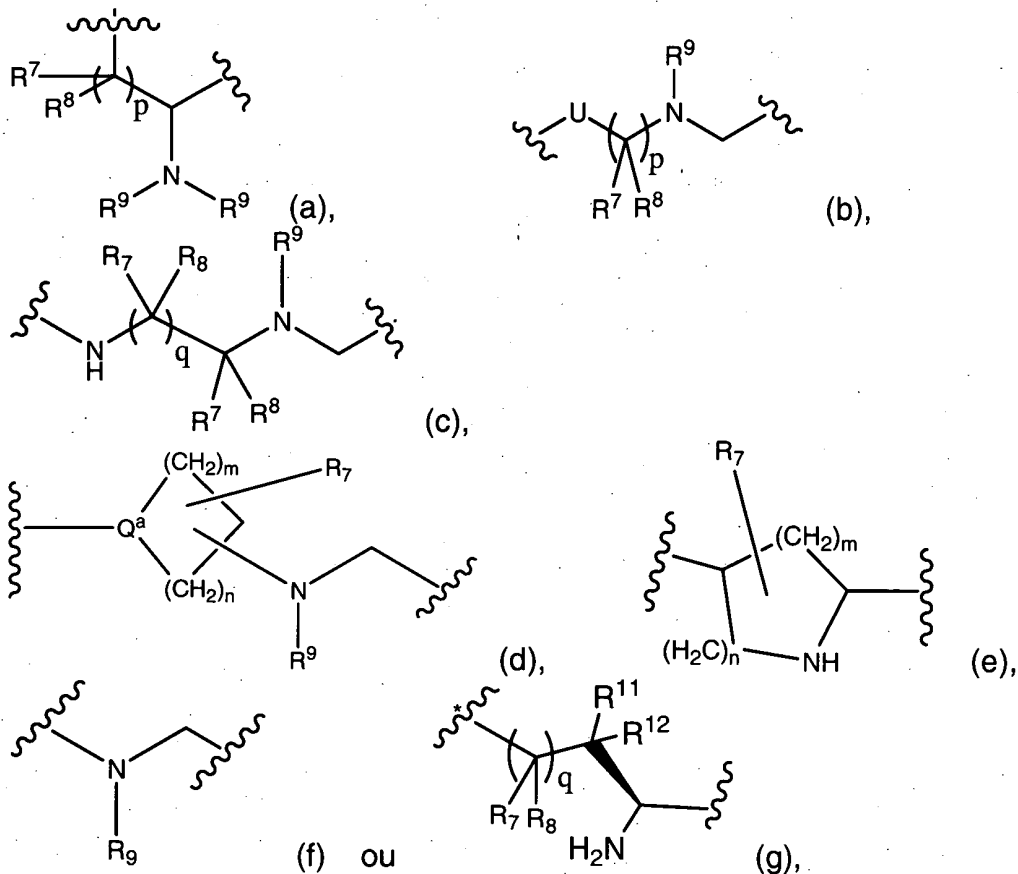
86. Composto da fórmula (I):

A-B-D (I)

em que A é:



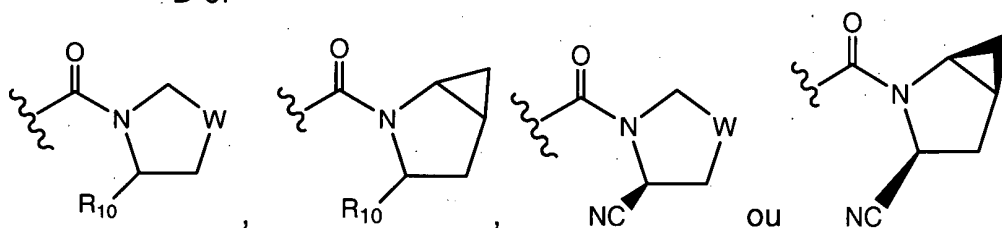
B é:



5

e

D é:



em que

E, G e M incluem um sistema de três anéis em que M compartilha dois átomos de carbono com cada um de E e G;

10 E, G e M são independentemente selecionados de anéis carbocíclicos ou heterocíclicos de 5-7 membros saturado ou parcialmente saturado e anéis aromáticos ou heteroaromáticos de 5-6 membros;

E pode ser substituído com um ou mais grupos R^1 ;

G pode ser substituído com um ou mais grupos R^2 ;

- R^1 e R^2 são independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas;

- R^3 está ausente ou é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas;

R^a é hidrogênio, CN, NO_2 , alquila, haloalquila, $S(O)_tNR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, $C(O)OR^4$, $C(O)R^4$ ou $C(O)NR^4R^5$;

em cada ocorrência R^4 , R^5 , R^{20} e R^{21} são cada um independentemente: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, 5 heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas, ou R^4 e R^5 quando considerados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados 10 completam um anel de 3 a 8 membros contendo átomos de carbono e podem ser opcionalmente contendo um heteroátomo selecionado de O, S, ou NR^{50} e o anel de 3 a 8 membros pode ser opcionalmente substituído;

R^{50} é, em cada ocorrência, R^{20} , CN, NO_2 , $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, 15 $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

em cada ocorrência R^7 e R^8 são cada um independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN, SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, 20 $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t$ - (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t$ - (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4- 25 $C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, 30 cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser

opcionalmente substituídas;

R^9 é H ou C_{1-6} alquila;

- R^{10} é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, $B(OH)_2$, CHO , $C(O)CF_3$, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser opcionalmente substituídas;

- R^{11} e R^{12} são cada um independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila,

arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser opcionalmente substituídas;

R^{13a} e R^{13b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são =O;

5 R^{14a} e R^{14b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são =O;

R^{13c} e R^{14c} são cada um independentemente R^5 ;

Q^a é CH ou N;

10 U é -C(O)-, -C(=NR⁴)-, -(CR⁴R⁵)_p, NR⁵⁰, S(=O)₂, C(=O), (C=O)N(R⁴), N(R⁴)(C=O), S(=O)₂N(R⁴), N(R⁴)S(=O)₂, C=N-OR⁴, -C(R⁴)=C(R⁵)-, -C(R⁴R⁵)_pNR⁵⁰-, N(R⁵⁰)C(R⁴R⁵)_p-, -O-C(R⁴R⁵)-, -C(R⁴R⁵)S(=O)_t-, -(C=O)O-, -(C=NR^a)N(R⁴)-, -(C=NR^a)-, N(C=O)NR⁴ NR⁵, N(C=O)R⁴, N(C=O)OR⁴, NS(=O)₂NR⁴ NR⁵, NS(=O)₂R⁴, ou uma arila opcionalmente substituída, heteroarila, cicloalquila ou anel heterocíclico
15 todos destes podendo ser opcionalmente substituídos;

W é -CH₂-, -S-, -CHF- ou -CF₂-;

Z é C ou N;

m é 1 ou 2;

n é 0, 1 ou 2;

20 p é 0 a 6;

q é 0 a 6; e

t é 0, 1 ou 2

em que: quando E e G ou ambos forem fenila:

(1) pelo menos um de R¹ ou R² está presente e é:

25 CF₃, COR⁴, OR⁴, NR⁴R⁵, NO₂, CN, SO₂OR⁴, CO₂R⁴, CONR⁴R⁵, CO₂H, SO₂NR⁴R⁵, S(O)_tR⁴, SO₃H, OC(O)R⁴, OC(O)NR⁴R⁵, NR⁴C(O)R⁵, NR⁴CO₂R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(=NR^a)NHR⁴, (C₀-C₆)-alquil-C(=NR⁴)NHR^a, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴C(=NR⁴)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)OR⁴, (C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)-NH-CN, O-(C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, S(O)_t-(C₀-C₆)-alquil-C(O)OR⁴, S(O)_t-(C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴-(C₀-C₆)-alquil-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)OR⁴, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)-NR⁴R⁵, (C₀-

30

C_6)-alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, (C_5-20) alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila,

 5 cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas; e em que OR^4 é alcóxi, OR^4 é (C_{5-20}) alcóxi; ou

(2) e quando B for (b) R^7 e R^8 não são selecionados de

 10 hidrogênio, hidróxi, hidroximetila e fenila; ou (3) e quando B for (b) ou (f), R^9 é: C_{1-6} alquila.

PI 0608469-9

RESUMO

Patente de Invenção: **"INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE-IV".**

A presente invenção refere-se em geral aos compostos inibidores de DPP-IV de pirrolidina e tiazolidina. A presente invenção
5 também provê processos sintéticos para preparação de tais compostos, processos de inibir DPP-IV usando tais compostos e formulações farmacêuticas os contendo para tratamento de doenças mediadas por DPP-IV, em particular, diabetes Tipo 2.

q é 0 a 6; e

t é 0, 1 ou 2.

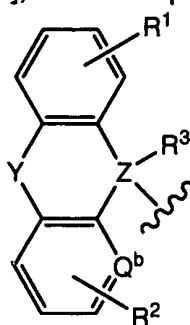
Exemplos

Compostos da presente invenção tendo um ou mais carbonos
5 opticamente ativos podem existir como racematos e misturas racêmicas, misturas diastereoméricas e diastereômeros individuais, misturas enantioméricas e enantiômeros simples, tautômeros, atropisômeros e rotâmeros, com todas as formas isoméricas estando incluídas na presente invenção. Compostos descritos nesta invenção contendo ligações duplas olefínicas incluem
10 isômeros geométricos E e Z. Também inclusos nesta invenção são todas as formas de sal, polimorfos, hidratos e solvatos. Todos os compostos supracitados estão inclusos dentro do escopo da invenção.

A atividade de inibição de DPP-IV dos compostos inibidores de
DPP-IV da presente invenção pode ser medida usando qualquer ensaio adequado conhecido na técnica. Um ensaio padrão *in vitro* para medir atividade de inibição de DPP-IV é descrito.
15

A síntese de compostos inibidores de DPP-IV da invenção e seu ensaio de atividade biológica é descrita nos exemplos a seguir que não são intencionados ser limitativos de forma alguma.

20 Na concretização [2], A no composto de fórmula (I) é:



onde:

Q^b é CH ou N; e

R¹ e R² são independentemente: halogênio, CF₃, COR⁴, OR⁴,
NR⁴R⁵, NO₂, CN, SO₂OR⁴, CO₂R⁴, CONR⁴R⁵, CO₂H, SO₂NR⁴R⁵, S(O)_tR⁴,
25 SO₃H, OC(O)R⁴, OC(O)NR⁴R⁵, NR⁴C(O)R⁵, NR⁴CO₂R⁵, (C₀-C₆)-alquil-
C(=NR^a)NHR⁴, (C₀-C₆)-alquil-C(=NR⁴)NHR^a, (C₀-C₆)-alquil-

- $\text{NR}^4\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)OR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}_4\text{R}_5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)-NH-CN}$, $\text{O-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $\text{S(O)t-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)OR}^4$, $\text{S(O)t-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)OR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-SO}_2\text{R}^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alquoxialquila e aminoalquila todos podem ser opcionalmente substituídos.

Em determinado aspecto da concretização [3] da concretização [2],

- R^1 é $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$ ou $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$;
 R^2 é $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$ ou $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$;
 R^3 está ausente ou é $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, R^5 , arila, NH(C=O)R^4 , $\text{NH(SO}_2\text{)R}^4$, ou heteroarila;
 cada ocorrência de R^4 , R^5 , R^{20} , e R^{21} sendo cada uma independentemente:
- hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila são opcionalmente substituídas, ou R^4 e R^5 quando considerados junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, completam um anel de 3 a 8 membros, contendo átomos de carbono e podem opcionalmente conter um heteroátomo selecionado de O, S, ou NR^{50} e o anel de 3 a 8 membros pode ser opcionalmente substituído;
- R^{50} é, em cada ocorrência, selecionado do grupo que consiste em R^4 opcionalmente substituído ou não substituído, CN, NO_2 , $\text{S(O)tNR}^{20}\text{R}^{21}$, S(O)tR^{20} , C(O)OR^{20} , C(O)R^{20} , $\text{C(=NR}^a\text{)NR}^{20}\text{R}^{21}$,

$C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

cada ocorrência de R^7 e R^8 é cada uma independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO^2R^5$,
 5 (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 10 $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R_4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila,
 15 arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila, todos podendo ser opcionalmente substituídos;

R^9 é $-H$ ou C_{1-6} alquila;

R^{10} é $-H$ ou $-CN$

20 U é $-CH_2$ ou $-C(O)-$;

W é $-CH_2-$, $-S-$ ou $-CF_2-$

Y é $-CH_2-CH_2-$;

Z é C ou N ;

m é 1, 2;

25 n é 0, 1, ou 2;

p é 0, 1 ou 2;

q é 0 a 6; e t é 0, 1, ou 2.

Em outra concretização [4], o composto da concretização [2] é mais adiante definido como: R^3 é $-H$, $-OH$, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$, $-CN$, $-CONR^4R^5$, R^5 , arila, $NH(C=O)R^4$, $NH(SO_2)R^4$, e heteroarila.
 30

Em outra concretização [5], o composto da concretização [4] é mais adiante definido como:

R^1 e R^2 são cada um independentemente -F, -Cl, ou $-\text{CONR}^4\text{R}^5$;

R^3 é $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, tetrazolila ou oxadiazolonila;

R^4 e R^5 são cada um independentemente -H ou alquila ou quando considerados junto com o nitrogênio ao qual são ligados, completam
5 um anel de 3 a 8 membros, contendo átomos de carbono e podem opcionalmente conter um heteroátomo selecionado entre O, S ou NR^{50} ; e

Z é C.

Em outra concretização [6], o composto da concretização [5] é mais adiante definido como:

10 B é a estrutura (b);

Q^b é CH;

U é $(-\text{CH}_2-)_p$;

p é 1;

R^7 e R^8 são cada um independentemente H ou alquila; e

15 R^9 é H.

Em outra concretização [7], o composto da concretização [2] é mais adiante definido como:

Z é C;

B é a estrutura (b), (c) ou (d);

20 Q^a é N;

U é $(-\text{CH}_2-)_p$; e

p é entre 1 a 3 e q é 2.

Em outra concretização [8], o composto da concretização [2] é mais adiante definido como:

25 Z é N; e

B é a estrutura (b).

Em outra concretização [9], o composto da concretização [2] é mais adiante definido como: Y é $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; e

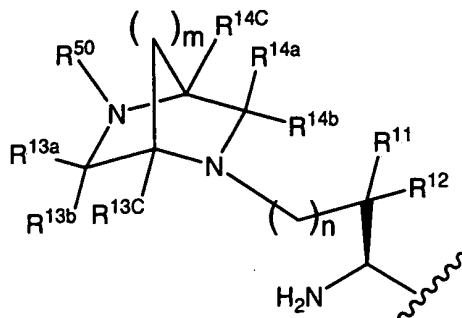
B é a estrutura (a) ou (b).

30 Em outra concretização [10] do composto de fórmula (I):

R^{10} é -CN.

Em uma concretização [11] do composto de fórmula (I):

A-B é:



Em outra concretização [12], o composto da concretização [11] é mais adiante definido como:

m é 1; e

- 5 R^{11} , R^{12} , R^{13a} , R^{13b} , R^{13c} , R^{14a} , R^{14b} , e R^{14c} é cada um independentemente H.

Em outra concretização [13], o composto da concretização [12] é mais adiante definido como:

- 10 R^{50} é uma alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $S(O)_2R^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}$, ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

m é 1; e

n é 0.

- 15 Em outra concretização [14], o composto da concretização [12] é mais adiante definido como:

R^{50} é um $PhCH_2$ - opcionalmente substituído, (R)- $Ph-CH(Me)$ - opcionalmente substituído, (S)- $Ph-CH(Me)$ - opcionalmente substituído, ou $Ph-C(Me)_2$ - opcionalmente substituído.

- 20 Em outra concretização [15], o composto da concretização [11] é mais adiante definido como:

m é 1;

R^{14a} e R^{14b} são juntos =O; e

R^{13a} e R^{13b} são cada um independentemente H.

- 25 Em outra concretização [16], o composto da concretização [15] é mais adiante definido como:

R^{50} é uma alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $S(O)_2R^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}$, ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

5 m é 1; e
 n é 0.

Em outra concretização [17], o composto da concretização [11] é mais adiante definido como:

10 m é 1;
 R^{13a} e R^{13b} são juntos $=O$; e
 R^{14a} e R^{14b} são cada um independentemente H.

Em outra concretização [18], o composto da concretização [12] é mais adiante definido como:

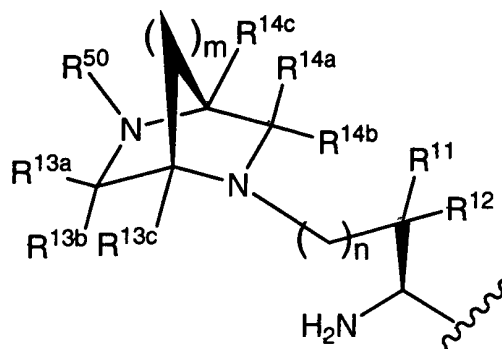
15 R^{50} é arilalquila opcionalmente substituída ou heteroarilalquila opcionalmente substituída;
 m é 1; e
 n é 0.

Em outra concretização [19], o composto da concretização [13] é mais adiante definido como:

20 R^{50} é um $PhCH_2$ - opcionalmente substituído, (R)-Ph-CH(Me)- opcionalmente substituído, (S)-Ph-CH(Me)- opcionalmente substituído, ou $C(Me)_2$ - opcionalmente substituído.

Em outra concretização [20] do composto da fórmula (I): A é uma porção tricíclica farmacologicamente aceitável.

25 Em uma concretização [21] do composto do fórmula (I):
A-B é



Em outra concretização [22], o composto da concretização [21] é mais adiante definido como

R^{13a} e R^{13b} são cada um H ou juntos são =O;

R^{14a} e R^{14b} são cada um H ou juntos são =O;

5 R^{13c} e R^{14c} são cada um independentemente selecionados entre H e alquila;

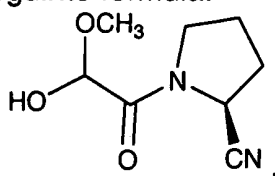
m é 1; e

R^{50} é benzila substituída incluindo um substituinte selecionado de -CONH₂, -F, -Cl, -CN, H, e alquila.

10 Em outra concretização [62], é provido um processo para prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste em uma doença cardíaca precoce, doenças ou danos cardiovasculares precoces, doenças ou danos renais, parada cardíaca, e parada cardíaca associada a doenças, incluindo a administração do composto de Fórmula (I), conforme

15 descrito acima.

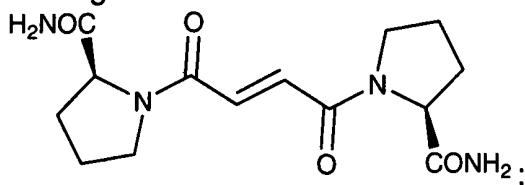
Em uma concretização [77], é provido um processo para preparar um composto de seguinte fórmula:



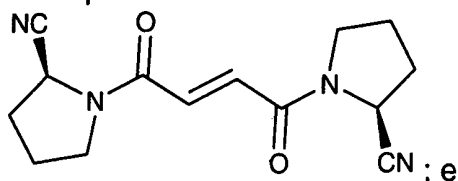
incluindo

(a) acoplar prolinamida com fumarilcloreto para fornecer um

20 composto da fórmula a seguir:



(b) desidratar as carboxamidas do composto da etapa (a) para ciano para fornecer um composto da fórmula:



(c) clivar a ligação de C=C com um agente oxidante

ou:

(1) na presença de metanol, e depois adicionar um agente redutor à mistura de reação, ou

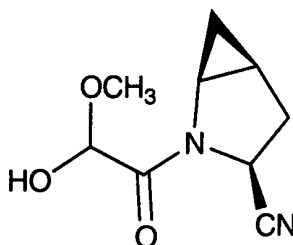
5 (2) e reagir os produtos de clivagem com um agente redutor e subsequentemente adicionar metanol à mistura de produto de clivagem.

Em outra concretização [78], o processo da concretização [77] é mais adiante definido como etapa de redução (b) sendo executada usando oxalilcloreto e piridina em DMF, ou (2) com TFAA em CH_2Cl_2 .

10 Em outra concretização [79], o processo da concretização [77] é mais adiante definido como a etapa de clivagem (c) sendo executada com ozônio.

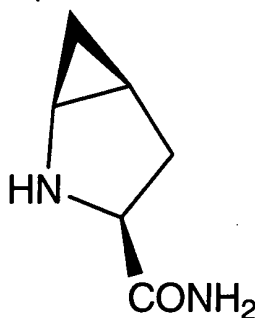
Em outra concretização [80], o processo da concretização [77] é mais adiante definido como o agente redutor na etapa (c)(1) ou (c)(2) sendo
15 dimetilsulfeto.

Em uma concretização [81], é provido processo de preparar um composto da fórmula a seguir:

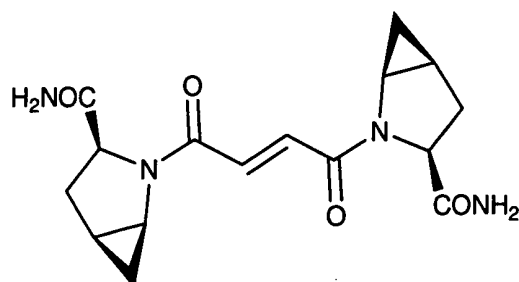


incluindo:

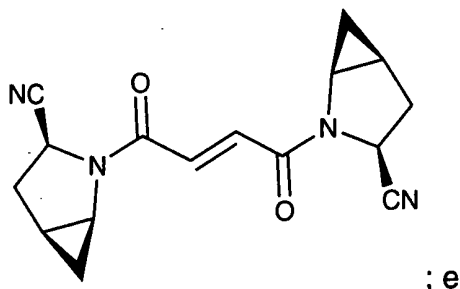
(a) acoplar um composto da fórmula:



20 com cloreto de fumarila para fornecer um composto de fórmula



(b) desidratar a carboxamida no composto da etapa (a) para fornecer um composto da fórmula:



; e

(c) clivar a ligação de C=C com um agente oxidante

ou:

5 (1) na presença de metanol, e depois adicionar um agente redutor à mistura de reação, ou

(2) e reagir os produtos de clivagem com um agente redutor e subseqüentemente adicionar metanol à mistura de produto de clivagem.

Em outra concretização [82], o processo da concretização [81] é mais adiante definido como sendo a etapa de redução (b) executada usando 10 oxalilcloreto e piridina em DMF, ou com TFAA em CH₂Cl₂.

Em outra concretização [83], o processo da concretização [81] é mais adiante definido como sendo a etapa de clivagem (c) executada com ozônio.

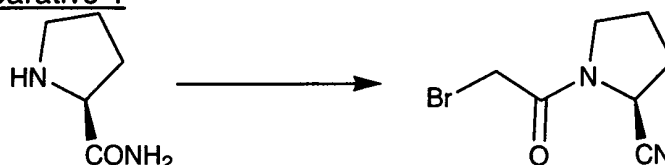
15 Em outra concretização [84], o processo da concretização [81] é mais adiante definido como o agente redutor na etapa (c)(1) ou (c)(2) sendo dimetilsulfeto.

Exemplos e Processos

20 Todos os reagentes e solventes foram obtidos de fontes comerciais e usados sem outra purificação. Espectros de prótons (¹H) foram registrados em um espectrômetro de RMN de 250 MHz em solventes deuterados. Cromatografia foi executada usando sílica-gel de Roth (Si 60, 0,06-0,2 mm)

e solventes orgânicos adequados como indicado nos exemplos específicos. Para cromatografia instantânea, sílica-gel de Roth (Si 60, 0,04-0,063 mm) foi usada. Cromatografia de camada fina (TLC) foi realizada em placas de sílica-gel com detecção de UV. Cromatografia de camada fina preparativa (Prep-TLC) foi conduzida com placas de sílica-gel de 0,5 mm ou 1 mm (Merck Si 60, F254) e os solventes indicados nos exemplos específicos.

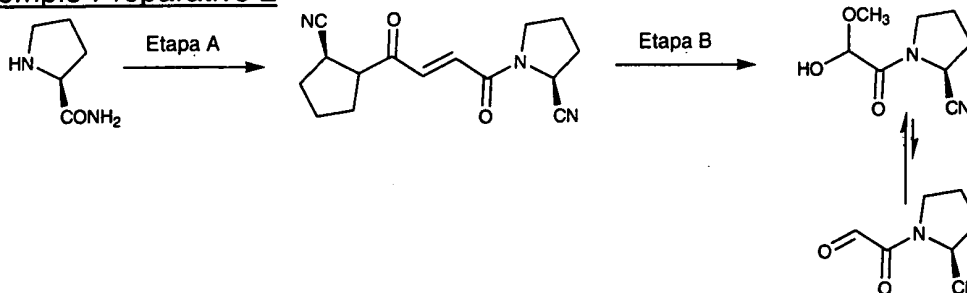
Exemplo Preparativo 1



Prolinamida comercialmente disponível (5 g) foi tratada primeiro com bromacetilbrometo (4,2 ml) em CH₂Cl₂ e depois com anidrido de ácido trifluoracético em CH₂Cl₂ como descrito em WO 98/19998 para fornecer o composto do título (7,85 g; 83 %).

¹HRMN δ (CDCl₃) 2,05 - 2,40 (m, 4H), 3,51-3,70 (m, 2H), 3,80-3,85 (m, 2H), 4,70-4,86 (m, 1H).

Exemplo Preparativo 2



15 Etapa A

L-prolinamida comercialmente disponível (25 g) foi dissolvida em CH₂Cl₂ (1200 ml) e trietilamina (30 ml) e 4-dimetilaminopiridina (1,9 g) adicionada. A mistura foi esfriada para 0° C e tratada com cloreto de fumarila (11,7 ml). A mistura escura foi agitada em TA durante 16 h e esfriada para 0° C. TFAA (77 ml) foi adicionado a gotas sob agitação e a solução deixada aquecer-se para TA por 6 horas. A mistura de reação foi agitada em TA durante 1 a 2 dias. Gelo (500 g) foi adicionado seguido por adição cautelosa de NaHCO₃ sat. (600 ml). Após a evolução de gás ter cessado, a fase orgânica foi separada e lavada com NaHCO₃ sat. (350 ml), H₂O (350 ml) e salmoura

(200 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 e concentrada para fornecer o composto do título (28,6 g; 98 %).

$^1\text{HRMN } \delta$ (CDCl_3) 2,12-2,30 (m, 8H), 3,58-3,69 (m, 2H), 3,73-3,89 (m, 2H), 4,72-4,83 (m, 2H), 7,26 (s, 2H).

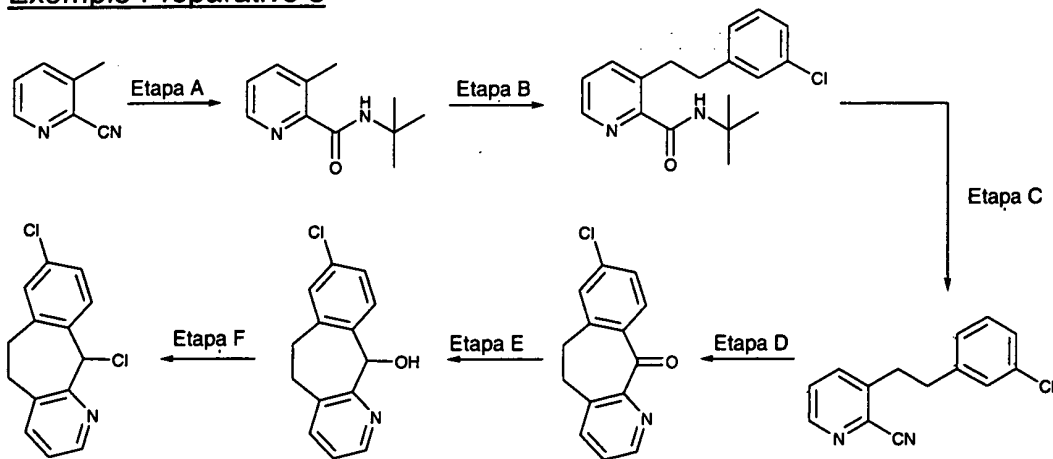
5 Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (9,6 g) foi dissolvido em CHCl_3 (90 ml) e MeOH (90 ml) e esfriado para -78°C . A -78°C um fluxo lento de ozônio (originando de um cilindro de O_2) foi passado através da mistura para 3 h. A mistura foi purgada com N_2 e dimetilsulfeto (6 ml) adicionado.

10 A mistura foi agitada por 1 h, deixada alcançar TA e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:0 $\rightarrow$ 92:8) para fornecer o composto do título como uma mistura do aldeído e hemiacetal de metóxi em uma razão de $\sim 1:9$ (8,9 g; 69 %).

15 $^1\text{HRMN } \delta$ (D_2O) 2,10-2,38 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,60-3,84 (m, 2H), 4,72-4,81 (m, 1H), 5,5 (s, 9/10H), 7,9 (s, 1/10 H).

Exemplo Preparativo 3



Etapa A

20 Piridina de 2-ciano-3-metila comercialmente disponível (25 g) foi dissolvida em t-butanol (50 ml) e agitada a 80°C . Ácido sulfúrico concentrado (25 ml) foi lentamente adicionado em um período de 45 minutos. Após adição completa do ácido agitação foi continuada a 80°C por 1 h. A reação foi diluída com água (50 ml) e tolueno (125 ml). O pH foi ajustado em 10 com 25 % de amônia aquosa (110 ml). A fase orgânica separada foi concentrada

25 a vácuo fornecendo o produto desejado (27 g, 90 %).

$^1\text{HRMN } \delta$ (CDCl_3) 1,4 (s, 9H), 2,7 (s, 3H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 8,1 (s br, 1H), 8,4 (m, 1H)

Etapa B

O composto do título da Etapa A (12 g) acima foi dissolvido em THF (150 ml) e esfriado para -64°C . n-Butil-lítio (1,6 M em hexano, 77 ml) foi adicionado em um período de 30 min. Após adição de brometo de sódio (0,6 g) agitação foi continuada por 30 min a -64°C . m-Clorobenzilcloreto (11 g) foi adicionado enquanto em temperatura foi mantida abaixo de -55°C . A mistura foi agitada durante 2 horas a -60°C e por mais 2 h a -10°C . Subseqüentemente, a reação foi extinguida com água (100 ml) e concentrada. A fase aquosa foi extraída com clorofórmio (3 x 100 ml). A fase orgânica combinada foi secada em MgSO_4 e concentrada a vácuo fornecendo o composto do título (22 g; 82 %).

$^1\text{HRMN } \delta$ (CDCl_3) 1,4 (s, 9H), 2,9-3,0 (m, 2H), 3,4-3,5 (m, 2H), 7,0-7,4 (m, 6H), 8,0 (s br, 1H), 8,4 (m, 1H)

Etapa C

O composto do título da Etapa B (21,5 g) acima foi dissolvido em oxicloreto de fósforo (80 ml) e refluxado por 5 h. A reação foi concentrada e neutralizada com 50 % de NaOH aquoso. O sólido foi separado e lavado com isopropanol quente para fornecer o composto do título (10,4 g; 63 %)

$^1\text{HRMN } \delta$ (CDCl_3) 2,9-3,0 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 7,0-7,3 (m, 4H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 8,5-8,6 (m, 1H)

Etapa D

O composto do título da Etapa C (10 g) acima foi dissolvido em ácido trifluorossulfônico (80 ml) e agitado a 60°C por 1 h. Em TA HCl aquoso a 6 N (80 ml) foi adicionado a gotas. A reação foi refluxada por 1 h e subseqüentemente, vertida em gelo. Após neutralização com 50 % de NaOH aquoso o precipitado foi separado, lavado com água e recristalizado de isopropanol/água (3,1) fornecendo o composto do título. O licor-mãe foi concentrado e o resíduo lavado com água e cloroformiza para fornecer composto do título adicional (9,4 g; 94 %).

$^1\text{HRMN } \delta$ (MeOD-d_4) 3,3-3,4 (m, 2H), 3,4-3,5 (m, 2H), 7,5 (m,

2H), 8,1-8,2 (m, 2H), 8,7 (d, 1H), 8,9 (d, 1H)

Etapa E

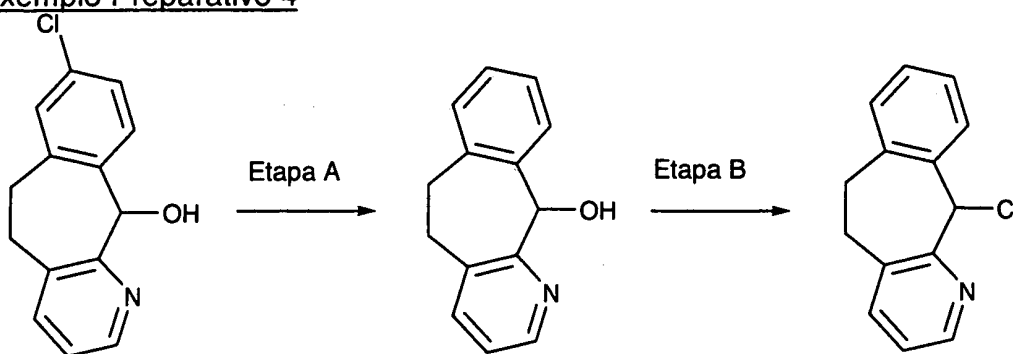
O composto do título da Etapa D (700 mg) acima foi dissolvido em MeOH (10 ml) e esfriado para 0° C. NaBH₄ (95 mg) foi adicionado em uma porção. A mistura foi deixada aquecer-se para TA e agitada por 1 h. A reação foi acidificada com HCl a 1N e subsequente, trazida para pH 12 com NaOH a 1 N. A mistura foi vertida em água (100 ml) e extraída com CHCl₃ (100 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO₄ e concentrada para render o composto do título (705 mg; 100 %).

¹HRMN δ (MeOD-d₄) 3,0-3,4 (m, 4H), 6,1 (s, 1H), 7,1,7,3 (m, 3H), 7,5-7,6 (m, 2H), 8,3-8,4 (m, 1H)

Etapa F

O composto do título da etapa E (370 mg) acima foi dissolvido em tolueno (5 ml) e esfriado para -15° C. Cloreto de tionila (286 mg) foi lentamente adicionado e a reação foi deixada vir para TA e operada durante a noite. A solução foi neutralizada com trietilamina e diretamente usada na próxima etapa.

Exemplo Preparativo 4



Etapa A

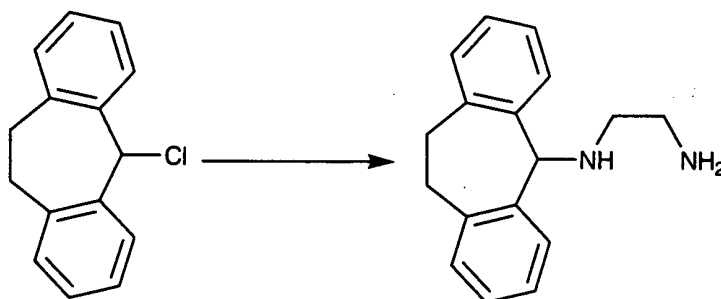
O composto do título do Exemplo Preparativo 3 Etapa E (285 mg) foi dissolvido em etanol (10 ml) e 10 % de Pd/C (100 mg) e formiato de amônio (916 mg) foi adicionado. A mistura foi refluxada por 2 h. Subseqüentemente, a reação foi tratada com água (20 ml) e extraída duas vezes com clorofórmio (50 ml). A fase orgânica combinada foi secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtO-Ac/cicloexano 1:4) para fornecer o composto do título (200 mg; 82 %).

$^1\text{HRMN } \delta$ (MeOD- d_4) 2,9-3,1 (m, 2H), 3,3-3,6 (m, 2H), 6, 3 (s, 1H), 7,0-7,3 (m, 4H), 7,4 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,3 (m, 1H)

Etapa B

- O composto do título da Etapa A (200 mg) acima foi dissolvido em tolueno (5 ml) e esfriado para -15°C . Cloreto de tionila (235 mg) foi lentamente adicionado e a reação foi deixada vir para TA e operada durante a noite. A solução foi neutralizada com trietilamina diretamente usada.

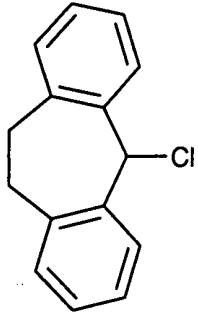
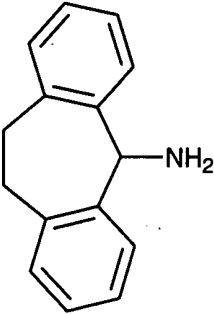
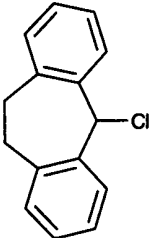
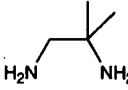
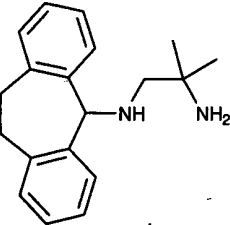
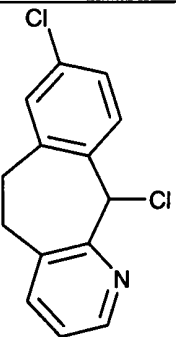
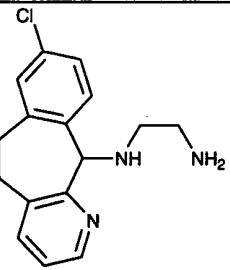
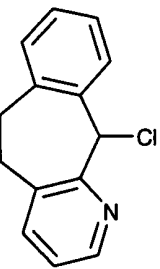
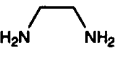
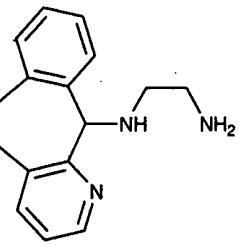
Exemplo Preparativo 5

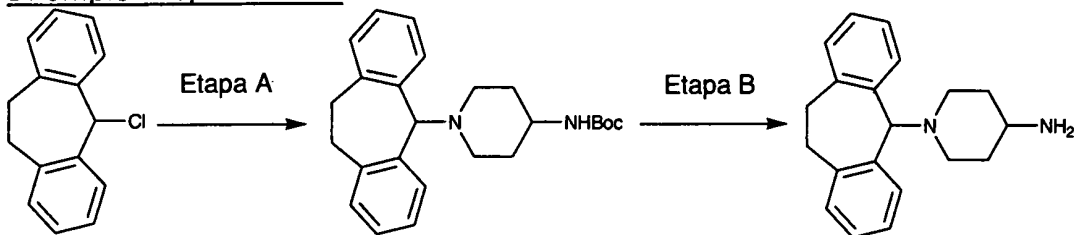


- A uma solução esfriada (12°C) de etilenodiamina comercialmente disponível (30 ml) foi adicionado dentro de 5 min dibenzossuberilcloreto comercialmente disponível (3,3 g). A mistura foi agitada em TA durante 1 h e depois K_2CO_3 (5,8 g) foi adicionado. Após um adicional de 30 min em TA, a mistura foi filtrada, os sais lavados com 5 ml de etilenodiamina e os filtrados concentrados. O resíduo foi dissolvido em 80 ml de EtOAc, 20 ml de H_2O e 5 ml de solução de NH_4OH (25 %). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 e concentrada para fornecer o composto do título (3,4 g; 93 %; $\text{MH}^+ = 253$).

Exemplo Preparativo 6-9

- Os compostos do título do Exemplo Preparativo 6 a 9 foram preparados de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 5 usando os cloretos e aminas como indicados na Tabela abaixo. No caso de os cloretos não dissolverem nas aminas após 10 Min, CH_3CN ou THF foi adicionado até que uma solução clara fosse obtida.

Exemplo Preparativo	Cloreto	Amina	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
6		NH ₄ OH		1. 61 % 2. ¹ H-RMN δ (CDCl ₃) 2,0 (s, 2H), 3,10-3,24 (m, 2H), 3,31-3,45 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 7,10-7,19 (m, 6H), 7,36-7,41 (m, 2H)
7				1. 97 % 2. 281
8				1. 60 % 2. 288
9				1. 78 % 2. ¹ H-RMN δ (CD ₃ OD) 2,6-2,8 (m, 4H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,3-3,6 (m, 2H), 5,2 (s, 1H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 8,2-8,3 (m, 1H)

Exemplo Preparativo 10Etapa A

- 5 Dibenzossuberilcloreto comercialmente disponível (300 mg) e 4-N-Boc-amino-piperidina (290 mg) foram suspensos em CH_3CN (10 ml). Após 10 min K_2CO_3 (545 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada em TA durante 3 h. A mistura foi diluída com EtOAc (30 ml) e H_2O (15 ml), a fase orgânica separada, secada em MgSO_4 e concentrada para fornecer o composto do título (460 mg; 89 %; $\text{MH}^+ = 393$).

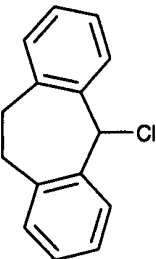
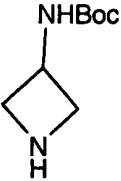
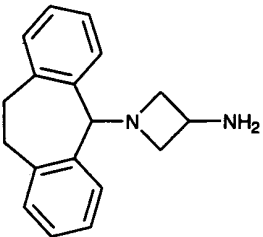
10 Etapa B

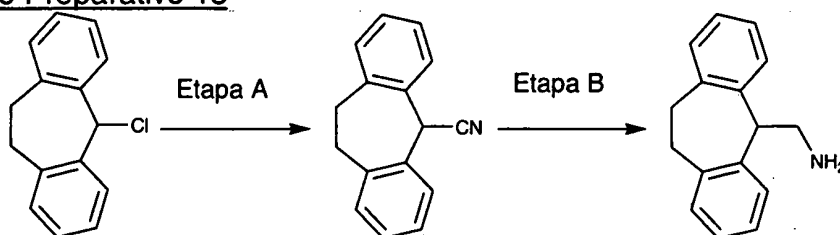
O composto do título da Etapa A acima (460 mg) foi dissolvido em uma solução de HCl 4 M em dioxano (20 ml). A mistura foi agitada em TA durante 2 h e concentrada para fornecer o composto do título (335 mg; 97 %; $\text{MH}^+ = 293$).

15 Exemplo Preparativo 11-12

Os compostos do título do Exemplo Preparativo 11 e 12 foram preparados de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 10 usando os cloretos e aminas como indicados na Tabela abaixo.

Exemplo Preparativo	Cloreto	Amina	Produto	1. Rendimento 2. MH^+
11				1. 64 % 2. 279

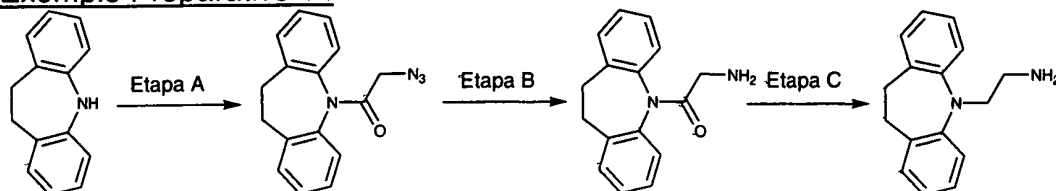
12				1. 56 % 2. 265
----	---	---	--	-------------------

Exemplo Preparativo 13**Etapa A**

A uma suspensão de AgCN (4,7 g) em CH₃CN (60 ml) sob nitrogênio em TA, uma solução de dibenzossuberilcloreto comercialmente disponível (6 g) em CH₃CN (60 ml) e benzeno (10 ml) foram adicionados. A mistura foi aquecida a refluxo por 2 h, esfriada para TA e filtrada. Os sais foram lavados com 20 ml de CH₃CN e os filtrados concentrados. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano, 1:9) para fornecer o composto do título (5 g; 87 %; MNa⁺ = 242).

10 Etapa B

Uma suspensão de LiAlH₄ (360 mg) em Et₂O (20 ml) foi lentamente tratada com uma solução de AlCl₃ (950 mg) em Et₂O (20 ml). A mistura foi agitada em TA durante 10 min e depois o composto do título da Etapa A acima (1,03 g) foi adicionado dentro de 5 min. A mistura foi agitada em TA durante 10 min e depois refluxada por 8 h. Após a adição de H₂O (20 ml) e 25 % de NH₄OH (6 ml), a mistura foi filtrada e os sais lavados com H₂O (20 ml) e Et₂O (10 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO₄ e concentrada para fornecer o composto do título (157 mg; 15 %; MH⁺ = 224).

Exemplo Preparativo 14

Etapa A

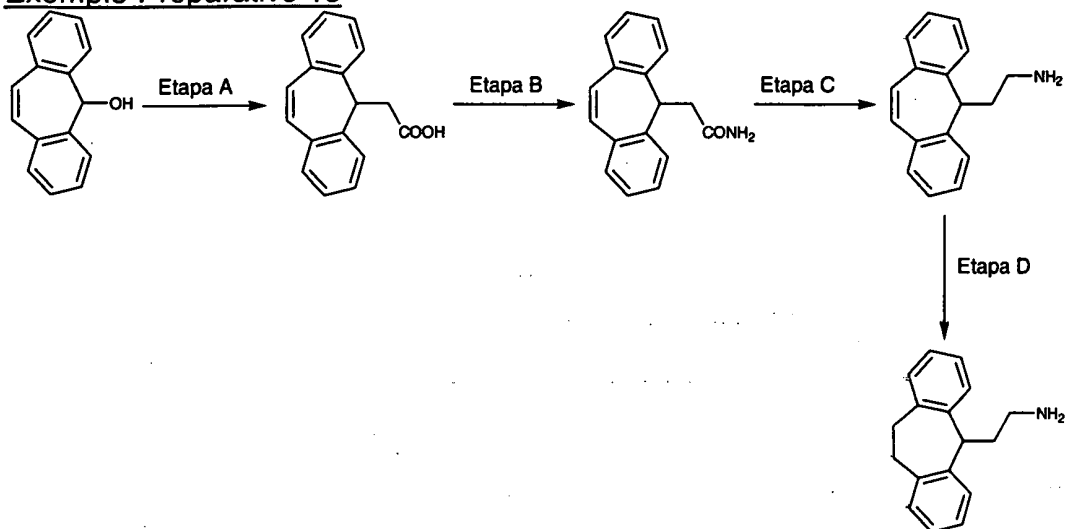
A uma solução de iminodibenzila comercialmente disponível (5 g) em tolueno (25 ml) foi adicionado bromoacetilbrometo comercialmente disponível (4,35 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h 30 min, esfriada e concentrada. Uma porção do produto bruto (800 mg) foi dissolvida em DMA (6 ml) e tratada com NaN_3 (815 mg). A mistura foi aquecida para 60-70°C durante a noite e diluída com EtOAc (30 ml) e H_2O (10 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi tratado com EtOAc/cicloexano (1:9) (2 ml), sonificado por 2 min e os solventes removidos por seringa. O resíduo foi secado para fornecer o composto do título (483 mg; 69 %; $\text{MH}^+ = 279$).

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (483 mg) foi dissolvido em MeOH (25 ml) e 10 % de Pd/C (100 mg) adicionados. A mistura foi hidrogenada por 1 h, filtrada e o catalisador lavado com MeOH (10 ml). Os filtrados foram concentrados e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) para fornecer o composto do título (415 mg; 95 %; $\text{MH}^+ = 253$).

Etapa C

A uma suspensão de LiAlH_4 (242 mg) em THF (6 ml) foi adicionada uma solução do composto do título acima da Etapa B (322 mg) em THF (6 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h 30 min. A mistura foi esfriada para 0°C, extinta com H_2O (0,3 ml) e diluída com 15 % de solução de NH_4OH (0,3 ml) e H_2O (0,8 ml). A mistura foi agitada em TA durante 45 Min, filtrada e os sais lavados com THF (8 ml). Os filtrados foram concentrados e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) para fornecer o composto do título (79 mg; 26 %; $\text{MH}^+ = 239$).

Exemplo Preparativo 15**Etapa A**

Uma mistura de dibenzossubereno comercialmente disponível (1,5 g) e ácido malônico (830 mg) foi aquecida a 160-170° C por 2 h. Uma
 5 mistura de H₂O (5 ml) e HCl a 0,1M (5 ml) foi adicionada e a mistura esfriada para TA. A mistura foi diluída com EtOAc (100 ml) e H₂O (10 ml), a fase orgânica separada, secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/acetona, 98:2 -> CH₂Cl₂/acetona, 9:1) para fornecer o composto do título (775 mg; 43 %; MNa⁺ = 273).

Etapa B

Uma mistura de composto do título da Etapa A acima (775 mg) e trietilamina (0,59 ml) em THF (20 ml) foi esfriada para -40° C e tratada com isobutilcloroformiato. Após agitar a -40° C por 1 h, a mistura foi filtrada e os
 15 sais lavados com THF (5 ml). Os filtrados foram depois tratados a 0° C com 25 % de NH₄OH (15 ml) por 1 h 30 min. A mistura foi diluída com EtOAc (60 ml), a fase orgânica separada, secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi tratado com CHCl₃ (1,5 ml), o solvente removido por seringa e o resíduo secado para fornecer o composto do título (677 mg; 88 %; MH⁺ = 250).

Etapa C

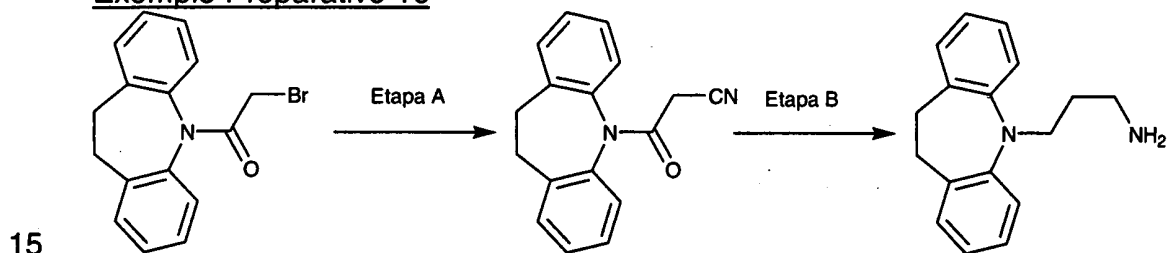
20 A uma suspensão de LiAlH₄ (513 mg) em THF (15 ml) foi adicionada uma solução do composto do título acima da Etapa B (677 mg) em THF (25 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h. A mistura foi esfriada para 0°C, extinta com H₂O (0,65 ml) e diluída com solução de NaOH de

4M (2,5 ml). A mistura foi agitada em TA durante 45 min, filtrada e os sais lavados com THF (15 ml). Os filtrados foram concentrados e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) para fornecer o composto do título (560 mg; 88 %; $\text{MH}^+ = 236$).

5 Etapa D

O composto do título da Etapa C acima (350 mg) foi dissolvido em MeOH (15 ml) e 10 % de Pd/C (300 mg) e HCl a 1M (1,5 ml) foi adicionado. A mistura foi hidrogenada durante a noite, filtrada e o catalisador lavado com MeOH (10 ml). Os filtrados foram concentrados e o resíduo dissolvido em EtOAc (30 ml) e NaHCO_3 sat. (10 ml). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com EtOAc (20 ml). A fase orgânica combinada foi secada em MgSO_4 e concentrada para fornecer o composto do título (232 mg; 66 %; $\text{MH}^+ = 238$).

Exemplo Preparativo 16



Etapa A

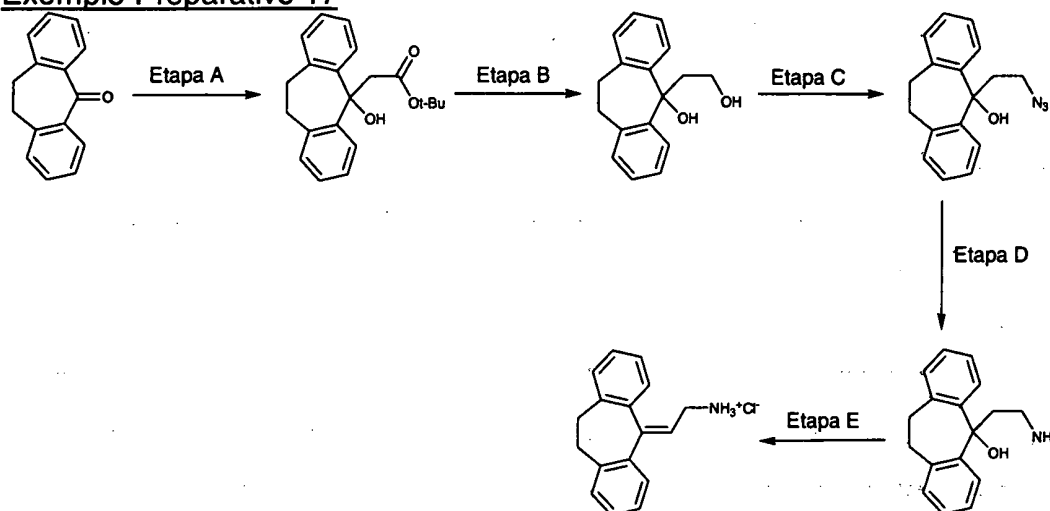
O intermediário do Exemplo Preparativo 14 Etapa A (1 g) foi dissolvido em DMA (6 ml) e tratado com NaCN (368 mg). A mistura foi aquecida para 60-70° C durante a noite e diluída com EtOAc (50 ml) e H_2O (15 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}$, 98:2) para fornecer o composto do título (282 mg; 34 %; $\text{MH}^+ = 263$).

Etapa B

25 A uma suspensão de LiAlH_4 (123 mg) em THF (6 ml) foi adicionada uma solução do composto do título da Etapa A acima (282 mg) em THF (6 ml). A mistura foi aquecida para 50° C por 2 h, esfriada para 0° C e tratada com H_2O (0,2 ml) e NaOH a 4M (0,8 ml). A mistura foi agitada em TA durante 45 min, tratada com MgSO_4 e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5 ->

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) para fornecer o composto do título (32 mg; 12 %; $\text{MH}^+ = 253$).

Exemplo Preparativo 17



Etapa A

- 5 A uma suspensão de magnésio (701 mg) em Et_2O (7 ml) foi lentamente adicionado etilbrometo (2,15 ml). Após a formação do reagente de Grignard, a mistura foi esfriada para 5°C e uma solução de dietilamina (3 ml) em Et_2O (5 ml) foi lentamente adicionada. A mistura foi refluxada por 30 min, esfriada para 5°C e tratada com uma mistura de dibenzossuberona comercialmente disponível (3 g) e terc-butilacetato (1,95 ml) em Et_2O (15 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h, esfriada para TA e vertida sobre gelo - água contendo um excesso de NH_4Cl . A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 100 ml), a fase orgânica secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano , 1:9) para fornecer o composto do título (3,5 g; 75 %; $\text{MNa}^+ = 347$).
- 10
- 15

Etapa B

- A uma suspensão de LiAlH_4 (346 mg) em THF (12 ml) foi adicionada uma solução do composto do título da Etapa A acima (2 g) em THF (12 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h, esfriada para 0°C e tratada com NaOH a 4M (4,5 ml). A mistura foi agitada em TA durante 45 min e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo dissolvido em EtOAc (100 ml), H_2O (10 ml) e NH_4Cl sat. (10 ml). A fase orgânica foi separada, secada em
- 20

MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano, 3:7) para fornecer o composto do título (937 mg; 60 %; MNa⁺ = 277).

Etapa C

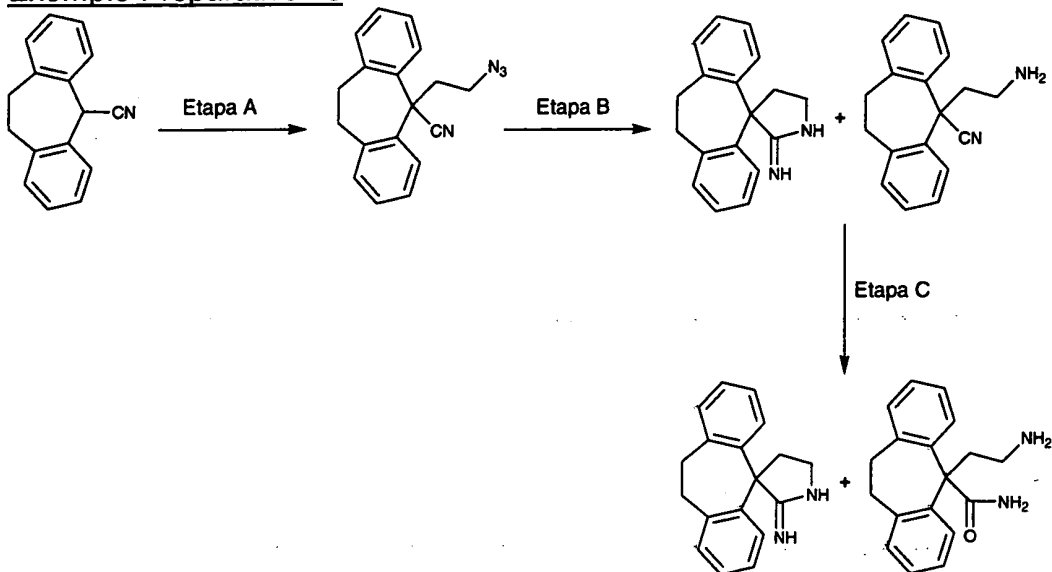
- 5 O composto do título da Etapa B acima (937 mg) foi dissolvido em benzeno (1,5 ml) e piridina (1,5 ml). A mistura foi esfriada para 5°C e tratada com uma solução de p-tosilcloreto em benzeno (1,5 ml). A mistura foi agitada em TA durante 7 h, diluída com EtOAc (40 ml) e lavada com HCl a 0,1M (10 ml), NaHCO₃ sat. (10 ml) e salmoura (10 ml). A fase orgânica foi
- 10 separada, secada em MgSO₄ e concentrada. O intermediário bruto foi dissolvido em DMA (9 ml) e tratado com NaN₃ (1,2 g). A mistura foi aquecida para 70° C durante a noite e o DMA removido. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (50 ml), NaHCO₃ sat. (10 ml) e salmoura (10 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através
- 15 de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano, 1:4) para fornecer o composto do título (704 mg; 68 %; MNa⁺ = 302).

Etapa D

- O composto do título da Etapa C acima (200 mg) foi dissolvido em MeOH (8 ml) e 10 % de Pd/C (40 mg) adicionados. A mistura foi hidro-
- 20 genada por 1 h 30 Min, filtrada e o catalisador lavado com MeOH (10 ml). Os filtrados foram concentrados para fornecer o composto do título (175 mg; 96 %; MH⁺ = 254).

Etapa E

- O composto do título da Etapa D acima (75 mg) foi dissolvido em
- 25 EtOH (1 ml) e uma solução a 4 M de HCl em dioxano (1 ml) adicionada. A mistura foi agitada em TA durante 12 h e concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (20 ml) e NaHCO₃ sat. (5 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO₄ e concentrada para fornecer o composto do título (67 mg; 96 %; M⁺ -NH₃ = 219).

Exemplo Preparativo 18**Etapa A**

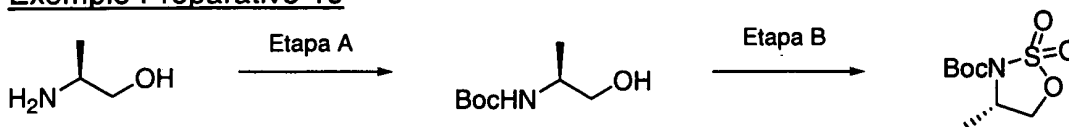
O composto do título do Exemplo Preparativo 13 Etapa A (1,1 g) foi dissolvido em THF (5 ml) e adicionado a uma suspensão de NaH (132 mg) em THF (5 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 1 h, esfriada para TA e tratada com 1,2-dibromoetano (0,9 ml) em THF (1 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 4 h, esfriada para TA e filtrada. Os sais foram lavados com THF (5 ml) e os filtrados concentrados. O resíduo foi dissolvido em DMA (12 ml) e tratado com NaN₃ (1,6 g). A mistura foi aquecida para 60-70° C durante a noite e o DMA removido. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (40 ml) e H₂O (10 ml), a fase orgânica separada, secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/ciclohexano, 1:9) para fornecer o composto do título (1,14 g; 78 %; MH⁺ = 289).

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (510 mg) foi dissolvido em MeOH (20 ml) e 10 % de Pd/C (150 mg) e HCl a 2 M (0,9 ml) adicionados. A mistura foi hidrogenada por 1 h 30 Min, filtrada e o catalisador lavado com MeOH (10 ml). Os filtrados foram concentrados e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 para CH₂Cl₂/MeOH, 4:1) para fornecer uma mistura do composto do título e a amidina cíclica (450 mg; 96 %; MH⁺ = 263).

Etapa C

- Os compostos do título da Etapa B acima (350 mg) foram tratados com 2 ml H_2SO_4 a 57 %. A mistura foi aquecida para 100°C por 3 h, esfriada para TA e diluída com H_2O (10 ml). A mistura foi feita alcalina (pH ~ 11) adicionando 10 % de NaOH e extraída com EtOAc (3 x 30 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1 para $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (NH_3 a 7M), 9:1) para fornecer uma mistura do composto do título e a amidina cíclica (223 mg; 60 %; $\text{MH}^+ = 281$).

10 Exemplo Preparativo 19Etapa A

- (S)-2-aminopropan-1-ol comercialmente disponível (2,0g) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (20 ml) e Boc_2O (6,4g) foi adicionado. Após agitar por 4 h em temperatura ambiente, o solvente foi removido para fornecer o composto do título (4,7 g, 99 %).

^1H -RMN δ (CDCl_3): 1,10 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 2,40 (s, 1H), 3,45-3,70 (m, 2H), 3,75-3,80 (m, 1H), 4,80 (s, 1H).

Etapa B

- Imidazol (4,1 g) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (50 ml) e esfriado para 0°C . Cloreto de tionila (1,3 ml) dissolvido em CH_2Cl_2 (10 ml) foi adicionado a gotas e a suspensão resultante foi deixada aquecer-se para TA. Agitação foi continuada por 1 h em TA e depois a mistura foi esfriada para -78°C . Uma solução do composto do título da Etapa A acima (1,8 g) em CH_2Cl_2 (50 ml) foi adicionada em um período de 1 h e a mistura resultante foi deixada aquecer-se para TA e agitada durante a noite. A mistura foi filtrada através de celite e o auxiliar de filtro foi lavado bem com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com água e salmoura, secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada para um volume de aprox. 100 ml.

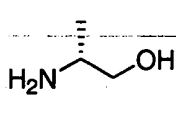
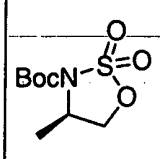
- Uma solução de NaIO_4 (4,3g) em água (100 ml) foi adicionada e a mistura foi esfriada para 0°C . Hidrato de Ru(IV)O_2 (150 mg) foi adicionado

e a suspensão preta foi agitada por 2 h a 0°C. Ela foi depois aquecida para TA e agitada durante a noite. A mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi extraído com CH₂Cl₂. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada e filtrada. Tratamento do filtrado com carvão ativado (2g) por 30 min removeu os traços de rutênio. A mistura foi filtrada novamente e evaporada para render o composto do título (1,5 g, 63 %).

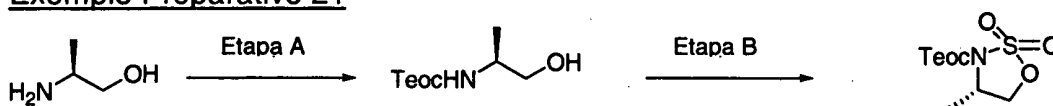
¹H-RMN δ (CDCl₃): 1,45 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 4,14 (dd, 1H), 4,29-4,42 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H).

Exemplo Preparativo 20

O composto do título do Exemplo Preparativo 20 foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 19 usando o aminoalcoól como indicado na Tabela abaixo.

Exemplo Preparativo	Aminoalcoól	Produto	1. Rendimento 2. ¹ H-RMN
20			1. 69 % 2. ¹ H-RMN δ (CDCl ₃): 1,45 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 4,14 (dd, 1H), 4,29-4,42 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H).

Exemplo Preparativo 21



15 Etapa A

A uma solução agitada do 2-(S)-amino propanol comercialmente disponível (17,4 g) em água (200 ml) foi adicionada uma solução de trietilamina (32 ml) em dioxano (200 ml). À solução foi adicionada 1-[2-(Trimetilsilil)etóxi-carbonilóxi]pirrolidin-2,5-diona comercialmente disponível (60 g). A mistura foi agitada em TA durante a noite, depois diluída com água (200 ml), acidificada com HCl a 1N, e extraída com Et₂O (2 x 500 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada em MgSO₄ e evaporada para fornecer o composto do título (44,2 g; 87 %).

¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,02 (s, 9H), 0,90-1,05 (m, 2H), 1,20 (d, 3H), 2,80 (br s, 1H), 3,40-3,80 (m, 3H), 4,10-4,20 (m, 2H), 4,85 (s, 1H).

Etapa B

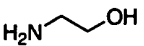
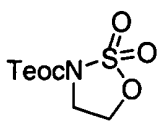
Imidazol (96 g) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (1200 ml) e esfriado para 0°C . Cloreto de tionila (30,8 ml) foi diluído com CH_2Cl_2 (600 ml) e adicionado a gotas. A suspensão resultante foi deixada aquecer-se para TA. Agitação foi continuada por 1 h em TA e depois a mistura foi esfriada para -78°C . Uma solução do composto do título da Etapa A acima (44,2 g) em CH_2Cl_2 (1200 ml) foi adicionada em um período de 1 h e a mistura resultante foi deixada aquecer-se para TA e agitada durante a noite. A mistura foi filtrada através de celite, o auxiliar de filtro foi lavado bem com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com água (2 x 700 ml), secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada para um volume de aprox. 1000 ml.

Uma solução de NaIO_4 (100 g) em água (1000 ml) foi adicionada e a mistura foi esfriada para 0°C . $\text{RuO}_2 \cdot x \text{H}_2\text{O}$ (1 g) foi adicionado e a suspensão preta foi agitada por 2 h a 0°C . Ela foi depois aquecida para TA e agitada durante a noite. As fases foram separadas e a fase orgânica foi tratada com carvão granulado (~ 20 g). A mistura foi agitada por aprox. 1 h, filtrada através de celite e o filtrado foi secado com MgSO_4 , filtrado e evaporado para render o composto do título (50,7 g, 89 %).

^1H -RMN δ (CDCl_3): 0,02 (s, 9H), 1,00-1,15 (m, 2H), 1,50 (d, 3H), 4,15 (dd, 1H), 4,35-4,45 (m, 3H), 4,65 (dd, 1H).

Exemplo Preparativo 22-23

Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 21 mas usando os aminoalcoóis como indicado na Tabela abaixo, os compostos do título foram obtidos.

Preparativo Exemplo	Aminoálcool	Produto	1. Rendimento 2. ^1H -RMN
22			1. 58 % 2. ^1H -RMN δ (CDCl_3): 0,02 (s, 9H), 1,00-1,15 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 2H), 4,25-4,40 (m, 2H), 4,55-4,65 (m, 2H).

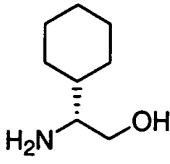
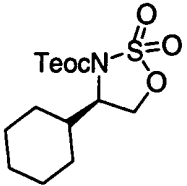
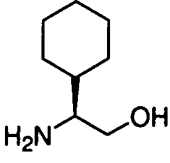
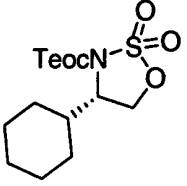
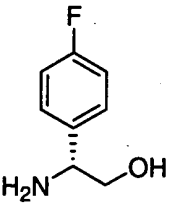
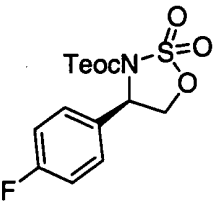
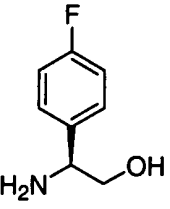
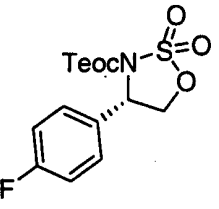
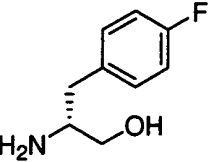
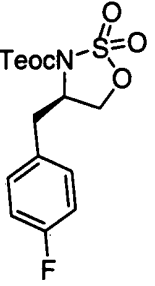
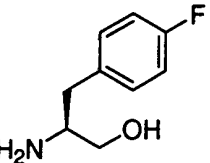
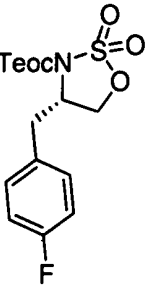
Preparativo Exemplo	Aminoálcool	Produto	1. Rendimento 2. $^1\text{H-RMN}$
23			1. 32 % (M + Na) ⁺ = 318

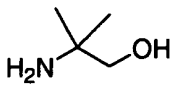
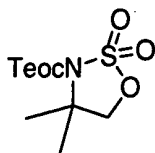
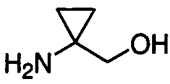
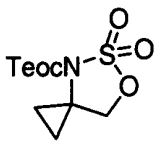
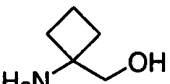
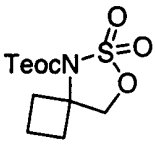
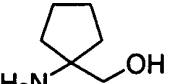
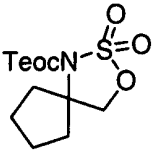
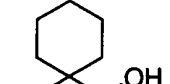
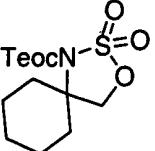
Exemplo Preparativo 24-46

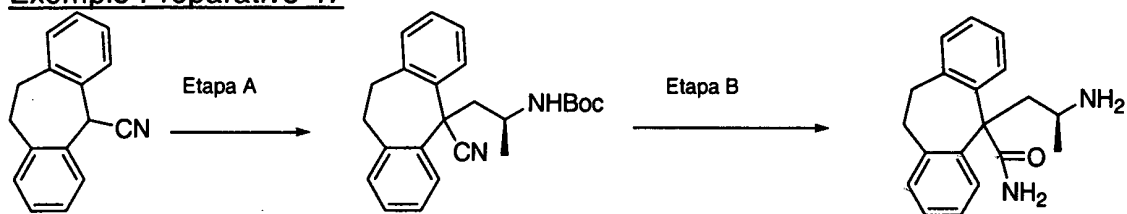
Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 21 mas usando os aminoalcoóis como indicados na Tabela abaixo, obtería-se os produtos desejados.

Exemplo Preparativo	Aminoálcool	Produto
24		
25		
26		
27		
28		

Exemplo Preparativo	Aminoálcool	Produto
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		

Exemplo Preparativo	Aminoálcool	Produto
36		
37		
38		
39		
40		
41		

Exemplo Preparativo	Aminoálcool	Produto
42		
43		
44		
45		
46		

Exemplo Preparativo 47**Etapa A**

- Uma suspensão de NaH (132 mg) em THF (10 ml) foi adicionada a uma solução do Exemplo Preparativo 13 Etapa A (1,1 g) em THF (20 ml) e aquecida para 60° C por 1 h. Depois, a mistura foi esfriada para 0° C e uma solução do Exemplo Preparativo 19 (1,2 g) em THF (10 ml) foi adicionada. A suspensão foi aquecida a 60° C por 4 h e depois diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e secada em MgSO₄.

Remoção dos solventes e cromatografia de coluna (EtOAc/hexano, 1:4) fornece o composto do título (1,7g, 90 %, $MH^+ = 377$).

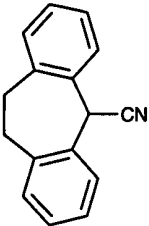
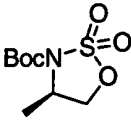
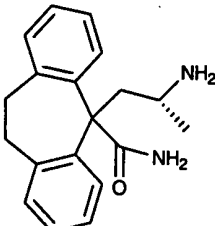
Etapa B

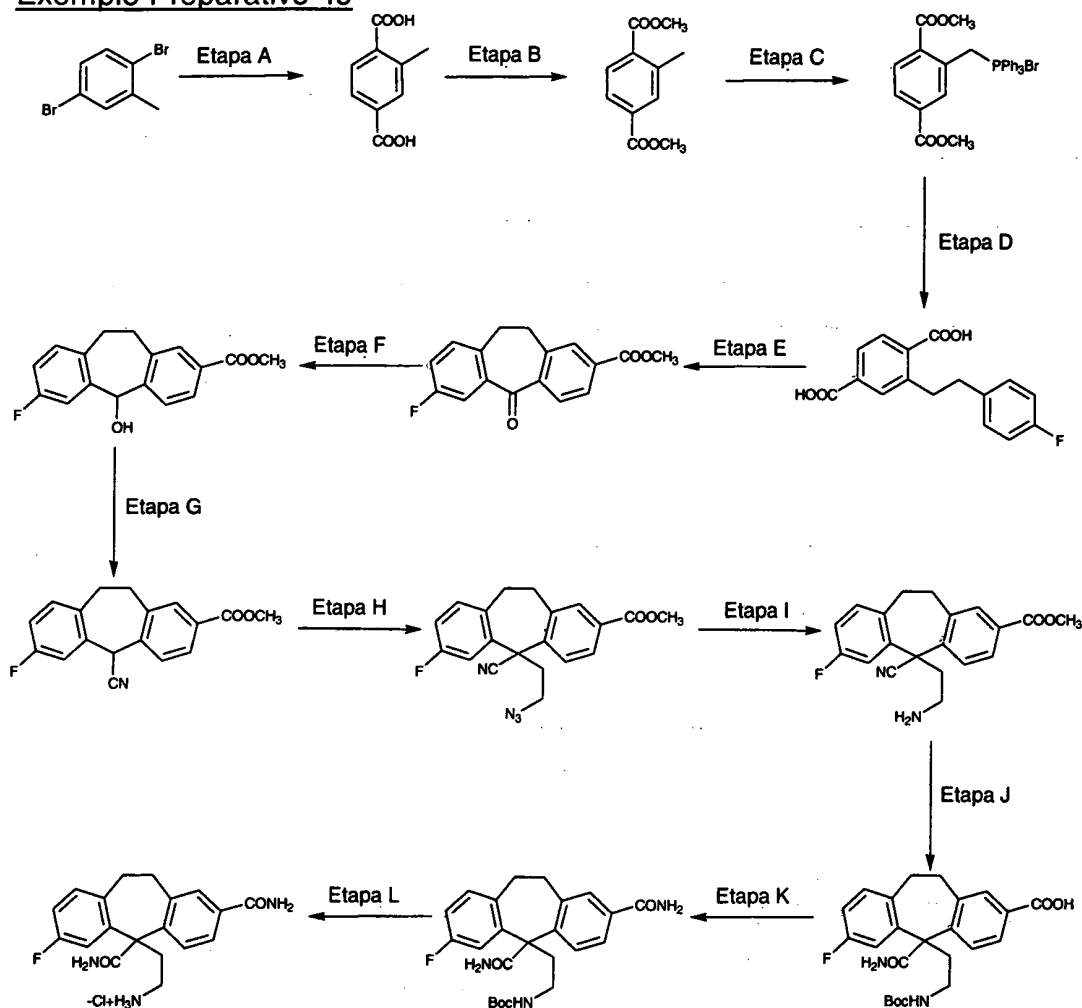
- O composto do título da Etapa A acima (1,5 g) foi dissolvido em 57 % de H_2SO_4 e a solução foi aquecida a $100^\circ C$ por 2 h. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi descartada e 50% da solução de KOH aquosa adicionados à fase aquosa até $pH > 8$. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 75 ml). A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, secada em $MgSO_4$ e evaporada para fornecer o composto do título. (600 mg, 53 %).

1H -RMN δ ($CDCl_3$): 0,95 (d, 3H), 1,82 (s, 2H), 2,37-2,58 (m, 2H), 2,82-2,92 (m, 1H), 3,18 (s, 4H), 5,60 (s, 2H), 7,08-7,24 (m, 6H), 7,40-7,48 (m, 2H).

Exemplo Preparativo 48

- O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 47 usando o sulfamidato do Exemplo Preparativo 20 como indicado na Tabela abaixo.

Exemplo Preparativo	Nitrila	Sulfamidato	Produto	1. Rendimento 2. 1H -RMN
48				1. 80 % 2. 1H -RMN δ ($CDCl_3$): 0,95 (d, 3H), 1,82 (s, 2H), 2,37-2,58 (m, 2H), 2,82-2,92 (m, 1H), 3,18 (s, 4H), 5,60 (s, 2H), 7,08-7,24 (m, 6H), 7,40-7,48 (m, 2H),

Exemplo Preparativo 49**Etapa A**

2,5-dibromotolueno comercialmente disponível (8,28 ml) foi dissolvido em hexano (90 ml) e tratado com uma solução a 1,6 M de butil-lítio em hexano (160 ml). A mistura foi aquecida para 60° C por 20 h, esfriada para TA e vertida sobre uma mistura de gelo seco em Et₂O (750 ml). A mistura foi deixada aquecer-se para TA, filtrada e o precipitado lavado com 90 ml de Et₂O. O precipitado foi titulado com 140 ml de ácido acético glacial para fornecer o composto do título (10 g; 92 %).

¹H-RMN δ (DMSO-d₆) 2,58 (s, 3H), 7,80-7,90 (m, 3H)

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (13 g) foi suspenso em MeOH (300 ml) e lentamente tratado com cloreto de tionila (15,7 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h para se tornar uma solução clara. Os

solventes foram concentrados para fornecer o composto do título (13,3 g; 88 %; $MH^+ = 209$).

Etapa C

O composto do título da Etapa B acima (13,3 g) foi dissolvido em CCl_4 (500 ml) e N-bromossuccinimida comercialmente disponível (10,7 g) adicionado. A mistura foi aquecida para 80° C e AIBN comercialmente disponível (327 mg) adicionado. A mistura foi depois irradiada com uma lâmpada incandescente de 100 W e aquecida para 100-105° C por 2 h 30 min. A mistura esfriada foi filtrada e o precipitado lavado com 50 ml de CCl_4 . Os filtrados foram concentrados e o resíduo dissolvido em CH_3CN (180 ml). A mistura foi tratada com trifenilfosfina (16 g) e aquecida sob refluxo por 3 h. A mistura foi concentrada para ~ 100 ml e Et_2O (500 ml) adicionado. A mistura foi deixada repousar em TA 30 Min, filtrada e o precipitado lavado com Et_2O (30 ml) para fornecer o composto do título (20 g; 57 %).

Etapa D

O composto do título da Etapa C acima (20 g) foi suspenso em CH_3CN (160 ml) e 4-Fluorobenzaldeído comercialmente disponível (5,4 ml) adicionado. A mistura foi depois tratada com DBN comercialmente disponível (10 ml) e aquecida para 100° C por 1 h. A mistura foi concentrada para a metade de seu volume e vertida em H_2O (150 ml). A mistura foi extraída com $EtOAc$ (2 x 150 ml), a fase orgânica lavada com 5 % de HCl (2 x 75 ml), secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi suspenso em H_2O (240 ml) e $MeOH$ (20 ml) e KOH (20 g) adicionados. A mistura foi aquecida a 100° C por 16 h, esfriada para TA e lavada com CH_2Cl_2 (3 x 75 ml). A fase aquosa foi acidificada (pH ~ 1) adicionando HCl conc., filtrada, o precipitado lavado com H_2O (20 ml) e secado ao ar. O resíduo foi dissolvido em $MeOH$ (900 ml) e 10 % de Pd/C (1,5 g) adicionados. A mistura foi hidrogenada por 1 h, filtrada, o catalisador lavado com $MeOH$ (50 ml) e concentrado para fornecer o composto do título (8,6 g; 82 %; $MH^+ = 289$).

Etapa E

O composto do título da Etapa D acima (1,44 g) foi suspenso em sulfolano (9 ml) e tratado com ácido polifosfórico (30 g). A mistura foi aque-

cida sob N_2 a 170-175° C por 3 h e vertida sobre gelo-água (150 ml). A mistura foi agitada em TA durante 1 h, extraída com EtOAc (2 x 150 ml), secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi dissolvido em MeOH (20 ml) e tratado com cloreto de tionila (1 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 1 h e concentrada. O resíduo foi dissolvido em Et_2O (100 ml) e lavado com $NaHCO_3$ sat. (30 ml) e salmoura (30 ml). A fase orgânica foi separada, secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH_2Cl_2) para fornecer o composto do título (960 mg; 67 %; $MH^+ = 285$).

10 Etapa F

O composto do título da Etapa E (1420 mg) foi dissolvido em $CHCl_3$ (20 ml) e MeOH (20 ml) e tratado com $NaBH_4$ (230 mg). A mistura foi agitada em TA durante 1 h e vertida sobre gelo-água (150 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 150 ml), a fase orgânica secada em $MgSO_4$ e concentrada para fornecer o composto do título (1420 mg; 99 %, $M^+ + Na = 309$).

Etapa G

O composto do título da Etapa F acima (1420 mg) foi dissolvido em THF (20 ml) e tratado com cloreto de tionila (0,91 ml). A mistura foi agitada em TA durante 16 h e concentrada sem aquecimento. O resíduo foi dissolvido em CH_3CN (17 ml) e tratado com AgCN (785 mg). A mistura foi aquecida para 90° C por 2 h 30 min, filtrada e os sais lavados com CH_3CN (40 ml). Os filtrados foram concentrados e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (CH_2Cl_2) para fornecer o composto do título (1160 mg; 79 %; $MH^+ = 296$).

Etapa H

O composto do título da Etapa G acima (1327 mg) foi dissolvido em THF degaseificado (15 ml) e adicionado a uma suspensão de NaH (119 mg) em THF degaseificado (5 ml). A mistura foi aquecida para 90°C por 1 h 15 min e esfriada para TA. A mistura foi depois tratada com 1,2-dibromoetano (0,81 ml) em THF (1 ml) e a mistura foi aquecida para 90°C por 4 h 30 min. A mistura foi esfriada para TA, diluída com 100 ml de EtOAc,

10 ml de salmoura e 10 ml de NH_4Cl sat. A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DMA (10 ml) e tratado com NaN_3 (720 mg). A mistura foi aquecida para 60°C por 16 h e diluída com EtOAc (100 ml) e salmoura (15 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com HCl a 0,1M (15 ml) e salmoura (15 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 , concentrada e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/ciclohexano, 1:4) para fornecer o composto do título (931 mg; 57 %; $\text{MH}^+ = 365$).

Etapa I

10 O composto do título da Etapa H acima (1050 mg) foi dissolvido em MeOH (40 ml). A mistura foi tratada com HCl concentrado (0,25 ml) e 10 % de Pd/C (250 mg). A mistura foi hidrogenada por 1 h, filtrada e o catalisador lavado com MeOH (20 ml). Os filtrados foram concentrados para fornecer uma mistura do composto do título e a amidina cíclica em uma razão 9:1 (950 mg; 97 %; $\text{MH}^+ = 339$).

Etapa J

20 Os compostos do título da Etapa I acima (950 mg) foram tratados com 57 % de H_2SO_4 (5 ml) e aquecidos sob N_2 a 90°C por 3 h. A mistura foi esfriada, diluída com H_2O (80 ml) e tornada alcalina (pH ~ 10) adicionando 50 % de NaOH. A mistura foi lavada com EtOAc (20 ml) e a fase aquosa diluída com dioxano (40 ml). A mistura foi tratada com um excesso de Boc_2O e agitada em TA durante 16 h enquanto o pH foi mantido em pH ~ 10,0. A mistura foi acidificada para pH ~ 4,0 adicionando HCl a 1M e extraída com EtOAc (2 x 150 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) para eluir o subproduto de amidina cíclica, seguido por $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4:1) para fornecer o composto do título (282 mg, 23 %; $\text{MNa}^+ = 465$).

Etapa K

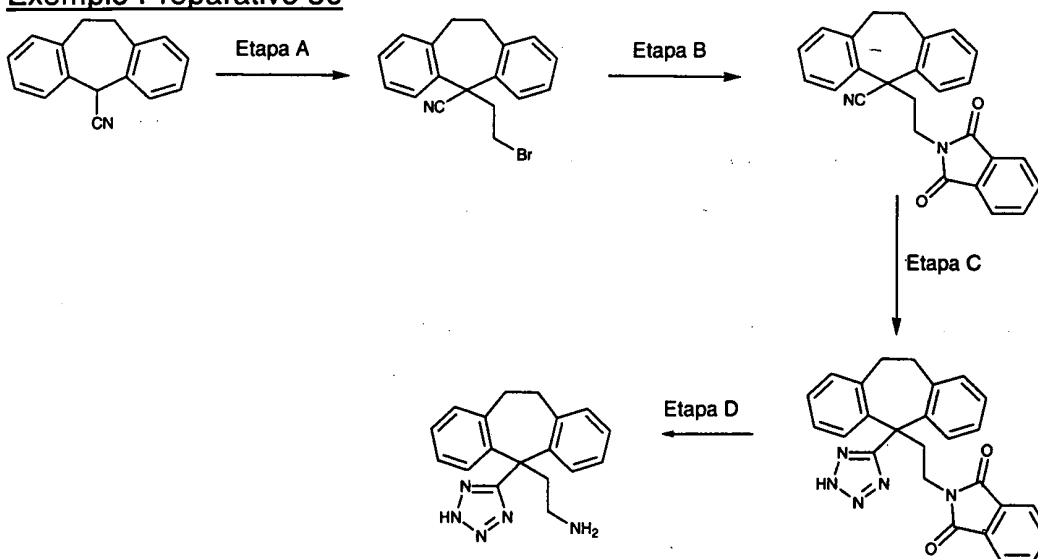
30 O composto do título da Etapa J acima (135 mg) foi dissolvido em THF (6 ml) e trietilamina (0,056 ml). A mistura foi esfriada para -40°C e tratada com cloroformiato de etila (0,031 ml). A mistura foi agitada a -40°C

por 1 h, diluída com 4 ml de THF e tratada a 0° C com 33 % de solução de amônia aquosa (10 ml). A mistura foi agitada a 0° C por 1 h e depois 1 h em TA. A mistura foi diluída com EtOAc (80 ml) e lavada com salmoura (25 ml), NH₄Cl sat. (e salmoura (25 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) para fornecer o composto do título (97 mg, 72 %, MNa⁺ = 464).

Etapa L

O composto do título da Etapa K acima (94 mg) foi tratado com solução de HCl 4 M em dioxano (2,5 ml) e o frasco foi agitado por 30 min. A mistura foi concentrada e o resíduo dissolvido em 5 ml de H₂O. A mistura foi filtrada através de uma unidade de filtro Millex VV (0,1 µM) e o filtrado concentrado para fornecer o composto do título (65,8 mg, 82 %, MH⁺ = 342).

Exemplo Preparativo 50



Etapa A

O composto do título do Exemplo Preparativo 13 Etapa A (3,3 g) foi dissolvido em THF (5 ml) e lentamente adicionado a uma suspensão de NaH (540 mg) em THF (10 ml). A mistura foi aquecida a refluxo por 30 min, esfriada para TA e tratada com 1,2-dibromoetano (4 ml). A reação foi agitada a 60°C durante a noite, esfriada para TA e filtrada. O solvente foi removido rendendo o composto do título (4,8 g; 98 %)

¹HRMN δ CDCl₃ 2,9-3,2 (m, 6H), 3,2-3,4 (m, 2H), 7,1-7,3 (m,

6H), 7,9-8,0 (m, 2H)

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (1,5 g) e ftalimida de potássio (13,8 g) foram suspensos em DMF (20 ml) e agitados a 100°C durante a noite. O precipitado foi removido e a reação foi concentrada a vácuo. Cromatografia do resíduo em sílica (EtOAc/cicloexano) forneceu o composto do título (1,4 g; 78 %).

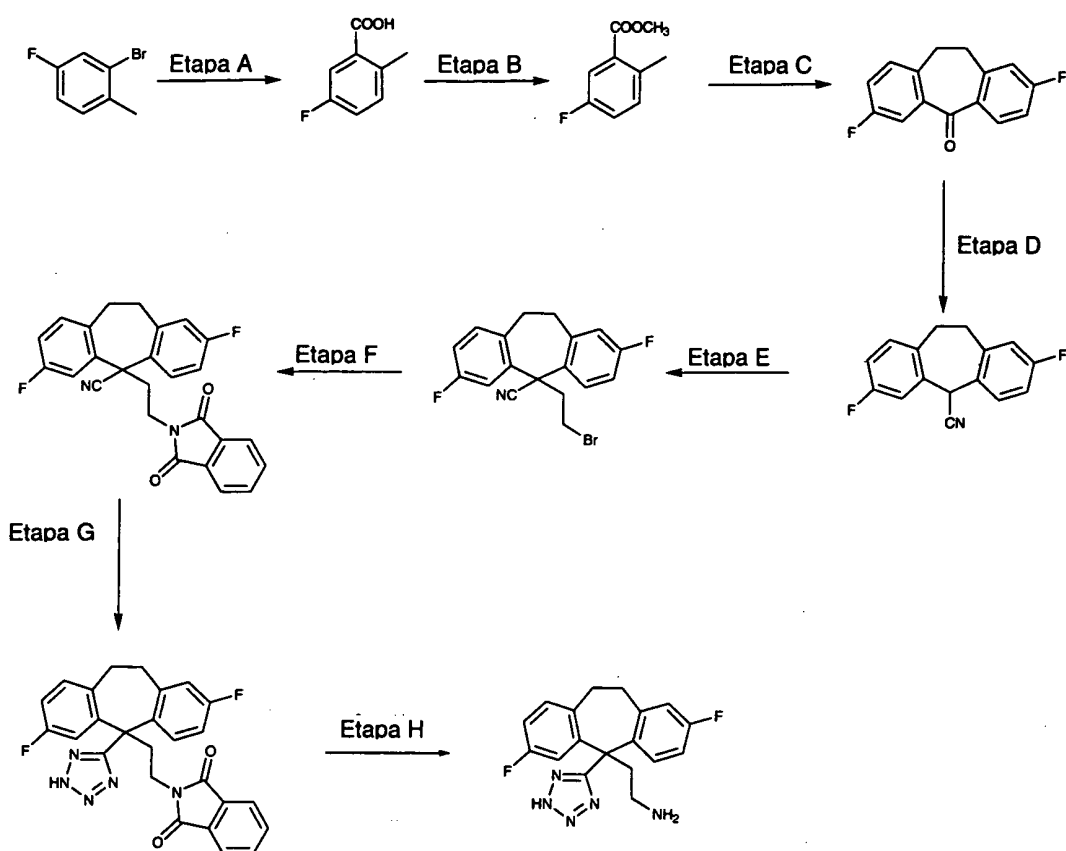
¹HRMN δ CDCl₃ 2,8-2,9 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 2H), 7,1-7,3 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 2H), 7,7-7,8 (m, 2H), 7,9-8,0 (m, 2H)

Etapa C

O composto do título da Etapa B acima (1,40 g) foi dissolvido em tolueno (30 ml) e tratado com óxido de dibutilestanho (446 mg) e trimetilsililazida (2,3 ml). A mistura foi aquecida sob uma atmosfera de N₂ a 90° C durante a noite. Óxido de dibutilestanho adicional (200 mg) e trimetilsililazida (2,3 ml) foram adicionados e a reação foi continuada por 24 h a 90° C. O solvente foi removido e o resíduo foi tratado com EtOAc (30 ml) e HCl a 1N (30 ml) a 50° C por 1 h. As fases foram separadas e a fase orgânica foi concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano) para fornecer o composto do título (600 mg, 39 %, MH⁺ = 436).

Etapa D

O composto do título da Etapa C acima (200 mg) foi dissolvido em etanol (5 ml) e tratado com hidrato de hidrazina (100 mg) em TA. A solução foi aquecida para 80° C por 2 h e depois agitada por 1h em TA. A reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi tratado com CHCl₃ e filtrado novamente. O filtrado foi concentrado para fornecer o composto do título (60 mg, 43 %, MH⁺ = 306).

Exemplo Preparativo 51Etapa A

2-bromo-4-fluorotolueno comercialmente disponível (5 g) foi diluído com éter dietílico (10 ml). Cerca de 1/3 da solução resultante foi adicionado em revolvimentos de magnésio (761 mg) que foi sobreposto com Et₂O (25 ml). A solução de 2-bromo-4-fluorotolueno restante foi adicionada a gotas após a reação ter sido iniciada. A reação foi mantida em refluxo por 2 h. O reagente de Grignard foi vertido sobre uma mistura de gelo seco esmagado em Et₂O (750 ml). A mistura resultante foi deixada aquecer-se para TA. O solvente foi removido, o resíduo resultante foi tratado com EtOAc (100ml) e extraído com HCl a 1N aquoso (100 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO₄, filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (2,3 g; 56 %).

¹H-RMN δ CDCl₃ 2,5 (s, 3H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,7 (m, 1H)

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (2,3 g) foi dissolvido em THF (50 ml). Iodeto de metila (0,95 ml) e N,N-diisopropiletilamina (3,2 ml)

foram adicionados. A reação foi agitada em TA durante 2 h. A mistura de reação foi filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (2,3 g; 90 %).

^1H -RMN δ CDCl_3 2,6 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,6-7,7 (m, 1H)

Etapa C

- 5 O composto do título da Etapa B acima (8,9 g) e N-bromossuccinimida comercialmente disponível (14 g) foi suspenso em CCl_4 (500 ml). A mistura foi aquecida para 80°C e AIBN (270 mg) adicionado. A mistura foi irradiada com uma lâmpada incandescente de 100 W e aquecida a $100\text{-}105^\circ\text{C}$ por 3,5 h. A mistura esfriada foi filtrada. O filtrado foi concen-
- 10 trado e o resíduo dissolvido em CH_3CN (150 ml). A mistura foi tratada com trifenilfosfina (14 g), aquecida sob refluxo por 3 h e depois concentrada. O resíduo foi suspenso em CH_3CN (160 ml) e tratado com 3-fluorobenzaldeído comercialmente disponível (6,5 g) e DBN (13 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 3 h. A reação foi concentrada para a metade de seu volume e
- 15 vertida em H_2O (150 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (3x 150 ml), a fase orgânica separada e concentrada. O resíduo foi suspenso em 1:1 mistura de $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (100 ml) e tratado com KOH (30 g). A mistura foi agitada a 60°C durante a noite, esfriada para TA e lavada com CHCl_3 (3 x 100 ml). A fase aquosa foi acidificada (pH ~ 1) adicionando HCl conc. e extraída com
- 20 EtOAc. A fase orgânica foi separada e concentrada. O resíduo bruto foi suspenso em sulfolano (20 ml) e tratado com ácido polifosfórico (25 g). A mistura foi aquecida sob N_2 a 200°C por 2 h, vertida sobre gelo-água (150 ml) e agitada em TA durante a noite. A mistura foi extraída com EtOAc e concen-
- 25 trada. O resíduo foi dissolvido em Et_2O e extraído com H_2O . A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/Cicloexano) para fornecer o composto do título (4,0 g; 31 %; $\text{MH}^+ = 245$).

Etapa D

- O composto do título da Etapa C acima (5,4 g) foi dissolvido em
- 30 CHCl_3 (5 ml) e MeOH (30 ml) e tratado com NaBH_4 (1,4 g). A mistura foi agitada em TA durante 1 h e concentrada. O resíduo foi suspenso em CHCl_3 (50 ml) e extraído com HCl aquoso (50 ml; pH = 1). A fase orgânica foi sepa-

rada, concentrada, depois ressuspensa em tolueno e concentrada novamente. O resíduo foi dissolvido em tolueno (50 ml). SOCl_2 (3,94 ml) foi adicionado a 0° C. A reação foi agitada durante a noite em TA. O solvente foi removido e o material restante foi suspenso em tolueno e concentrado. O resíduo
 5 foi dissolvido em CH_3CN (50 ml) e tratado com AgCN (2,96 g). A mistura foi aquecida a refluxo por 2 h e depois agitada a 60° C durante a noite. A mistura foi filtrada e o filtrado concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/Cicloexano) para fornecer o composto do título (4,4 g; 78 %).

10 $^1\text{H-RMN } \delta \text{ CDCl}_3$ 3,1-3,2 (m, 4H), 5,3 (s, 1H), 6,7-6,9 (m, 3H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4 (m, 1H)

Etapa E

O composto do título da Etapa D acima (1,5 g) foi dissolvido em THF (5 ml) e lentamente adicionado em TA a uma suspensão de NaH (212
 15 mg) em THF (10 ml). A mistura foi aquecida a 60° C por 30 min, depois esfriada para 0° C e tratada com 1,2-dibromoetano (2,3 ml). A reação foi agitada a 60° C por 3 h, esfriada para TA e filtrada. O filtrado foi concentrado para fornecer o composto do título (2,1 g; 99 %).

20 $^1\text{H-RMN } \delta \text{ CDCl}_3$ 2,8-3,0 (m, 4H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 2H), 6,8-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 1H), 7,8-7,9 (m, 1H)

Etapa F

O composto do título da Etapa E acima (2,1 g) e ftalimida de potássio (5,4 g) foi suspenso em DMF (30 ml) e agitado a 60° C durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo dissolvido em CHCl_3 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano) para fornecer o composto do título (1,91 g; 76 %)
 25

$^1\text{HRMN } \delta \text{ CDCl}_3$ 2,8-3,2 (m, 4H), 3,4-3,6 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 2H), 6,8-7,0 (m, 3H), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,7-8,0 (m, 6H)

Etapa G

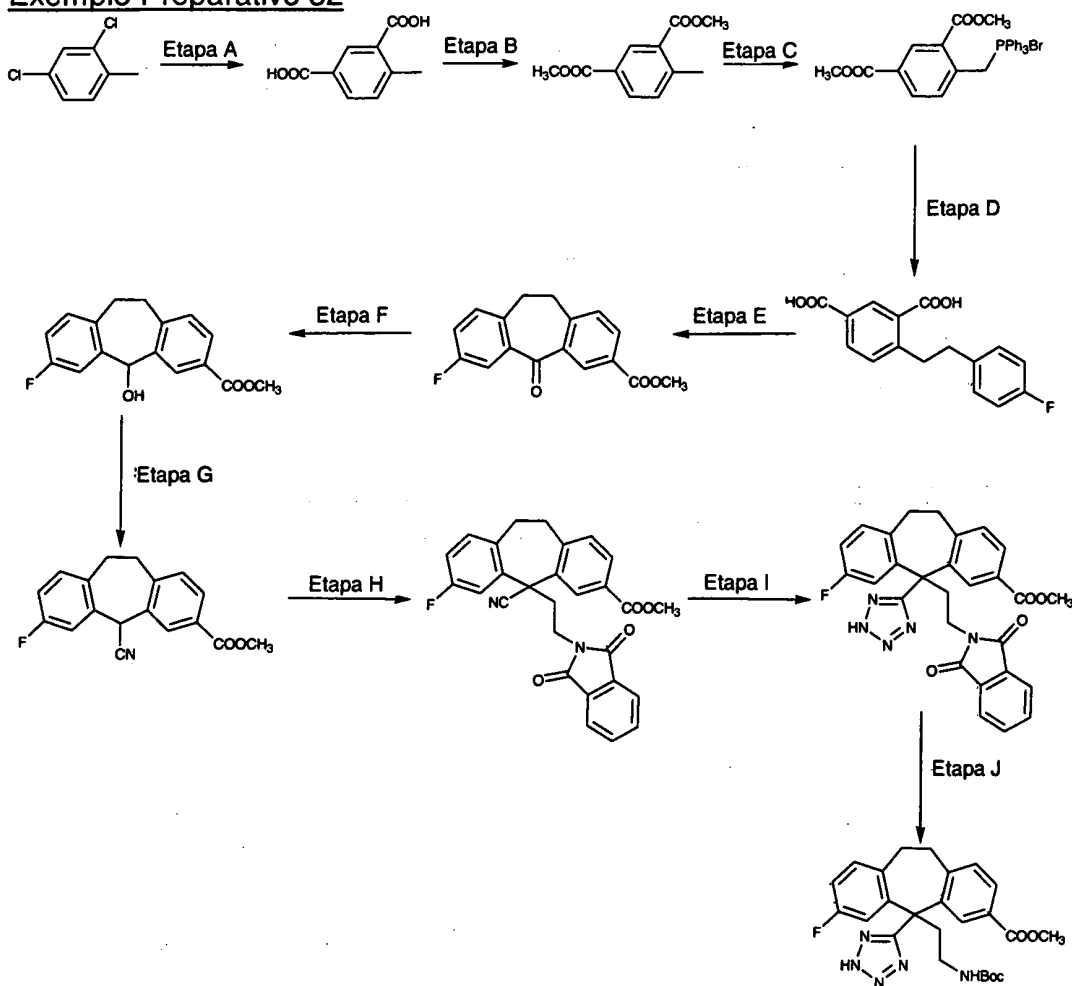
30 O composto do título da Etapa F (1,90 g) foi dissolvido em tolueno (20 ml) e tratado com óxido de dibutilestanho (553 mg) e trimetilsililazida (3,7 ml). A mistura foi aquecida sob uma atmosfera de N_2 a 90° C por 4 d. A

5 título (600 mg, 33 %, $MH^+ = 472$).

Etapas H

10 vente foi removido e o resíduo tratado com HCl a 1 N (20 ml) e CHCl_3 (10 ml). A fase aquosa foi separada, filtrada e concentrada fornecendo o composto do título (240 mg, 100 % $\text{MH}^+ = 342$).

Exemplo Preparativo 52



15 Etapas A

2,4-diclorotolueno comercialmente disponível (24,6 g) e cianeto

de cobre(I) seco (50 g) em N-metilpirrolidona (130 ml) foram aquecidos sob refluxo (200-216° C) por 4 d. Enquanto quente (110° C), a mistura foi vertida em um frasco contendo 33 % de solução de NH_4OH aq. (390 ml) e tolueno (100 ml) e agitada para separar os caroços. Após a mistura ter sido esfriada para TA, Et_2O (100 ml) foi adicionado e filtrado através de pano. O precipitado foi lavado (2 x 100 ml $\text{Et}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ 1:1). O filtrado escuro foi vertido em um funil separador e as fases foram separadas com a ajuda de Et_2O adicional (100 ml). A fase aquosa foi extraída com $\text{Et}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ 1:1 (2 x 100 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 10 % de solução de NH_4OH (4 x 110 ml, até que a fase básica não ficasse mais azul), com H_2O (100 ml) e salmoura (100 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi misturado com NaOH (24,8 g) e dietileno glicol (275 ml) foi adicionado junto com algumas gotas de H_2O . A mistura foi aquecida para 215 - 220° C durante a noite. A mistura esfriada foi diluída com H_2O (220 ml) e acidificada para pH 1 com HCl aq a 10%. A suspensão foi filtrada e o precipitado lavado com HCl a 0,1 N (50 ml). O sólido foi cristalizado de ácido acético glacial para fornecer o composto do título (18,4 g, 78 %; $\text{MH}^+ = 181$).

Etapa B

Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 49 Etapa B, o composto do título da Etapa A acima (22,1 g) foi reagido para fornecer o composto do título (30,0 g, 100 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,65 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,32 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H).

Etapa C

Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 49 Etapa C, o composto do título da Etapa B acima (30,0 g) foi reagido. Diferindo do exemplo citado, a mistura final foi deixada repousar durante o fim de semana para formar o precipitado. Após filtração, o composto do título bruto foi obtido (38,0 g, 100 %; $[\text{M-Br}]^+ = 469$).

Etapa D

Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no E-

xemplo Preparativo 49 Etapa D, o composto do título da Etapa C acima (38,0 g) foi reagido. Diferindo do exemplo citado, a hidrogenação foi operada durante 2 dias. (29,2 g, 77 %; $MH^+ = 289$).

Etapa E

- 5 Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 49 Etapa E, o composto do título da Etapa D acima (4,32 g) foi reagido e o composto do título obtido (1,77 g, 41 %; $MH^+ = 285$).

Etapa F

- 10 Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 49 Etapa F, o composto do título da Etapa E acima (2,39 g) foi reagido e o composto do título obtido (2,45 g, 100 %; $MNa^+ = 309$).

Etapa G

- 15 Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 49 Etapa G, o composto do título da Etapa F acima (3,07 g) foi reagido e o composto do título foi obtido (2,17 g, 69 %; $MH^+ = 296$).

Etapa H

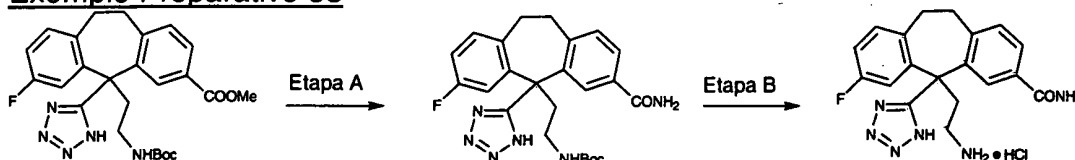
- 20 O composto do título da Etapa G acima (2,17 g) foi dissolvido em THF (30 ml) e adicionado a uma suspensão de NaH (250 mg) em THF (9 ml). A mistura foi aquecida para 90° C por 1 h 15 min e esfriada para TA. A mistura foi depois tratada com 1,2-dibromoetano (1,6 ml) em THF (3,7 ml) e a mistura foi aquecida a 90° C por 4 h 30 min. A mistura foi esfriada para TA, diluída com 200 ml de EtOAc, 20 ml de salmoura e 20 ml de NH_4Cl sat.. A fase orgânica foi separada, secada em $MgSO_4$ e o resíduo purificado por cromatografia em sílica (CH_2Cl_2) para fornecer o intermediário de bromoetila
- 25 (1,42 g, 50 %; $[MNH_4]^+ = 419$) e material de partida (636 mg, 24 %). O composto de bromoetila (1,42 g) foi dissolvido em DMF anidro (18 ml) e tratado com ftalimida de potássio (1,96 g). A suspensão foi agitada a 80° C durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo dividido entre EtOAc (50 ml), H_2O (50 ml) e salmoura (50 ml). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x
- 30 50 ml) e a fase orgânica combinada secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica ($CH_2Cl_2/MeOH$) para fornecer o composto do título (1525 mg; 92 %; $MH^+ = 469$).

Etapa I

O composto do título da Etapa H acima (1475 mg) foi dissolvido em tolueno anidro (25 ml) e tratado com óxido de dibutilestanho (784 mg) e trimetilsililazida (8,3 ml). A mistura foi aquecida sob uma atmosfera de N₂ a 90° C durante 3 dias. O solvente foi removido, o resíduo dissolvido em Me-OH (10 ml) e concentrado. O resíduo foi dividido entre EtOAc (100 ml) e 10 % de NaHCO₃ (100 ml). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 70 ml) e a fase orgânica combinada secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/MeOH) para fornecer o composto do título (1216 mg, 75 %, MH⁺ = 512).

Etapa J

O composto do título da Etapa I acima (1216 mg) foi dissolvido em MeOH anidro (14 ml) e Et₃N (0,66 ml). A mistura foi esfriada para 5° C e N,N'-dimetilamino-propilamina (0,71 ml) adicionada. A mistura foi agitada em TA durante 25 h e subsequêntemente evaporada, tolueno (10 ml) adicionado, evaporado novamente e secado em HV. O resíduo foi dissolvido em dióxano (8 ml) e H₂O (8 ml). À solução ligeiramente turva foram adicionados Boc₂O (2,6 g) e Et₃N (1,2 ml) e a mistura foi agitada em TA durante a noite. Após evaporação do solvente, H₂O (20 ml) foi adicionado e a solução acidificada para pH ~ 4,0 adicionando HCl a 1M e a solução aquosa extraída com EtOAc (3 x 50 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (15 ml), separada, secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/MeOH) para fornecer o composto do título (567 mg, 50 %, MNa⁺ = 504).

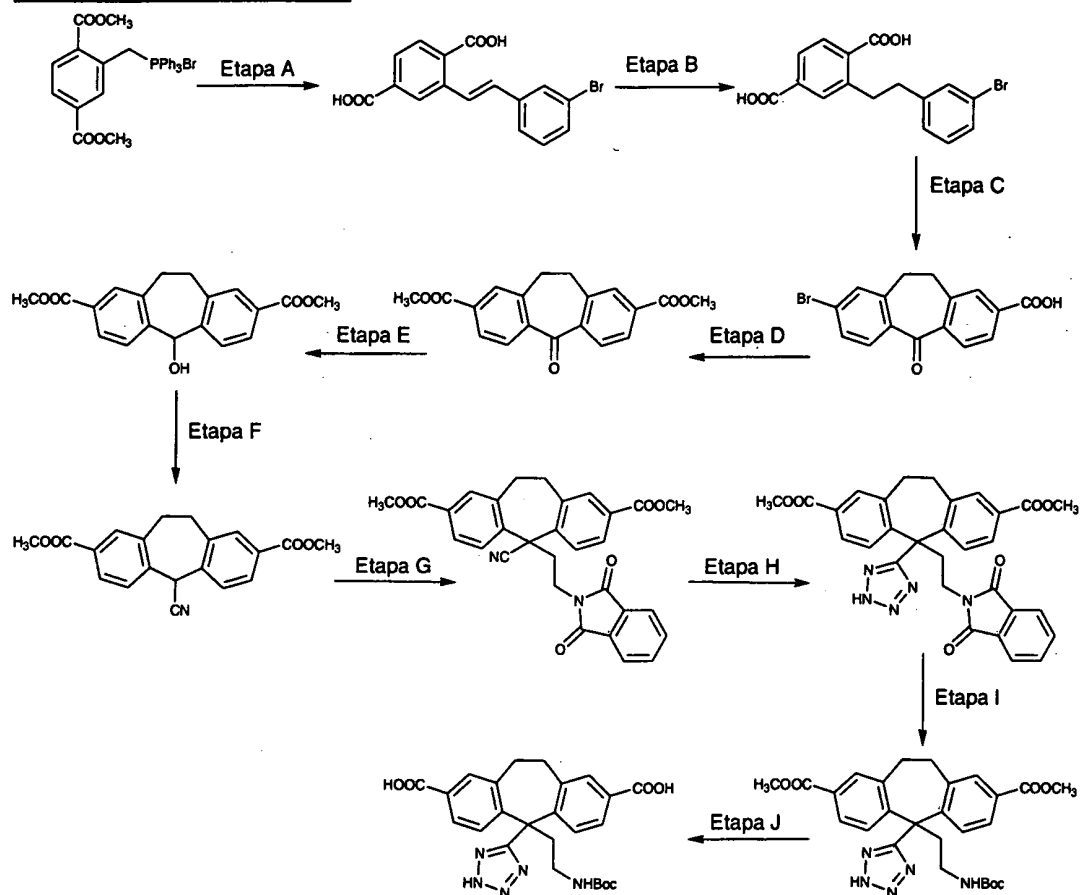
25 Exemplo Preparativo 53Etapa A

O composto do título do Exemplo Preparativo 52 (215 mg) foi dissolvido em THF (4 ml) e 33 % de solução de NH₄OH (40 ml) foram adicionados. A solução foi agitada em um vaso fechado a 80° C durante a noite.

A mistura de reação foi deixada esfriar para TA e subseqüentemente evaporada à secura. O produto bruto que consistiu em uma mistura da amida ($MNa^+ = 489$) e o ácido livre ($MNa^+ = 490$), foi dissolvido em THF anidro (8,5 ml) e trietilamina (0,28 ml) adicionada. O precipitado resultante foi dissolvido
5 adicionando CH_3CN anidro (6 ml). A mistura foi esfriada para $-40^\circ C$ e etilcloroformiato (0,17 ml) foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada a $-25^\circ C$ por 1 h e deixada aquecer-se para $0^\circ C$. A $0^\circ C$, de solução de $NH_3/MeOH$ 7 M (10 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada a $0^\circ C$ por 30 min e por 1 h em TA. A mistura foi concentrada e o resíduo dissolvido em H_2O (14 ml) e
10 THF (3 ml). O pH foi ajustado em pH $\sim 4,0$ adicionando HCl a 0,1 N e a fase aquosa - após adição de salmoura (10 ml) - extraída com EtOAc contendo 10 % de THF (4 x 33 ml) e CH_2Cl_2 contendo 10 % de THF (1 x 25 ml)). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (15 ml), secada em $MgSO_4$ e concentrada para fornecer o composto do título (241 mg; 100 %, $MNa^+ = 489$).
15

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (240 mg) foi suspenso/dissolvido em $CH_2Cl_2/MeOH$ 4:1 (5 ml) e uma solução de HCl a 4M em dioxano (7 ml) adicionada após o qual uma solução clara foi obtida. A mistura
20 foi agitada em TA durante 3 h e concentrada. O resíduo foi dividido entre EtOAc contendo 10 % de THF (25 ml) e HCl a 0,01 N (25 ml). A fase orgânica foi extraída com H_2O (25 ml) e HCl a 0,01 N (25 ml). A fase aquosa combinada foi concentrada para fornecer o composto do título (162 mg, 90 %, $MH^+ = 367$).

Exemplo Preparativo 54**Etapa A**

- O composto do título do Exemplo Preparativo 49 Etapa C (47,6 g) foi suspenso em CH_3CN (350 ml) e 3-bromobenzaldeído comercialmente disponível (13,9 ml) adicionado. Após a adição de DBN (24 ml), a mistura foi aquecida a 100°C por 1 h. A mistura foi esfriada e o precipitado colhido através de filtração para fornecer a transolefina (7,5 g). O licor-mãe foi concentrado para metade de seu volume e vertido em H_2O (300 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (2x 300 ml), a fase orgânica lavada com 5 % de HCl (2 x 80 ml), secada em MgSO_4 e concentrada. A este resíduo foi adicionada a transolefina acima e a mistura foi suspensa em H_2O (500 ml), MeOH (60 ml) e dioxano (60 ml). Após a adição de KOH (47 g), a mistura foi aquecida a 60°C por 16 h, esfriada para TA e lavada com CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). A fase aquosa foi feita acídica (pH ~ 1) adicionando HCl conc., filtrada, o precipitado lavado com H_2O (150 ml) e secado ao ar para fornecer o composto do título como uma mistura de cis/transolefinas (26,5 g; 88 %; $\text{MH}^+ = 347$).

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (6 g) foi dissolvido em MeOH (450 ml) e EtOAc (150 ml). Após a adição de uma suspensão de 5 % de Pt/C (2,5 g) em 10 % de HCl (5 ml) e MeOH (10 ml), a mistura foi hidrogenada por 6 h. A mistura foi filtrada, o catalisador lavado com MeOH (60 ml) e os filtrados evaporados para fornecer o composto do título (5,5 g, 91 %).

$^1\text{HRMN } \delta$ (DMSO- d_6) δ 2,81-2,90 (m, 2H), 3,13-3,27 (m, 2H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,85-7,95 (m, 3H)

10 Etapa C

O composto do título da Etapa B acima (4 g) foi suspenso em sulfolano (9 ml) e tratado com ácido polifosfórico (30 g). A mistura foi aquecida sob N_2 a 175-180° C por 2 h 30 min e vertida em gelo-água (250 ml). A mistura foi agitada em TA durante a noite e o precipitado colhido através de filtração para fornecer o composto do título bruto (3,56 g; 94 %; $\text{MH}^+ = 331$).

Etapa D

O composto do título da Etapa C acima (3,5 g) foi dissolvido em N-metil pirrolidona (25 ml) e CuCN (900 mg) adicionado. A mistura foi aquecida a 200° C por 8 h, esfriada para TA e diluída com H_2O (200 ml) e HCl a 1M (50 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 100 ml) e a fase orgânica combinada lavada com H_2O (100 ml) e salmoura (100 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 e evaporada. O resíduo foi dissolvido em dioxano (50 ml) e HCl conc. (50 ml) adicionado. A mistura foi aquecida a 90°C por 18 h e os solventes evaporados. O resíduo foi suspenso em MeOH (75 ml), tratado com SOCl_2 (1,5 ml) e aquecido sob refluxo por 1 h 30 min. A mistura foi concentrada para metade de seu volume, diluída com Et_2O (300 ml) e lavada com NaHCO_3 sat. (80 ml) e salmoura (80 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 e evaporada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/hexano, 1:4) para fornecer o composto do título (1040 mg; 27 %; $\text{MH}^+ = 325$).

Etapa E

O composto do título da Etapa D acima (1040 mg) foi dissolvido

em CHCl_3 (15 ml) e MeOH (15 ml) e o NaBH_4 (150 mg) adicionado. A mistura foi agitada em TA durante 1 h, diluída com água de gelo (80 ml) e extraída com EtOAc (2 x 100 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (5) (CH_2Cl_2 /acetona, 98:2 $\rightarrow$ CH_2Cl_2 /acetona, 95:5) para fornecer o composto do título (817 mg, 78 %, $\text{MNa}^+ = 349$).

Etapa F

O composto do título da Etapa E acima (817 mg) foi dissolvido em THF (10 ml) e tratado com SOCl_2 (0,46 ml). A mistura foi agitada em TA (10) durante a noite e os solventes evaporados. O resíduo foi dissolvido em CH_3CN (10 ml) e benzeno (5 ml) e adicionado a uma suspensão de AgCN (406 mg) em CH_3CN (10 ml). A mistura foi aquecida a 90°C por 5 h, filtrada e os sais lavados com CH_3CN (10 ml). Os filtrados foram evaporados e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 98:2) (15) para fornecer o composto do título (572 mg, 68 %, $\text{MH}^+ = 336$).

Etapa G

O composto do título da Etapa F acima (676 mg) foi suspenso em THF (20 ml) e DMF (5 ml) e tratado sob uma atmosfera de N_2 com NaH (106 mg). A mistura foi aquecida a $\sim 95^\circ\text{C}$ por 75 min, esfriada para TA e (20) tratada com uma solução de 1,2-dibromoetano (0,7 ml) em THF (3 ml). A mistura foi depois aquecida a 95°C por 10 h, esfriada para TA e tratada com NH_4Cl sat. (15 ml) e EtOAc (100 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura (15 ml), secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DMA (8 ml) e tratado com ftalimida de potássio (554 mg). A (25) mistura foi aquecida a 60°C durante a noite, o solvente removido e o resíduo dissolvido em EtOAc (50 ml) e H_2O (15 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura (15 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 98:2) para fornecer o composto do título (740 mg, 72 %, $\text{MNH}_4^+ = 526$).

30 Etapa H

O composto do título da Etapa G acima (600 mg) foi suspenso em tolueno (5 ml) e tratado com óxido de dibutilestanho (138 mg) e trimetilsil-

lilazida (1,45 ml). A mistura foi aquecida sob uma atmosfera de N_2 a 90-95° C por 3 d e o solvente evaporado. O resíduo foi suspenso em MeOH (10 ml) e o solvente evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (30 ml) água (10 ml). A fase orgânica foi separada, secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica ($CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5) para fornecer o composto do título (415 mg, 68 %, $MH^+ = 552$).

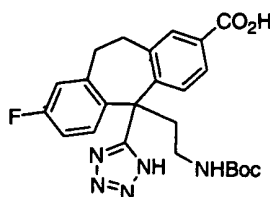
Etapa I

O composto do título da Etapa H acima (415 mg) foi dissolvido em MeOH (6 ml) e trietilamina (0,23 ml). A mistura foi esfriada para 0° C e 3-dimetilaminopropilamina (0,23 ml) adicionada. A mistura foi agitada a 0° C por 10 min e em TA durante a noite. A mistura foi concentrada, dissolvida em MeOH (10 ml), novamente concentrada e secada em HV. O resíduo foi dissolvido em dioxano (5 ml) e H_2O (5 ml) e o pH ajustado em pH = 8-9 adicionando KOH 1 M. A mistura foi depois tratada com Boc_2O (870 mg) e agitada durante a noite. A mistura foi ajustada em pH = 4 adicionando HCl a 1M e diluída com EtOAc (150 ml). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com EtOAc (2 x 75 ml). A fase orgânica combinada foi secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica-gel ($CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5 -> 4:1) para fornecer o composto do título (227 mg, 58 %, $MH^+ = 522$).

Etapa J

O composto do título da Etapa I acima (227 mg) foi dissolvido em dioxano (10 ml) e KOH 1 M (3,75 ml) adicionado. A mistura foi agitada em TA durante a noite e o pH ajustado em pH = 4 adicionando HCl a 1M. A mistura foi extraída com EtOAc, contendo 10 % de THF (2 x 150 ml). A fase orgânica foi separada, secada em $MgSO_4$ e concentrada para fornecer o composto do título (177 mg, 82 %; $MH^+ = 494$).

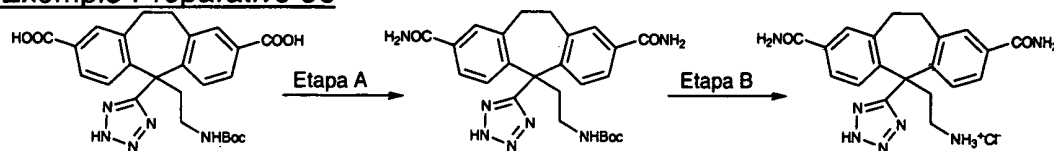
Exemplo Preparativo 55



Se fosse seguir um procedimento similar como descrito no E-

xemplo Preparativo 54, mas usando 3-fluorobenzaldeído na Etapa A e omitindo Etapa D, obteria-se o composto desejado.

Exemplo Preparativo 56



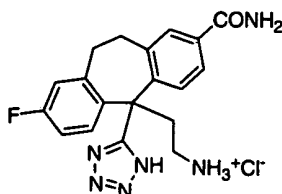
Etapa A

5 O composto do título do Exemplo Preparativo 54 (177 mg) foi dissolvido em THF (6 ml) e trietilamina (0,2 ml) adicionada. O precipitado foi dissolvido/suspensão adicionando CH₃CN (3 ml). A mistura foi esfriada para -40° C e etilcloroformato (0,1 ml) foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada a -25° C por 1 h e deixada aquecer-se para 0° C. A 0° C, solução de
10 NH₃/MeOH a 7M (7 ml) foram adicionados e a mistura foi agitada a 0° C por 30 min e 1 h em TA. A mistura foi concentrada e o resíduo dissolvido em H₂O (10 ml) e THF (2 ml). O pH foi ajustado em pH ~ 4,0 adicionando 100 mM de HCl e a fase aquosa extraída com EtOAc (4 x 30 ml) contendo 10 % de THF. A fase orgânica foi secada em MgSO₄ e concentrada para fornecer
15 o composto do título (110 mg; 62 %, MNa⁺ = 514).

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (103 mg) foi dissolvido em THF (2 ml) e uma solução de HCl 4 M em dioxano (5 ml) adicionada. A mistura foi agitada em TA durante 2 h e concentrada. O resíduo foi dissolvi-
20 do em H₂O (20 ml) e lavado com EtOAc (2 x 8 ml). A fase aquosa foi concentrada, o resíduo dissolvido em 50 mM de HCl (6 ml) e filtrado através de uma unidade de filtro Millex VV (0,1 µM). O filtrado foi concentrado para fornecer o composto do título (90 mg, 94 %, MH⁺ = 392).

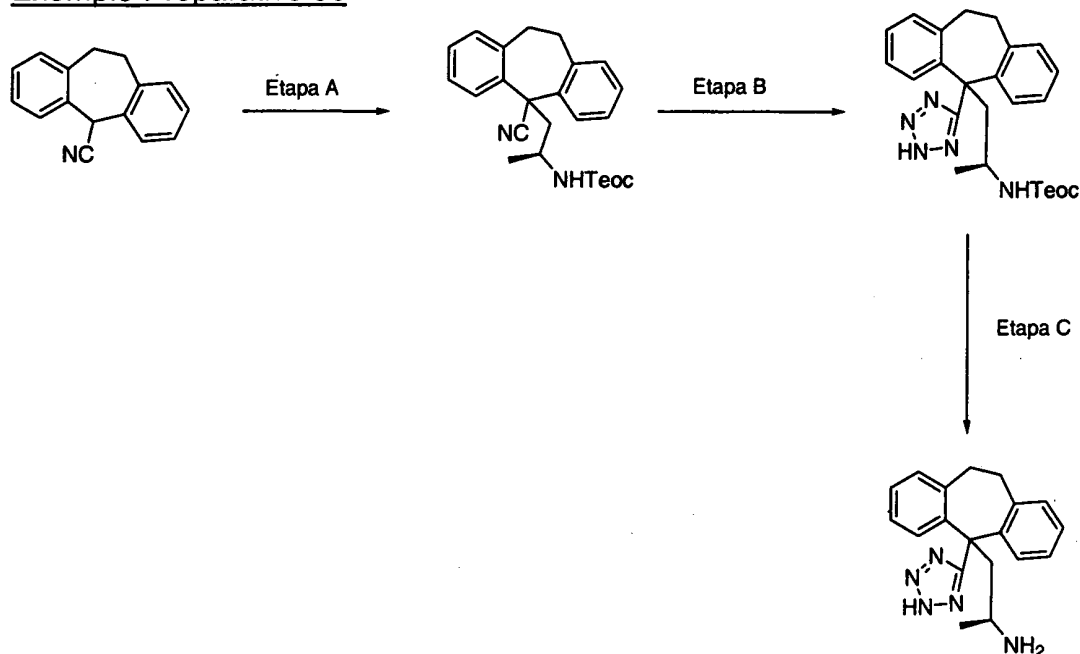
Exemplo Preparativo 57



25 Se fosse seguir um procedimento similar como descrito no Exemplo Preparativo 56, mas usando o composto do título do Exemplo Prepa-

rativo 55, obteria-se o composto desejado.

Exemplo Preparativo 58



Etapa A

Uma suspensão de NaH (66 mg) em THF (10 ml) foi adicionada a uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 13 Etapa A (0,57 g) em THF (20 ml) e aquecida a 65° C por 1 h. Depois a mistura foi esfriada para 0° C e uma solução do Exemplo Preparativo 21 (0,74 g) em THF (10 ml) foi adicionado. A suspensão foi aquecida a 65° C por 5 h e depois diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e secada em MgSO₄. Remoção dos solventes e cromatografia de coluna (EtOAc/hexano, 1:4) fornece o composto do título (630 mg, 58 %, MH⁺ = 421).

Etapa B

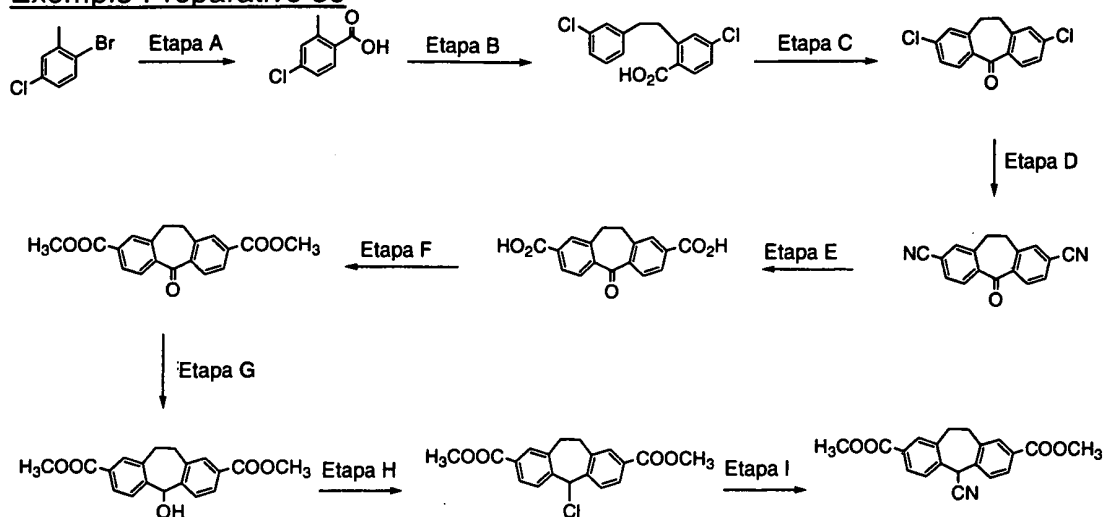
O composto do título da Etapa A acima (632 mg) foi dissolvido em DMF (10 ml) e tratado com NaN₃ (1,2 g) e NH₄Cl (963 mg). A mistura foi aquecida sob uma atmosfera de N₂ a 110° C por 3 d e o solvente evaporado. Cromatografia de coluna (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) fornece o composto do título (350 mg, 51 %, MH⁺ = 464).

Etapa C

O composto do título da Etapa B acima (350 mg) foi dissolvido

em THF (10 ml) e tratado com TBAF·3H₂O. A mistura foi agitada em TA durante 4h e o solvente evaporado. TLC preparativa usando CH₂Cl₂/MeOH (4:1) fornece o composto do título (121 mg, 50 %, MH⁺ = 320).

Exemplo Preparativo 59



5 Etapa A

2-Brom-5-cloro-tolueno comercialmente disponível (123 g) foi diluído com Et₂O (70 ml) e 10 % desta solução foram adicionados a uma mistura de Mg (15,2 g) e iodo (3 cristais) em Et₂O (250 ml). Após a reação de Grignard ter sido iniciada, o material de partida restante foi adicionado a uma tal taxa para manter o refluxo suave. Após adição completa do material de partida, a mistura foi aquecida em temperatura de banho de óleo de 60° C por 45 min. A mistura foi depois esfriada para TA e vertida sobre uma mistura de gelo seco em Et₂O (1800 ml). A mistura foi deixada aquecer-se para TA em um período de 2 h e o solvente removido. O resíduo foi dissolvido com EtOAc (1200 ml) e lavado com HCl a 3 N (3 x 1000 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO₄, filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (94,3 g, 92 %)

¹HRMN δ (DMSO-d₆) 2,51 (s, 3H), 7,33 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 12,9 (br-s, 1H)

20 Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (47 g) foi dissolvido em THF (500 ml) e a mistura esfriada para -60° C. A -60° C uma solução de sec-

BuLi a 1,3 M (455 ml) em hexano foi lentamente adicionada a fim de manter em temperatura interna abaixo de -30°C . O precipitado começou a dissolver após a adição de mais que metade da solução de sec-BuLi. Após a adição completa de sec-BuLi, a solução vermelha profunda foi agitada a -50°C por 1 h. A solução de ânion foi depois transferida por meio de cânula para uma solução esfriada (-40°C) de 3-cloro-benzilbrometo comercialmente disponível (62,3 g) em THF (150 ml). A adição do ânion foi a uma tal taxa a fim de manter -40°C durante a adição. Após a adição do ânion ter sido completada, a mistura foi agitada a -40°C por 1 h e depois deixada aquecer-se para TA em um período de 3 h. A reação foi extinguida adicionando NaOH a 2M (1000 ml) e o THF removido a vácuo. A solução restante foi extraída com ciclohexano (2 x 500 ml) e a fase aquosa acidificada em Ph = 1 adicionando HCl conc.. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 400 ml), a fase orgânica secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (71 g, 87 %).

$^1\text{HRMN } \delta$ (acetona- d_6) 2,83-2,91 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 2H), 7,13-7,40 (m, 6H), 7,98 (d, 1H).

Etapa C

O composto do título da Etapa B acima (71 g) foi suspenso em sulfolano (250 ml) e PPA (700 g) adicionado. A mistura foi agitada com um agitador mecânico e aquecida para temperatura de banho de óleo de 170°C por 9 h. A mistura quente ($\sim 120^{\circ}\text{C}$) foi depois vertida sobre gelo esmagado (4000 g) e agitada durante a noite. O precipitado foi deixado repousar 30 min e a fase aquosa decantada. O resíduo foi dissolvido em Et_2O (1500 ml) e lavado com NaOH a 1M (2 x 500 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (50 g, 75 %).

$^1\text{HRMN } \delta$ (CDCl_3) 3,16 (s, 4H), 7,23 (d, 2H), 7,32 (dd, 2H), 8,0 (d, 2H)

Etapa D

O composto do título da Etapa C acima (25 g) foi dissolvido em tolueno (160 ml) e adicionado a uma mistura de KCN (11,7 g), dipiperidino-metano (7,26 ml), sulfolano (2 ml) e 1,4-bis-(difenilfosfino)-butano (6 g). A

mistura foi desgaseificada através de sonicação sob um fluxo de nitrogênio e depois acetato de paládio(II) (1,6 g) foi adicionado. A mistura foi depois aquecida em um vaso de reação de vidro vedado para temperatura de banho de óleo de 160° C por 18 h. A mistura foi esfriada para TA, diluída com

5 CH₂Cl₂ (800 ml) e lavada com H₂O (300 ml) e salmoura (300 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (90 ml) e sonicado. A suspensão foi depois tratada com cicloexano (400 ml) e deixada repousar 30 min. O precipitado foi colhido através de filtração e secado ao ar para fornecer o composto do título (18 g,

10 77 %, MH⁺ = 259).

Etapa E

O composto do título da Etapa D acima (18 g) foi suspenso em EtOH (75 ml) e H₂O (20 ml) e o KOH (19,3 g) adicionado. A mistura foi aquecida para temperatura de banho de óleo de 100° C por 12 h, concentrada

15 e o resíduo dissolvido em H₂O (500 ml). A fase aquosa foi acidificada para pH = 1 adicionando HCl conc. e o precipitado colhido por filtração e secado ao ar para fornecer o composto do título (19,5 g, 95 %, MH⁺ = 297).

Etapa F

O composto do título da Etapa E acima (19,5 g) foi suspenso em

20 MeOH (600 ml) e tratado com cloreto de tionila (29 ml). A mistura foi depois aquecida à temperatura de banho de óleo de 90° C por 3 h, a mistura quente filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (800 l) e lavado com NaHCO₃ sat. (200 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO₄, filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (18,8 g, 88 %, 25 MH⁺ = 325).

Etapa G

O composto do título da Etapa F acima (18,8 g) foi dissolvido em CHCl₃ (250 ml) e MeOH (250 ml). A mistura foi depois tratada com NaBH₄ (2,47 g) em porções pequenas. Após a adição completa do agente redutor, a

30 mistura foi agitada em TA durante 1 h. A mistura foi vertida em gelo-água (800 ml), a fase orgânica separada e a fase aquosa extraída com EtOAc (300 ml). A fase orgânica combinada foi secada em MgSO₄, filtrada e con-

centrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH_2Cl_2 para CH_2Cl_2 /acetona, 98:2 para CH_2Cl_2 /acetona, 95:5) para fornecer o composto do título (11,9 g, 63 %, $\text{MNa}^+ = 349$).

Etapa H

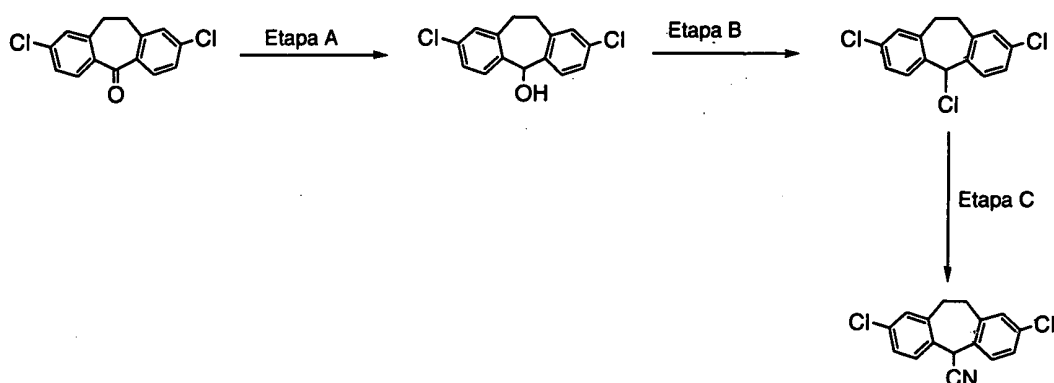
5 O composto do título da Etapa G acima (11,9 g) foi dissolvido em THF (150 ml) e a mistura esfriada para 0°C . O cloreto de tionila de 0°C (6,5 ml) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer-se para TA durante a noite. O solvente foi depois removido a vácuo para fornecer o composto do título bruto.

10 $^1\text{HRMN } \delta$ (CDCl_3) 2,93-3,05 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 6,10 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,78-7,86 (m, 4H).

Etapa I

O composto do título da Etapa H acima foi dissolvido em CH_3CN (300 ml) e benzeno (95 ml). Após a adição de AgCN (5,9 g) a mistura foi aquecida à temperatura de banho de óleo de 95°C por 2 h 45 min. A mistura foi filtrada enquanto quente e os sais lavados com CH_2Cl_2 (100 ml). O filtrado foi concentrado e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 98:2) para fornecer o composto do título (11,3 g, 92 %, $\text{MH}^+ = 336$).

20 Exemplo Preparativo 60



Etapa A

O composto do título do Exemplo Preparativo 59 Etapa C (9,5 g) foi dissolvido em CHCl_3 (100 ml) e MeOH (60 ml) a 0°C . A mistura foi depois tratada com NaBH_4 (1,64 g) em porções pequenas. Após a adição completa do agente redutor, a mistura foi agitada em TA durante 3 h. Água (50 ml) foi

adicionada e a mistura foi concentrada para metade de seu volume e extraída com EtOAc (2 x 150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 ml), salmoura (50 ml), secadas em MgSO_4 e concentradas. O produto bruto foi usado sem outra purificação (9 g, 90 %, $\text{MNa}^+ = 301$).

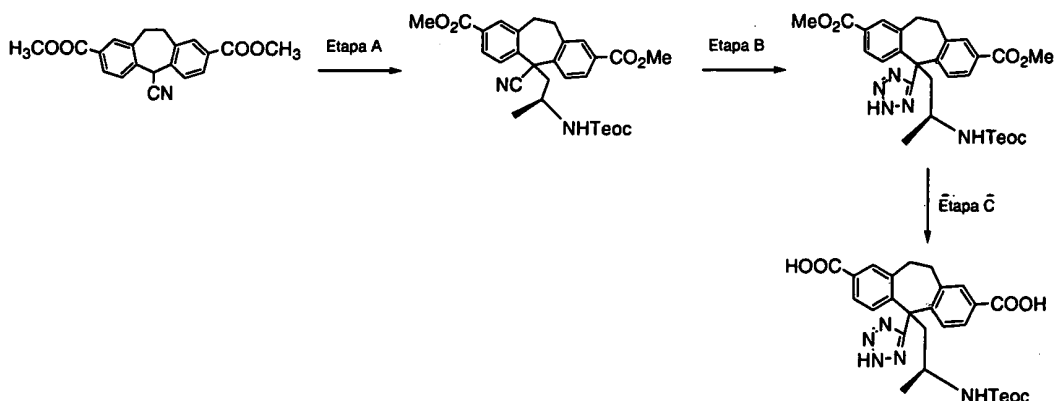
Etapa B

O composto do título bruto da Etapa A acima (9 g) foi dissolvido em THF (100 ml) e a mistura foi esfriada para 0°C . O cloreto de tionila de 0°C (7,1 ml) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer-se para TA durante a noite. O solvente foi depois removido a vácuo para fornecer o composto do título (9,2 g).

Etapa C

O composto do título da Etapa B acima (9,2 g) foi dissolvido em CH_3CN (180 ml) e benzeno (60 ml). Após a adição de AgCN sólido (5,2 g) a mistura foi aquecida à temperatura de banho de óleo de 90°C por 2,5 h. A mistura foi filtrada enquanto quente através de celite e os sais lavados com CH_2Cl_2 (200 ml). O filtrado foi concentrado para dar o composto do título bruto (8,66 g, 93 %, $\text{MH}^+ = 288$).

Exemplo Preparativo 61



Etapa A

O composto do título do Exemplo Preparativo 59 (3,8 g) foi suspenso em THF (50 ml) e DMF (35 ml). A mistura foi tratada sob uma atmosfera de N_2 com NaH (408 mg) e a mistura foi aquecida para temperatura de banho de óleo de $\sim 95^\circ \text{C}$ por 90 min, esfriada para TA e tratada com o composto do título do Exemplo Preparativo 21 (4,78 g). A mistura foi depois

aquecida para 90-95° C por 4 h, esfriada para TA e extinta com NH₄Cl sat. (75 ml) e salmoura (90 ml). A fase orgânica foi separada e a camada aquosa extraída com EtOAc (2 x 50 ml). A fase orgânica combinada foi secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) para fornecer o composto do título (5 g, 82 %, MH⁺ = 537).

Etapa B

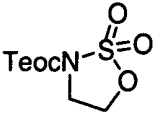
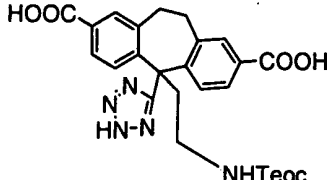
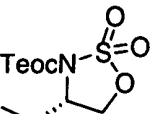
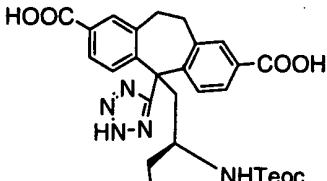
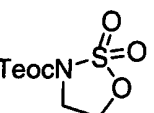
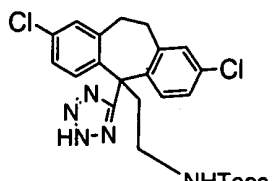
O composto do título da Etapa A acima (5 g) foi dissolvido em DMA (90 ml) e tratado com NaN₃ (5,9 g) e NH₄Cl (4,8 g). A mistura foi aquecida sob uma atmosfera de N₂ a 100-105° C por 50 h. A mistura esfriada concentrada e o resíduo dissolvido em EtOAc (600 ml) e H₂O (200 ml). A camada aquosa foi acidificada para pH = 4 adicionando HCl a 1M e a fase orgânica separadas. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 80 ml) e os extratos orgânicos combinados lavados com 100 mM HCl (200 ml) e salmoura (200 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/MeOH 9:1 -> 4:1) para fornecer o composto do título (4 g, 74 %, MH⁺ = 580).

Etapa C

O composto do título da Etapa B acima (4 g) foi dissolvido em dioxano (153 ml). Após a adição de KOH 1 M (42,5 ml), a mistura foi agitada em TA durante a noite. A mistura foi concentrada e depois 43 ml de HCl a 1M adicionados. O precipitado foi dissolvido em EtOAc (100 ml) e H₂O (100 ml) e a fase orgânica separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (100 ml) e a fase orgânica combinada. O solvente foi depois removido para fornecer o composto do título (3,9 g, quant., MH⁺ = 552).

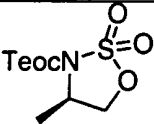
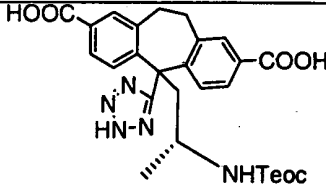
Exemplo Preparativo 62-64

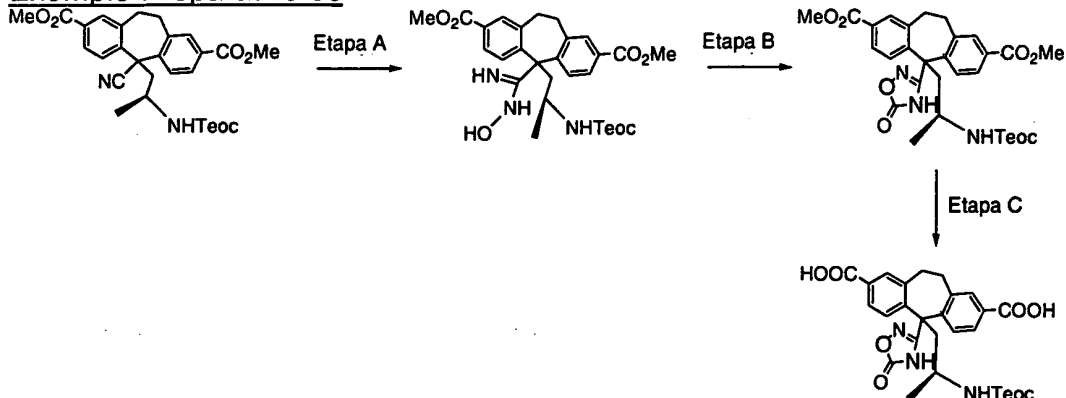
Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 61 mas usando os sulfamidatos e compostos dos Exemplos Preparativos como indicados na Tabela abaixo, os compostos do título foram obtidos.

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Composto do Título	MH ⁺
62	59			538
63	59			566
64	60			475

Exemplo Preparativo 65

- Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 59 de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 61, mas usando o sulfamidato como indicado na tabela abaixo, obter-se-ia o composto do título.

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Composto do título
65	59		

Exemplo Preparativo 66**Etapa A**

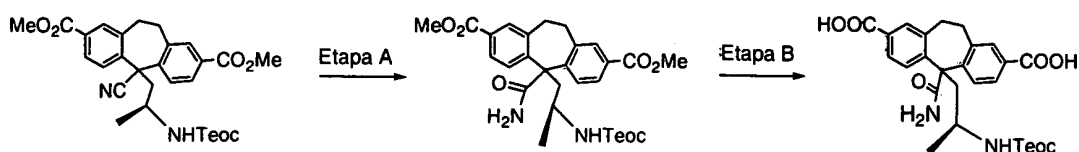
- O composto do título do Exemplo Preparativo 61 Etapa A (1000 mg) foi suspenso em MeOH (10 ml) e cloridrato de hidroxilamina (517 mg) e uma solução a 5,5 M de metóxido de sódio em MeOH (1,4 ml) adicionada. A mistura foi aquecida em uma garrafa de pressão a 110° C por 12 h e depois o solvente removido. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (cicloexano/EtOAc 1:3 -> 1:1) para fornecer o composto do título (210 mg, 20 %, $MH^+ = 570$).

Etapa B

- O composto do título da Etapa A acima (180 mg) foi dissolvido em MeOH (10 ml) e metóxido de sódio (233 mg) e carbonato de dietila (1130 mg) adicionados. A mistura foi aquecida para 110° C em uma garrafa de pressão durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica ($CHCl_3$) para fornecer o composto do título (110 mg, 58 %, $M^+ - 27 = 568$).

Etapa C

- O composto do título da Etapa B acima (110 mg) foi dissolvido em THF (25 ml) e tratado com KOH 1M (6 ml). Após agitar em TA durante a noite, HCl a 1M (2,8 ml) foi adicionado e os solventes removidos para fornecer o composto do título bruto (105 mg, quant., $M^+ - 27 = 540$).

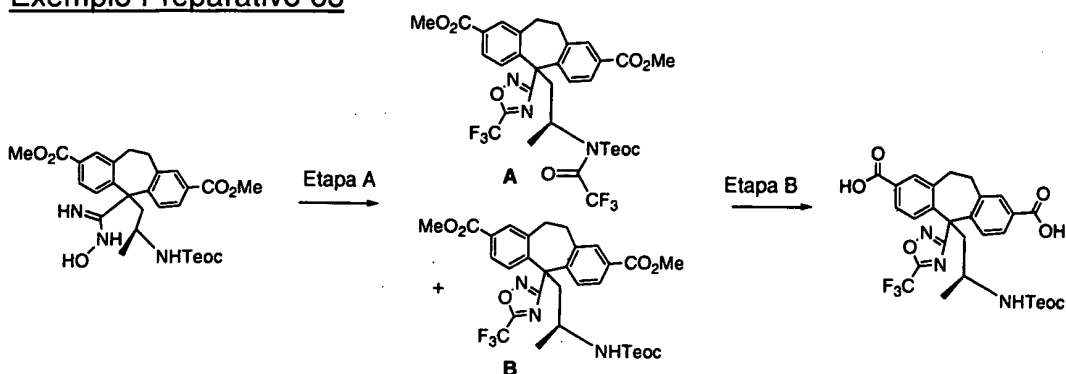
Exemplo Preparativo 67

Etapa A

Cloridrato de hidroxilamina (401 mg) foi suspenso em MeOH anidro (14 ml) e uma solução a 5,5 M de metóxido de sódio em MeOH (0,946 ml) adicionada. Esta mistura foi agitada em TA durante 45 min e o composto do título do Exemplo Preparativo 61 Etapa A (1400 mg) foi adicionado. A mistura resultante foi aquecida em um vaso fechado a 100°C durante a noite e subseqüentemente deixada esfriar para TA. Devido à conversão incompleta, cloridrato de hidroxilamina (401 mg) e uma solução de 5,5 M de metóxido de sódio em MeOH (0,946 ml) foi adicionada e a mistura foi novamente aquecida para 100°C por 20 h. Após esfriar para TA, os sais foram filtrados e lavados com EtOAc (15 ml) e CHCl₃ (15 ml). As fases orgânicas unidas foram evaporadas e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (cicloexano/EtOAc 8:2 -> 6:4) para fornecer o composto do título do Exemplo Preparativo 66 Etapa A (300 mg, 20 %, MH⁺ = 570) e o composto do título (1130 g, 74 %, MNa⁺ = 577).

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (1380 g) foi dissolvido em THF (30 ml) e tratado com KOH a 1M (9 ml). Após agitar em TA durante a noite, KOH a 1M (9 ml) foi adicionado e agitação continuada por 22 h. A mistura de reação foi acidificada com HCl a 4 M em pH 2-3, extraída com EtOAc/THF 10/1 (4 x 40 ml) e os extratos orgânicos combinados lavados com salmoura (20 ml). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO₄, filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (1220 mg, quant., M⁺ - 27 = 499, MNa⁺ = 549).

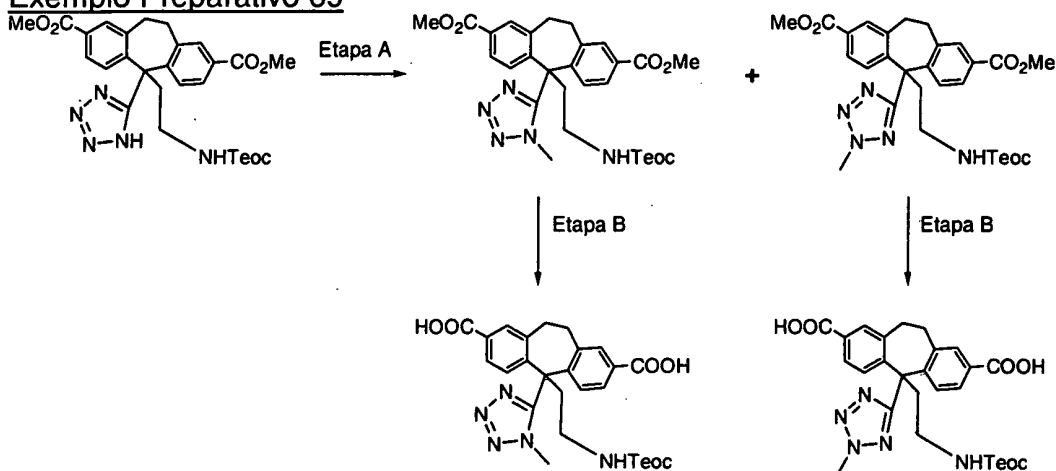
25 Exemplo Preparativo 68

Etapa A

O produto de *N*-hidroxiamidina do Exemplo Preparativo 66 Etapa A (300 mg) foi dissolvido em diclorometano anidro (5 ml), a solução esfriada para 0°C e trietilamina (147 µl) e anidrido de trifluoroacético (103 µl) adicionados. A mistura de reação foi agitada em TA durante a noite. Devido à conversão incompleta, trietilamina (221 µl) e anidrido de trifluoroacético (155 µl) foram adicionados a 0°C e agitação foi continuada em TA durante 3 d. Diclorometano (9 ml) e água (10 ml) foi adicionado à mistura agitada. Após 5 min, a fase orgânica separada foi lavada com salmoura (5 ml), secada em MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (cicloexano/EtOAc 8:2 -> 7:3) para fornecer os compostos do título A (267 mg, 68 %, MNa⁺ = 766) e B (36 mg, 10 %, MNa⁺ = 670).

Etapa B

Os compostos do título A (267 mg; MNa⁺ = 766) e B (36 mg, MNa⁺ = 670) da Etapa A acima foram dissolvidos em dioxano (11 ml) e água adicionada (11 ml). A suspensão resultante foi tratada com NaOH a 1M (3,6 ml). Após agitar em TA durante a noite, a mistura de reação foi acidificada com HCl a 1M em pH 2-3, extraída com EtOAc (4 x 40 ml) e as fases orgânicas combinadas secadas em MgSO₄, filtradas e concentradas para fornecer o composto do título (282 mg, quant., MNa⁺ = 642).

Exemplo Preparativo 69Etapa A

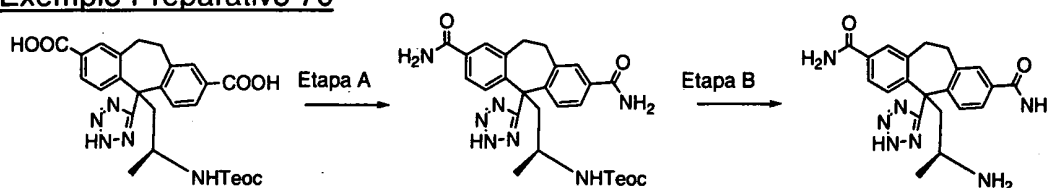
Ao composto do título do Exemplo Preparativo 61 Etapa A (500 mg) em DMF anidro (10 ml) foi adicionado K₂CO₃ (123 mg). Após esfriar pa-

ra 0° C, iodeto de metila (75 µl) foi adicionado a gotas à mistura agitada. Após 10 min, a mistura foi deixada em TA e agitada durante a noite. A mistura de reação foi esfriada para 0° C, diluída com solução de NaCl aq. saturado acidificado (pH 2-3) e adicionada a EtOAc agitado (150 ml). A fase orgânica
 5 separada foi lavada com salmoura (2 x 25 ml), secada em MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (cicloexano/EtOAc 8:2 -> 7:3) para fornecer os compostos do título: 1-Me-tetrazol (170 mg, 33 %, MH⁺ = 580) e o 2-Me-tetrazol (163 mg, 32 %, MH⁺ = 580).

10 Etapa B

Os compostos do título da Etapa A acima (170 mg do 1-Me-tetrazol e 163 mg do 2-Me-tetrazol) foram dissolvidos separadamente em dioxano (5,5 ml) e tratados com KOH a 1M (1,5 ml) cada. Após agitar em TA durante 3 h, as misturas de reação foram concentradas para 1/3 de seus
 15 volumes e o pH ajustado em 3 com HCl a 1M. A suspensão aq. resultante foi extraída com EtOAc (3 x 25 ml) e as fases orgânicas combinadas secadas em MgSO₄, filtradas e concentradas para fornecer os compostos do título: o 1-Me-tetrazol (171 mg, quant., M⁺ - 27 = 524) e o 2-Me-tetrazol (172 mg, quant., M⁺ - 27 = 524).

20 Exemplo Preparativo 70



Etapa A

O composto do título do Exemplo Preparativo 61 (2 g) foi dissolvido em THF (75 ml) e CH₃CN (75 ml) e trietilamina (4 ml) adicionada. A mistura foi esfriada para -40° C e etilcloroformiato (2,3 ml) foi lentamente adicionado.
 25 A mistura foi agitada a -25° C por 1 h, filtrada e os sais lavados com 35 ml de THF. O filtrado foi colocado em um banho refrescante (-20° C) e uma solução a 33 % de NH₄OH (30 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a -20° C por 30 min e 15 min em TA. Uma vez que a LC-MS indicou que a conversão não estava completa, a mistura foi concentrada. A reação foi re-

petida usando as mesmas condições de reação. Após a segunda execução a LC-MS indicou que a reação estava completa. A mistura foi concentrada para fornecer o composto do título bruto junto com sais da reação ($MNa^+ = 572$).

5 Etapa B

O composto do título bruto da Etapa A acima foi suspenso em $CHCl_3$ (25 ml) e a mistura esfriada para $0^\circ C$. A $0^\circ C$ TFA (25 ml) foi adicionado e agitação a $0^\circ C$ foi continuada por 2 h. A mistura foi concentrada e o resíduo dissolvido em H_2O (15 ml). O pH foi ajustado em $pH = 7,0$ adicionando 10 % de NaOH e a solução neutra carregada sobre uma coluna de RP (Merck; sílica-gel 60 RP-18, 40-63 μM). A coluna foi lavada com H_2O para remover os sais, seguido por CH_3CN/H_2O (1:1) para eluir o composto do título (1,3 g, 88 %, $MH^+ = 406$).

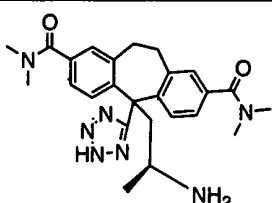
Exemplo Preparativo 71-87

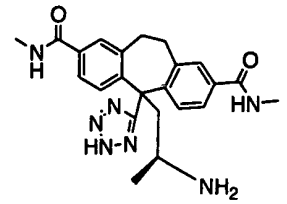
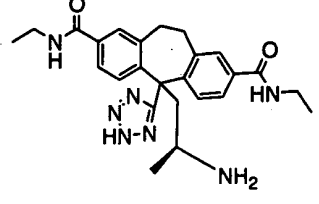
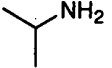
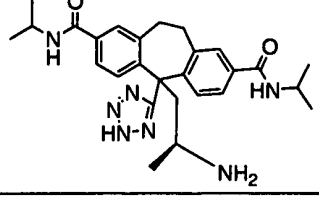
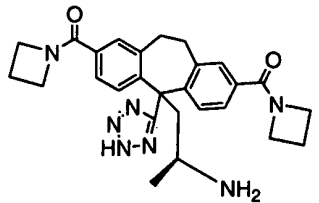
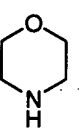
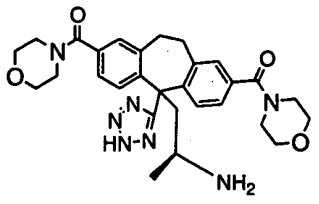
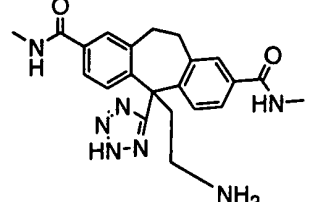
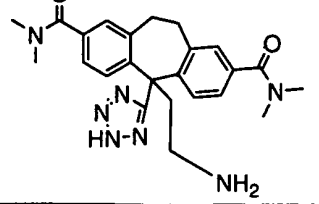
15 Tratando os compostos dos Exemplos Preparativos com as aminas como indicado na Tabela abaixo; de acordo com um procedimento modificado como descrito no Exemplo Preparativo 70, os compostos do título foram obtidos como sais de HCl:

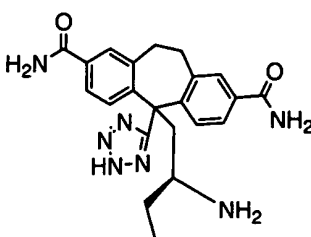
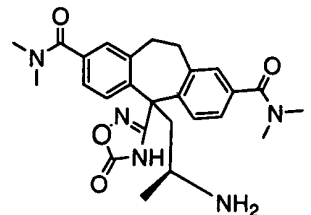
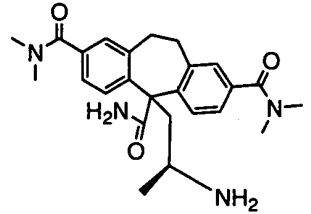
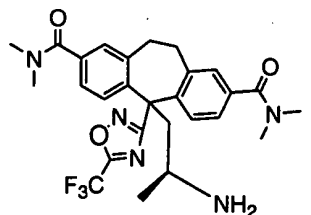
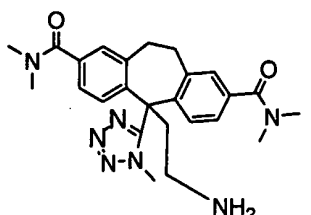
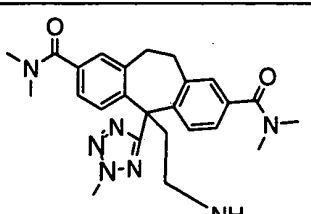
Modificações:

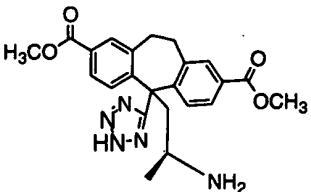
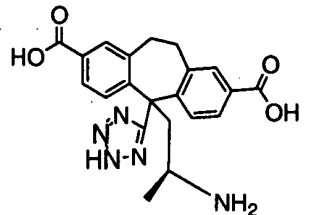
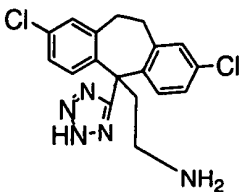
20 - Etapa A A mistura bruta da Etapa A foi dissolvida em H_2O e o pH ajustado em $pH = 4,0$ adicionando HCl a 1M. A mistura foi depois extraída com EtOAc, a fase orgânica separada, secada em $MgSO_4$, filtrada e os solventes removidos.

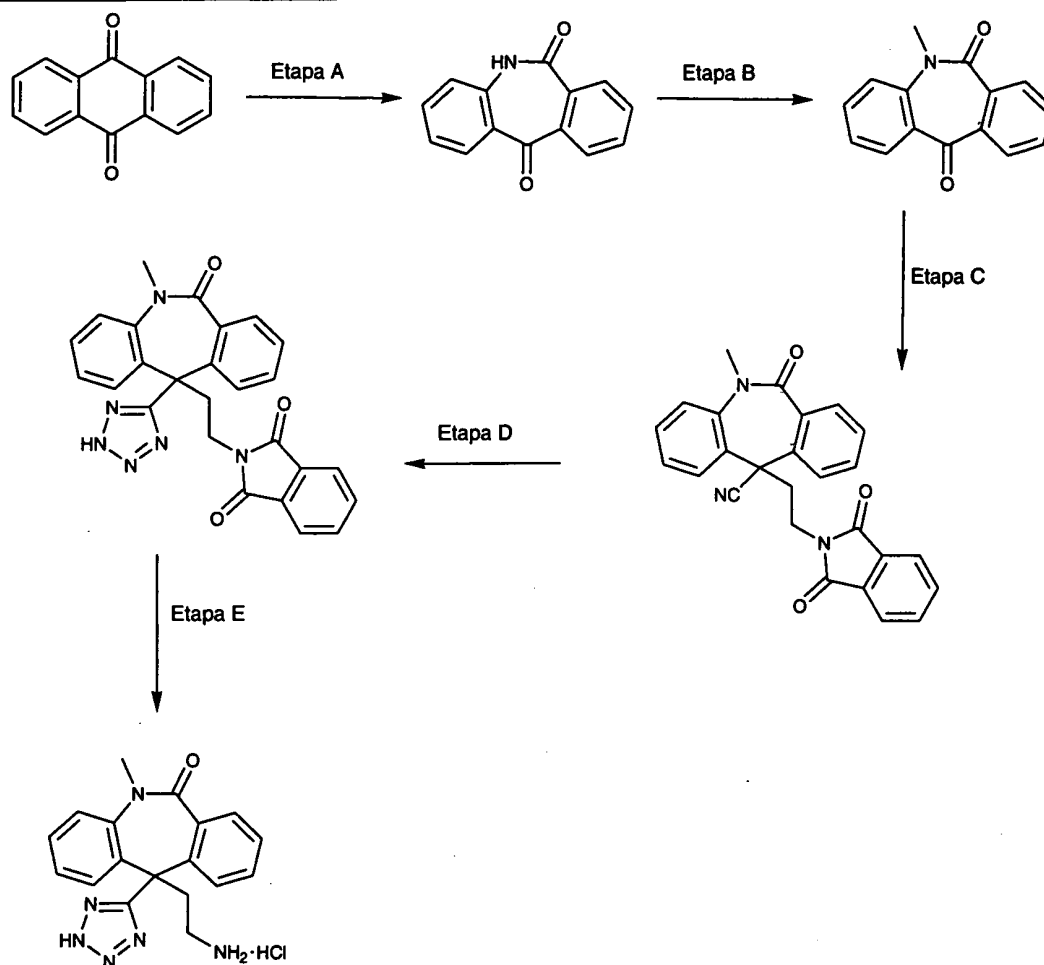
25 - Etapa B O resíduo após remoção do grupo de proteção de Teoc foi diluído com HCl a 1M e a fase aquosa lavada com EtOAc. Concentração da fase aquosa forneceu o composto do título como sal de HCl.

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Aminas	Composto do título	MH^+
71	61			462

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Aminas	Composto do título	MH ⁺
72	61			434
73	61			462
74	61			490
75	61			486
76	61			546
77	62			420
78	62			447

Exemplo Preparativo	Exemplo Pre-parativo	Aminas	Composto do título	MH ⁺
79	63	NH ₃		420
80	66			478
81	67			437
82	68			530
83	69 1-Me-tetrazol			406
84	69 2-Me-tetrazol			406

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Aminas	Composto do título	MH ⁺
85	61 Etapa B	nenhuma		436
86	61	nenhuma		408
87	64	nenhuma		374

Exemplo Preparativo 88Etapa A

Antraquinona comercialmente disponível (8,0 g) foi suspensa em CHCl_3 (100 ml) e H_2SO_4 conc. (20 ml) foi adicionado. O sistema bifásico resultante foi agitado rapidamente e NaN_3 (3,1 g) foi adicionado em porções em TA. A mistura foi agitada por 1 h em TA e a 30-40° C (banho de água) por mais 3 h. Após a adição de água de gelo (80 ml), o precipitado foi colhido através de filtração e secado para fornecer o composto do título (8,40 g; 97 %; $\text{MH}^+ = 224$).

10 Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (8,0 g) foi dissolvido em DMSO (140 ml) sob N_2 a 10° C. Após a adição de KO^tBu (5,7 g), a mistura foi agitada por 15 min naquela temperatura. Após a adição de CH_3I (4,2 ml), a mistura foi deixada aquecer-se para TA e agitada por 2 h. Após a adição de HCl a 1M (130 ml) e EtOAc (100 ml), a fase orgânica foi separada e a

fase aquosa extraída com EtOAc (2 x 50 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com H₂O (50 ml), salmoura (50 ml), secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano) para fornecer o composto do título (4,88 g; 61 %; MH⁺ = 238).

5 Etapa C

Isocianeto de tosilmetila foi dissolvido em DMSO (10 ml) sob N₂ a 10°C e KO^tBu (1,36 g) foi adicionado. A mistura foi agitada por 5 min e MeOH (0,173 ml) foi adicionado. O composto do título da Etapa B acima (0,8 g) foi adicionado imediatamente à mistura. Após 10 min dibromoetano de 10 (1,51 ml) foi adicionado e agitação foi continuada por 1 h em TA. A mistura foi diluída com EtOAc (10 ml) e NH₄Cl sat. (30 ml) foi adicionado. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com H₂O (50 ml), salmoura (50 ml), secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DMF (40 ml) e 15 ftalimida de potássio (3,13 g) adicionada. A mistura resultante foi aquecida para 60° C por 3 h e concentrada. O resíduo foi suspenso em CHCl₃ e filtrado. O filtrado foi concentrado e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano) para fornecer o composto do título (612 mg; 43 %; MH⁺ = 422).

20 Etapa D

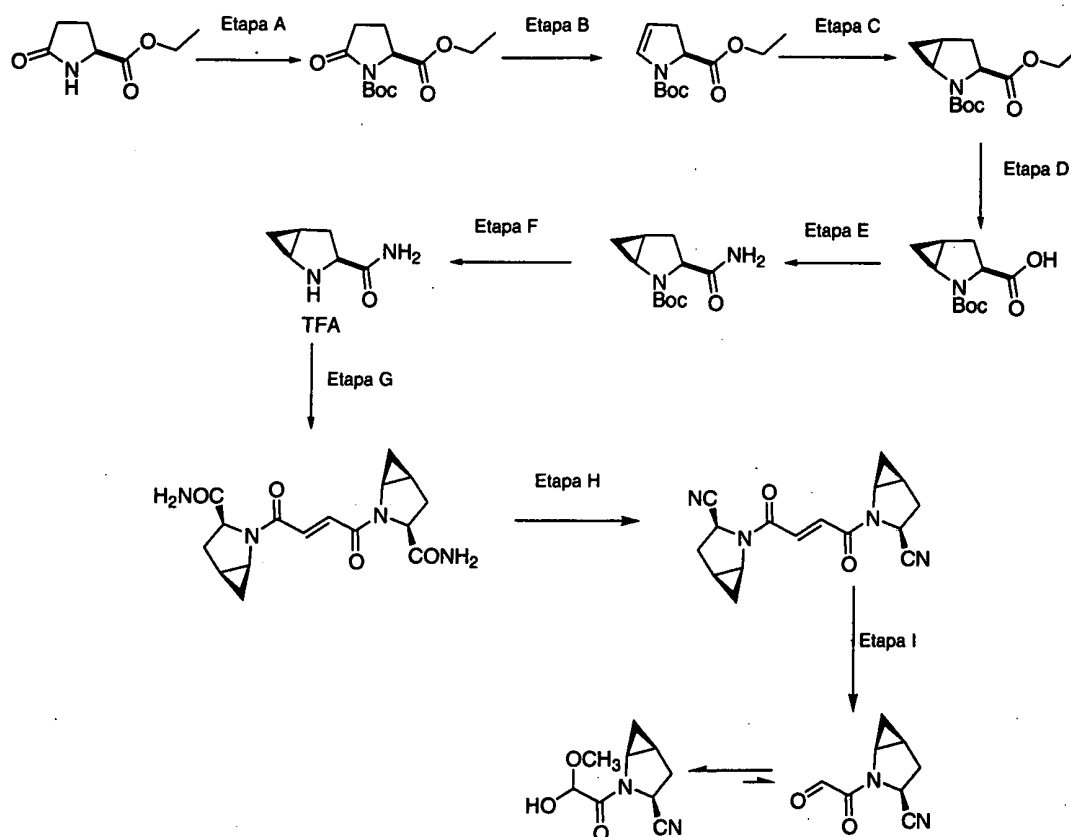
O composto do título da Etapa C acima (0,6 g) foi dissolvido em tolueno (30 ml) sob N₂ e óxido de dibutilestanho (1,68 g) e trimetilsilazida (8,9 ml) foi adicionada. A mistura foi depois aquecida para 75°C por 24 h. A mistura foi concentrada, o resíduo suspenso em EtOAc (40 ml) e 1 M HCl 25 (40 ml) e agitado por 2 h em TA. MeOH (10 ml) foi adicionado e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 20 ml) e a fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml), secada em MgSO₄ e evaporada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (MeOH/CH₂Cl₂) para fornecer o composto do título (565 mg; 84 %; MH⁺ = 465).

30 Etapa E

O composto do título da Etapa D acima (0,22 g) foi dissolvido em EtOH (7 ml) e CHCl₃ (3 ml) e a mistura foi aquecida para 80° C. Monoidrato

de hidrazina (0,108 g) foi adicionado e a mistura foi agitada a 80°C por 1 h. A mistura foi deixada esfriar para TA dentro de 1 h. O precipitado foi removido através de filtração e lavado com EtOH. O filtrado foi concentrado e dissolvido em CHCl_3 (20 ml) e 1 M HCl (10 ml). A fase aquosa foi separada, filtrada e evaporada para fornecer o composto do título (85 mg; 48 %; $\text{MH}^+ = 335$).

Exemplo Preparativo 89



Etapa A

10 A uma solução do etiléster de ácido L-pirolutâmico comercialmente disponível (15,7 g) em cloreto de metileno (90 ml) foi adicionado se-

15 quencialmente em TA di-terc-butildicarbonato (24 g) e uma quantidade cata-
lítica de DMAP (120 mg). Após agitar por 6 h em TA a mistura de reação foi
extinguida com salmoura saturada e extraída com cloreto de metileno (3 x 30
ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 , concentrada e o resíduo purifi-
cado através de cromatografia instantânea em sílica (CH_2Cl_2) para fornecer
o composto do título (16,3 g, 63 %, $\text{MNa}^+ = 280$).

Etapa B

Uma solução do composto do título da Etapa A acima (16,3 g) em tolueno (100 ml) foi esfriada para -78°C e trietilboroidreto (67 ml de uma solução a 1,0 M em THF) foi adicionado por 90 minutos a gotas. Após 3 h, 2,6 lutidina (43 ml) foi adicionada a gotas seguido por DMAP (20 mg). A esta
5 mistura foi adicionado TFAA (11 ml) e a reação foi deixada vir para temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi diluída com acetato de etila e água e os orgânicos foram lavados com HCl a 3N, água, bicarbonato aquoso e salmoura. A fase orgânica foi secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (cicloexano/ EtOAc 5:1) para
10 fornecer o composto do título (10,9 g, 72 %, $\text{MNa}^+ = 264$).

Etapa C

Uma solução do composto do título da Etapa B acima (3,5 g) em 1,2 dicloroetano (75 ml) foi esfriada para -15°C e Et_2Zn (25 ml de uma solução a 1,0 M em THF) foi adicionado a gotas. A esta mistura foi adicionado
15 ClCH_2I a gotas (4,5 ml) por 30 minutos. Após agitar por 18 h a -15°C a mistura foi extinguida com bicarbonato aquoso saturado e o solvente foi evaporado e a reação foi absorvida em acetato de etila e lavada com salmoura.

A fase orgânica foi secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (cicloexano/ EtOAc
20 4:1) para fornecer o composto do título diastereomericamente puro (1,5 g, 41 %, $\text{MNa}^+ = 278$).

Etapa D

Uma solução do composto do título da Etapa C acima (1,4 g) em MeOH (40 ml) e THF (20 ml) foi tratada com LiOH a 1 N (10 ml) e agitada
25 durante a noite em TA. A mistura de reação foi acidificada para pH 4,5 com HCl a 2 N e agitada por 15 min em TA. A mistura foi depois extraída com EtOAc , a fase orgânica lavada com salmoura, secada em MgSO_4 e evaporada para fornecer o composto do título (1,2g, 96 %, $\text{MNa}^+ = 250$).

Etapa E

30 A uma solução do composto do título da Etapa D acima (1,2 g) em THF (20 ml) foi adicionada a -15°C 4-metilmorfolina (710 μl) e depois cloroformiato de isobutila (780 μl) por 5 minutos e agitada depois durante 30

minutos. A mistura de reação foi esfriada para -30°C e tratada com uma solução de NH_3 em dioxano (25 ml, 0,5 M em dioxano). A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos, aquecida em TA e agitada durante a noite. A mistura de reação foi acidificada para pH 4,5 com 10 % de ácido cítrico aquoso e extraída com éter (3 x 50 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (ciclohexano/ EtOAc 1:10) para fornecer o composto do título (1,0 g, 84 %, $\text{MNa}^+ = 248$).

Etapa F

10 A uma solução agitada do composto do título da Etapa E acima (0,9 g) em cloreto de metileno (5 ml) foi adicionado seqüencialmente a 0°C TFA (5 ml). Após agitar por 12 h a 0°C a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (0,9 g, 100 %, $\text{MH}^+ = 127$).

15 Etapa G

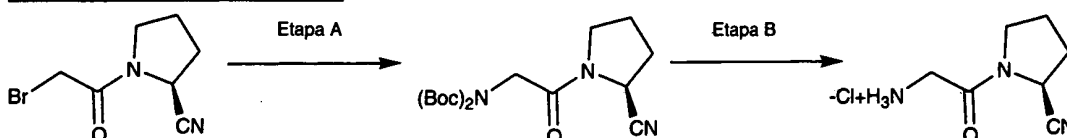
O composto do título da Etapa F acima (450 mg) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (12 ml) e trietilamina (0,4 ml). A mistura foi esfriada para 0°C e DMAP (25 mg) foi adicionado seguido por fumarilcloreto (0,099 ml). A mistura foi agitada a 0°C e deixada aquecer-se à TA durante a noite. A mistura foi concentrada para fornecer o composto do título bruto ($\text{MH}^+ = 333$).

Etapa H

25 A uma solução esfriada (0°C) de DMF (4 ml) foi adicionado oxalilcloreto cuidadosamente (0,32 ml). Após a adição ter sido completada, a mistura foi agitada a 0°C por 5 min. Depois piridina (0,6 ml) foi adicionada seguida por uma solução do composto do título bruto da Etapa G acima em DMF (2 ml) e CH_2Cl_2 (4 ml). A mistura foi depois agitada a 0°C por 2 h. A mistura foi concentrada e o resíduo dividido entre EtOAc (50 ml) e salmoura (25 ml). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com EtOAc (2 x 25 ml). A fase orgânica combinada foi secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) para fornecer o composto do título (250 mg, 92 %, $\text{MH}^+ = 297$).

Etapa I

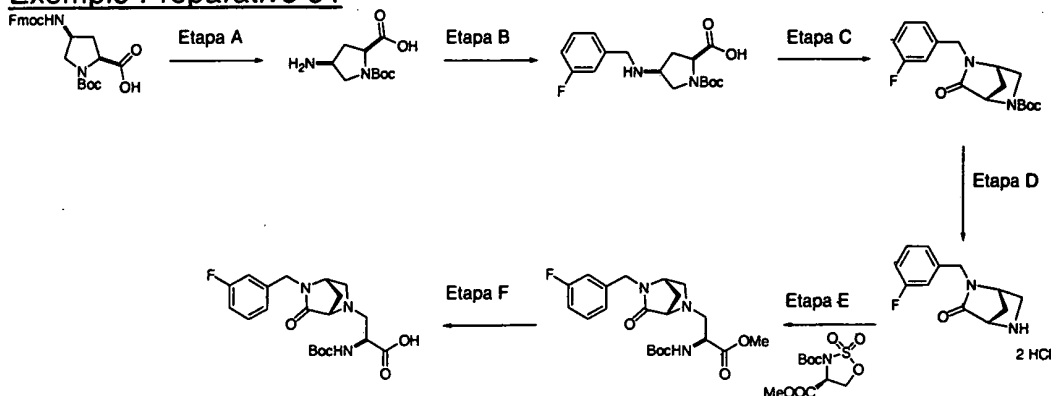
O composto do título da Etapa H acima (328 mg) foi dissolvido em CHCl_3 (3 ml) e MeOH (3 ml). A mistura foi depois tratada com ozônio de acordo com o Exemplo Preparativo 2 Etapa C para fornecer o composto do título (350 mg, 80 %, $\text{MH}^+ = 165$ (aldeído); $\text{MH}^+ = 219$ (hemiacetal)).

Exemplo Preparativo 90Etapa A

A uma solução agitada de hidróxido de potássio (1,2 g) em etanol (10 ml) foi adicionado seqüencialmente em TA bis(terc.-butildicarbonil)amina disponível comercial (4,5 g). Após agitar por 1 h em TA a mistura de reação foi extinguida com éter e o precipitado foi filtrado e lavado com éter (3x10 ml) para fornecer o composto do título (3,4g)

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (95 mg) foi dissolvido em CHCl_3 (2,25 ml) e 1,3-dimetoxibenzeno (0,18 ml) adicionado. À mistura foi depois adicionado TFA (0,75 ml) e a mistura foi agitada em TA durante 1 h 30 min. A mistura foi concentrada, dissolvida em CH_3CN (3 ml) e concentrada novamente. O resíduo foi dissolvido em 100 mM HCl (3 ml) e EtOAc (3 ml). A fase aquosa foi separada, lavada com EtOAc (2 ml) e concentrada. O resíduo foi suspenso em CH_3CN (1,5 ml), sonicado por 1 min e o CH_3CN removido por seringa. O resíduo foi depois secado em HV para fornecer o composto do título (42 mg, 84 %, $\text{MH}^+ = 154$).

Exemplo Preparativo 91

Etapa A

- A uma solução do aminoácido Boc-Fmoc-protégido comercial disponível (1,05 g) em metanol (25 ml) foi adicionada dietil amina (1,5 ml). Após agitar por 2,5 h em temperatura ambiente a mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em água (50 ml) e Et₂O (50 ml). A fase orgânica foi extraída com água (3 x 50 ml) e os extratos aquosos combinados foram concentrados. O resíduo foi usado para a próxima etapa sem qualquer outra purificação.

Etapa B

- 10 A uma solução do composto do título da Etapa A acima (530 mg) e 3-fluorobenzaldeído (245 µl) em 15 ml de metanol foi adicionado NaBH₃CN (150 mg), e a mistura foi agitada a 25° C durante a noite. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em EtOAc (50 ml). A camada orgânica foi extraída com água (3 x 50 ml) e os extratos aquosos combinados foram concentrados. O resíduo foi usado para a próxima etapa sem qualquer outra purificação.

Etapa C

- A uma solução de agitação do composto do título da Etapa B acima (760 mg) em DMF (20 ml) foi adicionado HOBt (470 mg) seguido por 20 EDCI (670 mg) e DMAP (30 mg). Morfolina de N-metila (440 µl) foi adicionado e agitação foi continuada em TA durante a noite. O solvente foi removido a vácuo, o resíduo diluído com EtOAc e depois lavado com NaHCO₃ aquoso saturado. A fase orgânica foi secada em MgSO₄, concentrada e o resíduo purificado através de cromatografia instantânea em sílica (CH₂Cl₂/acetona, 25 9:1) para fornecer o composto do título (430 mg, 60 % por 3 etapas, MH⁺ = 321).

Etapa D

- O composto do título da Etapa C acima (760 mg) foi dissolvido em EtOAc (6 ml) e uma solução de 4 M HCl em dioxano (6 ml) foi adicionada. Após 2 h, a mistura foi triturada com NaHCO₃ aquoso em pH 7,5 e agitada por 15 min em TA. Após evaporação do solvente, o produto bruto foi purificado através de cromatografia instantânea em sílica (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) 30

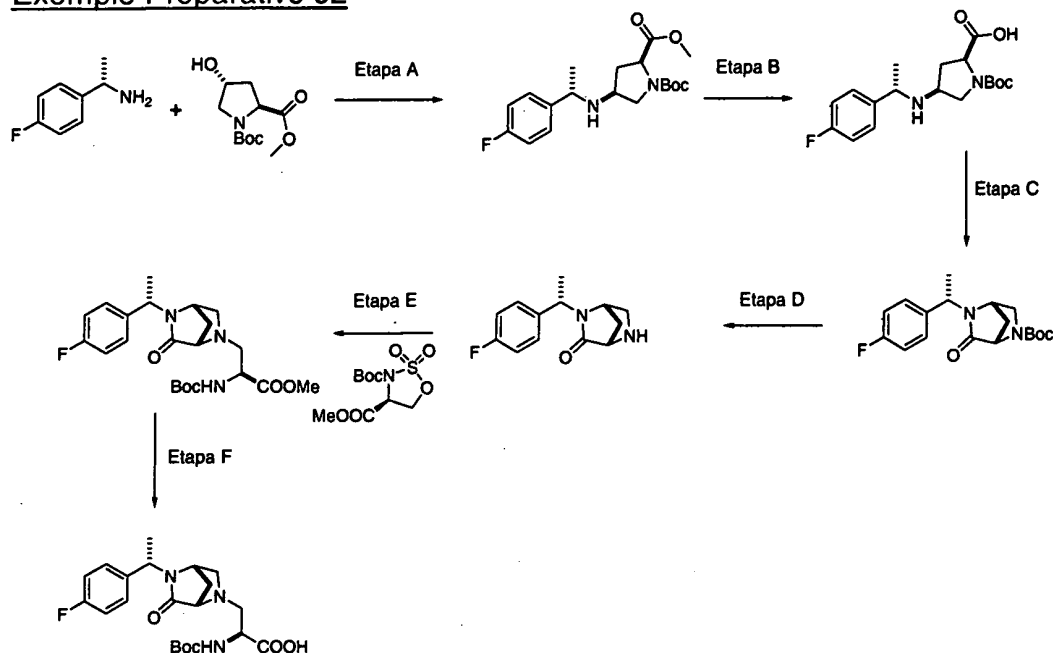
para fornecer o composto do título (420 mg, 80 %, $MH^+ = 221$).

Etapa E

A uma solução do composto do título da Etapa D acima (85 mg) em THF (5 ml) foi adicionada trietilamina (80 μ l) e a mistura foi agitada por 1 h a 50° C. Depois o sulfamidato (240 mg), preparado de acordo com WO 03/037327, foi adicionado em uma porção a -15° C e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 d. Após a adição de solução a 1 M de NH_4HCO_3 (5 ml), a mistura foi agitada por 30 min. Depois um excesso de solução de $NaHCO_3$ saturado foi adicionado e agitação foi continuada por mais 15 min. A mistura foi depois dividida entre EtOAc e água e a fase aquosa extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi secada em $MgSO_4$ e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 9:1) para fornecer o composto do título (135 mg, 79 %, $MH^+ = 422$).

15 Etapa F

Uma solução do composto do título da Etapa E acima (135 mg) em MeOH (2,5 ml) e THF (5 ml) foi tratada com LiOH a 1N (1,5 ml) e agitada durante a noite em TA. A mistura de reação foi acidificada para pH 4,5 com HCl a 2 N e agitada por 15 min em TA. A mistura foi depois extraída com EtOAc, a fase orgânica lavada com salmoura, secada em $MgSO_4$ e evaporada para fornecer o composto do título (125 mg, 96 %, $MH^+ = 408$).

Exemplo Preparativo 92**Etapa A**

- Uma solução de éster de N-Boc-trans-4-hidroxila-L-prolina comercialmente disponível (2,93 g) em CH₂Cl₂ (20 ml) foi esfriada para -30° C e tratada com DIEA (4,8 ml). Após a adição de anidrido trifílico (2,2 ml), a
- 5 a mistura foi agitada a -30° C por 60 min e depois tratada com uma solução da amina comercialmente disponível em CH₂Cl₂ (20 ml). A mistura foi deixada aquecer-se para TA durante a noite. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (20 ml), lavada com Na₂CO₃ 0,5 M (2 x 50 ml) e salmoura (50 ml). A fase orgânica
- 10 ca foi secada em MgSO₄ e concentrada para deixar um resíduo que foi purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/acetona, 4:1) para fornecer o composto do título (2,22 g, 75 %, MH⁺ = 367).

Etapa B

- Uma solução do composto do título da Etapa A acima (700 mg) em MeOH (24 ml) e THF (12 ml) foi tratada com LiOH a 1 N (6 ml) e agitada
- 15 durante a noite em TA. A mistura de reação foi acidificada para pH 4,5 com 1 N HCl e agitada por 15 min em TA. A mistura foi depois extraída com EtOAc, a fase orgânica lavada com salmoura, secada em MgSO₄ e evaporada para fornecer o composto do título (665 mg, 95 %, MH⁺ = 353).

20 Etapa C

A uma solução de agitação do composto do título da Etapa B

- acima (665 mg) em DMF (15 ml) foi adicionado HOBt (390 mg) seguido por EDCI (560 mg) e DMAP (30 mg). Morfolina de N-metila (420 μ l) foi adicionada e agitação foi continuada em TA durante a noite. O solvente foi removido a vácuo, o resíduo diluído com EtOAc e depois lavado com NaHCO_3 aquoso saturado. A fase orgânica foi secada em MgSO_4 , concentrada e o resíduo purificado através de cromatografia instantânea em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 9:1) para fornecer o composto do título (556 mg, 87 %, $\text{MH}^+ = 335$).

Etapa D

- O composto do título da Etapa C acima (760 mg) foi dissolvido em EtOAc (4 ml) e uma solução de HCl a 4 M em dioxano (4 ml) foi adicionada. Após 2 h a mistura foi triturada com NaHCO_3 aquoso em pH 7,5 e agitada por 15 min em TA. Após evaporação do solvente, o resíduo bruto foi purificado através de cromatografia instantânea em sílica (CH_2Cl_2 /MeOH, 9:1) para fornecer o composto do título (300 mg, 77 %, $\text{MH}^+ = 235$).

Etapa E

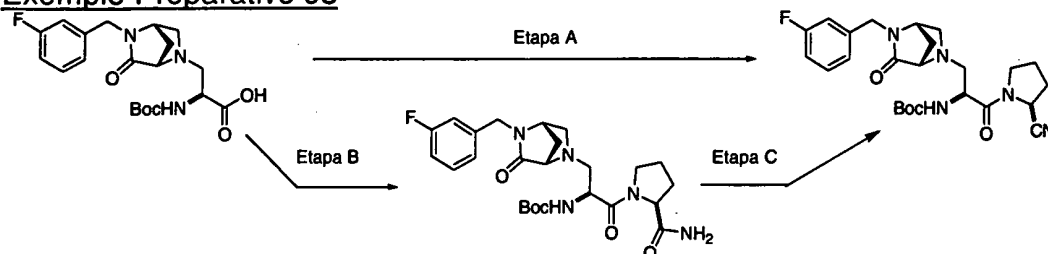
- A uma solução do composto do título da Etapa D acima (290 mg) em THF (5 ml) foi adicionada trietil amina (280 μ l) e a mistura foi agitada por 1 h a 50° C. Depois o sulfamidato (590 mg), preparado de acordo com WO 03/037327, foi adicionado em uma porção a -15° C e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 d. Após a adição de solução 1 M de NH_4HCO_3 (5 ml), a mistura foi agitada por 30 min. Depois um excesso de solução de NaHCO_3 saturado foi adicionada e agitação foi continuada por mais 15 min. A mistura foi depois dividida entre EtOAc e água e a fase aquosa extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi secada em MgSO_4 e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 4:1) para fornecer o composto do título (163 mg, 30 %, $\text{MH}^+ = 436$).

Etapa F

- Uma solução do composto do título da Etapa E acima (163 mg) em MeOH (2,5 ml) e THF (5 ml) foi tratada com LiOH a 1 N (1,5 ml) e agitada durante a noite em TA. A mistura de reação foi acidificada para pH 4,5 com HCl a 2N e agitada por 15 min em TA. A mistura foi depois extraída com

EtOAc, a fase orgânica lavada com salmoura, secada em MgSO_4 e evaporada para fornecer o composto do título (140 mg, 96 %, $\text{MH}^+ = 422$).

Exemplo Preparativo 93



Etapa A

- 5 A uma solução de agitação do composto do título do Exemplo Preparativo 91 (25 mg) em DMF (3 ml) foi adicionado HOBt (15 mg), seguido por EDCI (20 mg) e DMAP (3 mg). Cloridrato de (S)-pirrolidina-2-carbonitrila comercialmente disponível (15 mg) foi adicionado após 1 h, seguido por morfina de N-metila (20 μl). A mistura foi agitada em TA durante a noite, o sol-
- 10 vente removido a vácuo, e o resíduo foi diluído com EtOAc. A mistura foi lavada com NaHCO_3 aquoso saturado, separada, secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 9:1) para fornecer o composto do título (17 mg, 59 %, $\text{MH}^+ = 486$).

15 Etapa B

- A uma solução de agitação do composto do título do Exemplo Preparativo 91 (125 mg) em DMF (5 ml) foi HOBt (46 mg), seguido por EDCI (65 mg) e DMAP (5 mg). Após 1 h amida de L-prolina comercialmente disponível (68 mg) e morfina de N-metila (100 μl) foram adicionadas e agitação
- 20 foi continuada em TA durante a noite. O solvente foi removido a vácuo, o resíduo diluído com EtOAc e lavado com NaHCO_3 aquoso saturado. A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 4:1) para fornecer o composto do título (137 mg; 88 %; $\text{MH}^+ = 504$).

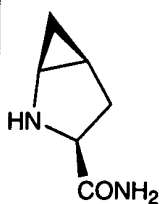
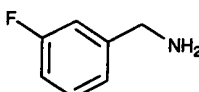
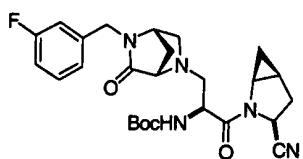
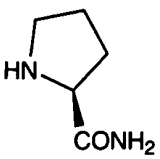
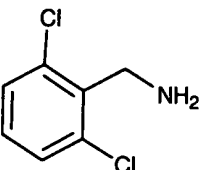
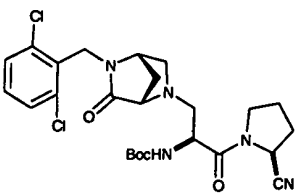
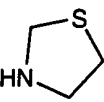
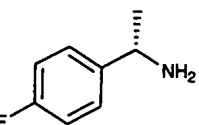
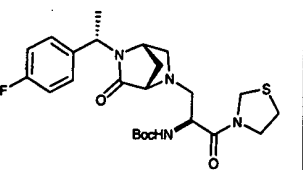
25 Etapa C

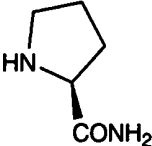
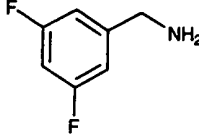
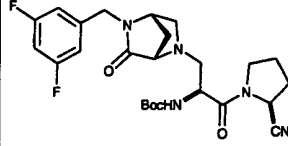
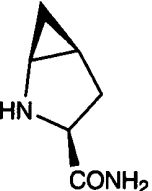
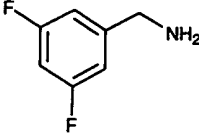
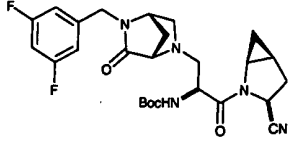
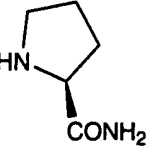
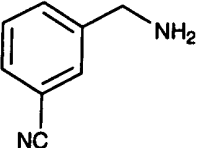
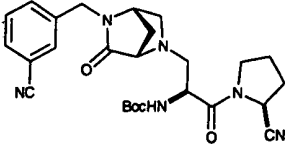
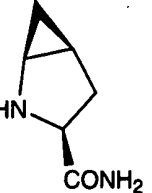
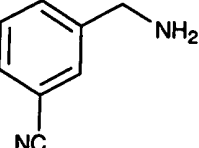
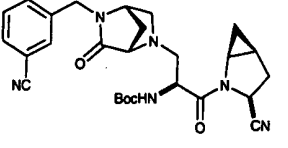
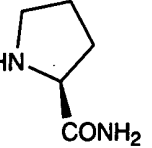
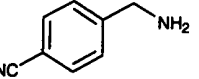
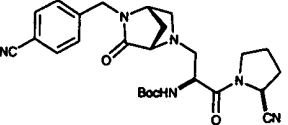
- A uma solução do composto do título da Etapa B acima (137 mg) em piridina (7 ml) foi adicionado imidazol (41 mg). A -30°C POCl_3 (102 μl) foi lentamente adicionado à mistura e a mistura foi deixada alcançar TA em um

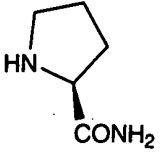
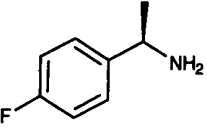
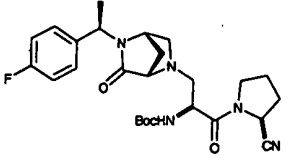
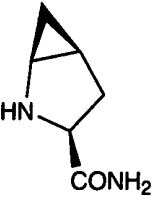
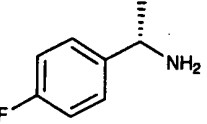
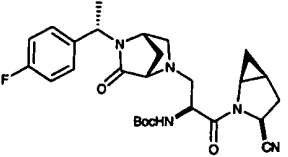
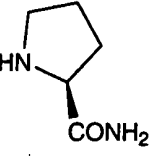
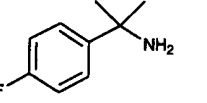
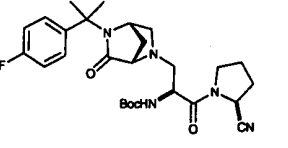
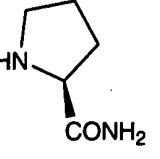
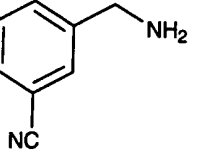
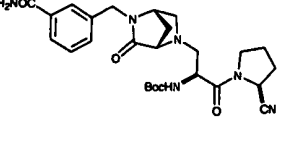
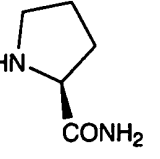
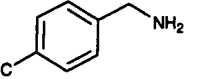
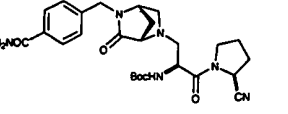
período de 1 h. Depois o solvente foi removido e o resíduo diluído com HCl e Et₂O a 1 N. A fase orgânica foi separada, secada em MgSO₄ e evaporada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (CH₂Cl₂/acetona, 4:1) para fornecer o composto do título (72 mg, 55 %, MH⁺ = 486).

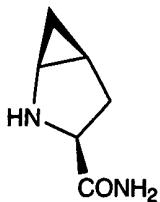
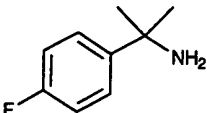
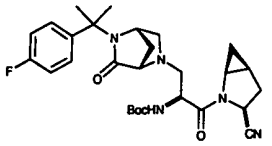
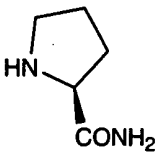
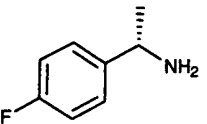
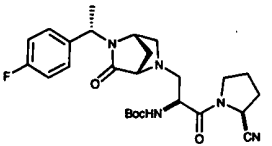
Exemplo Preparativo 94-108

Seguindo um procedimento similar como aquele descrito nos Exemplos Preparativos 92 e 93, exceto usando as aminas e amidas como indicado na Tabela abaixo, o composto a seguir foi preparado. Para Exemplos Preparativos 105 e 106 a conversão da nitrila na carboxamida com saponificação subsequente da metade de éster foi feita de acordo com o Exemplo Preparativo 91 Etapa F com 3M Na₂CO₃ e H₂O₂.

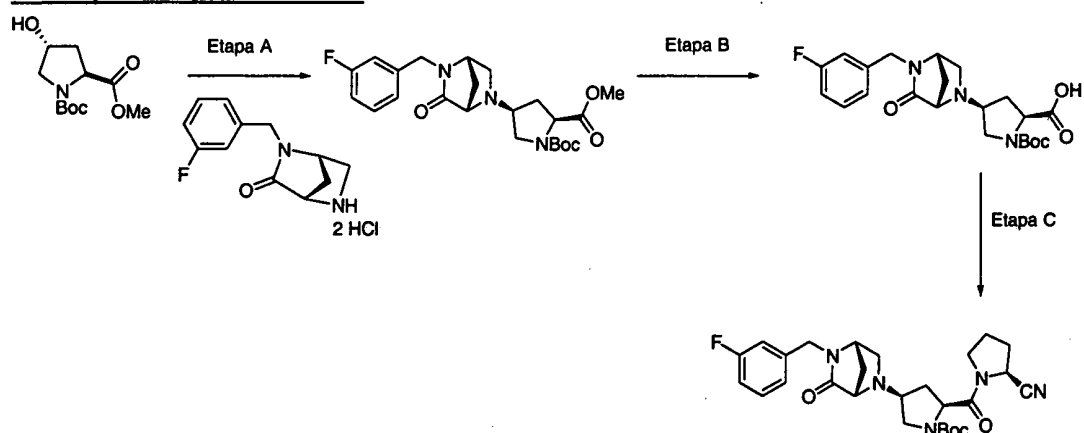
Exemplo Preparativo	Amida	Amina	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
94				1. 55 % 2. 498
95				1. 90 % 2. 537
96				1. 71 % 2. 493

Exemplo Pre- parativo	Amida	Amina	Produto	1. Rend- mento 2. MH ⁺
97				1. 70 % 2. 504
98				1. 73 % 2. 516
99				1. 65 % 2. 493
100				1. 54 % 2. 505
101				1. 78 % 2. 493

Exemplo Pre- parativo	Amida	Amina	Produto	1. Rendi- mento 2. MH ⁺
102				1. 56% 2. 500
103				1. 65 % 2. 512
104				1. 71 % 2. 514
105				1. 68 % 2. 511
106				1. 56 % 2. 511

Exemplo Preparativo	Amida	Amina	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
107				1. 62 % 2. 526
108				1. 2.

Exemplo Preparativo 109



Etapa A

- Uma solução de éster de metila de N-Boc-trans-4-hidroxila-L-prolina comercialmente disponível (370 mg) em CH₂Cl₂ (2 ml) foi esfriada para -30° C e tratada com DIEA (600 µl). Após a adição de anidrido trifílico (280 µl), a mistura foi agitada a -30° C por 60 min e depois tratada com uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 91 Etapa D em CH₂Cl₂ (2 ml). A mistura foi deixada aquecer-se para TA durante a noite. A
- 5 mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (10 ml), lavada com Na₂CO₃ 0,5 M (2 x 10 ml) e salmoura (10 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO₄ e concentrada
- 10

para deixar um resíduo que foi purificado através de cromatografia em sílica ((CH₂Cl₂/acetona, 4:1), 4:1), para fornecer o composto do título (225 mg, 33 %, MH⁺ = 448).

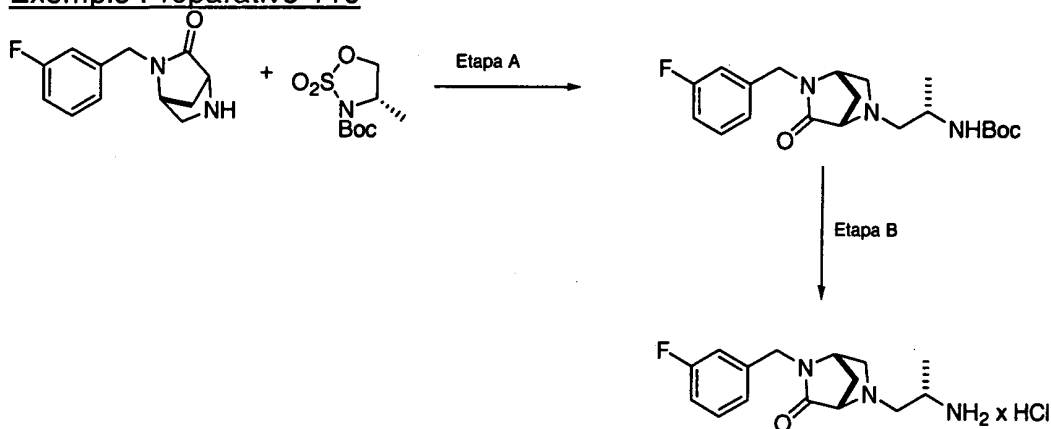
Etapa B

- 5 Uma solução do composto do título da Etapa A acima (225 mg) em MeOH (4 ml) e THF (8 ml) foi tratada com LiOH a 1 N (2 ml) e agitada durante a noite em TA. A mistura de reação foi acidificada para pH 4,5 com HCl a 1 N e agitada por 15 min em TA. A mistura foi depois extraída com EtOAc, a fase orgânica lavada com salmoura, secada em MgSO₄ e evapo-
10 rada para fornecer o composto do título (91 mg, 40 %, MH⁺ = 434).

Etapa C

- A uma solução de agitação do composto do título da Etapa B acima (91 mg) em DMF (3 ml) foi adicionado HOBt (40 mg), seguido por EDCI (60 mg) e DMAP (10 mg). cloridrato de (S)-pirrolidina-2-carbonitrila
15 comercialmente disponível (35 mg) foi adicionado após a 1 h, seguido por morfolina de N-metila (66 µl). A mistura foi agitada em TA durante a noite, o solvente removido a vácuo, e o resíduo foi diluído com EtOAc. A mistura foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado, separada, secada em MgSO₄ e con-
20 centrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea em sílica (CH₂Cl₂/acetona, 1:1) para fornecer o composto do título (50 mg, 47 %, MH⁺ = 512).

Exemplo Preparativo 110



Etapa A

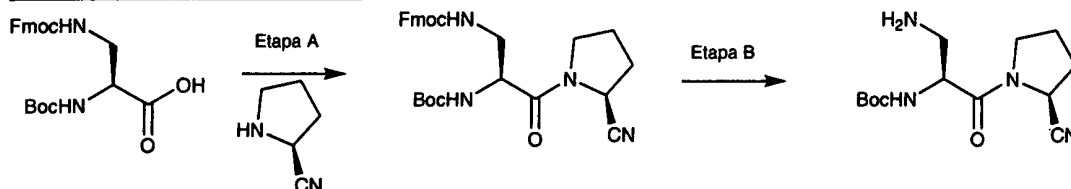
- O composto do título do Exemplo Preparativo 91 Etapa D (305
25 mg) foi dissolvido em THF (2 ml) foi adicionada trietil amina (63 µl) e a mistu-

ra foi agitada por 1 h a 50° C. Depois o composto do título do Exemplo Preparativo 19 (100 mg) foi adicionado em uma porção a -15° C e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após a adição de solução de NH_4HCO_3 a 1M (5 ml), a mistura foi agitada por 30 min. Depois um excesso de solução de NaHCO_3 saturado foi adicionada e agitação foi continuada por mais 15 min. A mistura foi depois dividida entre EtOAc e água e a fase aquosa extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi secada em MgSO_4 e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica (CH_2Cl_2 /acetona, 4:1) para fornecer o composto do título (58 mg, 57 %, $\text{MH}^+ = 378$).

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (58 mg) foi dissolvido em EtOAc (2 ml) e uma solução de HCl a 4M em dioxano (2 ml) foi adicionada. Após 2 h a mistura foi evaporada para fornecer o composto do título (48 mg, quant., $\text{MH}^+ = 278$).

Exemplo Preparativo 111



Etapa A

Resina de poliestireno de N-cicloexilcarbodiimida-N'-metila comercialmente disponível (1,9 g) foi suspensa em 5 ml de diclorometano e agitada por 5 min. O aminoácido comercialmente disponível (468 mg) e amina (86 mg), preparados do cloridrato comercialmente disponível adicionando 1 eq. de piridina, foi dissolvido em 1,5 ml de dimetilformamida e adicionado à resina acima. A mistura foi agitada por 16 h, filtrada e a resina lavada com 2 x 5 ml diclorometano e 5 ml de metanol. Os filtrados combinados foram concentradas e o resíduo purificado através de cromatografia instantânea (sílica, CH_2Cl_2 /MeOH, 9:1) para fornecer o composto do título (500 mg; 91 %).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 1,45 (9 H, s), 2,05-2,30 (4H, m), 3,25-3,40 (1H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 4,15-4,25 (1H, m), 4,30-4,40 (2H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 4,70-4,80 (1H, m), 5,50-5,60 (2H, m), 7,25-7,40

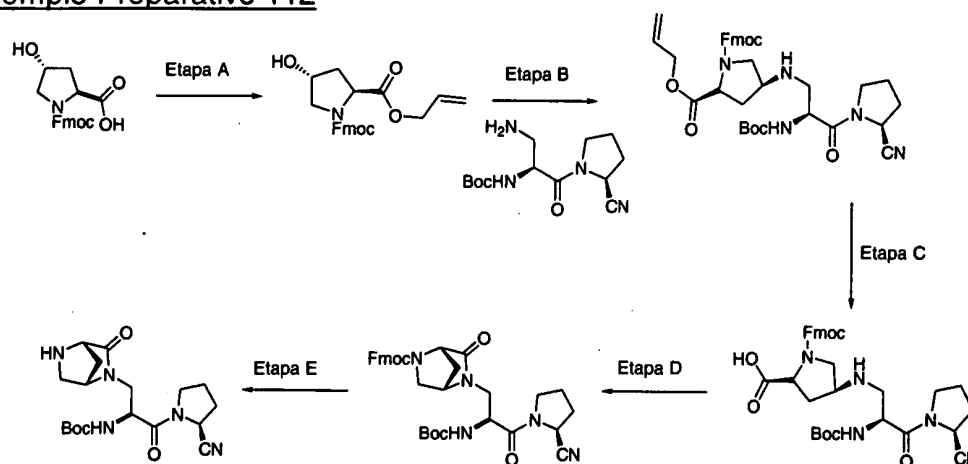
(4H, m), 7,55-7,65 (2H, m), 7,70-7,80 (2H, m).

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (500 mg) foi dissolvido em diclorometano (10 ml) e tratado com dietilamina (10 ml). Após 2 h a mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea (sílica, CH₂Cl₂/MeOH, 4:1) para fornecer o composto do título (224 mg; 80 %).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,45 (9H,s), 1,70 (2H,s), 2,05-2,30 (4H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 3,70-3,85 (2H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 4,75-4,85 (1H, m), 5,50-5,60 (1H, m).

Exemplo Preparativo 112



Etapa A

Uma solução de N-Fmoc-trans-4-hidroxila-L-prolina comercialmente disponível (4,5 g) em etanol aquoso (80 %, 45 ml) foi titulada com uma solução de Cs₂CO₃ (2,3 g) em água (18 ml) em pH 7. Os solventes foram evaporados e o resíduo secado a vácuo. O sal de cério foi suspenso em DMF seca (45 ml), esfriado para 0°C e tratado com brometo de alila (11,5 ml) por adição em gotas por 10 min. Após 30 min, a solução foi deixada alcançar TA e agitação foi continuada por mais 3 h. A mistura de reação filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano) para fornecer o composto do título (4,5 g, 90 %, MH⁺ = 394).

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (2,5 g) em CH₂Cl₂ (60

- ml) foi esfriado para -30°C e tratado com DIEA (2,5 ml). Após a adição de anidrido trifílico (1,2 ml), a mistura foi agitada a -30°C por 60 min e depois tratada com uma solução do Exemplo Preparativo 84 (1,17 g) em CH_2Cl_2 (15 ml). A mistura foi deixada aquecer-se para 0°C , agitada a 0°C por 12 h e
- 5 refluxada por adicional 4 h. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (50 ml), lavada com Na_2CO_3 a 0,5 M (2 x 25 ml) e salmoura (25 ml). A fase orgânica foi secada em MgSO_4 e concentrada para deixar um resíduo que foi purificado através de cromatografia em sílica (EtOAc/cicloexano, 7:3) para fornecer o composto do título (1,41 g, 50 %, $\text{MH}^+ = 658$).

10 Etapa C

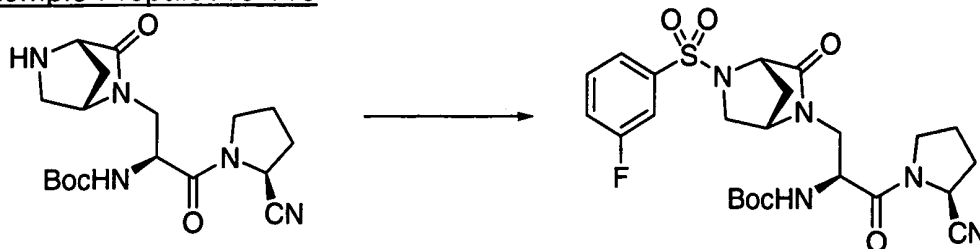
- Ao composto do título da Etapa B acima (1,8 g) em THF (120 ml) foi adicionado dimedona (1,27 g) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (422 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 19 h. Seguindo remoção do solvente sob pressão reduzida, cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) forneceu o composto do título (1,42 g, 84 %, $\text{MH}^+ = 618$).
- 15

Etapa D

- A uma solução do composto do título da Etapa C acima (1,42 g) em CH_2Cl_2 (70 ml) foi adicionado HOBT (405 mg) seguido por EDCI (575 mg) e N-metil-morfolina (0,33 ml). Após ter sido agitado em temperatura ambiente por 24 h, o solvente foi evaporado para dar um resíduo viscoso que foi dividido entre EtOAc e tampão de acetato de amônio (pH 6). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 100 ml) e a fase orgânica combinada secada em MgSO_4 e concentrada para fornecer o composto do título (1,35 g, $\text{MNH}_4^+ = 617$).
- 20

25 Etapa E

- A uma solução do composto do título da Etapa D acima (1,35 g) em acetonitrila (100 ml) foi adicionada dietil amina (10 ml). Após agitar por 2,5 h em TA, a mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) para fornecer o composto do título (712 mg; 85 %, $\text{MH}^+ = 378$).
- 30

Exemplo Preparativo 113

A uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 112 (13 mg) em CH_2Cl_2 (0,8 ml) foi adicionada resina de poliestireno de piperidina metila (65 mg) e cloreto de 3-fluorobenzeno-1-sulfonila (5,5 μl). Após 5 agitar em TA durante 3h, resina de poliestireno de tris-(2-aminoetil)amina (30 mg) foi adicionada e agitada por adicional 1 h em TA. A mistura foi filtrada, a resina lavada com CH_2Cl_2 (5 ml) e metanol (1 ml) e os filtrados combinados evaporados. Purificação por cromatografia em sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) forneceu o composto do título (13 mg, 71 %, $\text{MNH}_4^+ = 553$).

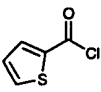
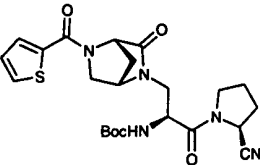
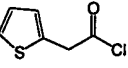
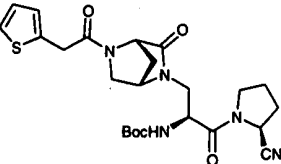
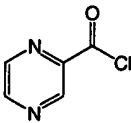
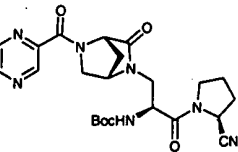
10 Exemplo Preparativo 114-116

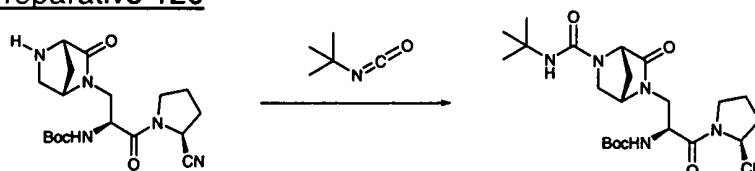
Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 113, exceto usando os cloretos de ácido sulfônico como indicados na Tabela abaixo, os compostos a seguir foram preparados.

Exemplo Preparativo	Cloreto de ácido sulfônico	Produto	1. Rendimento 2. MH^+
114			1. 69 2. 541 (MNH_4^+)
115			1. 92 2. 546 (MNa^+)
116			1. 89 2. 604 (MNa^+)

Exemplo Preparativo 117-119

Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 113, exceto usando os cloretos de ácido como indicados na Tabela abaixo, os compostos a seguir foram preparados.

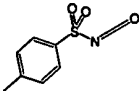
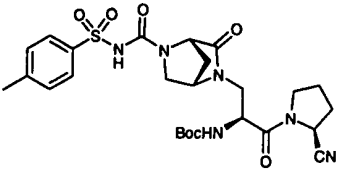
Exemplo Preparativo	Cloreto de ácido	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
117			1. 100 2. 488 (MH ⁺)
118			1. 49 2. 519 (MNH ₄ ⁺)
119			1. 70 2. 506 (MNa ⁺)

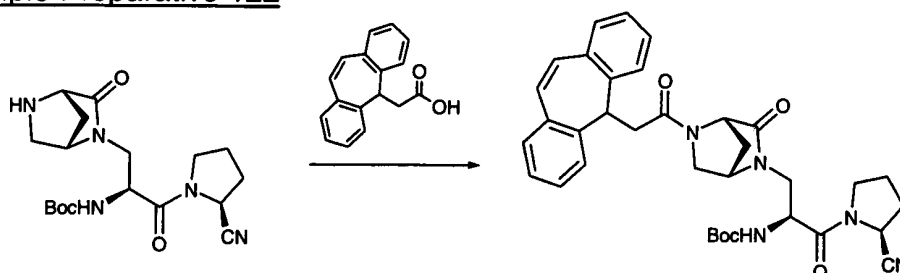
5 Exemplo Preparativo 120

A uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 112 (20 mg) em CH₂Cl₂ (0,8 ml) foi adicionado isocianato de *tert*-butila (5,8 mg). Após agitar em temperatura ambiente por 3h, o solvente foi evaporado. Purificação através de cromatografia (CH₂Cl₂/acetona 1:1) fornece o composto do título (16 mg, 63 %, MH⁺ = 477).

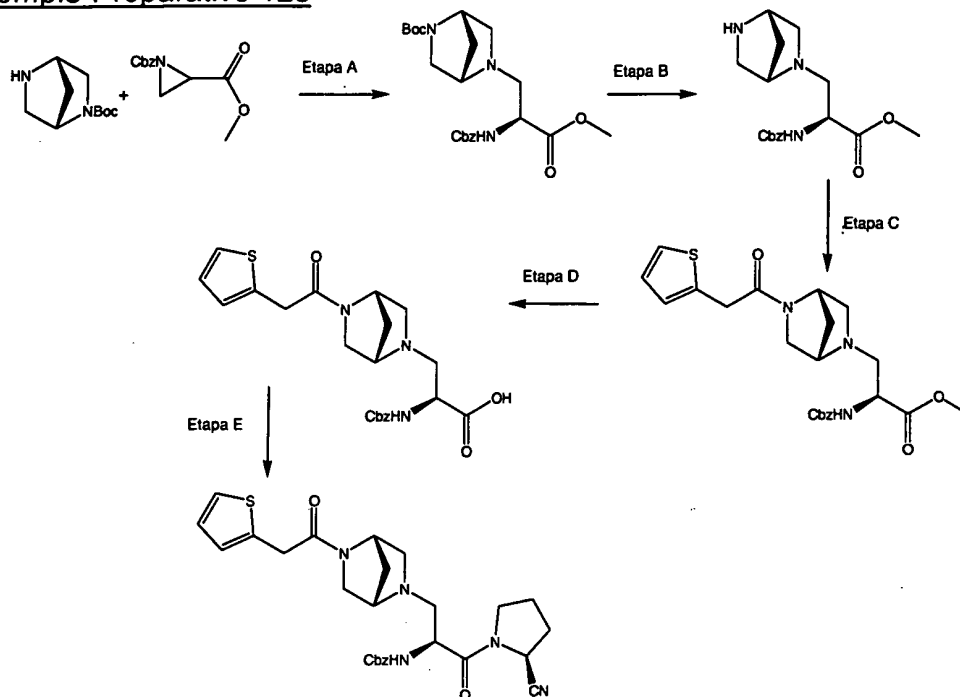
Exemplo Preparativo 121

Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 120, exceto usando o isocianato como indicado na Tabela abaixo, o composto a seguir foi preparado.

Exemplo Preparativo	Isocianato	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
121			1. 69 2. 592 (MNH ₄ ⁺)

Exemplo Preparativo 122

O composto do título do Exemplo Preparativo 15 Etapa A (13 mg) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (0,7 ml) e adicionado a N-cicloexilcarbodiimida, resina de poliestireno de N'-metila (120 mg). A mistura foi agitada por 15 min e depois tratada com uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 112 (0,54 ml, 7,5 mM CH₂Cl₂). Após agitar em TA durante 12 h, a mistura foi filtrada e a resina lavada com CH₂Cl₂ (5 ml). Os filtrados foram concentrados a vácuo para fornecer o composto do título (30 mg, 95 %, MNa⁺ = 632).

Exemplo Preparativo 123**Etapa A**

Éster de terc-butila de ácido 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico comercialmente disponível (400 mg) e éster de 2-metila de éster de 1-benzila de ácido aziridino-1,2-dicarboxílico (431 mg) foram dissolvidos em tolueno (5 ml). A mistura foi agitada em TA durante a noite e depois por 5 h a 80° C. O solvente foi removido e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/acetona 9:1) para fornecer o composto do título (468 mg, 58 %, MH⁺ = 434).

Etapa B

O composto do título da Etapa A acima (245 mg) foi dissolvido em dioxano (5 ml) e uma solução de HCl a 4 M em dioxano (5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 h em TA e os solventes removidos para fornecer o composto do título (208 mg, 100 %, MH⁺ = 334).

Etapa C

Ao composto do título da Etapa B acima (130 mg) foi adicionado CH₂Cl₂ (10 ml) e piridina (1 ml). Após a adição de cloreto de tiofen-2-il-acetila comercialmente disponível (61 mg) a mistura de reação foi agitada em TA durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica (CH₂Cl₂/acetona 9:1) para fornecer o composto do

título (90 mg, 57 %, $MH^+ = 458$).

Etapa D

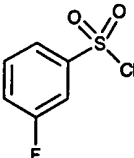
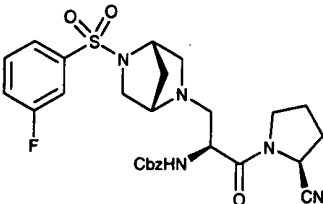
O composto do título da Etapa C acima (130 mg) foi dissolvido em THF (4 ml) e metanol (2 ml). Após a adição de solução aquosa de LiOH a 1M (1 ml), a mistura foi agitada por 4 h em TA. Os solventes foram removidos e o resíduo dissolvido em água e acidificado com HCl a 1M em pH ~ 4. A mistura foi extraída com EtOAc, a fase orgânica lavada com salmoura, secada em $MgSO_4$ e concentrada para render o composto do título (75 mg, 86 %, $MH^+ = 444$).

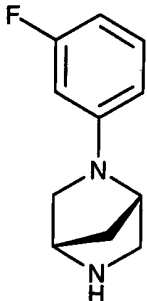
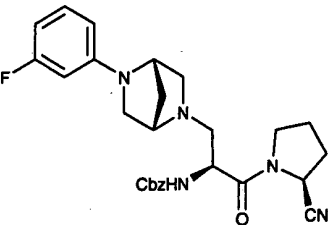
10 Etapa E

O composto do título da Etapa D acima (75 mg) foi dissolvido em DMF (5 ml). Após a adição de EDCI (38 mg), HOBt (27 mg), N-metilmorfolina (0,15 ml) e DMAP (10% em mol), a mistura foi agitada por 1 h em TA. Depois cloridrato de 2-(S)-cianopirrolidina comercialmente disponível foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite em TA. O solvente foi removido e o resíduo dissolvido em EtOAc, lavado com salmoura, secado em $MgSO_4$ e concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica (cicloexano/EtOAc, 7:3) para fornecer o composto do título (27 mg, 30 %, $MH^+ = 522$).

20 Exemplo Preparativo 124-125

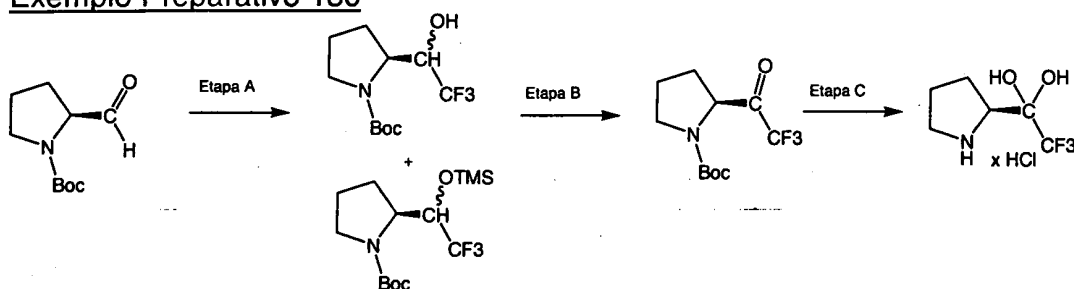
Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 123, exceto usando os derivados de piperazina e cloreto de ácido sulfônico como indicado na Tabela abaixo, os compostos a seguir foram preparados.

Exemplo	Derivado de Piperazina	Cloreto de ácido sulfônico	Produto	1. Rendimento 2. MH^+
124				1. 73 % 2. 556

Exemplo	Derivado de Piperazina	Cloreto de ácido sulfônico	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
125		nenhum		1. 27 % 2. 492

Exemplos preparativos 126-129 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 130



Etapa A

- 5 Éster de terc-butila de ácido 2-formil-pirrolidina-1-carboxílico comercialmente disponível (330 mg) em THF anidro (5 ml) foi esfriada para 0° C e trimetil-trifluorometilsilano (300 µl) adicionado, seguido por adição de tetrabutilamôniofluoreto (60 µl; 1 M em THF). A mistura de reação foi deixada aquecer-se para TA e depois agitada por 1 h. Após diluição com éter dietílico,
- 10 a fase orgânica foi lavada com salmoura e a fase aquosa extraída com éter dietílico. As fases orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄) e evaporadas para fornecer os compostos do título como uma mistura 1:1 de álcool e éter de TMS (490 mg, 97 %, [MH-Boc]⁺ = 242 (éter de TMS); [MH-Boc]⁺ = 170 (álcool)).

15 Etapa B

Os compostos do título da Etapa A acima (721 mg) em diclorometano (5 ml) foram adicionados a periodinano de Dess Martin (2,32 g) em diclorometano (15 ml) com agitação. Ácido trifluoroacético (410 µl) foi adicionado a gotas e a mistura de reação turva agitada por 17 h em TA após o

qual foi revestida diretamente em sílica e purificada através de cromatografia de coluna (sílica, cicloexano/EtOAc 90:10 -> 80:20) para fornecer o composto do título (301 mg, 45 %, $[MH-Boc]^+ = 168$).

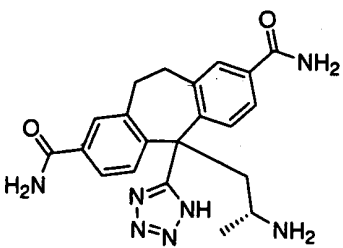
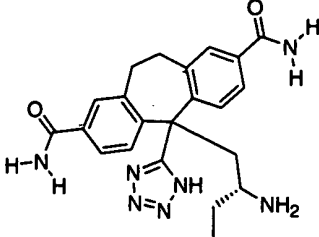
Etapa C

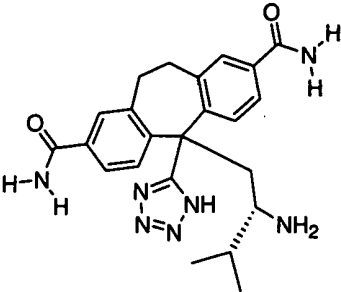
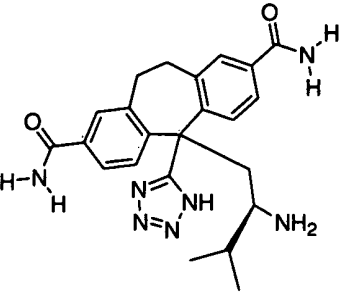
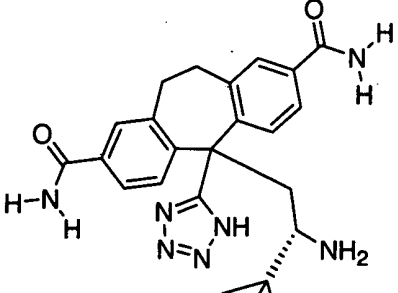
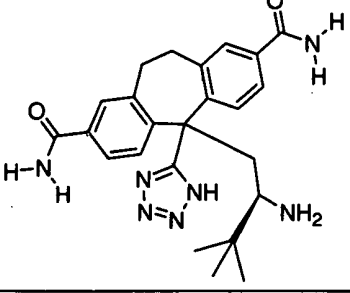
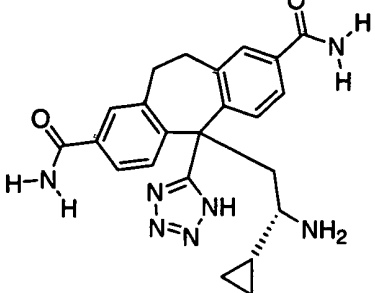
5 Ao composto do título da Etapa B acima (106 mg) em dioxano (500 μ l) foram adicionados HCl a 4M em dioxano (500 μ l) e a mistura resultante agitada por 16 h em TA. Éter dietílico foi adicionado (2 ml) e a suspensão filtrada. O precipitado foi secado e o composto do título obtido como seu sal de HCl (81 mg, 91 %, $MH^+ = 186$).

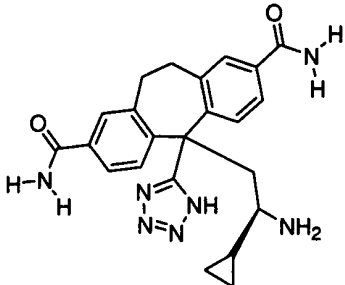
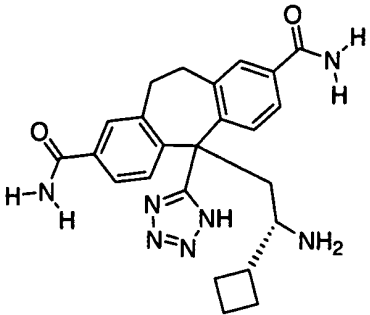
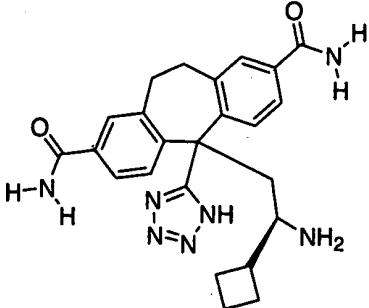
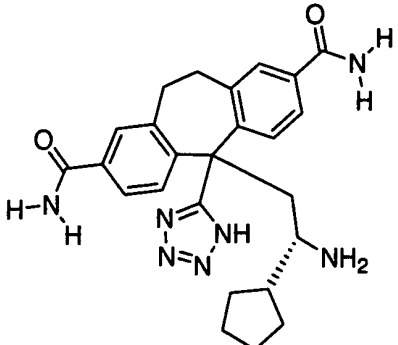
10 Exemplos preparativos 131-199 foram excluídos intencionalmente.

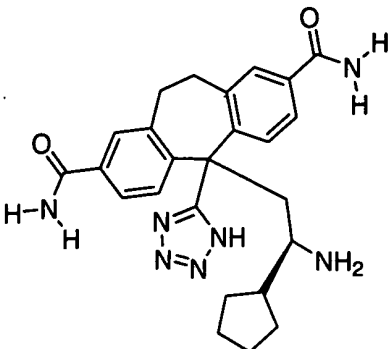
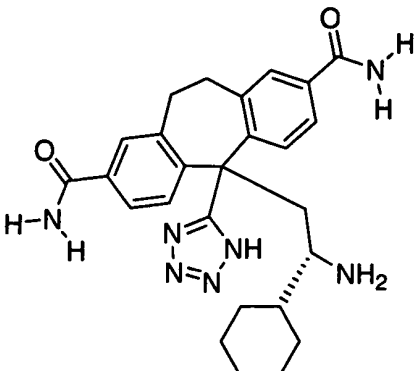
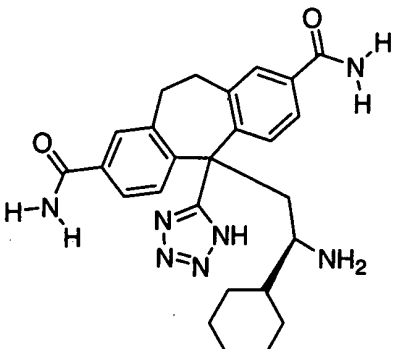
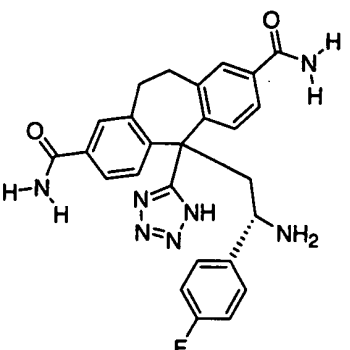
Exemplo Preparativo 200-294

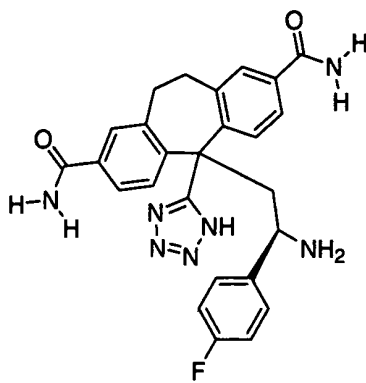
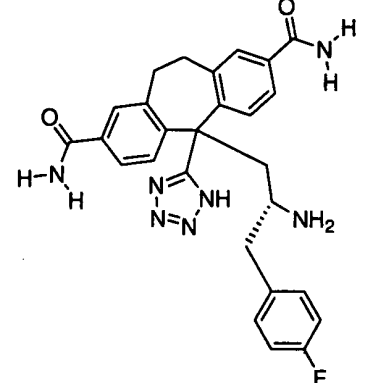
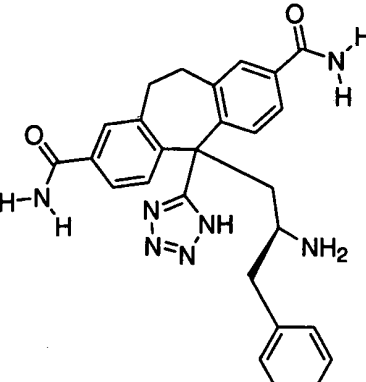
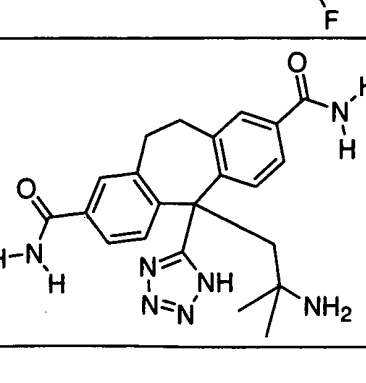
Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 61 e no Exemplo Preparativo 44, exceto usando os sulfamidatos como indicados na Tabela abaixo na Etapa A do Exemplo Preparativo 61, obteria-se os compostos do título, listados na Tabela a seguir na coluna "produto".

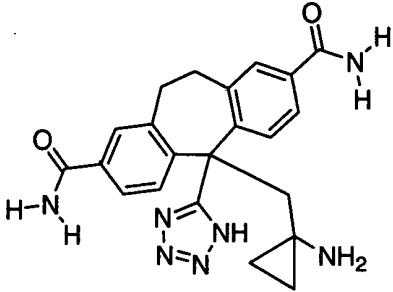
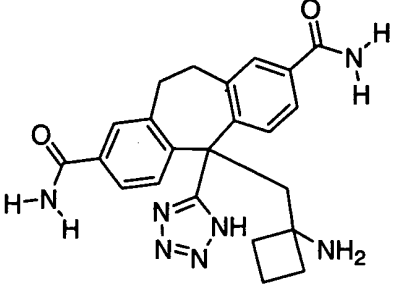
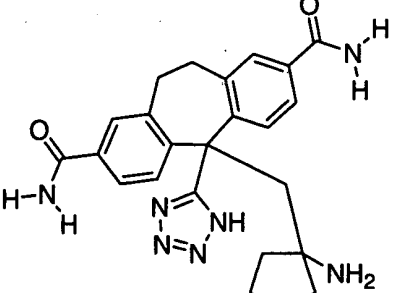
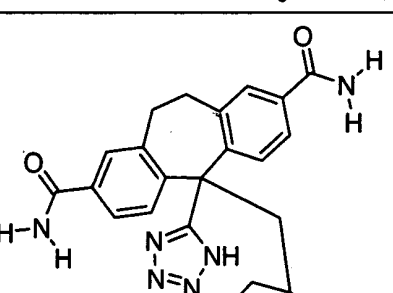
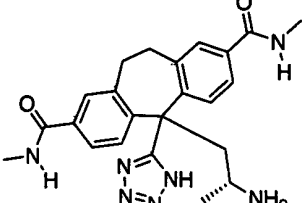
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
200	24	
201	25	

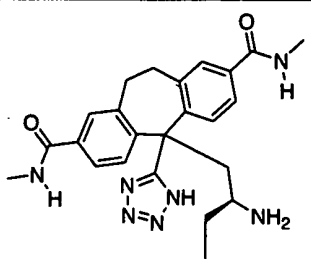
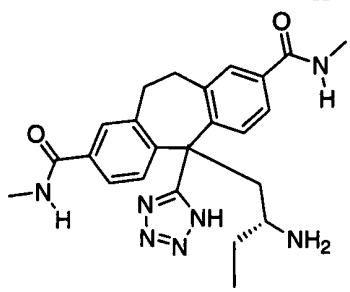
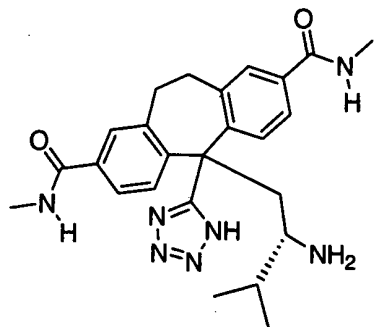
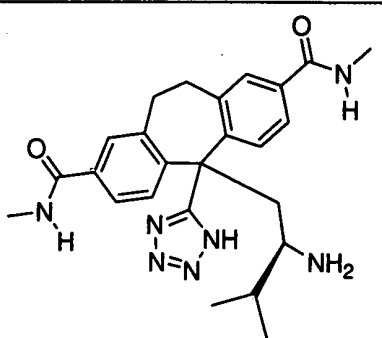
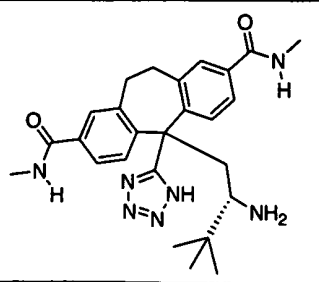
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
202	26	
203	27	
204	28	
205	29	
206	30	

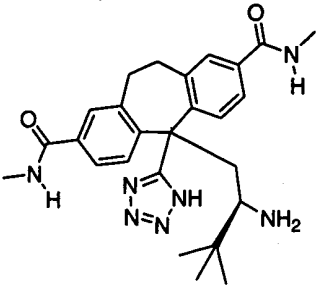
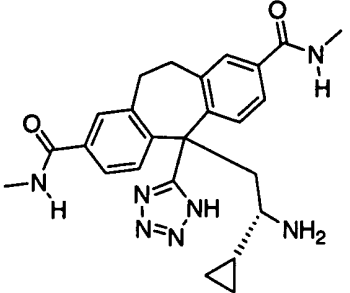
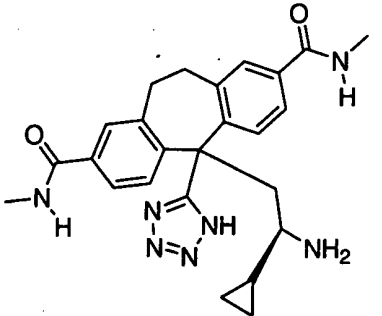
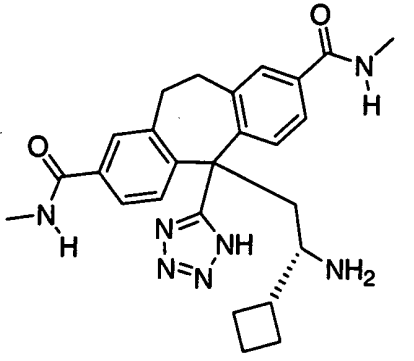
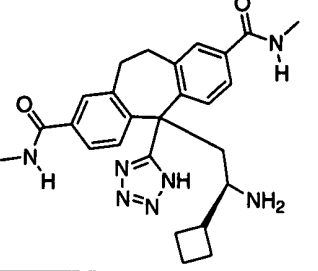
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
207	31	
208	32	
209	33	
210	34	

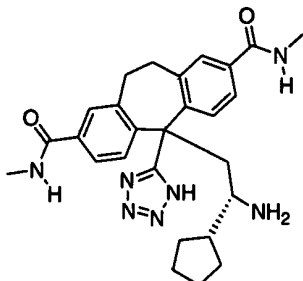
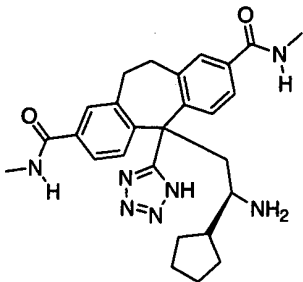
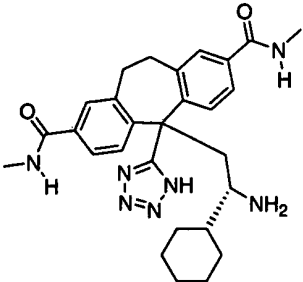
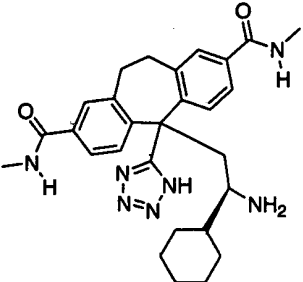
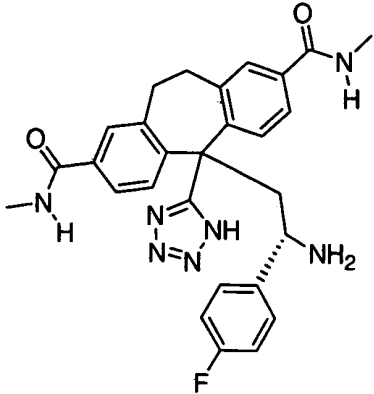
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
211	35	
212	36	
213	37	
214	38	

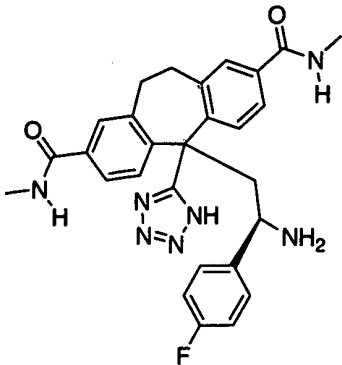
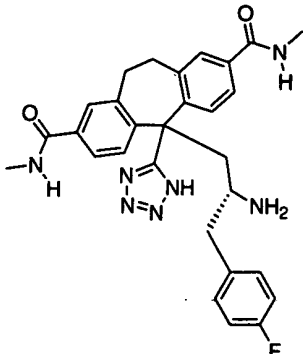
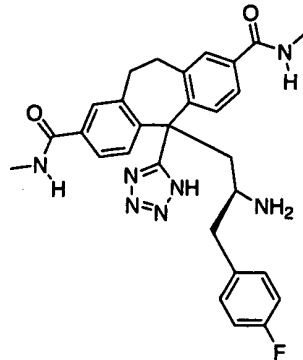
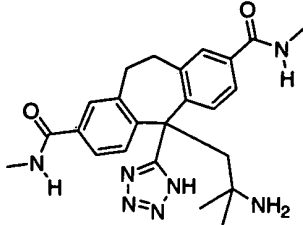
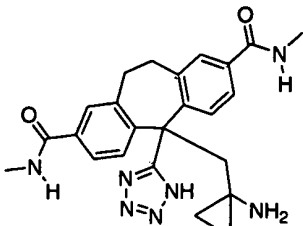
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
215	39	
216	40	
217	41	
218	42	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
219	43	
220	44	
221	45	
222	46	
223	24	

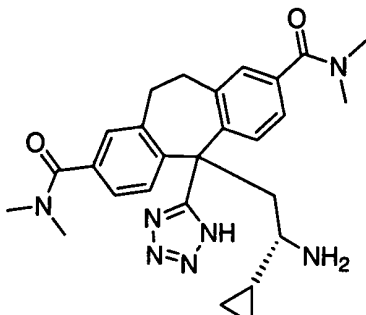
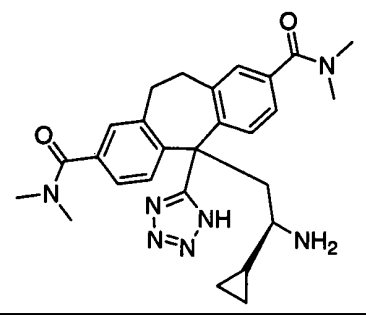
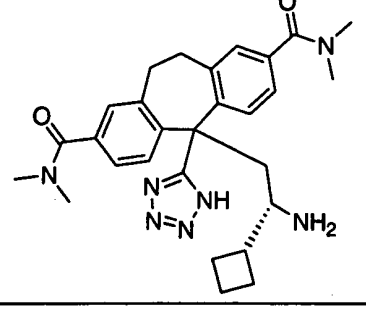
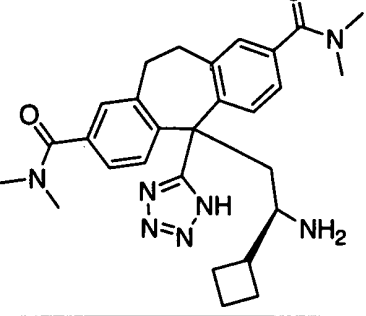
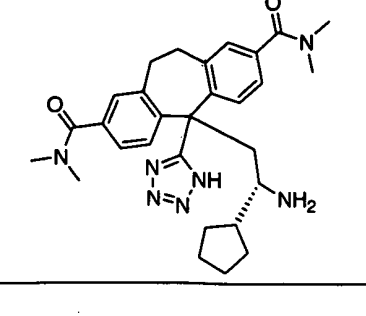
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
224	23	
225	25	
226	26	
227	27	
228	28	

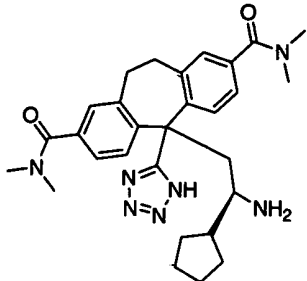
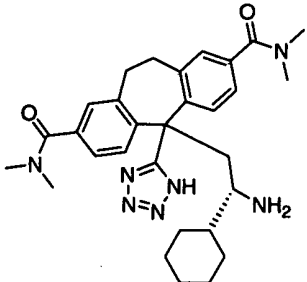
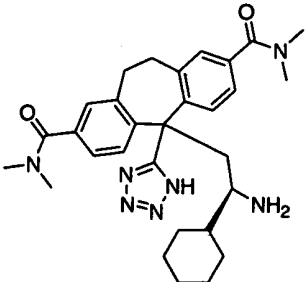
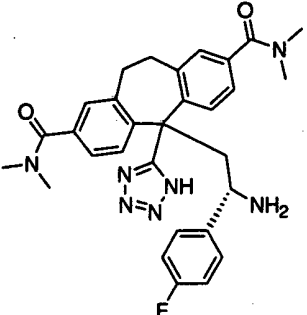
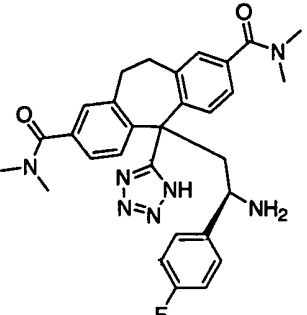
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
229	29	
230	30	
231	31	
232	32	
233	33	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
234	34	
235	35	
236	36	
237	37	
238	38	

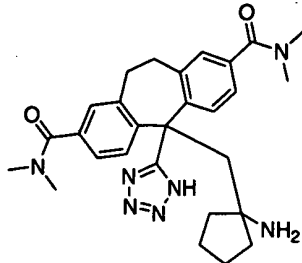
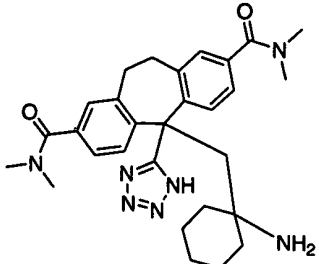
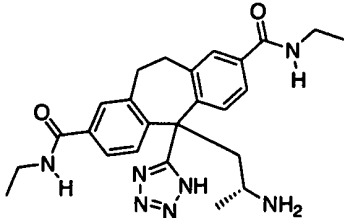
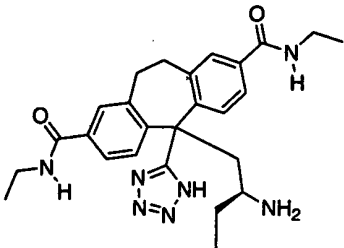
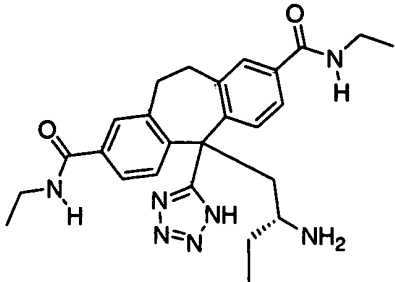
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
239	39	
240	40	
241	41	
242	42	
243	43	

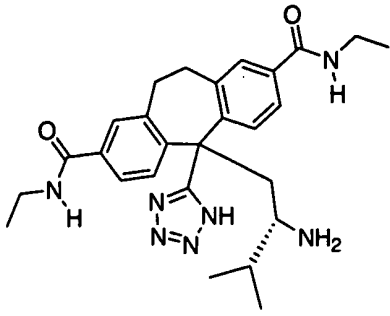
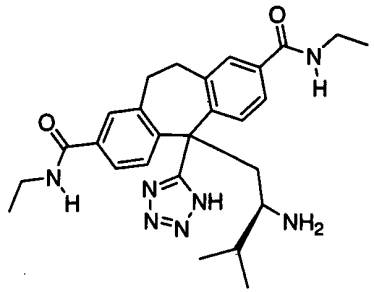
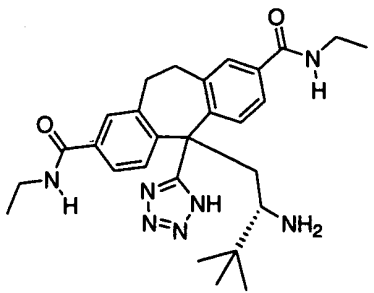
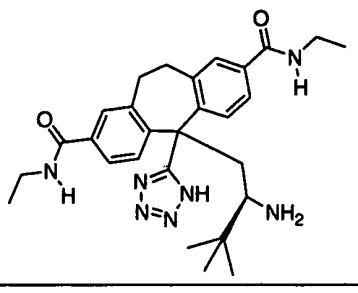
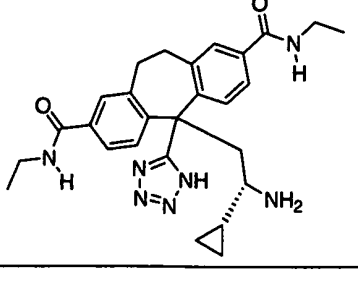
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
244	44	
245	45	
246	46	
247	24	
248	23	

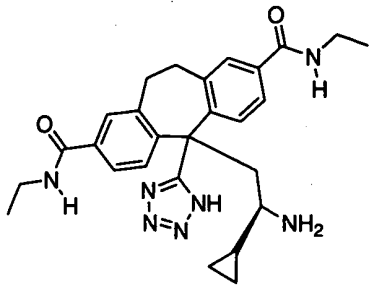
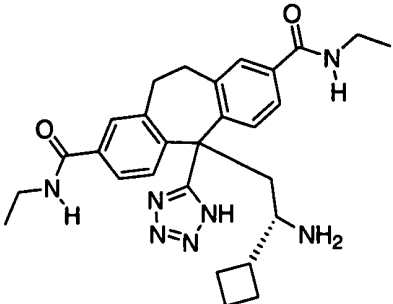
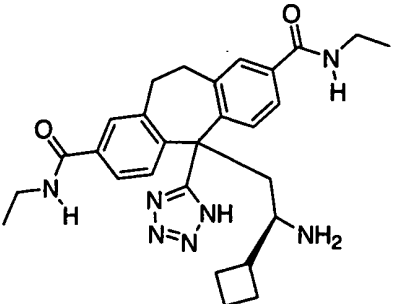
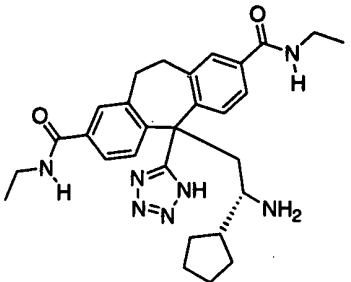
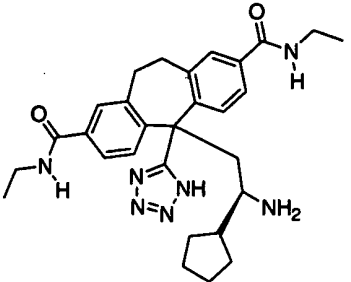
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
254	30	
255	31	
256	32	
257	33	
258	34	

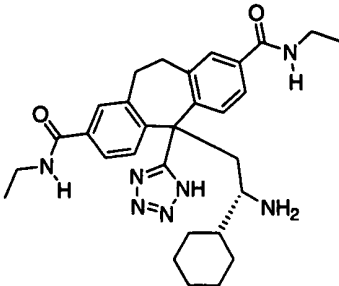
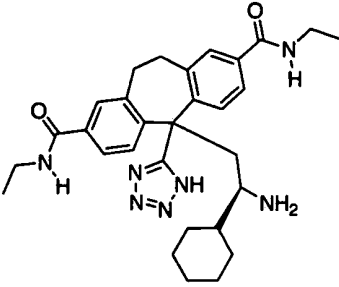
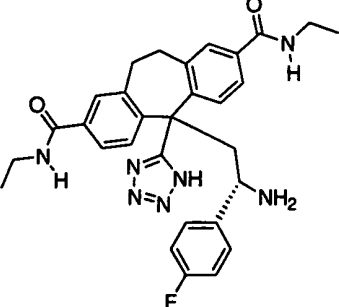
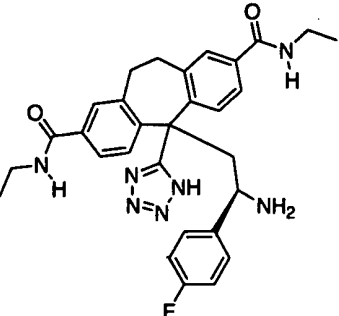
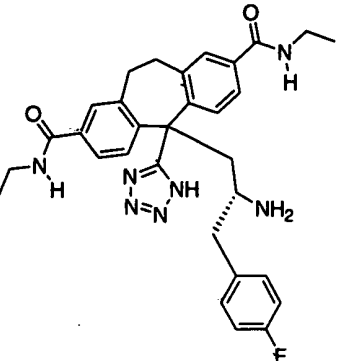
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
259	35	
260	36	
261	37	
262	38	
263	39	

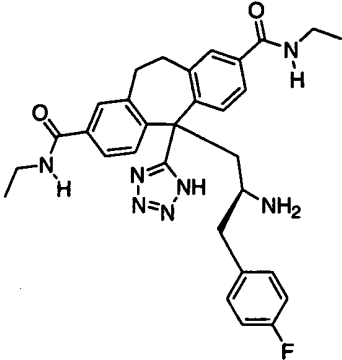
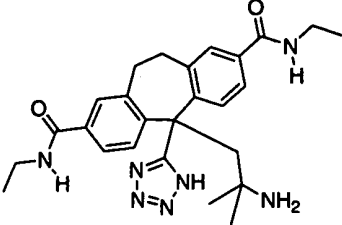
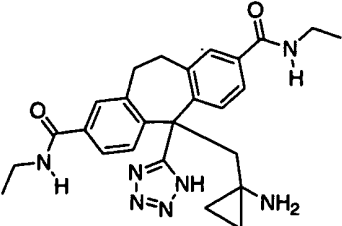
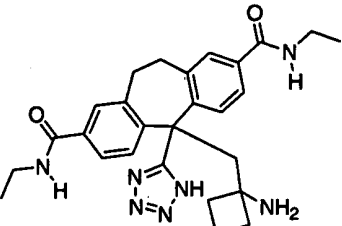
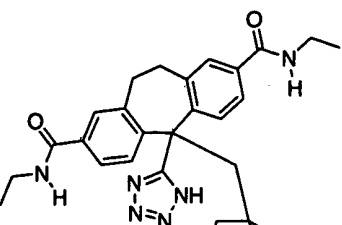
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
264	40	
265	41	
266	42	
267	43	
268	44	

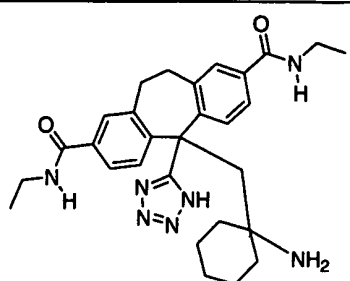
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
269	45	
270	46	
271	24	
272	23	
273	25	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
274	26	
275	27	
276	28	
277	29	
278	30	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
279	31	
280	32	
281	33	
282	34	
283	35	

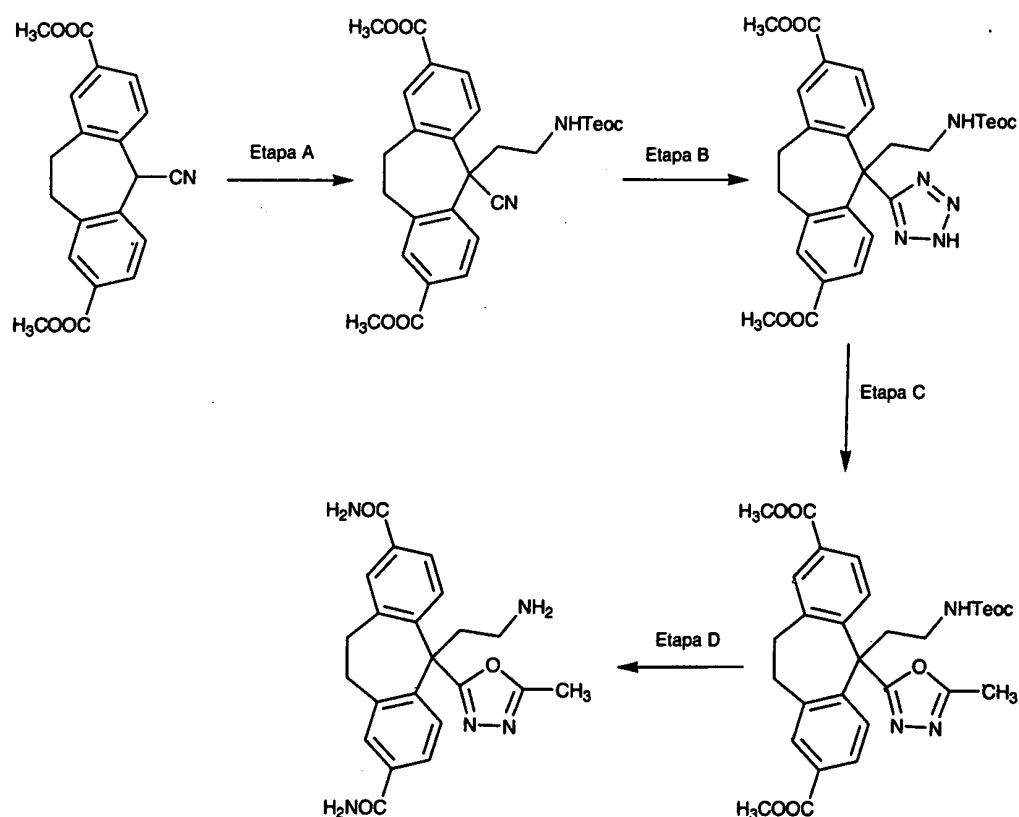
Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
284	36	
285	37	
286	38	
287	39	
288	40	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato do exemplo preparativo	Produto
289	41	
290	42	
291	43	
292	44	
293	45	

Exemplo Preparativo	Sulfamido do exemplo preparativo	Produto
294	46	

Exemplos 295-299 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 300



Etapa A

Se fosse tratar o composto do Exemplo Preparativo 59 com o sulfimido do Exemplo Preparativo 22 de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com NaN_3 como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa B, obtería-se o composto

do título.

Etapa C

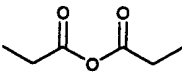
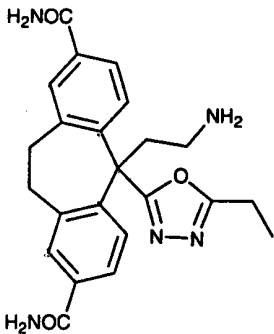
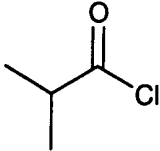
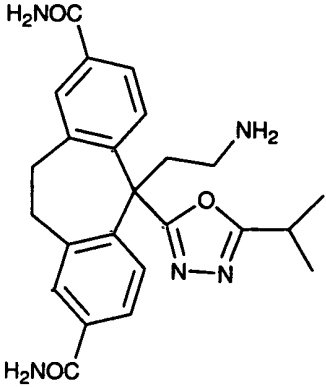
- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B com anidrido de ácido acético em piridina a 100° C por 2 h obteria-se, após a remoção do piridina sob pressão reduzida e após cromatografia de coluna, o
- 5 composto do título.

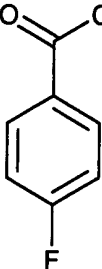
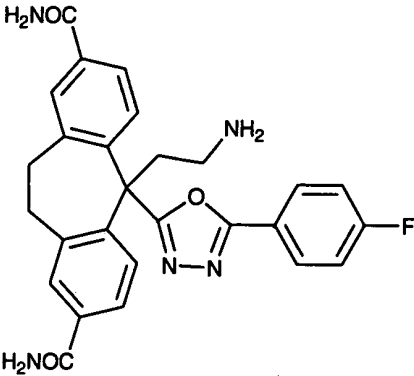
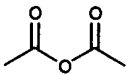
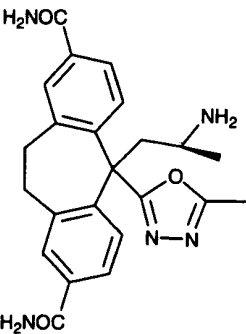
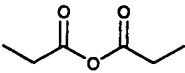
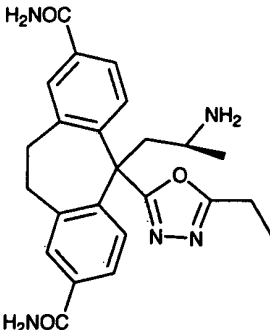
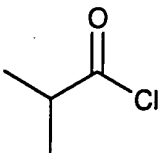
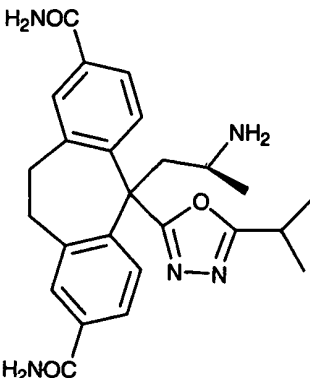
Etapa D

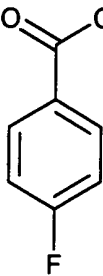
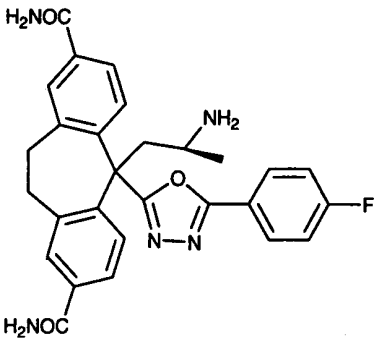
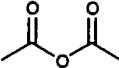
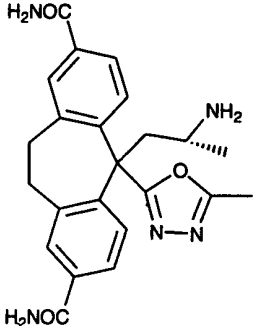
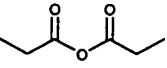
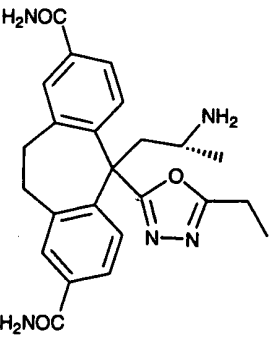
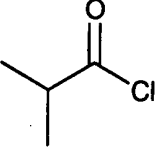
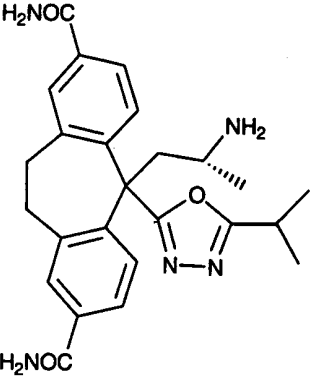
- Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 70 obteria-se o
- 10 composto do título.

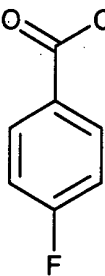
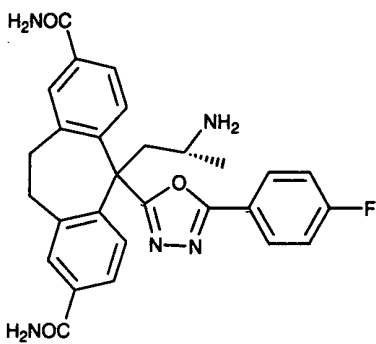
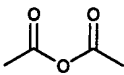
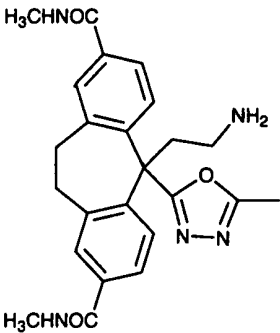
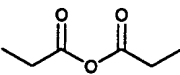
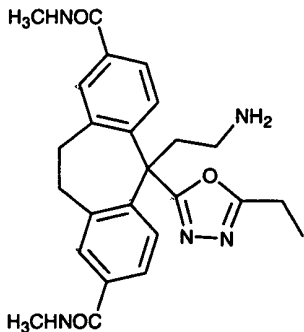
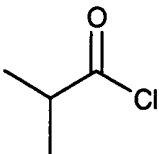
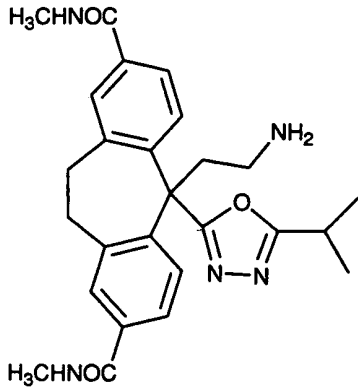
Exemplo Preparativo 301-335

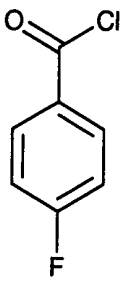
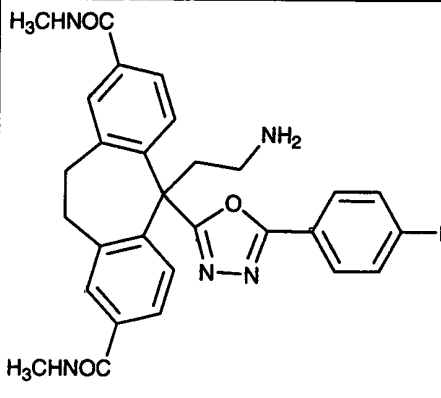
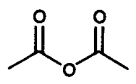
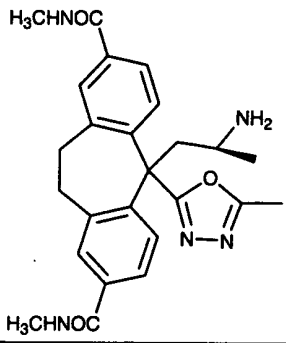
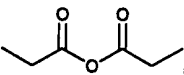
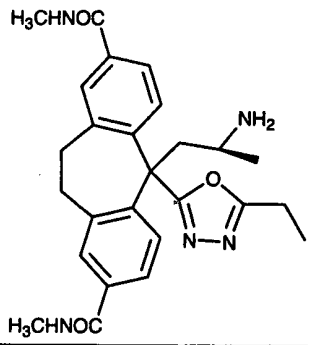
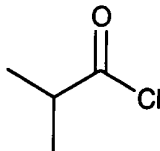
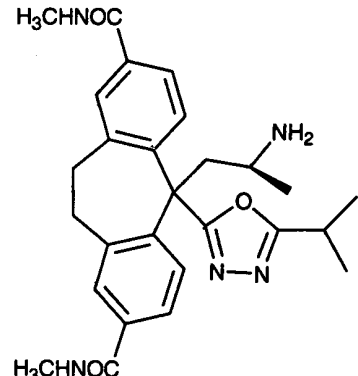
- Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 300, exceto usando o intermediário apropriado dos Exemplos Preparativos e anidridos ou cloretos de ácido e aminas como indicados na Tabela abaixo, obteria-se o produto de amina desejado.
- 15

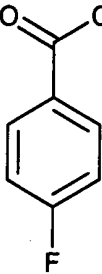
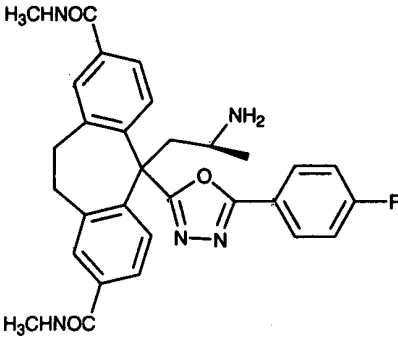
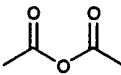
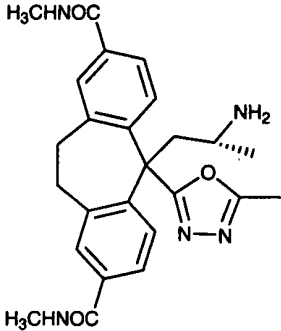
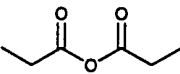
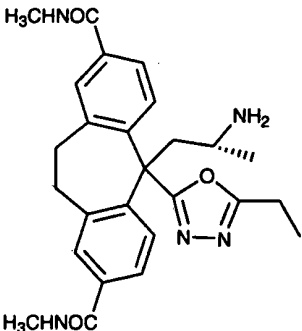
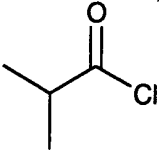
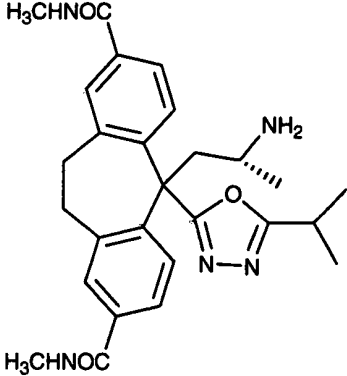
Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Produto
301	300		NH ₃	
302	300		NH ₃	

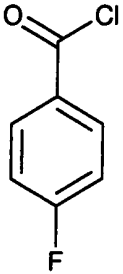
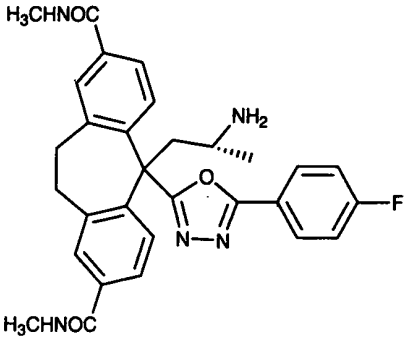
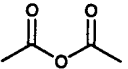
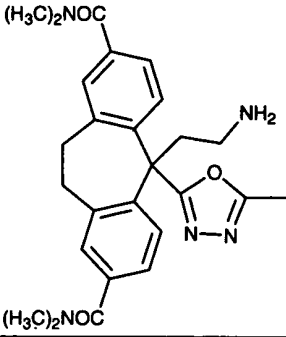
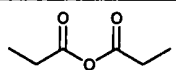
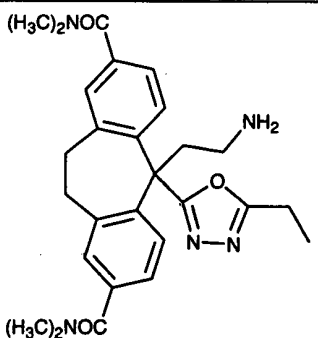
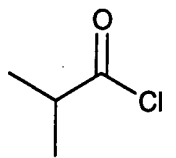
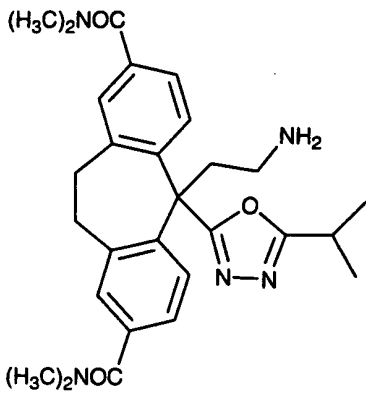
Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Produto
303	300		NH ₃	
304	61		NH ₃	
305	61		NH ₃	
306	61		NH ₃	

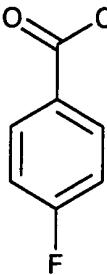
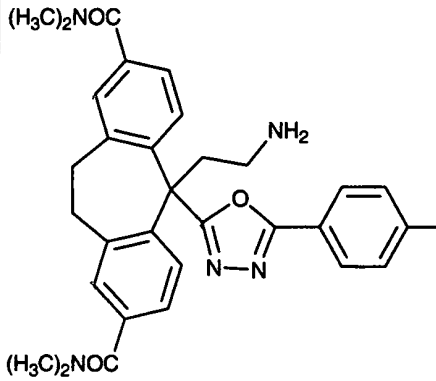
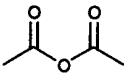
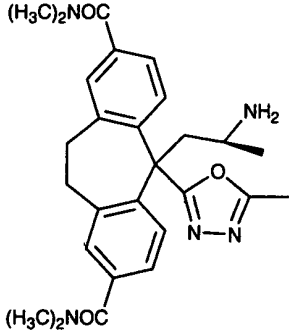
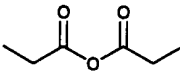
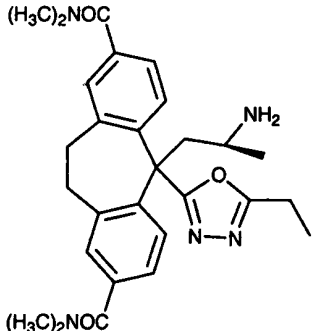
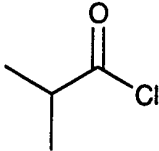
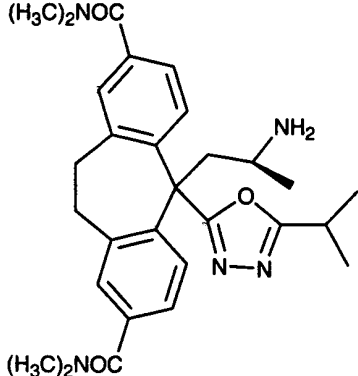
Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Producto
307	61		NH ₃	
308	65		NH ₃	
309	65		NH ₃	
310	65		NH ₃	

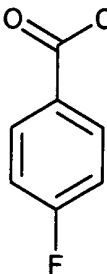
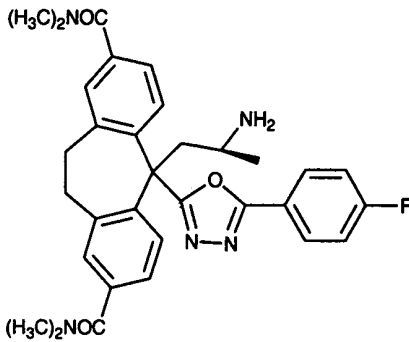
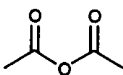
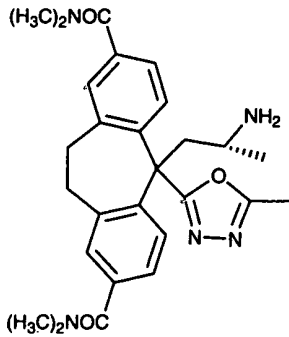
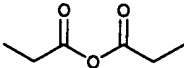
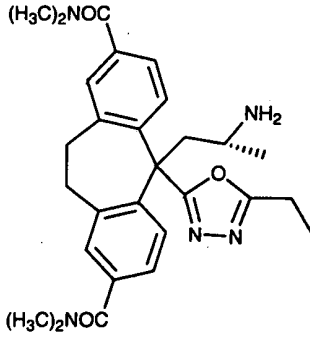
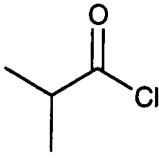
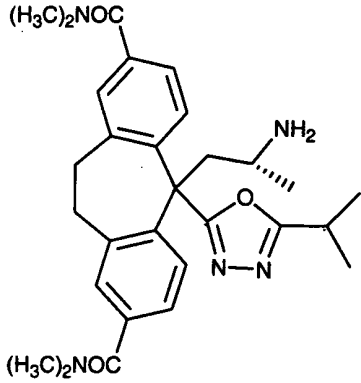
Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Producto
311	65		NH_3	
312	300		CH_3NH_2	
313	300		CH_3NH_2	
314	300		CH_3NH_2	

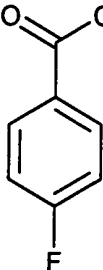
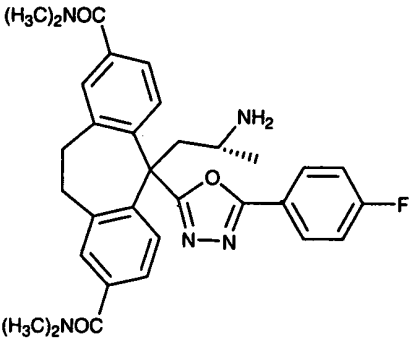
Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Producto
315	300		CH_3NH_2	
316	61		CH_3NH_2	
317	61		CH_3NH_2	
318	61		CH_3NH_2	

Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Producto
319	61		CH_3NH_2	
320	65		CH_3NH_2	
321	65		CH_3NH_2	
322	65		CH_3NH_2	

Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Producto
323	65		CH_3NH_2	
324	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
325	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
326	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Produto
327	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
328	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
329	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
330	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

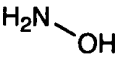
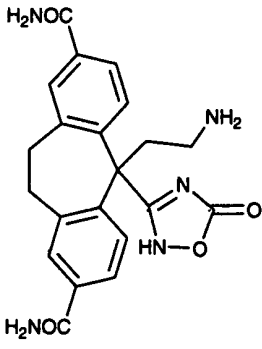
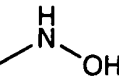
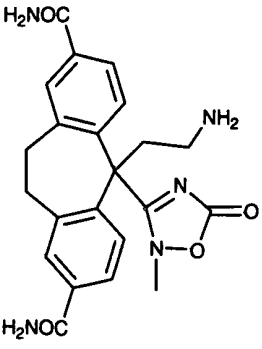
Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Produto
331	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
332	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
333	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
334	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

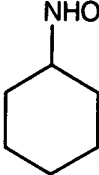
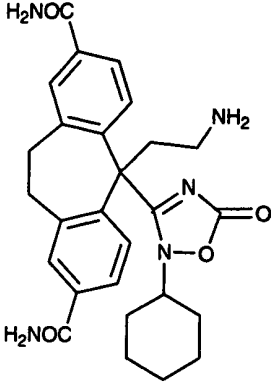
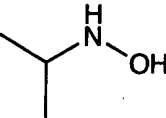
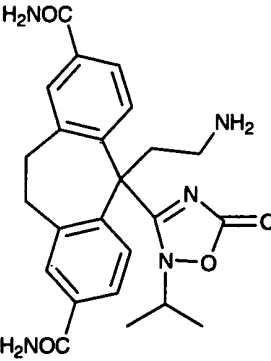
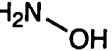
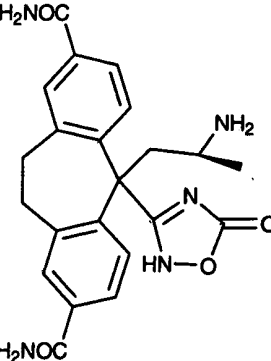
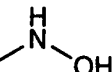
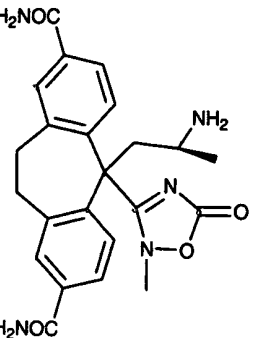
Ex. Preparativo	Ex. Preparativo	Cloreto / Anidrido de ácido	Amina	Produto
335	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

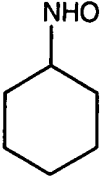
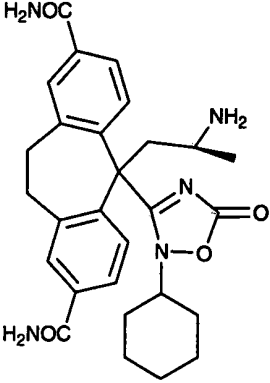
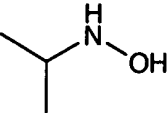
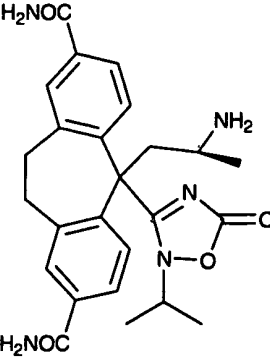
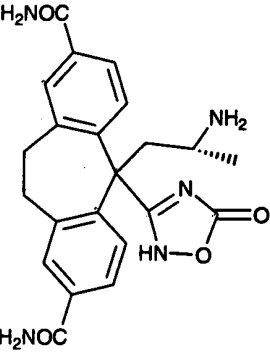
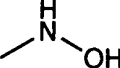
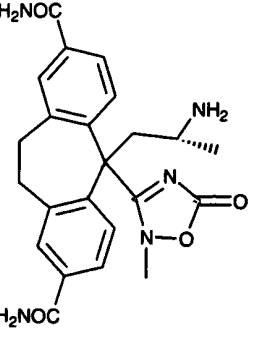
Exemplos números 336-399 foram excluídos intencionalmente.

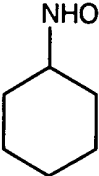
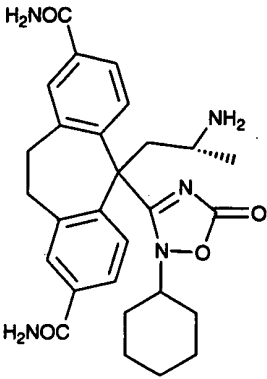
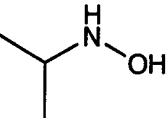
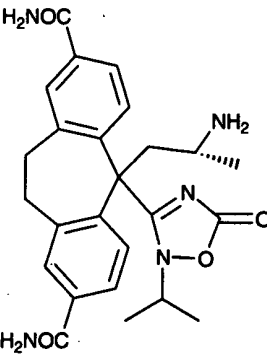
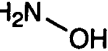
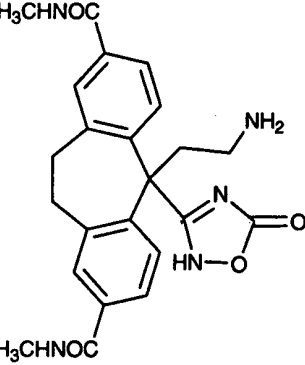
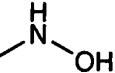
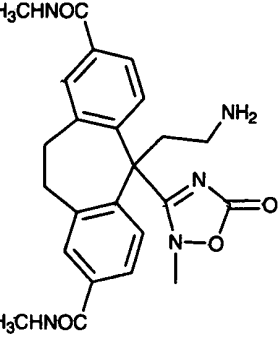
Exemplo Preparativo 400-434

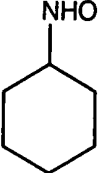
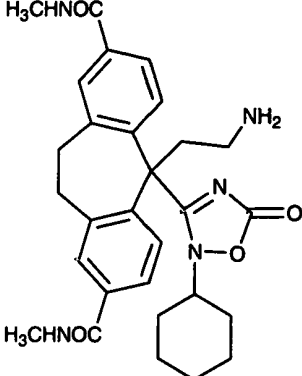
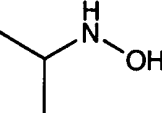
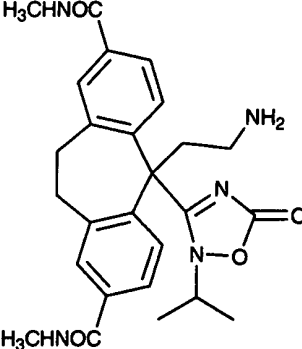
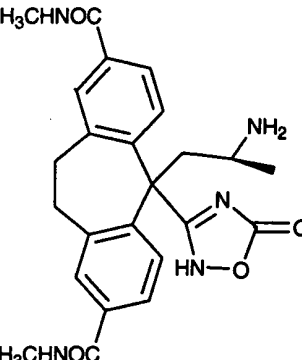
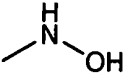
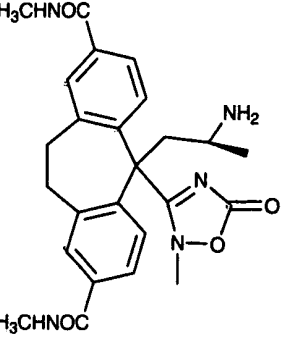
- Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 66, exceto usando o intermediário apropriado dos
- 5 Exemplos Preparativos e cloridrato de hidroxilamina e aminas como indicados na Tabela abaixo e tratando os produtos de acordo com o Exemplo Preparativo 70, obteria-se o produto de amina desejado.

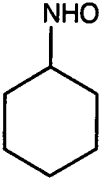
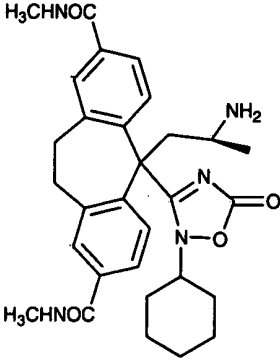
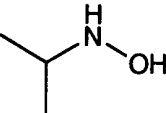
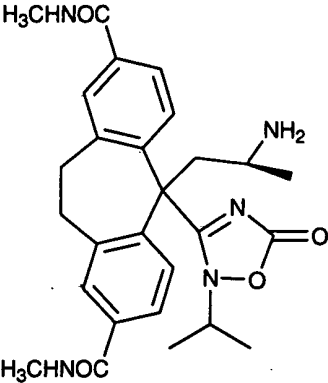
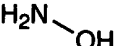
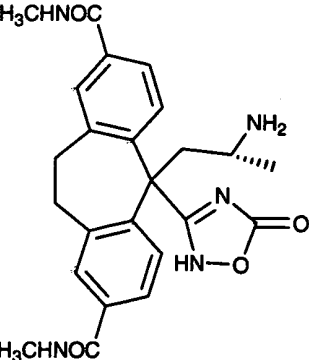
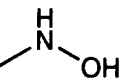
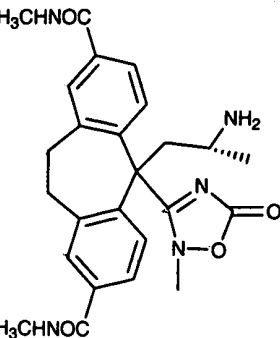
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato de hidroxilamina	Amina	Produto
400	300		NH_3	
401	300		NH_3	

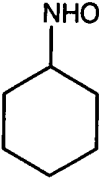
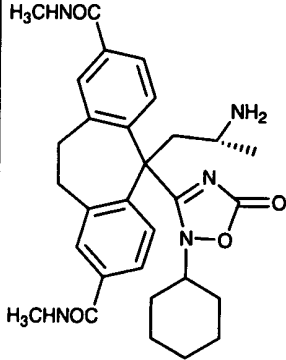
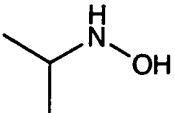
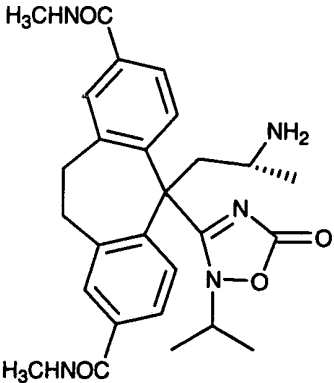
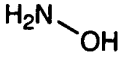
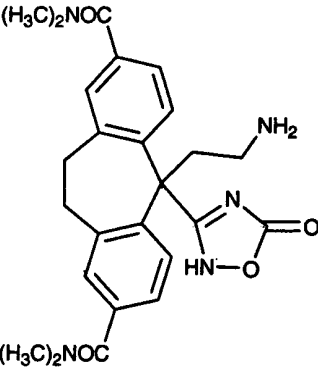
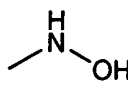
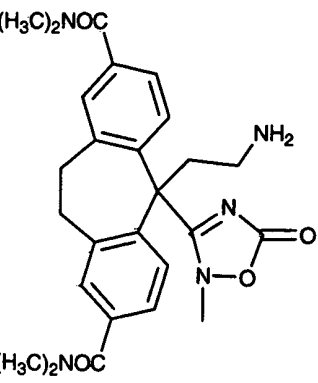
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato de hidroxilamina	Amina	Produto
402	300		NH ₃	
403	300		NH ₃	
404	61		NH ₃	
405	61		NH ₃	

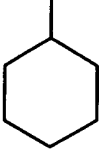
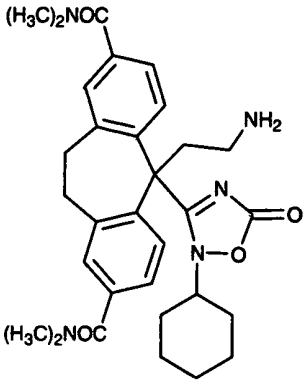
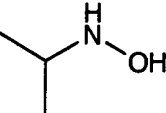
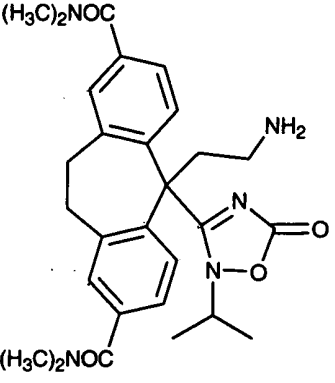
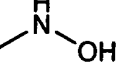
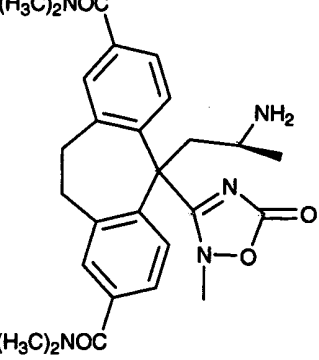
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato de hidroxilamina	Amina	Produto
406	61		NH ₃	
407	61		NH ₃	
408	65	H ₂ N-OH	NH ₃	
409	65		NH ₃	

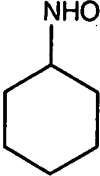
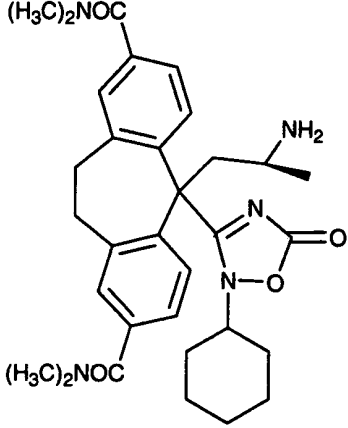
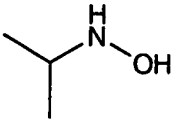
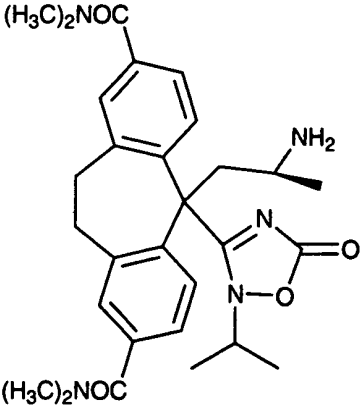
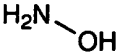
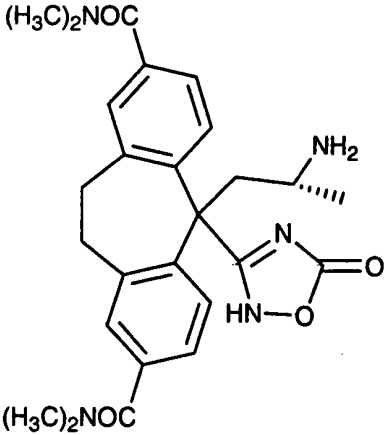
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato de hidroxilamina	Amina	Produto
410	65		NH ₃	
411	65		NH ₃	
412	300		CH ₃ NH ₂	
413	300		CH ₃ NH ₂	

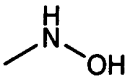
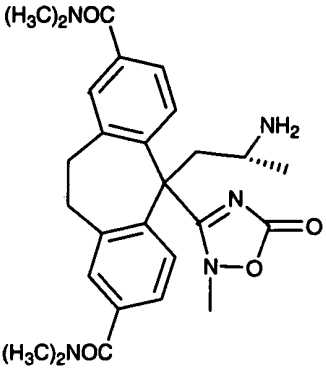
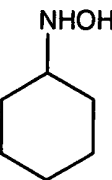
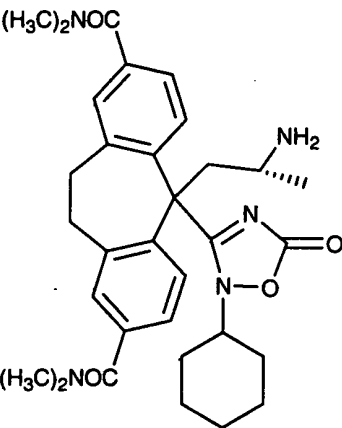
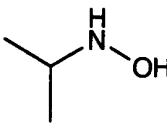
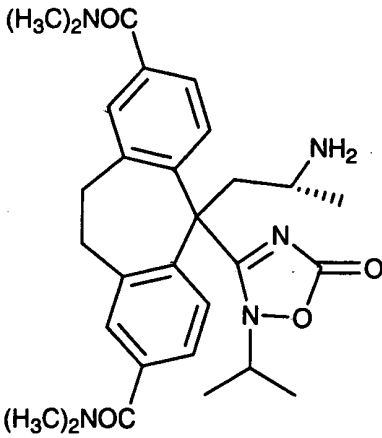
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato de hidroxilamina	Amina	Produto
414	300		CH_3NH_2	
415	300		CH_3NH_2	
416	61	$\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$	CH_3NH_2	
417	61		CH_3NH_2	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato de hidroxilamina	Amina	Produto
418	61		CH_3NH_2	
419	61		CH_3NH_2	
420	65		CH_3NH_2	
421	65		CH_3NH_2	

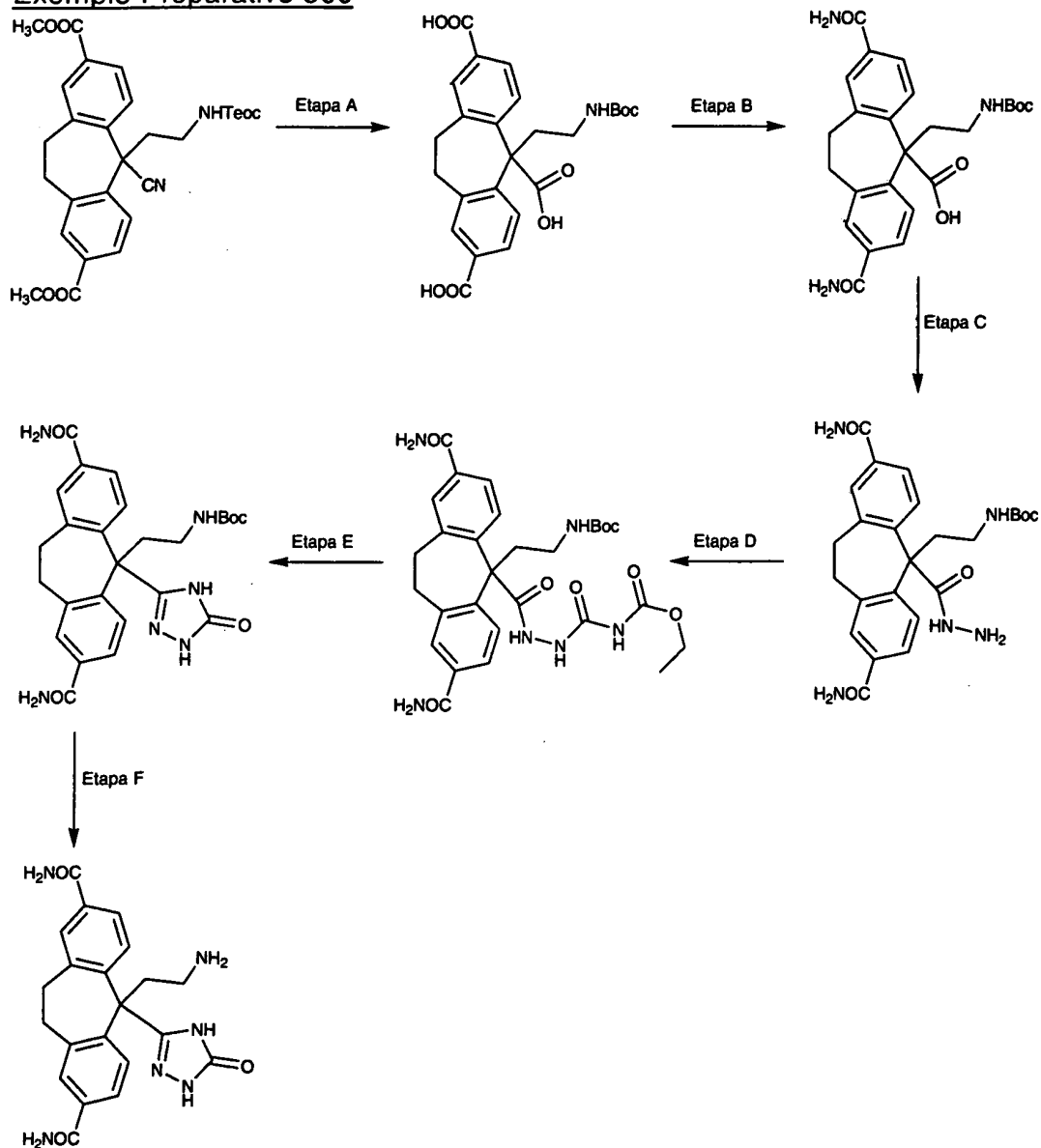
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato de hidroxilamina	Amina	Produto
422	65		CH_3NH_2	
423	65		CH_3NH_2	
424	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
425	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato de hidroxilamina	Amina	Produto
426	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
427	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
428	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato de hidroxilamina	Amina	Produto
429	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
430	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
431	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Cloridrato de hidroxilamina	Amina	Produto
432	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
433	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
434	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos números 435-499 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 500**Etapa A**

- Se fosse tratar o composto do Exemplo Preparativo 300 Etapa A com HCl conc. em ácido acético de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 49 Etapa J, obtería-se o composto do título.

Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa A, obtería-se o composto do título.

10 Etapa C

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B de acordo

com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa A mas usando hidrazina em vez de uma amina, obterá-se o composto do título.

Etapa D

- Se fosse agitar o composto do título acima da Etapa C com 1 eq. de isocianato de etila em DMA obterá-se após remover DMA o composto do título.

Etapa E

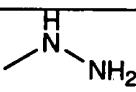
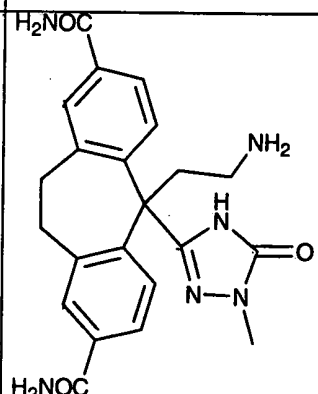
- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D com uns 2 % de NaOH aquoso a 100° C durante várias horas obterá-se após neutralização, precipitação e recristalização de etanol o composto do título.

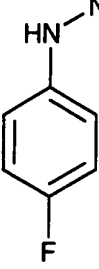
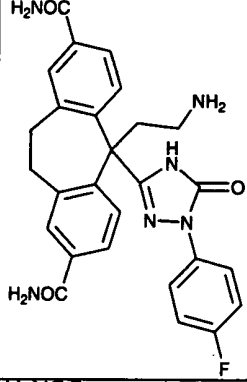
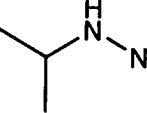
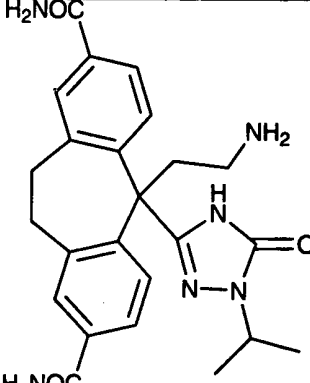
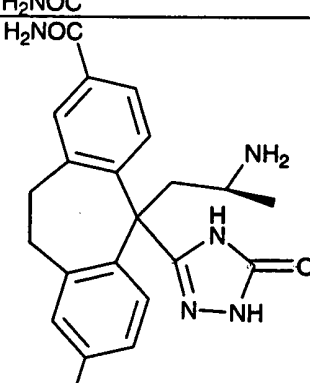
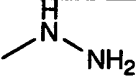
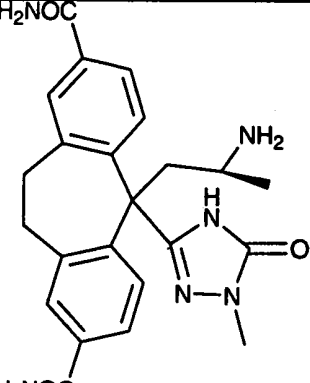
Etapa F

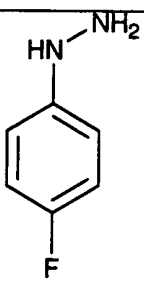
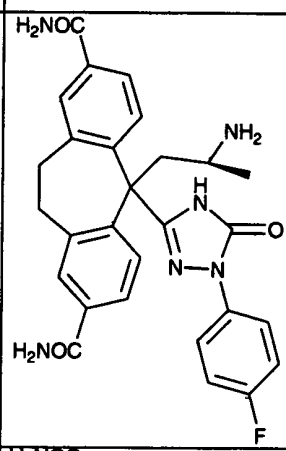
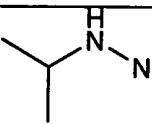
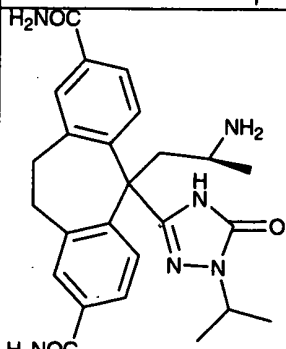
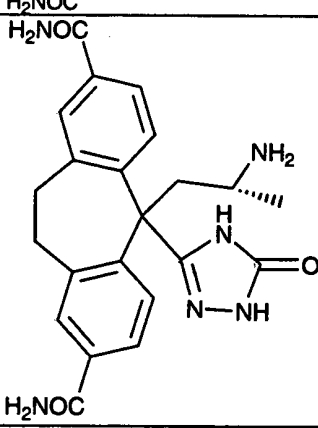
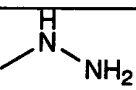
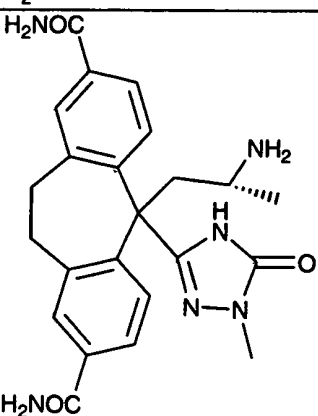
Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa B, obterá-se o composto do título.

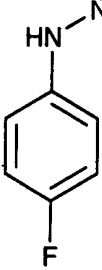
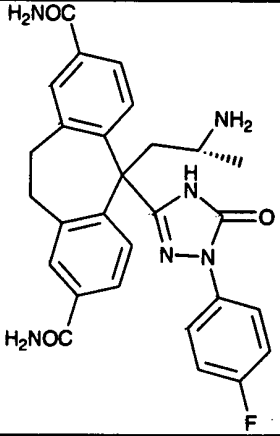
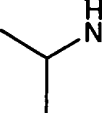
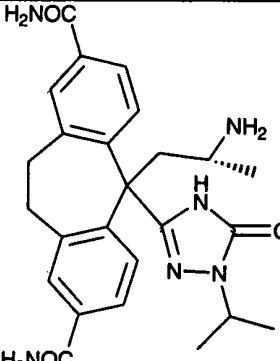
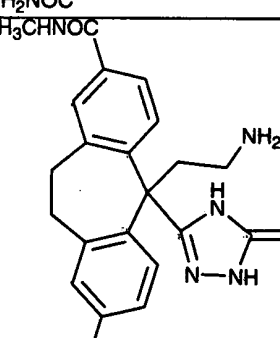
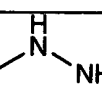
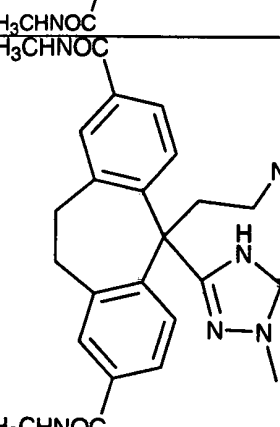
15 Exemplo Preparativo 501-535

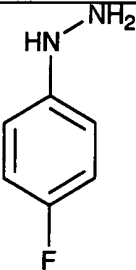
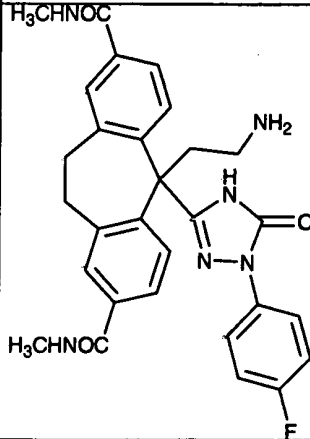
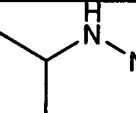
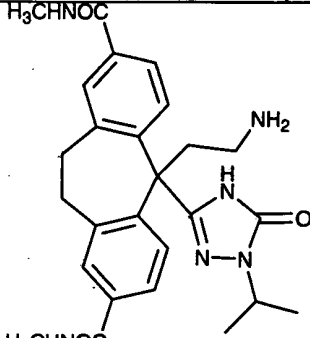
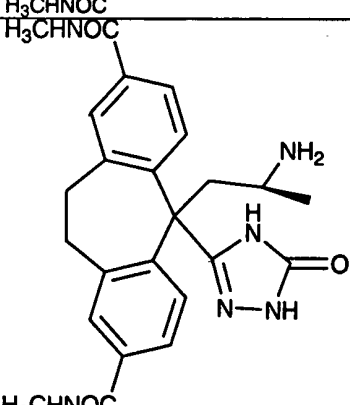
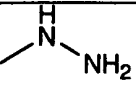
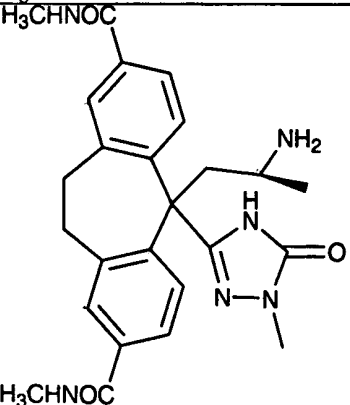
Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 500, exceto usando o intermediário apropriado dos Exemplos Preparativos e hidrazinas e aminas como indicados na Tabela abaixo, obterá-se o produto de amina desejado.

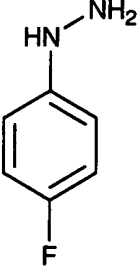
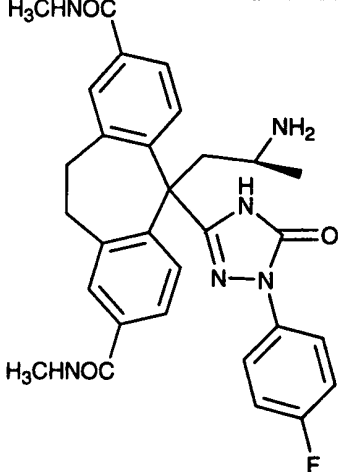
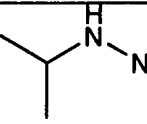
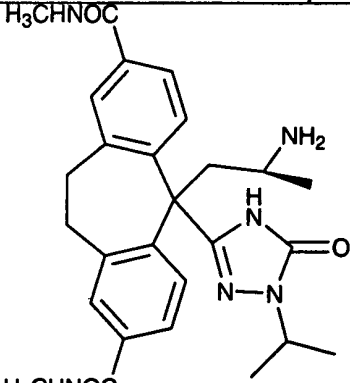
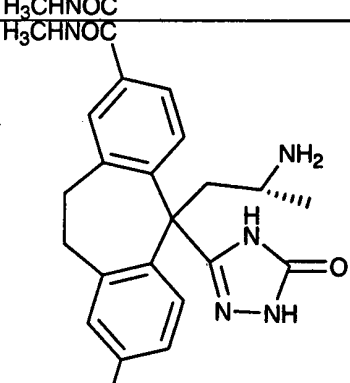
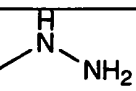
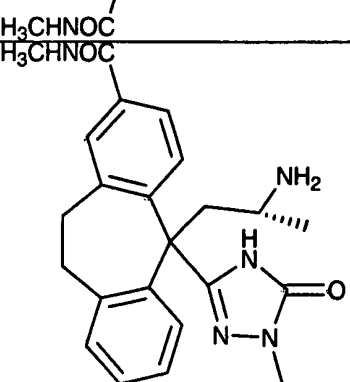
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
501	300		NH ₃	

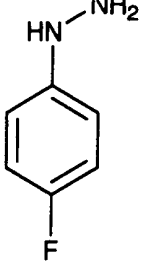
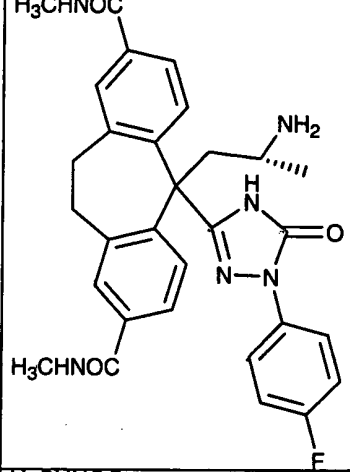
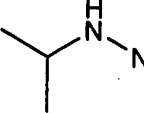
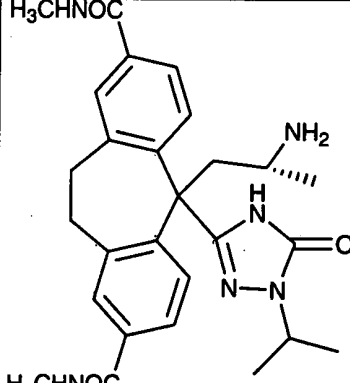
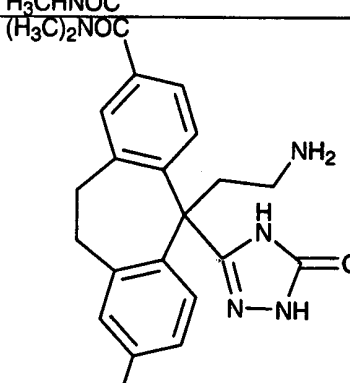
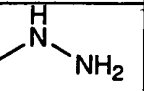
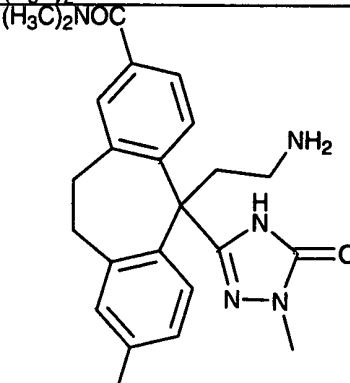
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
502	300		NH ₃	
503	300		NH ₃	
504	61	N ₂ H ₄	NH ₃	
505	61		NH ₃	

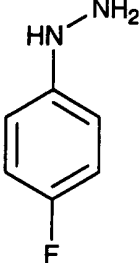
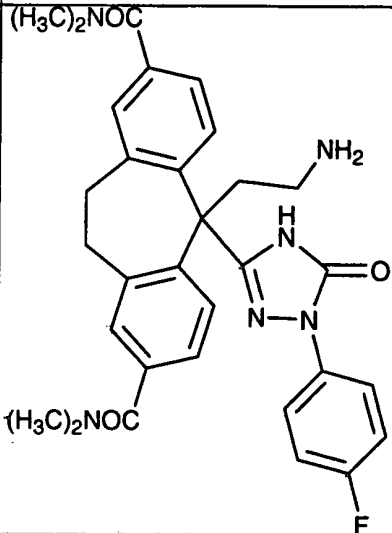
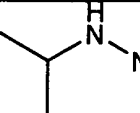
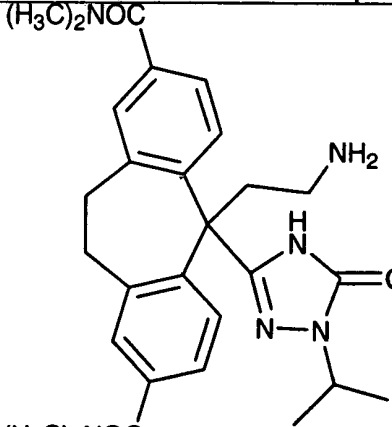
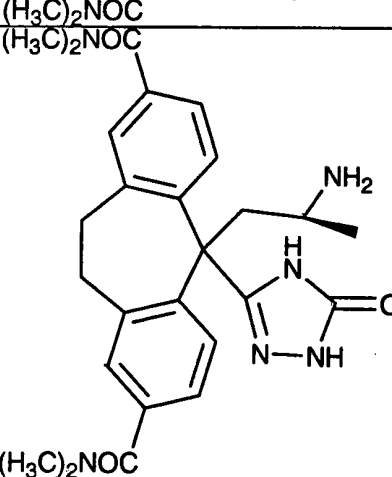
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
506	61		NH ₃	
507	61		NH ₃	
508	65	N ₂ H ₄	NH ₃	
509	65		NH ₃	

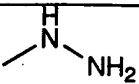
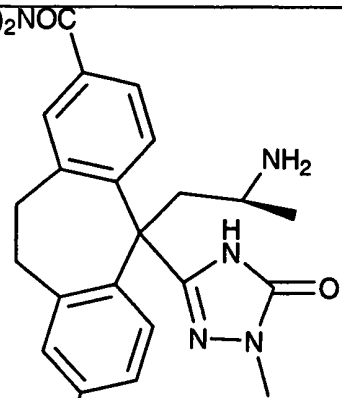
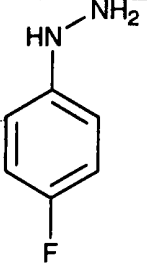
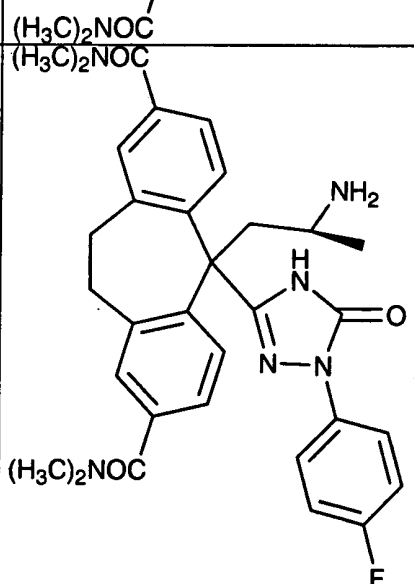
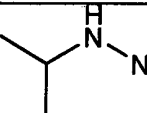
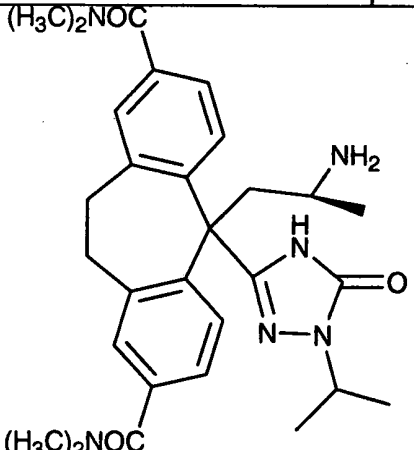
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
510	65		NH ₃	
511	65		NH ₃	
512	300	N ₂ H ₄	CH ₃ NH ₂	
513	300		CH ₃ NH ₂	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
514	300		CH_3NH_2	
515	300		CH_3NH_2	
516	61	N_2H_4	CH_3NH_2	
517	61		CH_3NH_2	

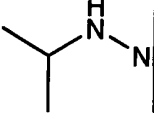
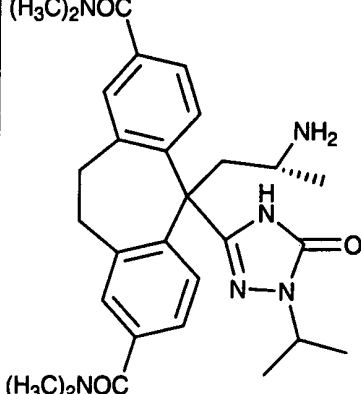
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
518	61		CH_3NH_2	
519	61		CH_3NH_2	
520	65	N_2H_4	CH_3NH_2	
521	65		CH_3NH_2	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
522	65		CH_3NH_2	
523	65		CH_3NH_2	
524	300	N_2H_4	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
525	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
526	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
527	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
528	61	N_2H_4	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

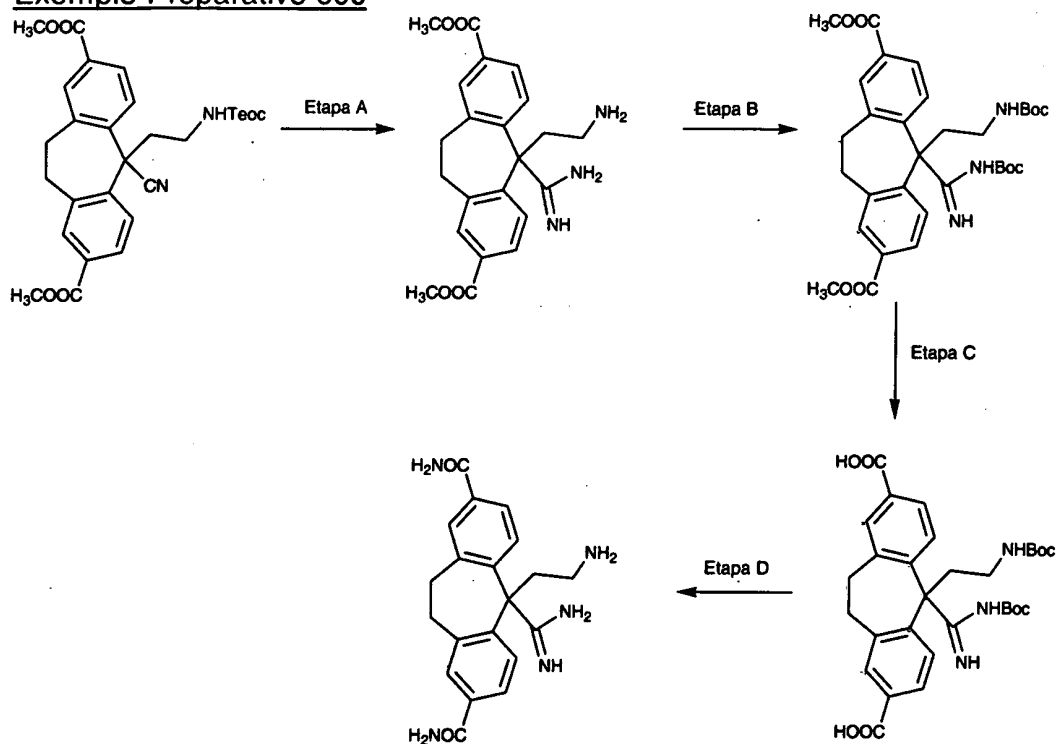
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
529	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}$ 
530	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}$ 
531	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}$ 

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
532	65	N_2H_4	$(CH_3)_2NH$	
533	65		$(CH_3)_2NH$	
534	65		$(CH_3)_2NH$	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazina	Amina	Produto
535	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos números 536-599 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 600



Etapa A

- 5 Se fosse tratar o intermediário do Exemplo Preparativo 300 Etapa A com gás de HCl seco em EtOH/ CHCl_3 a 0°C e deixado de lado durante 10 dias, obtería-se após remoção dos solventes o cloridrato de imidato. Se fosse tratar o cloridrato de imidato com NH_3 em EtOH seco e aquecê-lo a refluxo por 7 h, obtería-se, após filtração e evaporação do filtrado seguido por recristalização, o composto do título.
- 10

Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com Boc_2O de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 49 Etapa J mas sem o tratamento de ácido, obtería-se o composto do título.

5 Etapa C

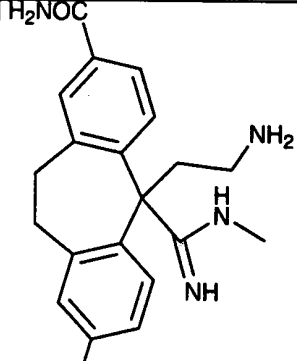
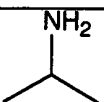
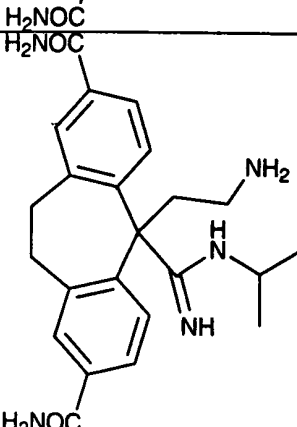
Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B de acordo com o Exemplo Preparativo 61 Etapa C, obtería-se o composto do título.

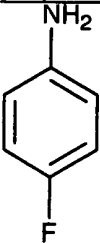
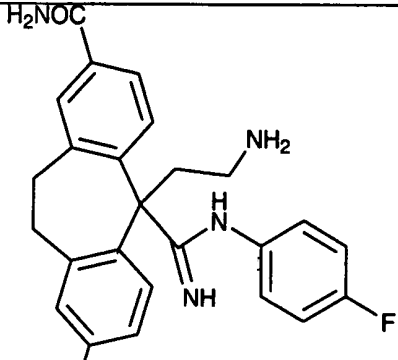
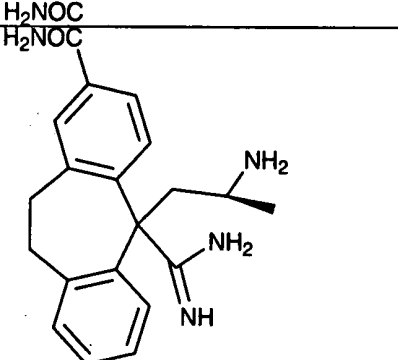
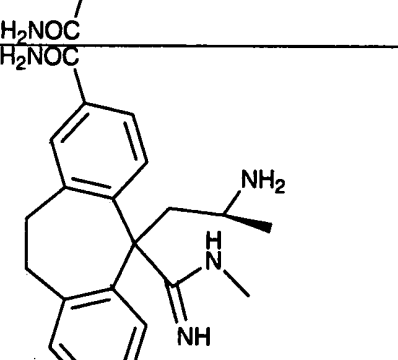
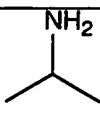
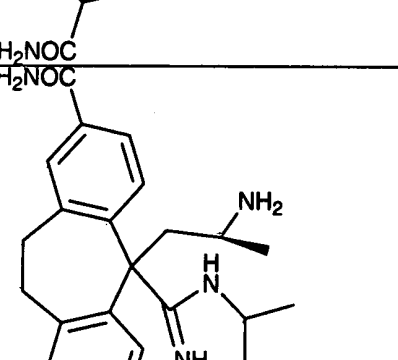
Etapa D

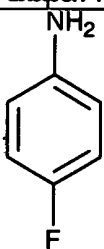
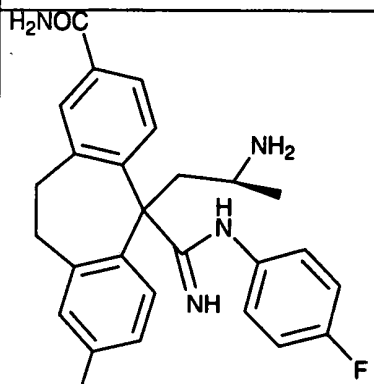
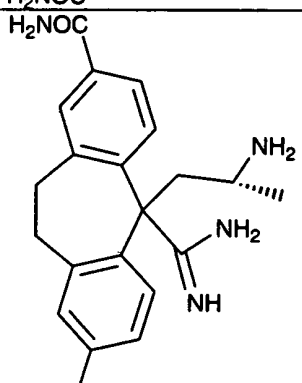
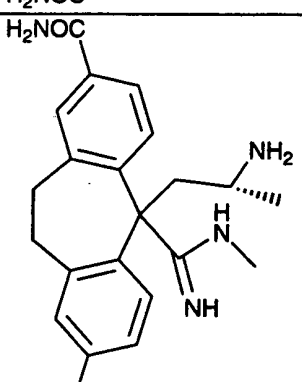
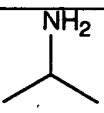
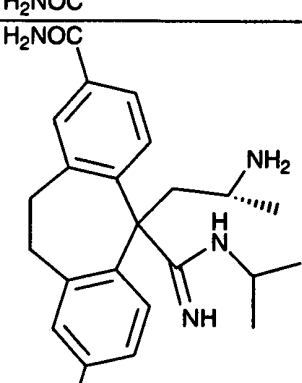
Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 70, obtería-se o composto do título.

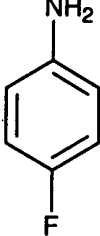
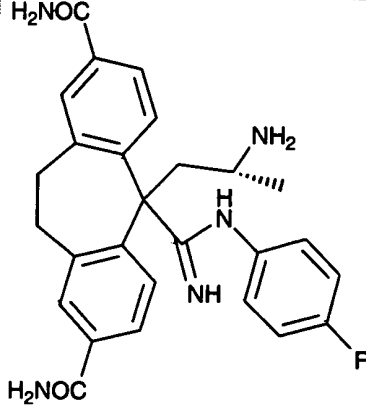
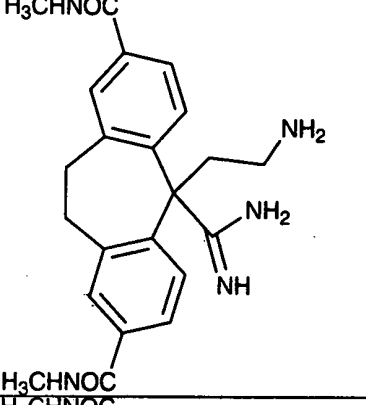
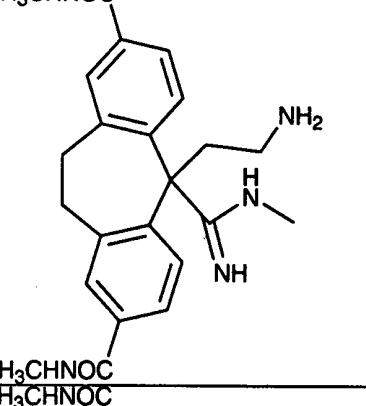
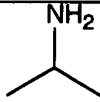
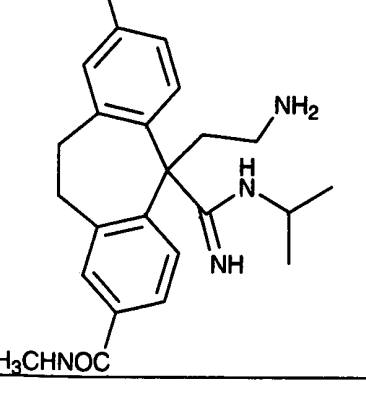
Exemplo Preparativo 601-635

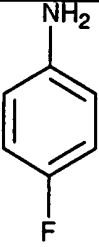
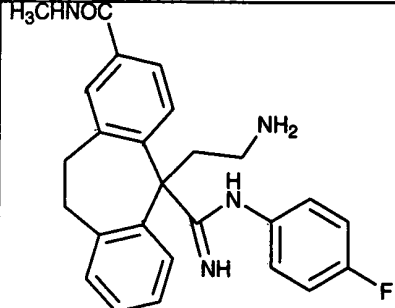
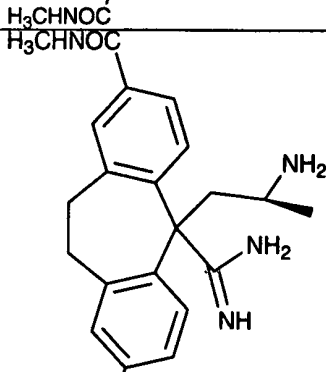
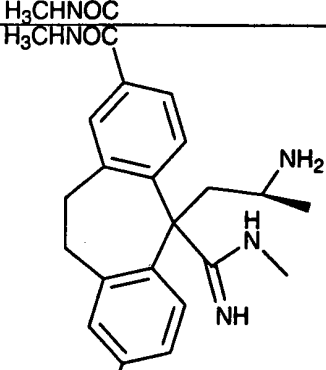
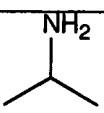
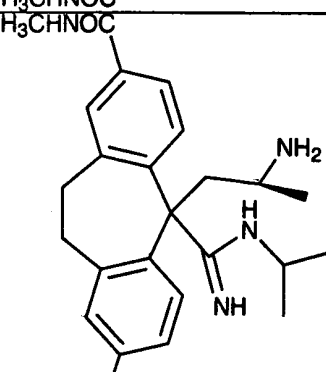
Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 600 exceto usando as amins e intermediário apropriado dos Exemplos Preparativos como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o produto de amina desejado.

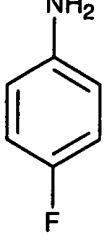
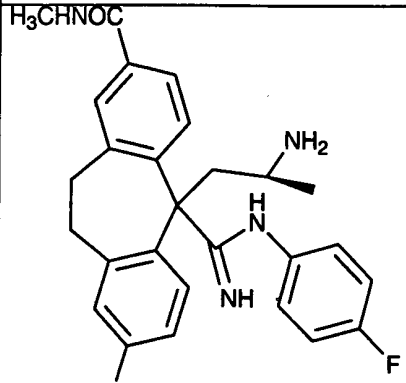
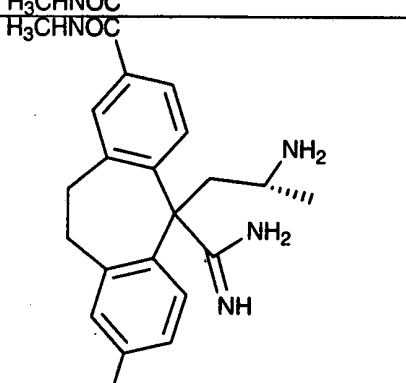
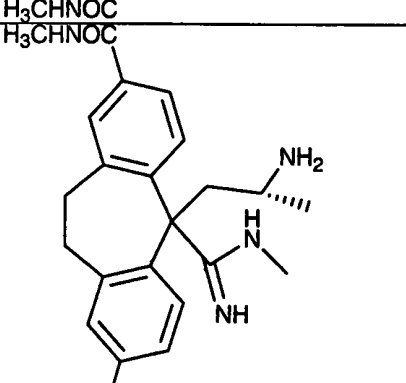
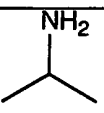
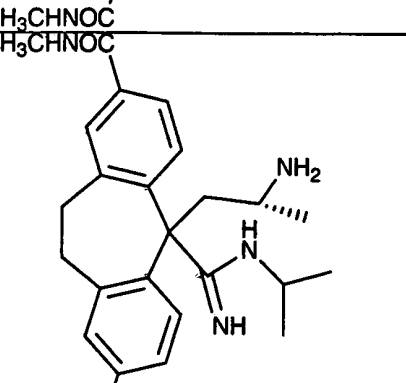
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
601	300	CH_3NH_2	NH_3	
602	300		NH_3	

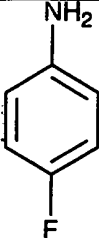
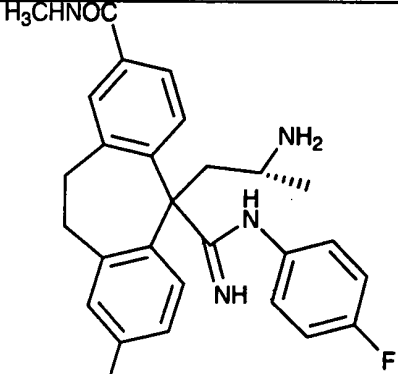
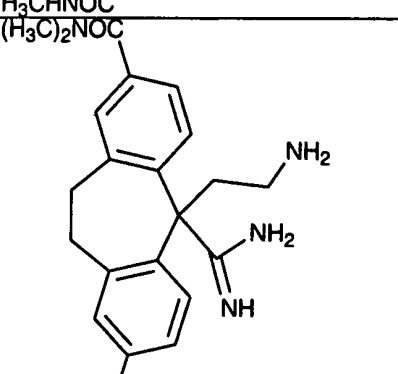
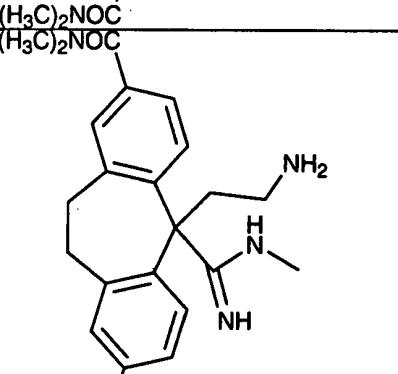
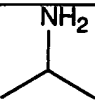
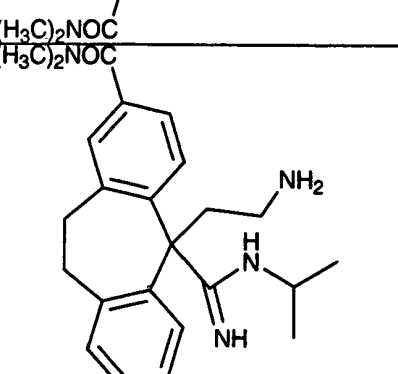
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
603	300		NH ₃	
604	61	NH ₃	NH ₃	
605	61	CH ₃ NH ₂	NH ₃	
606	61		NH ₃	

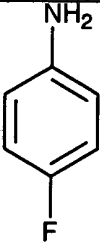
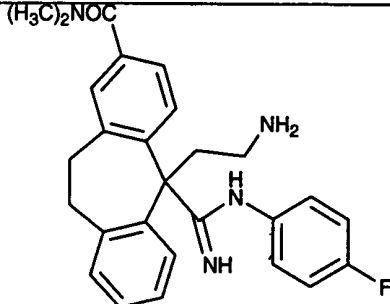
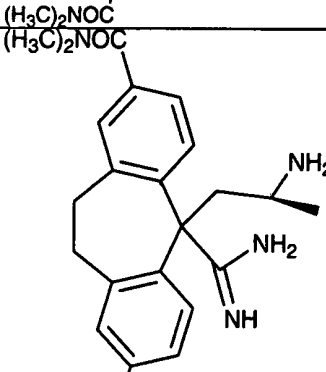
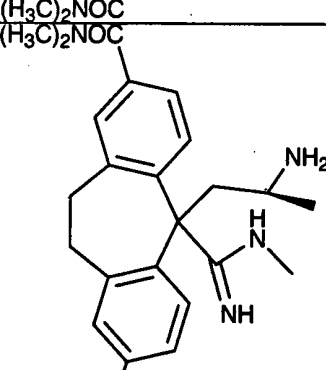
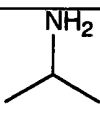
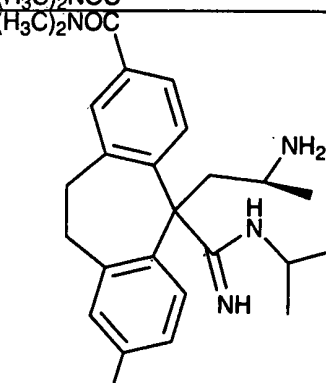
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
607	61		NH ₃	
608	65	NH ₃	NH ₃	
609	65	CH ₃ NH ₂	NH ₃	
610	65		NH ₃	

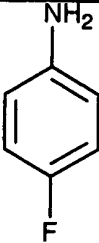
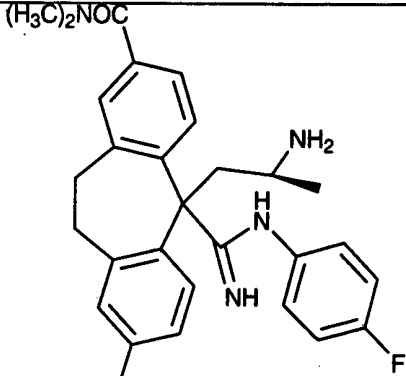
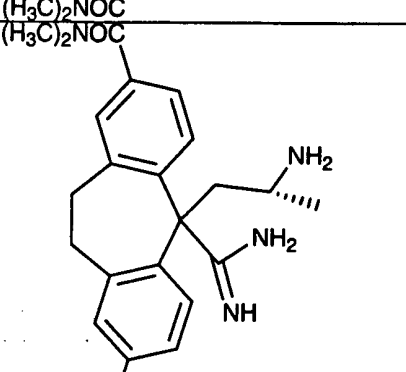
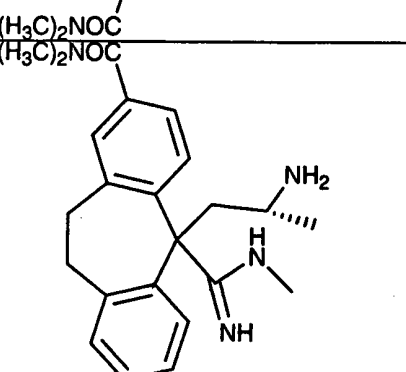
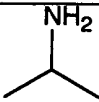
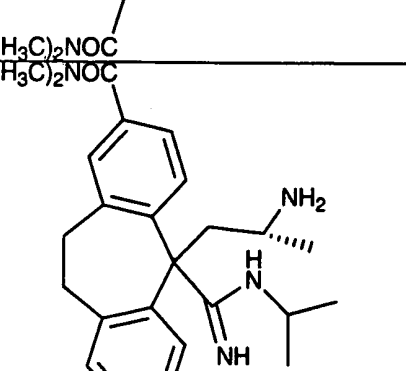
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
611	65		NH ₃	
612	300	NH ₃	CH ₃ NH ₂	
613	300	CH ₃ NH ₂	CH ₃ NH ₂	
614	300		CH ₃ NH ₂	

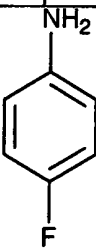
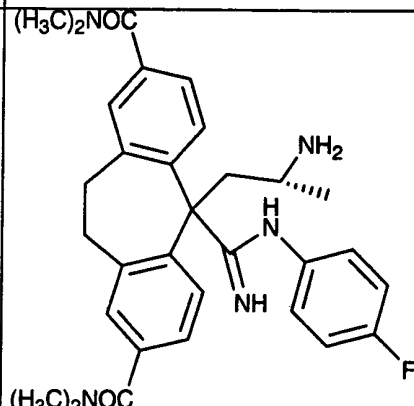
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
615	300		CH ₃ NH ₂	
616	61	NH ₃	CH ₃ NH ₂	
617	61	CH ₃ NH ₂	CH ₃ NH ₂	
618	61		CH ₃ NH ₂	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
619	61		CH ₃ NH ₂	
620	65	NH ₃	CH ₃ NH ₂	
621	65	CH ₃ NH ₂	CH ₃ NH ₂	
622	65		CH ₃ NH ₂	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
623	65		CH ₃ NH ₂	
624	300	NH ₃	(CH ₃) ₂ NH	
625	300	CH ₃ NH ₂	(CH ₃) ₂ NH	
626	300		(CH ₃) ₂ NH	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
627	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
628	61	NH_3	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
629	61	CH_3NH_2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
630	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

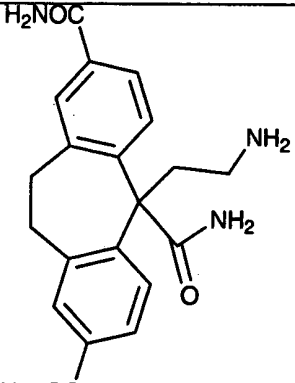
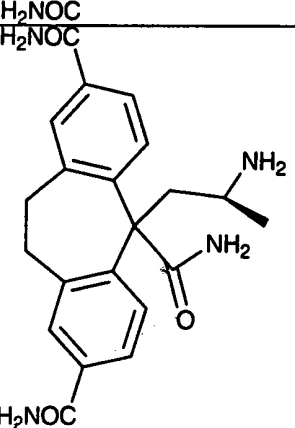
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
631	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
632	65	NH_3	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
633	65	CH_3NH_2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
634	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Produto
635	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

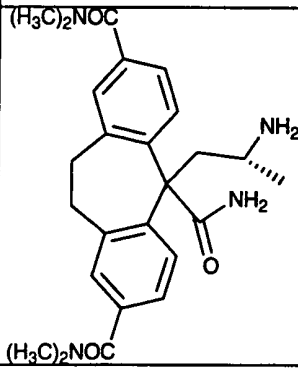
Exemplos números 636-679 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 680-687

- Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 67 e 70, exceto usando o intermediário apropriado dos Exemplos Preparativos e aminas como indicados na Tabela abaixo, obter-se-ia o produto de amina desejado.
- 5

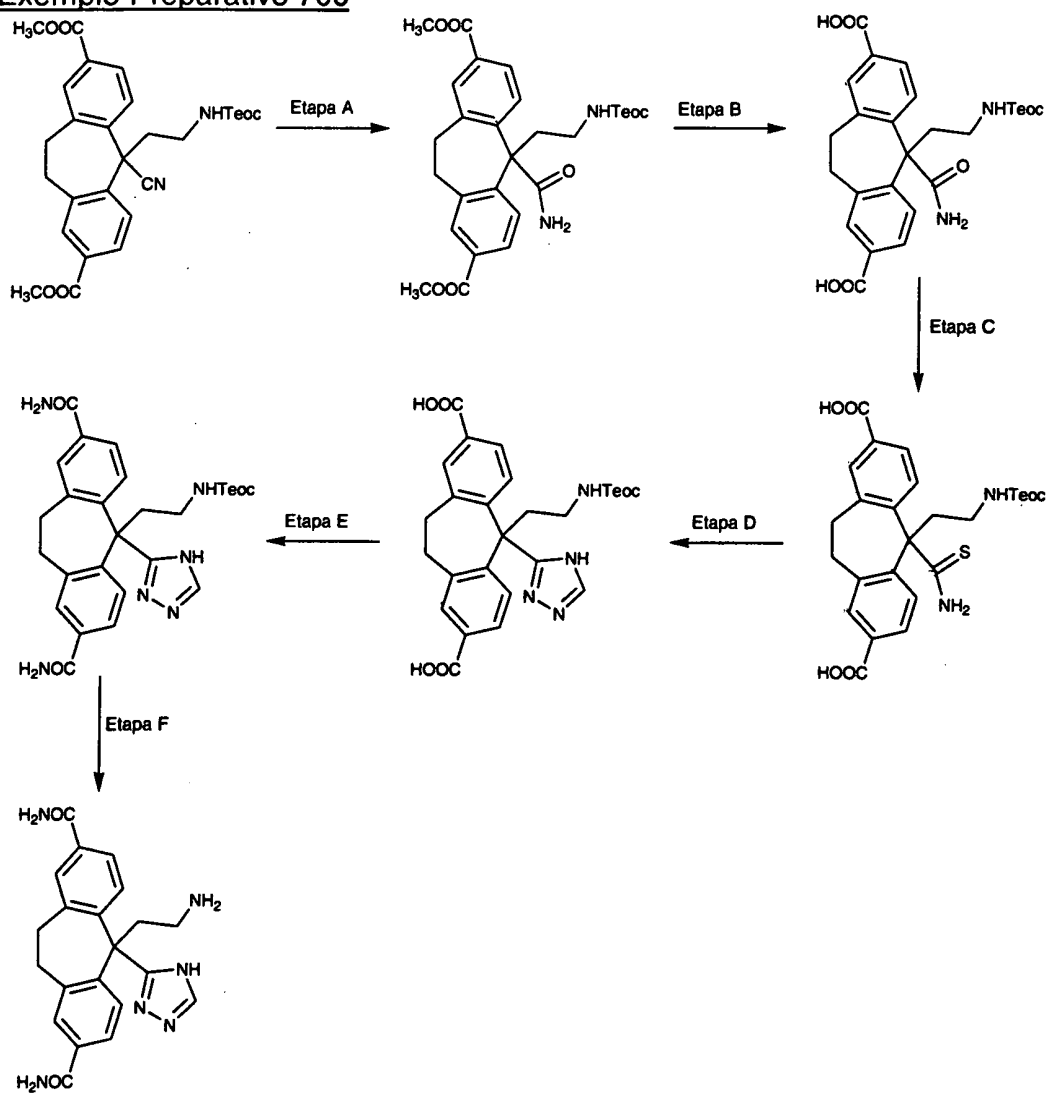
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
680	300	NH_3	
681	61	NH_3	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
682	65	NH_3	
683	300	CH_3NH_2	
684	61	CH_3NH_2	
685	65	CH_3NH_2	
686	300	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
687	65	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos números 688-699 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 700



Etapa A

Se fosse tratar o composto do Exemplo Preparativo 300 Etapa A

com cloridrato de hidroxilamina e base de acordo com o Exemplo Preparativo 67 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa B

- 5 Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima de acordo com o Exemplo Preparativo 67 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Etapa C

Se fosse tratar o composto do título acima da etapa B com Reagente de Lawesson em tolueno e aquecer a mistura a refluxo por 4 h, obtería-se após cromatografia de coluna o composto do título.

10 Etapa D

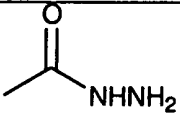
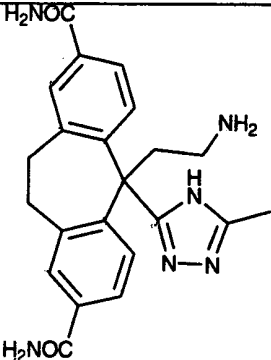
Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C com hidrazida de ácido fórmico (síntese de Pellizzari), obtería-se o composto do título.

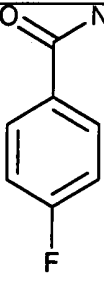
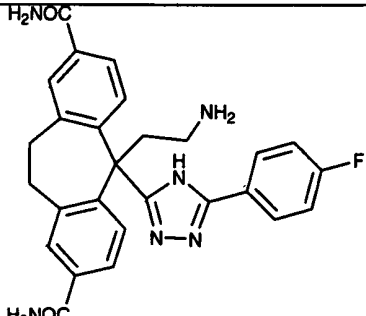
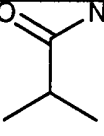
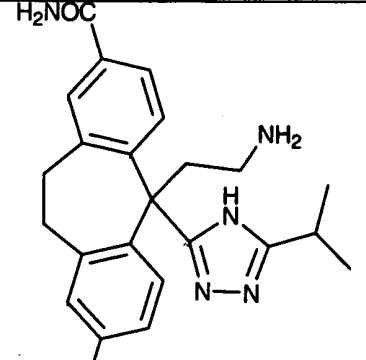
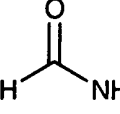
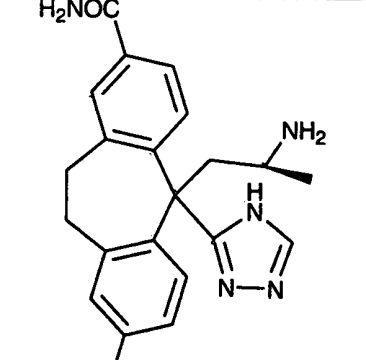
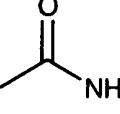
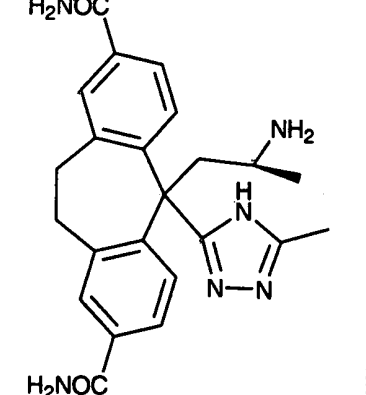
Etapa E

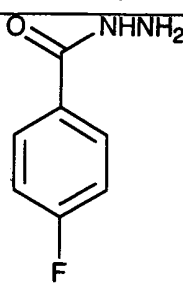
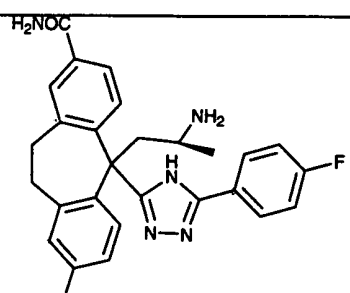
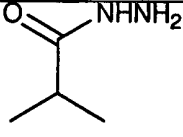
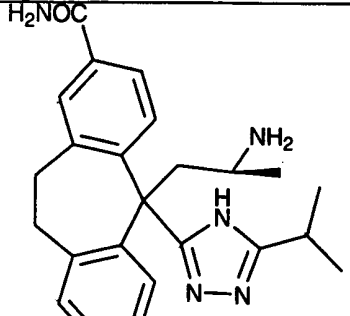
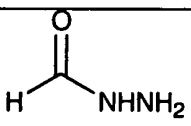
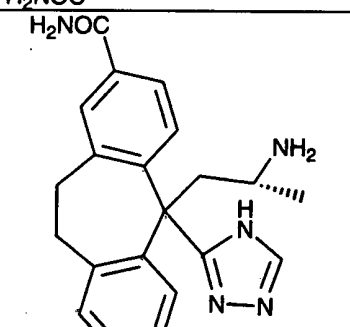
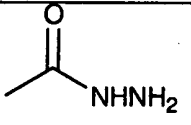
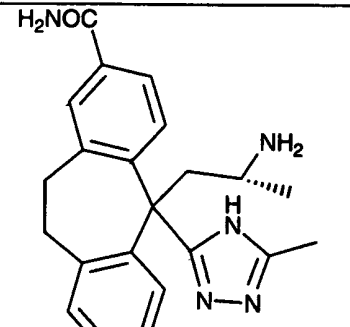
- 15 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 70, obtería-se o composto do título.

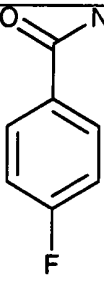
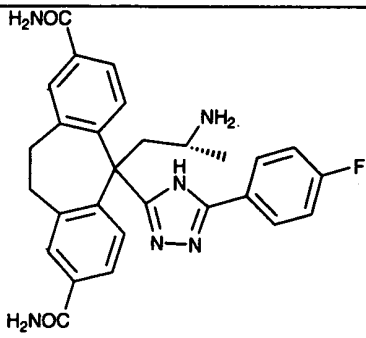
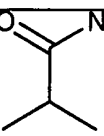
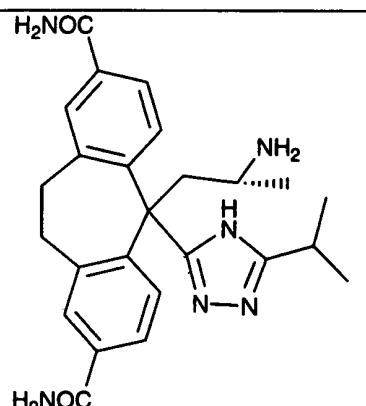
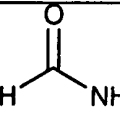
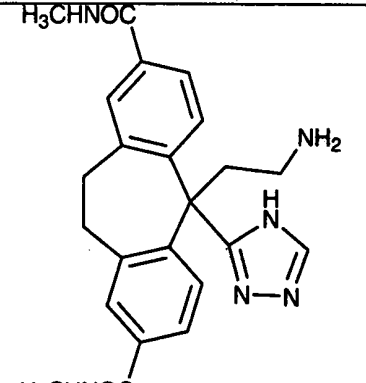
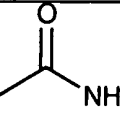
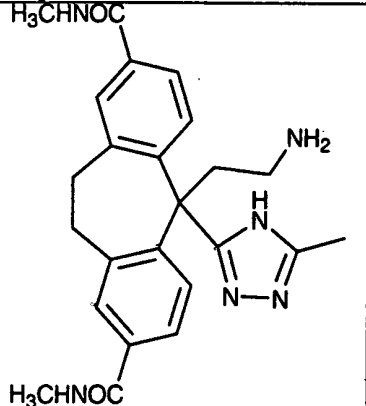
Exemplo Preparativo 701-735

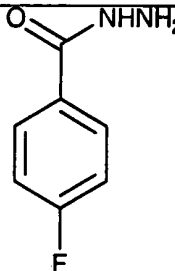
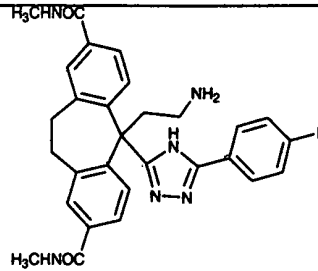
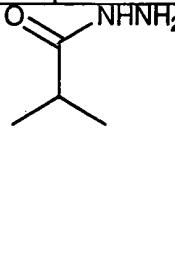
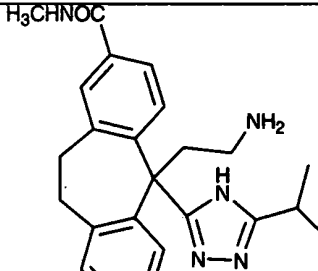
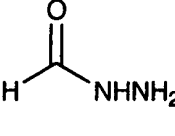
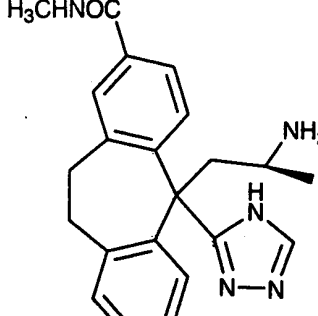
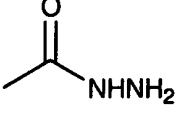
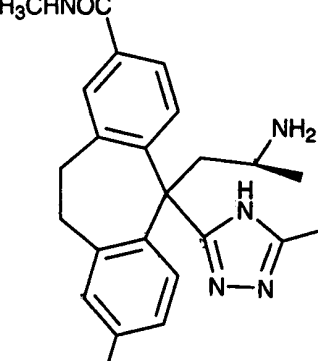
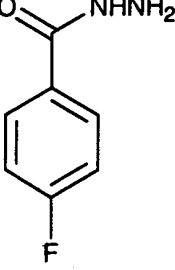
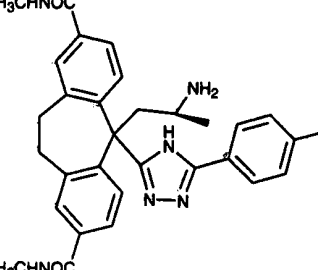
- 20 Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 700, exceto usando o intermediário apropriado dos Exemplos Preparativos, hidrazidas de ácido e aminas como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o produto de amina desejado.

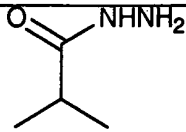
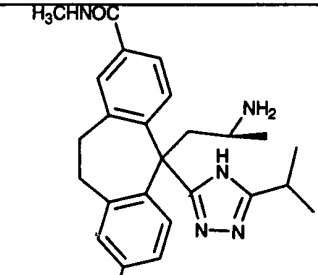
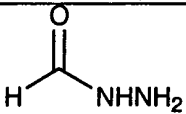
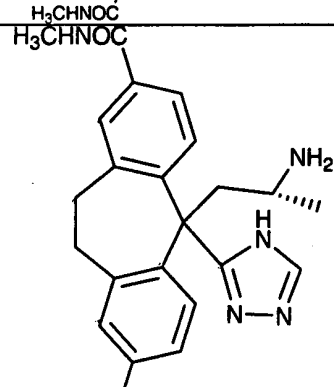
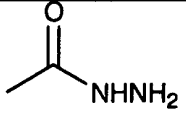
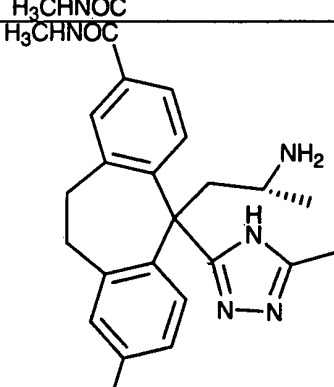
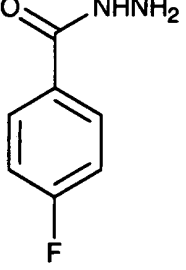
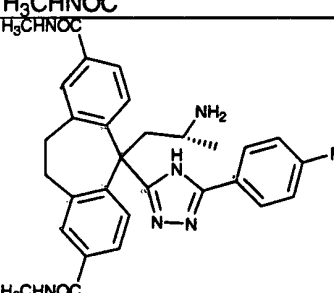
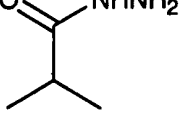
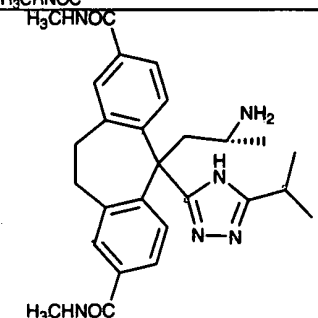
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazida de ácido	Amina	Produto
701	300		NH ₃	

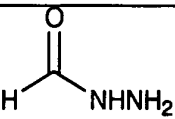
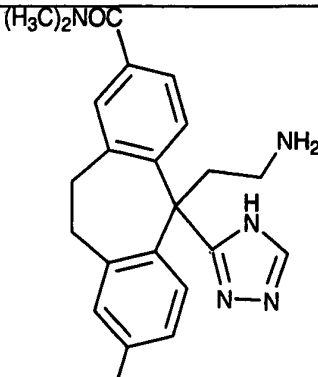
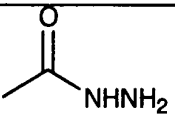
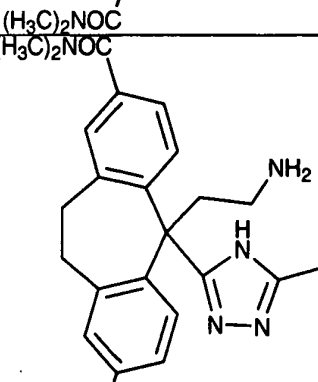
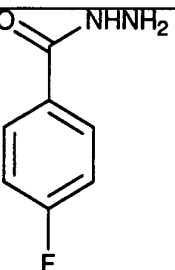
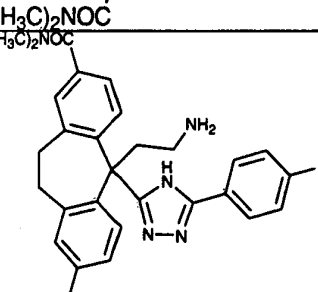
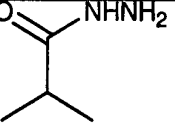
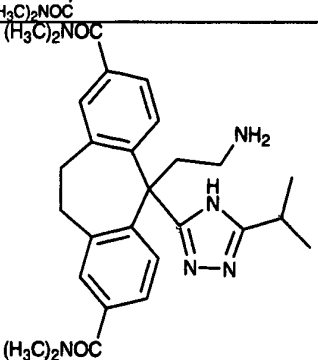
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazida de ácido	Amina	Producto
702	300		NH ₃	
703	300		NH ₃	
704	61		NH ₃	
705	61		NH ₃	

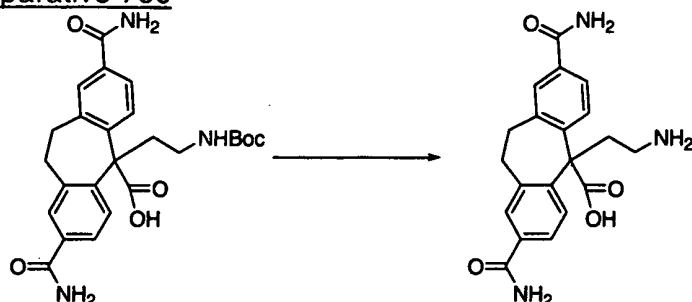
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazida de ácido	Amina	Produto
706	61		NH ₃	
707	61		NH ₃	
708	65		NH ₃	
709	65		NH ₃	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazida de ácido	Amina	Produto
710	65		NH ₃	
711	65		NH ₃	
712	300		CH ₃ NH ₂	
713	300		CH ₃ NH ₂	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazida de ácido	Amina	Producto
714	300		CH ₃ NH ₂	
715	300		CH ₃ NH ₂	
716	61		CH ₃ NH	
717	61		CH ₃ NH ₂	
718	61		CH ₃ NH ₂	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazida de ácido	Amina	Produto
719	61		CH_3NH_2	
720	65		CH_3NH_2	
721	65		CH_3NH_2	
722	65		CH_3NH_2	
723	65		CH_3NH_2	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Hidrazida de ácido	Amina	Produto
724	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
725	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
726	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
727	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

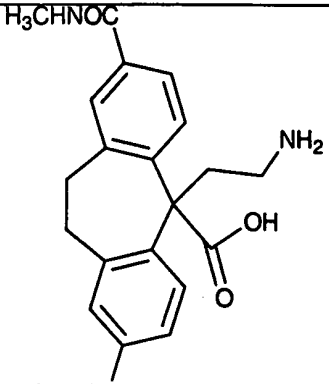
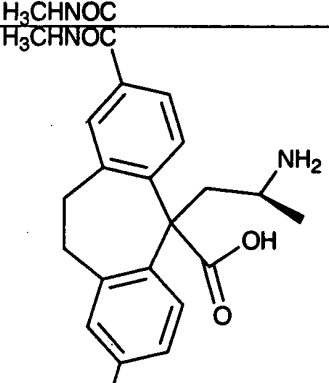
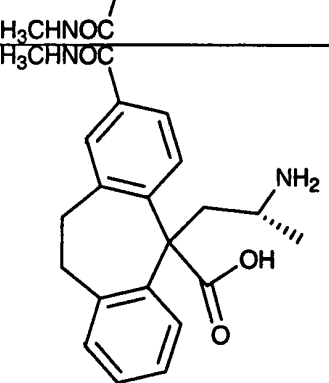
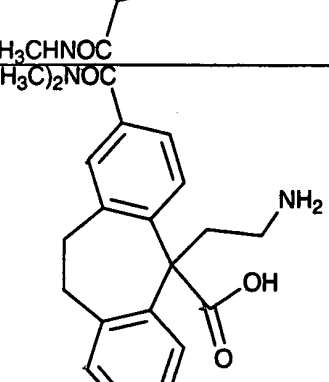
Exemplo Preparativo 780

- Se fosse tratar o material de partida que foi obtido tratando o composto do título do Exemplo Preparativo 300 Etapa A de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo Preparativo 500 Etapa A-C, de acordo com o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 781-788

- Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 780, exceto usando o intermediário apropriado dos Exemplos Preparativos e aminas como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o produto de amina desejado.

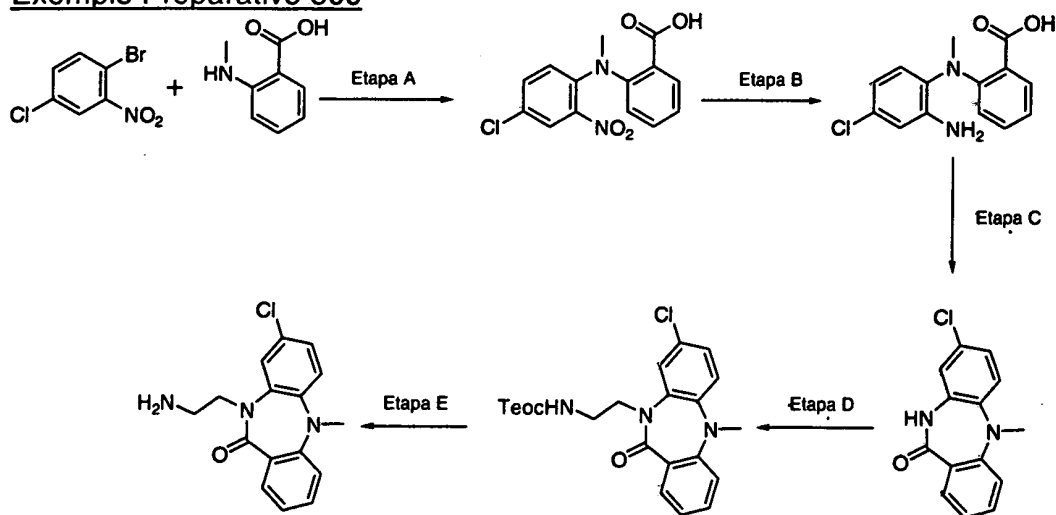
Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
781	61	NH ₃	
782	65	NH ₃	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
783	300	CH_3NH_2	
784	61	CH_3NH_2	
785	65	CH_3NH_2	
786	300	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
787	61	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
788	65	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos números 789-799 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 800



Etapa A

- Se fosse tratar ácido N-metil antranílico disponível comercial
- 5 com 2 eq. de 2-bromo-5-cloronitrobenzeno, 10 eq. de carbonato de potássio e uma quantidade catalítica de pó de cobre em 3-metilbutan-1-ol sob refluxo

durante várias horas obteria-se, após remover o composto volátil através de destilação a vapor, acidificação do resíduo com HCl a 2M, precipitação e recristalização do precipitado de etanol, o composto do título.

Etapa B

- 5 Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com 7 eq. de ditionita de sódio em amônia aquosa a 2M a 80°C obteria-se, após filtração, acidificação do filtrado com ácido acético glacial para pH 4, precipitação e recristalização de metanol, o composto do título.

Etapa C

- 10 Se fosse refluxar o composto do título acima da Etapa B em xileno sob condições de Dean Stark obteria-se, após evaporação do solvente, lavagem do resíduo com amônia aquosa a 2 M e recristalização de acetona, o composto do título.

Etapa D

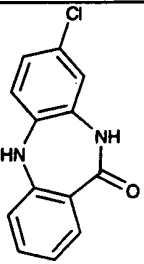
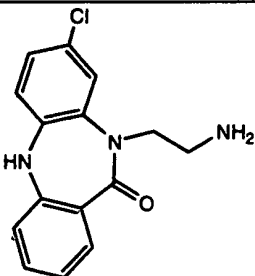
- 15 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C com o sulfamidato do Exemplo Preparativo 22 de acordo com o Exemplo Preparativo 61 Etapa A obteria-se o composto do título.

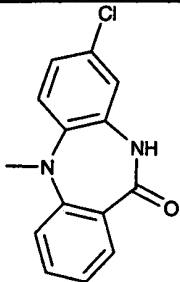
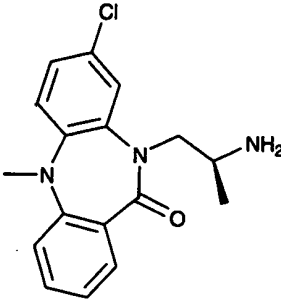
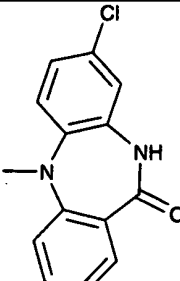
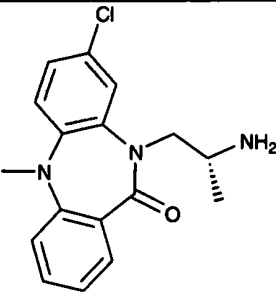
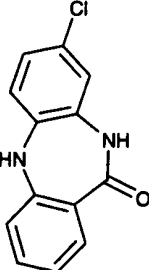
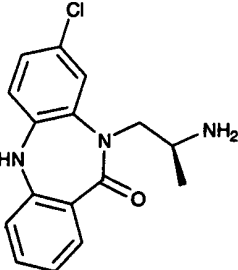
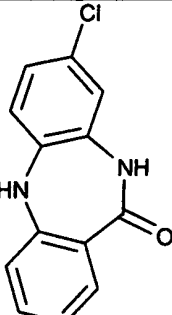
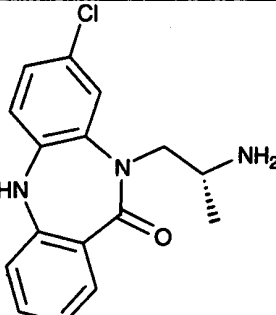
Etapa E

- 20 Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com TFA como descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa B, obteria-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 801-805

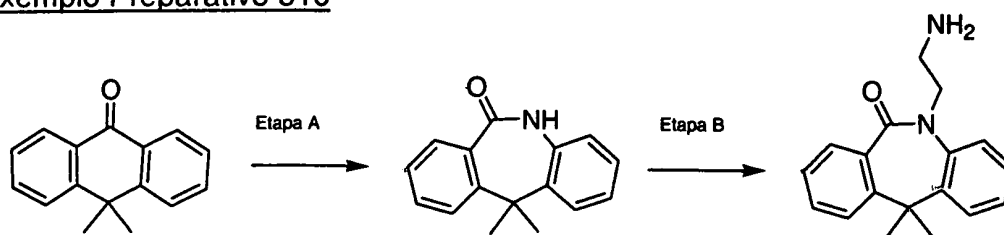
- 25 Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 800, exceto usando o diazepinas e sulfamidatos como indicados na Tabela abaixo, obteria-se o produto de amina desejado.

Exemplo Preparativo	Diazepina	Sulfamidato	Produto
801		22	

Exemplo Preparativo	Diazepina	Sulfamidato	Produto
802		21	
803		24	
804		21	
805		24	

Exemplos 806-809 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 810



Etapa A

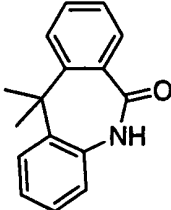
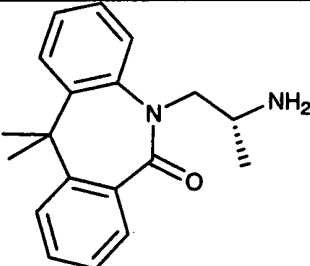
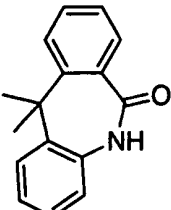
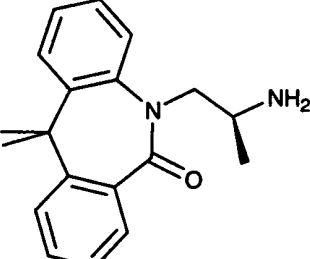
- Se fosse tratar 10,10-dimetil-10*H*-antracen-9-ona comercialmente disponível e ácido sulfúrico concentrado em clorofórmio em um frasco equipado com condensador de refluxo com azida de sódio em temperatura ambiente, seguido aquecendo esta mistura a 50° C e subsequente vertendo-a em gelo esmagado seguido por neutralização com amônia aquosa conc., separação e evaporação da fase orgânica, obteria-se o composto do título.

Etapa B

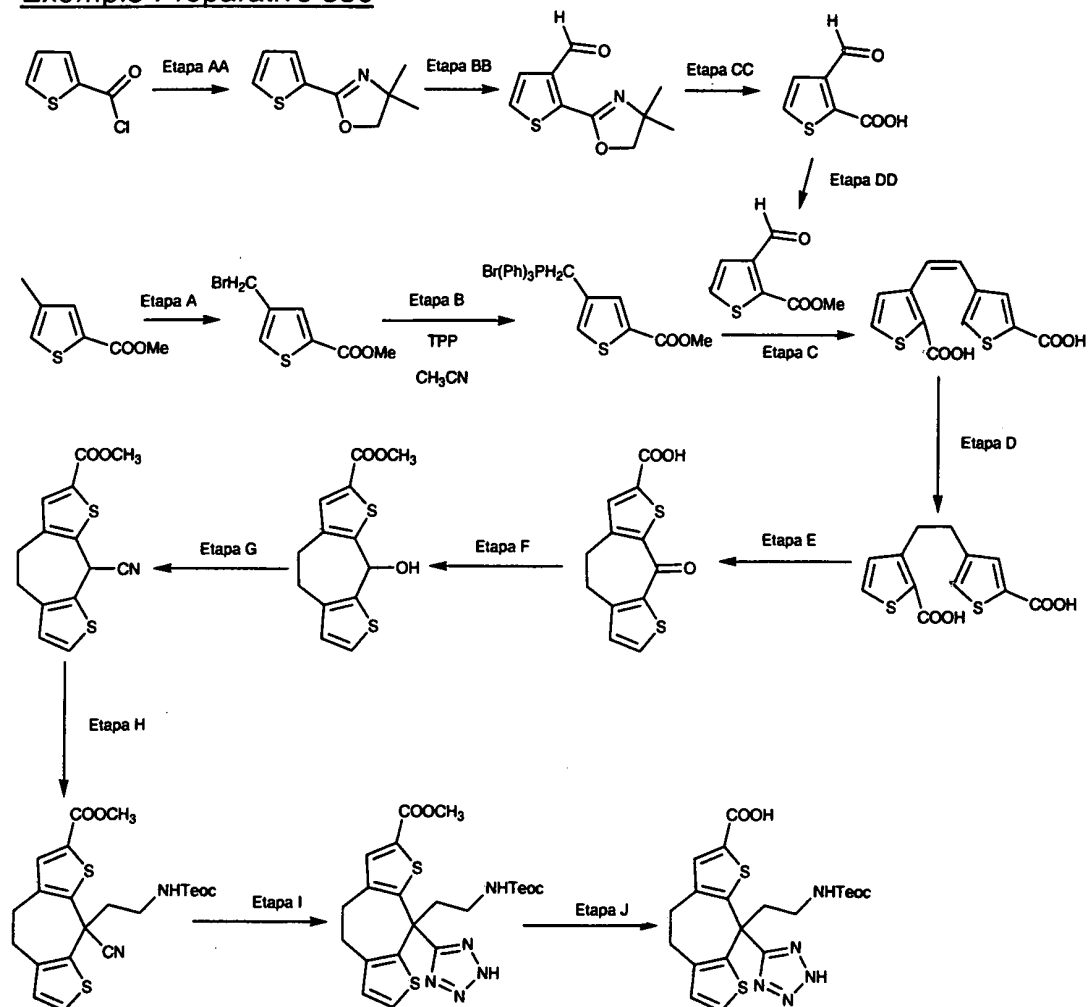
- Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com o sulfamido do Exemplo Preparativo 22 como descrito no Exemplo Preparativo 800, obteria-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 811-812

- Se fosse seguir um procedimento similar como descrito no Exemplo Preparativo 810, exceto usando as azepinas e sulfamidos como indicados na tabela abaixo, obteria-se o produto de amina desejado.

Exemplo Preparativo	Azepina	Sulfamido	Produto
811		24	
812		21	

Exemplos 813-829 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 830**Etapa AA**

- Se fosse adicionar uma solução de 2-amino-2-metil-1-propanol comercialmente disponível a gotas em cloreto de metileno a uma solução de cloreto de 2-tiofenocarboxila comercialmente disponível em cloreto de metileno mantendo em temperatura abaixo de 20° C, subsequêntemente agitar a mistura em temperatura ambiente por 2 h e lavar com água, secar a camada orgânica (MgSO₄) e evaporar, suspender o resíduo em tolueno e adicionar cloreto de tionila a gotas com agitação mantendo em temperatura abaixo de 30° C, subsequêntemente continuar a agitação durante a noite, evaporar o tolueno, dissolver o resíduo em água, basificar com NaOH a 1 N aquoso e extrair com éter, depois, após secagem (MgSO₄) e evaporação do solvente, seguido por destilação, obterá-se o composto do título.

Etapa BB

- Se fosse adicionar *n*BuLi comercial em hexano para o composto do título da Etapa AA acima em éter a -78°C , agitar a mistura sob argônio para 0,25 h, adicionar DMF, deixar a mistura lentamente aquecer à temperatura ambiente e deixar a mistura nesta temperatura por 18 h, subsequente-
- 5 mente adicionar água e éter, separar a solução orgânica, lavar com água, salmoura e secar a solução (MgSO_4), depois, após evaporação do solvente, seguido por purificação cromatográfica, obtería-se o composto do título.

Etapa CC

- Se fosse ferver o composto do título acima da Etapa BB sob re-
- 10 fluxo com ácido clorídrico a 4M aquoso sob atmosfera de argônio por 14 h, saturar a solução esfriada com NaCl, extrair repetidamente com acetato de etila, secar os extratos orgânicos combinados (MgSO_4), depois, após evaporação do solvente, seguido por recristalização de acetato/hexano de etila, obtería-se o composto do título.

15 Etapa DD

Se fosse tratar as gotas do composto do título da Etapa CC acima em metanol com uma solução etérea de diazometano a -15°C , seguido por remoção cuidadosa de todos os voláteis, então obtería-se o composto do título.

20 Etapa A

Se fosse adicionar 4-metiltiofeno-2-carboxilato de metila comercialmente disponível a *N*-bromossuccinimida, peróxido de benzoíla e tetraclorometano e aquecesse a mistura sob refluxo por 4 h seguido por filtração e evaporação do solvente, obtería-se o composto do título.

25 Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com trifenilfosfina de acordo com o Exemplo Preparativo 51 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Etapa C

- 30 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B com o aldeído de tiofeno da Etapa DD como descrito no Exemplo Preparativo 54 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa D

- Se fosse tratar uma suspensão do composto do título acima da Etapa C, ácido iodídrico e fósforo vermelho a 140°C por 18 h, seguido esfriando e vertendo a mistura de reação em uma mistura de gelo/água, filtração
- 5 subsequente, lavagem do precipitado com água, dissolução do precipitado em amônia conc. refluxante e filtração subsequente, acidificação do filtrado com ácido clorídrico conc. aquoso e extração da fase aquosa com diclorometano, lavagem da fase orgânica com água e secagem (MgSO_4) seguido por evaporação do solvente, obtería-se o composto do título.

10 Etapa E

- Se fosse tratar uma suspensão do composto do título acima da Etapa D com ácido polifosfórico a 170°C, seguido esfriando para 30° C, vertendo em água, extração com éter dietílico, lavando com solução de hidróxido de sódio aquosa a 1N e secando (MgSO_4) seguido por evaporação do
- 15 solvente, obtería-se o composto do título.

Etapa F

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa G, obtería-se o composto do título.

20 Etapa G

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa H e Etapa I, obtería-se o composto do título.

Etapa H

- 25 Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima com o composto do Exemplo Preparativo 22 como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa A, obtería-se o composto do título.

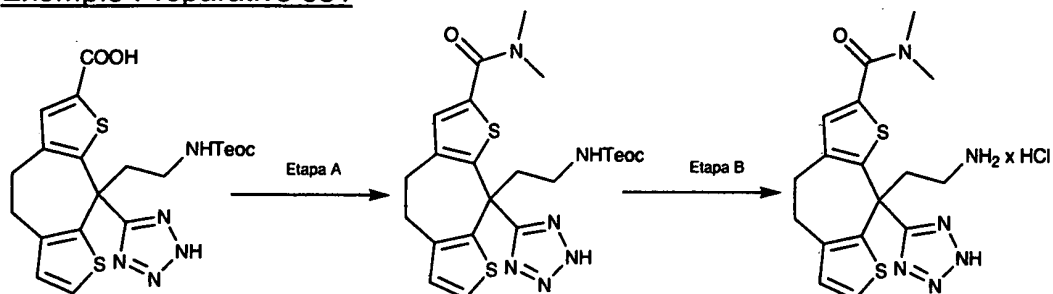
Etapa I

- 30 Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Etapa J

Se fosse tratar o composto do título da Etapa I acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 831



Etapa A

- 5 Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 830 como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa B

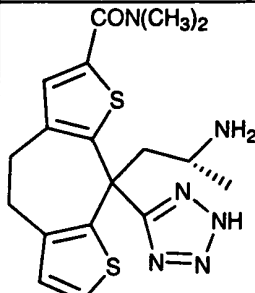
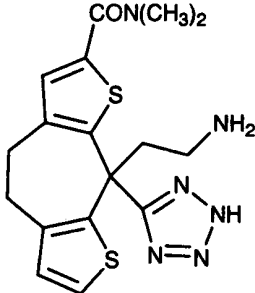
- 10 Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 832-839

- 15 Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 830, exceto usando os sulfamidatos na Etapa H, e tratar o produto obtido de acordo com o Exemplo Preparativo 831 com a amina como indicada na tabela abaixo, obtería-se o composto do título desejado como sais de HCl.

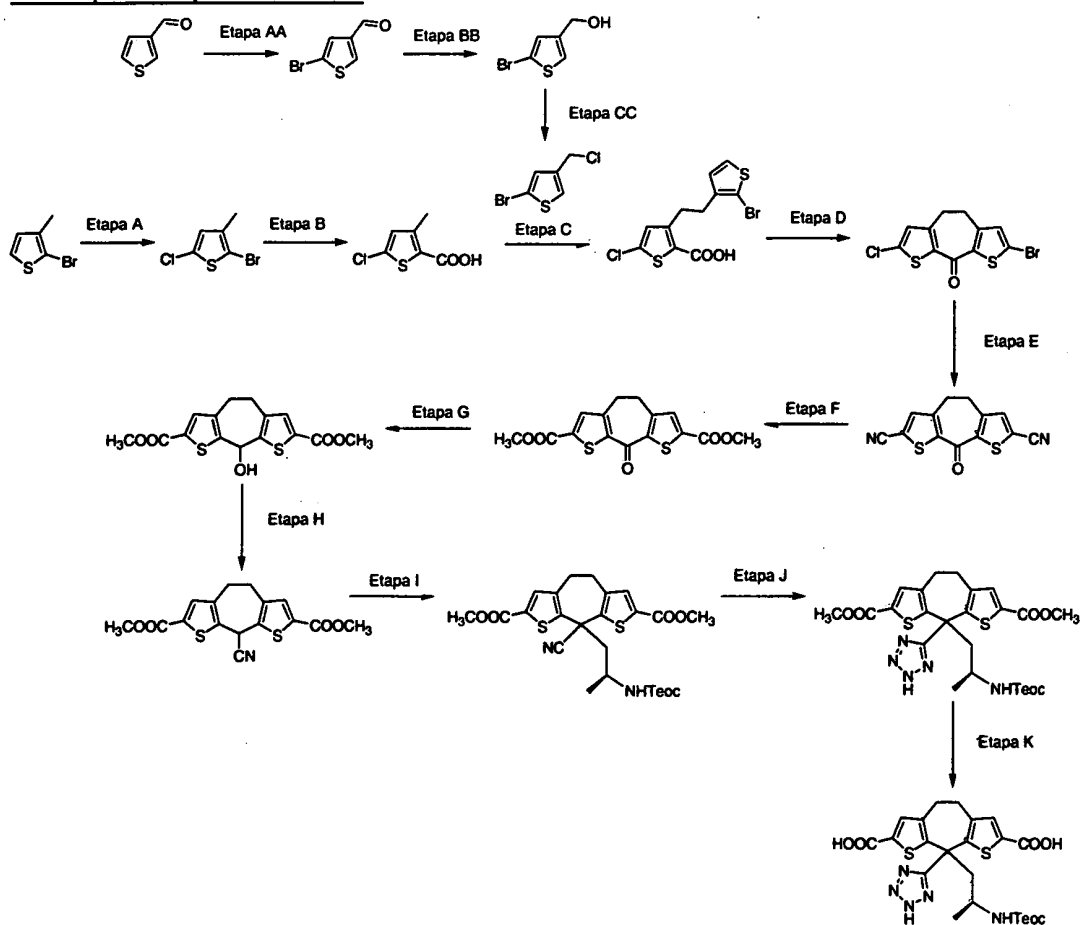
Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
831	21	NH ₃	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
832	24	NH ₃	
833	22	NH ₃	
834	21	CH ₃ NH ₂	
835	24	CH ₃ NH ₂	
836	22	CH ₃ NH ₂	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
837	24	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
838	22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos 839 a 849 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 850



Etapa AA

- Se fosse tratar tiofeno-3-carbaldeído comercialmente disponível com bromo e tricloreto de alumínio em diclorometano e aquecer a mistura de reação por 2 h, subseqüentemente vertendo-a em água, seguido por extra-
- 5 ção com éter, lavagem sucessiva da fase orgânica com solução de NaOH aquosa a 1N e água até ficar neutra, depois, após secagem (MgSO_4) e evaporação do solvente, seguido por destilação, obtería-se o composto do título.

Etapa BB

- Se fosse tratar uma solução do composto do título acima da E-
- 10 tapa AA em tetraidrofurano com NaBH_4 por 1 h e extinta a reação pela adição de solução de cloreto de amônio aquosa saturada seguido por diluição com acetato de etila, separação da camada orgânica, lavando com H_2O e salmoura, depois, após secagem (MgSO_4) e evaporação do solvente, obtería-se o composto do título.

15 Etapa CC

- Se fosse tratar uma solução do composto do título acima da E-
- tapa BB em clorofórmio com cloreto de tionila em temperatura ambiente por 4 h, subseqüentemente vertendo-a em água, seguido por extração com clorofórmio, lavagem da fase orgânica com água, depois, após secagem (MgSO_4) e evaporação do solvente, obtería-se o composto do título.
- 20

Etapa A

- Se fosse tratar 2-bromo-3-metiltiofeno comercialmente disponível em ácido acético com *N*-clorossuccinimida e agitar a mistura de reação durante cerca de 2h, depois a refluxa por 1 h, subseqüentemente vertendo-a
- 25 em água, seguido por extração com éter, lavagem sucessiva da fase orgânica com solução de NaOH aquosa a 1N e água até ficar neutra, depois, após secagem (MgSO_4) e evaporação do solvente, seguido por destilação, obtería-se o composto do título.

Etapa B

- 30 Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa C

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B com o composto do título acima da Etapa CC, como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa B, obtería-se o composto do título.

5 Etapa D

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Etapa E

10 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa D, obtería-se o composto do título.

Etapa F

15 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa E e Etapa F, obtería-se o composto do título.

Etapa G

20 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa G, obtería-se o composto do título.

Etapa H

Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa H e Etapa I, obtería-se o composto do título.

25 Etapa I

Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa A, obtería-se o composto do título.

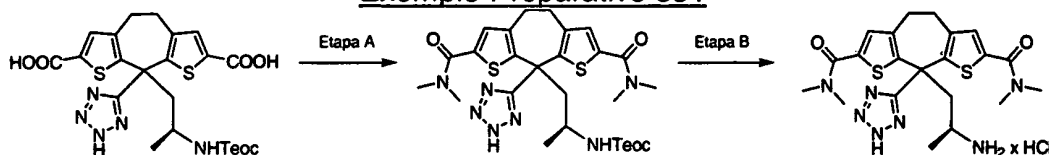
Etapa J

30 Se fosse tratar o composto do título da Etapa I acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Etapa K

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa J como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 851



Etapa A

5 Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 851 como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa A obtería-se o composto do título.

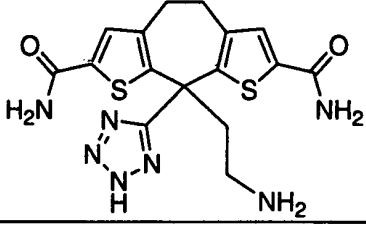
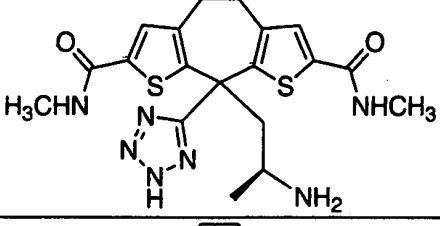
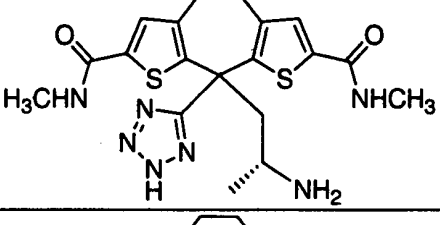
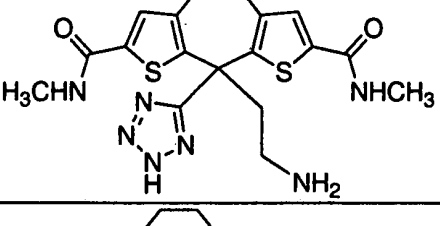
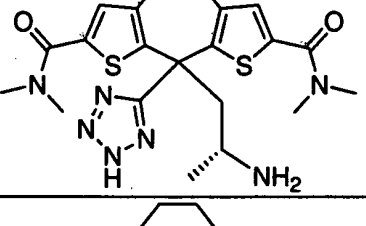
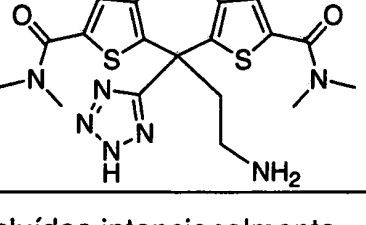
Etapa B

10 Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa B, obtería-se o composto do título.

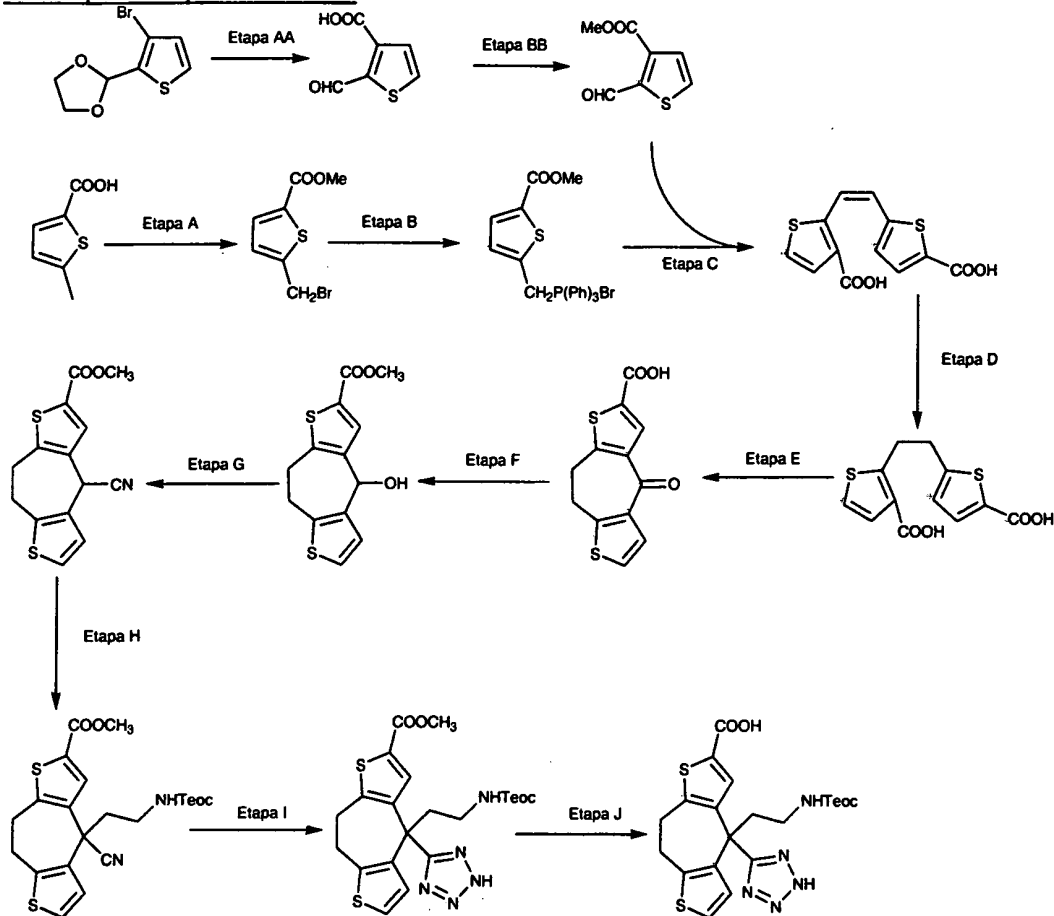
Exemplo Preparativo 852-859

15 Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 850, exceto usando os sulfamidatos na Etapa I, e tratar o produto obtido de acordo com o Exemplo Preparativo 851 com a amina como indicado na tabela abaixo, obtería-se o composto do título desejado como sal de HCl.

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
852	21	NH ₃	
853	24	NH ₃	

Exemplo Pre-parativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
854	22	NH_3	
855	21	CH_3NH_2	
856	24	CH_3NH_2	
857	22	CH_3NH_2	
858	24	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
859	22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos 860-899 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 900**Etapa AA**

- Se fosse adicionar uma solução de 2-(3-bromo-2-tienil)-1,3-dioxolano comercialmente disponível em dietiléter seco com agitação a 1,05 N-butil-lítio em dietiléter a -70° C, seguido por adição da mistura a CO₂ sólido coberta com dietiléter. Hidrólise, seguida por extração com hidróxido de sódio aquoso diluído, acidificação, depois extração com dietiléter fornece o composto do título.

10 Etapa BB

Se fosse adicionar H₂SO₄ e metanol acima a uma solução do composto do título da etapa AA em dicloroetano, obtería-se o composto do título.

Etapa A

- 15 Se fosse tratar uma solução de ácido 5-metiltiofeno-2-carboxílico comercialmente disponível a gotas em benzeno e metanol a 0° C com trimetil-silil-diazo-metano a 2,0M em hexanos, obtería-se o éster de metila. Se

fosse tratar uma solução deste intermediário de éster em CCl_4 com NBS e 2,2'-azobisisobutironitrila (AIBN) e aquecer a solução a refluxo por 2 h, seguido esfriando até temperatura ambiente, filtração e concentração a vácuo, obtería-se o composto do título.

5 Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com trifenilfosfina de acordo com o Exemplo Preparativo 49 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Etapa C

- 10 Se fosse acima tratar o composto do título acima da Etapa B com o composto do título da Etapa BB como descrito no Exemplo Preparativo 54 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa D

- 15 Se fosse aquecer uma mistura do composto do título da Etapa C, fósforo vermelho e ácido idroiódico em ácido acético a 110°C por 1 h, obtería-se uma solução após filtração da mistura quente. Após esfriar para temperatura ambiente e verter em água de gelo obtería um composto do título através de sucção.

Etapa E

- 20 Se fosse aquecer uma mistura do composto do título acima da Etapa D e ácido polifosfórico para 115°C por 1,5 h obtería-se uma mistura, que foi vertida em gelo. Após extração com éter, lavagem das fases orgânicas com água, secagem (MgSO_4) e remoção do solvente obtería-se o composto do título.

25 Etapa F

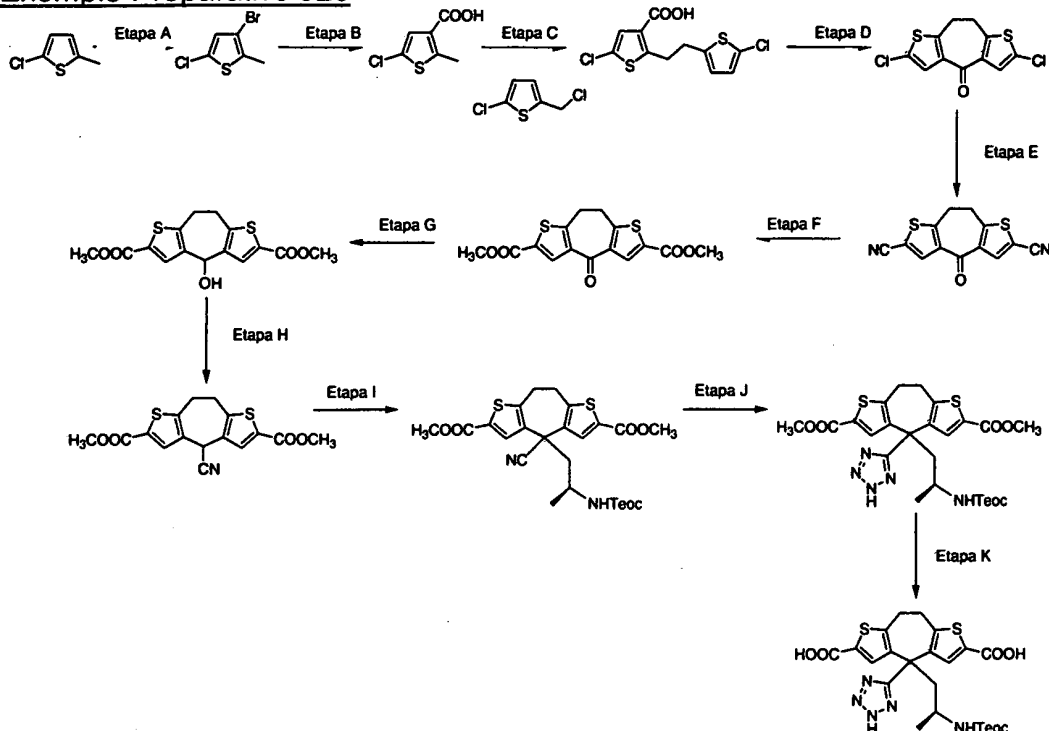
Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa G, obtería-se o composto do título.

Etapa G

- 30 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa H e Etapa I, obtería-se o composto do título.

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
906	24	CH_3NH_2	
907	22	CH_3NH_2	
908	24	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
909	22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos 910-919 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 920**Etapa A**

- Se fosse adicionar uma solução de bromo em CHCl_3 lentamente a uma solução esfriada em gelo de 2-cloro-5-metiltiofeno comercialmente disponível em CHCl_3 obteria-se uma mistura de reação que foi agitada por 2 h em temperatura ambiente, e subsequêntemente vertida em H_2O . Se fosse extrair a mistura com diclorometano, combinar os extratos orgânicos, filtrara seco e evaporar o solvente, obteria-se um óleo de amarelo/marrom.

10 Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa A, obteria-se o composto do título.

Etapa C

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B com 2-cloro-5-clorometil-tiofeno comercialmente disponível como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa B, obteria-se o composto do título.

Etapa D

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa C, obteria-se o composto do título.

lo.

Etapa E

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa D, obtería-se o composto do título.

5 lo.

Etapa F

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa E e Etapa F, obtería-se o composto do título.

10 Etapa G

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa G, obtería-se o composto do título.

Etapa G

15 Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa H e Etapa I, obtería-se o composto do título.

Etapa I

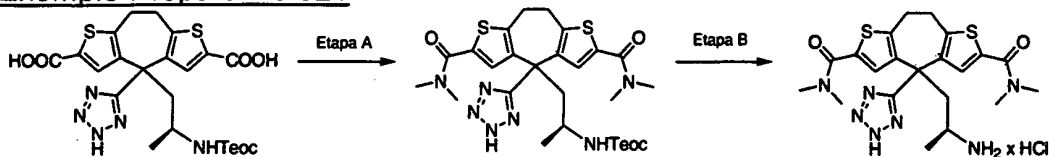
20 Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa J

Se fosse tratar o composto do título da Etapa I acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa B, obtería-se o composto do título.

25 Etapa K

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa J como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 921Etapa A

Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 920 como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa A obteria-se o composto do

5 título.

Etapa B

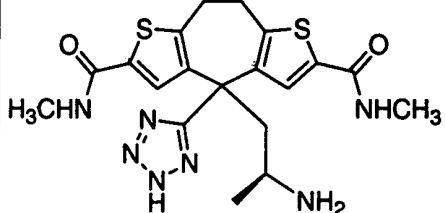
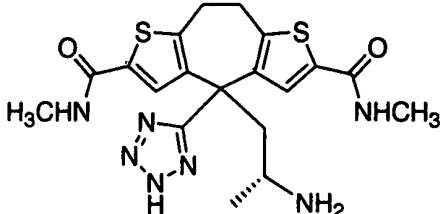
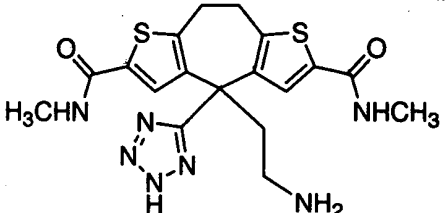
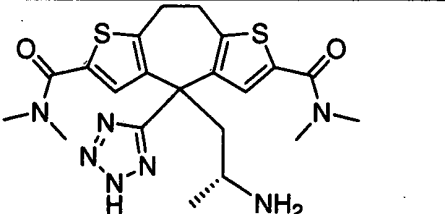
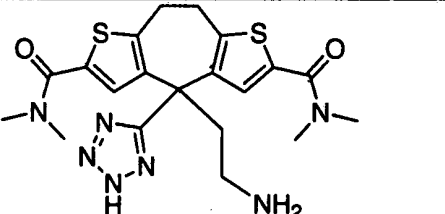
Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa B, obteria-se o composto do título.

10 Exemplo Preparativo 922-929

Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 920, exceto usando os sulfamidatos na Etapa I, e tratando o produto obtido de acordo com o Exemplo Preparativo 921 com a amina como indicado na tabela abaixo, obteria-se o composto do título dese-

15 jado como sal de HCl.

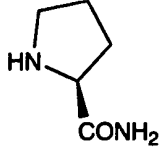
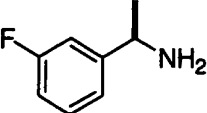
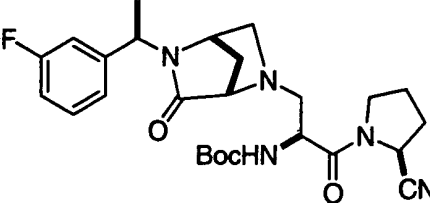
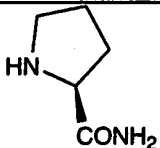
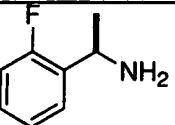
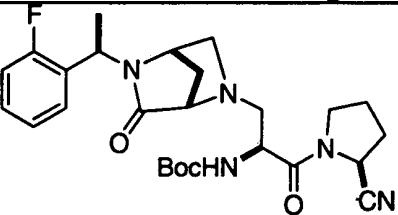
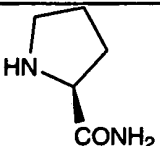
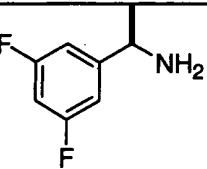
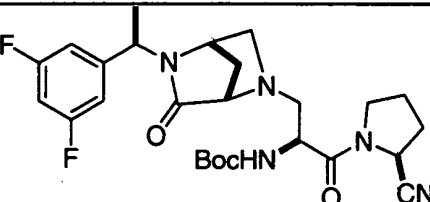
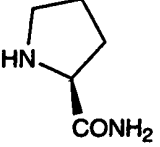
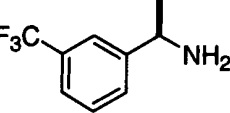
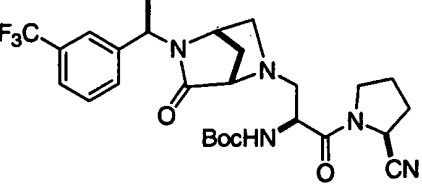
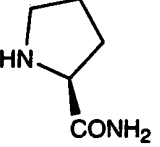
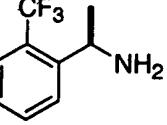
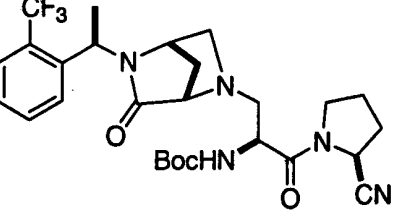
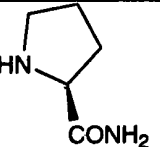
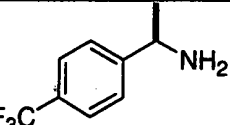
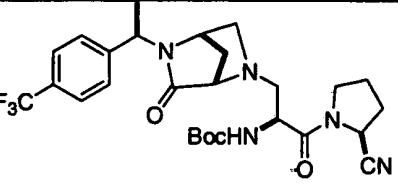
Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
922	21	NH ₃	
923	24	NH ₃	
924	22	NH ₃	

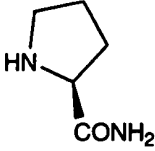
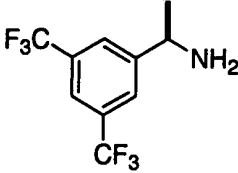
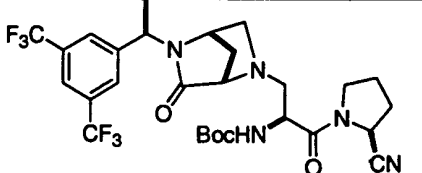
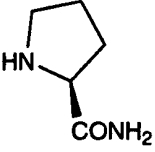
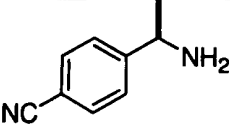
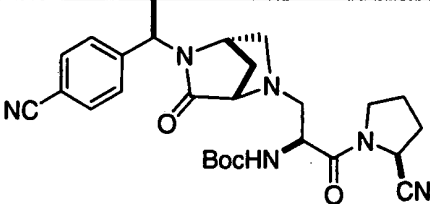
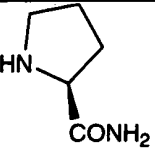
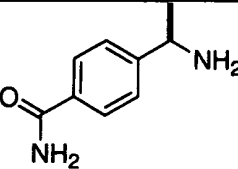
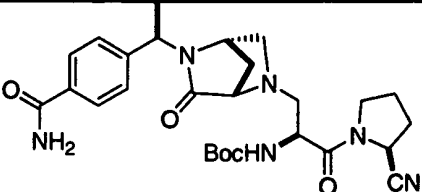
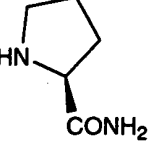
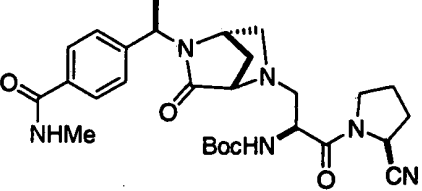
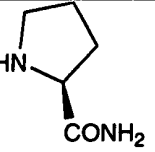
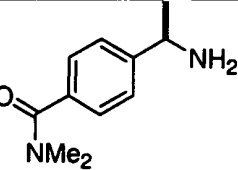
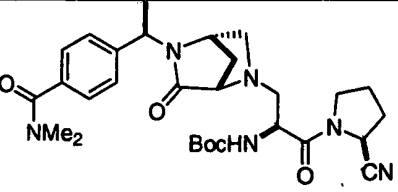
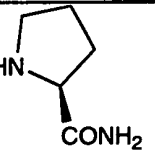
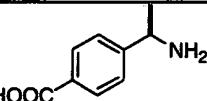
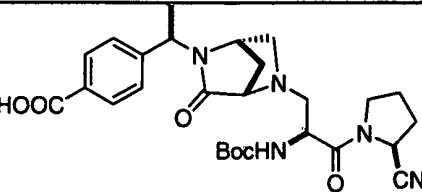
Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
925	21	CH_3NH_2	
926	24	CH_3NH_2	
927	22	CH_3NH_2	
928	24	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
929	22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

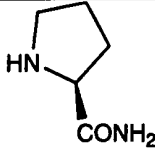
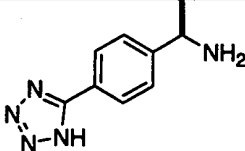
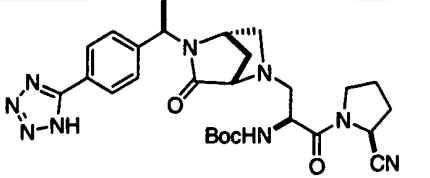
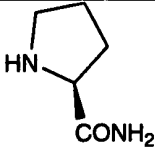
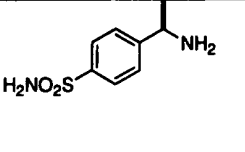
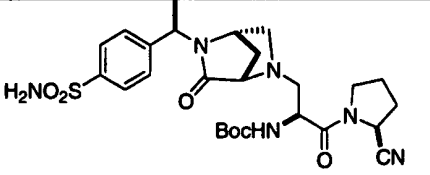
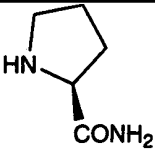
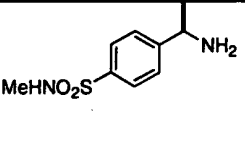
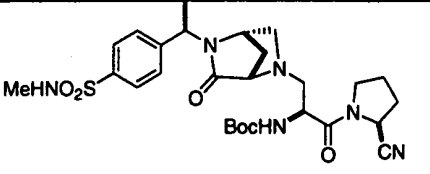
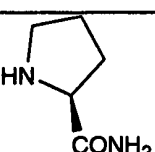
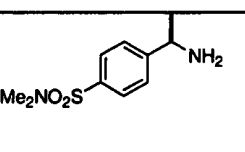
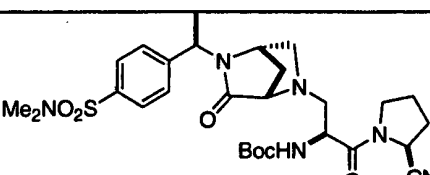
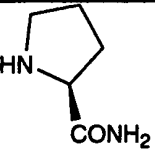
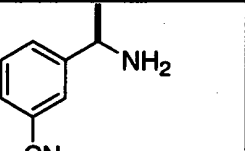
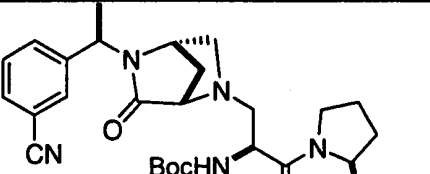
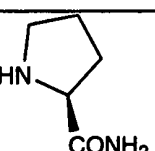
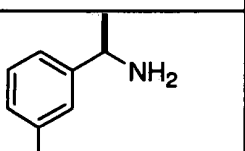
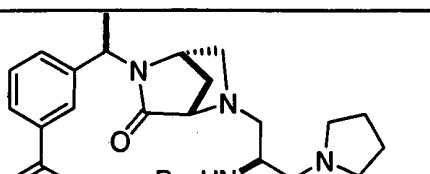
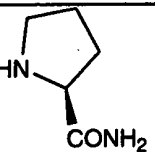
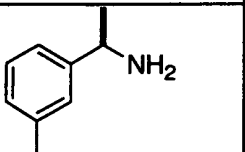
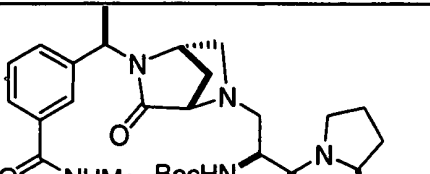
Exemplos 930-999 foram excluídos intencionalmente.

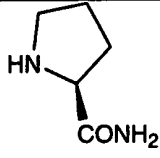
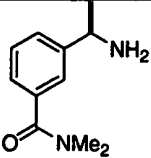
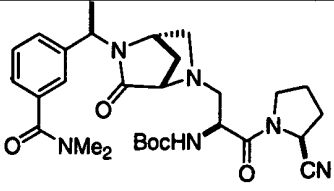
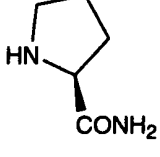
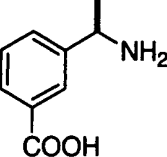
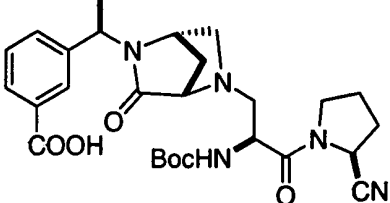
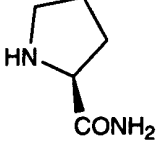
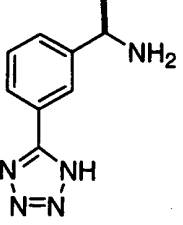
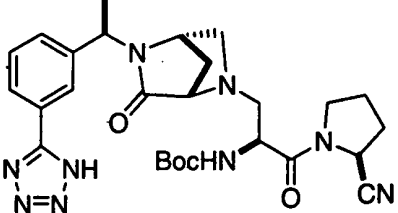
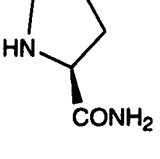
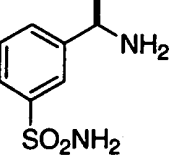
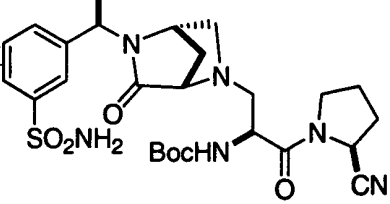
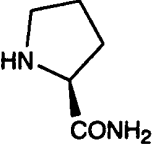
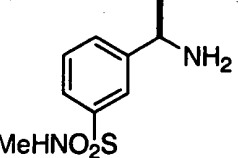
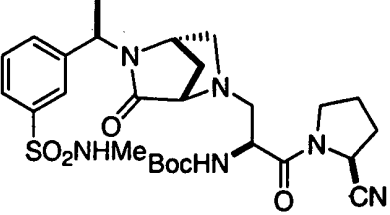
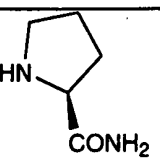
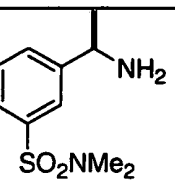
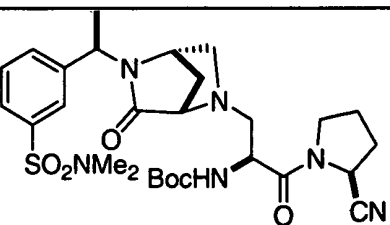
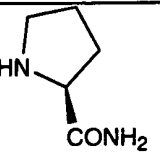
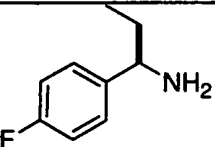
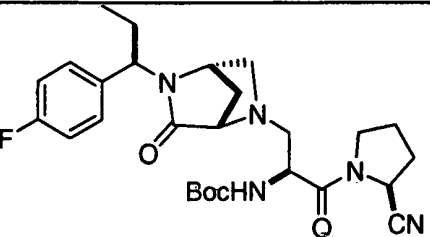
Exemplo Preparativo 1000-1209

Se fosse seguir o procedimento similar como descrito nos Exemplos Preparativos 92 e 93, exceto usando as amidas e aminas como indicadas na Tabela abaixo, o composto do título a seguir seria obtido.

Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1000			
1001			
1002			
1003			
1004			
1005			

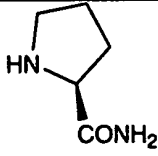
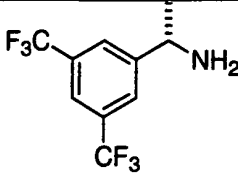
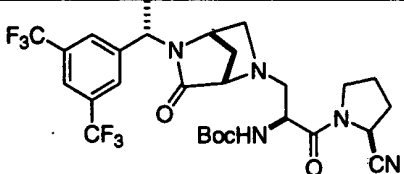
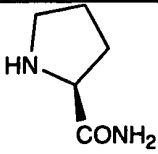
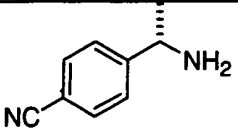
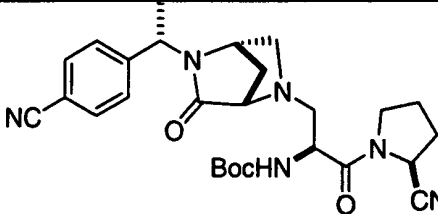
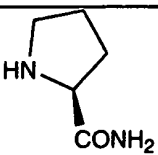
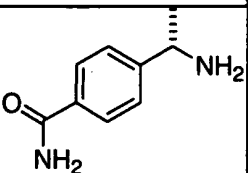
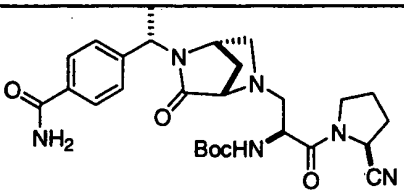
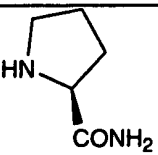
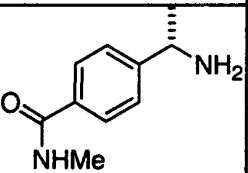
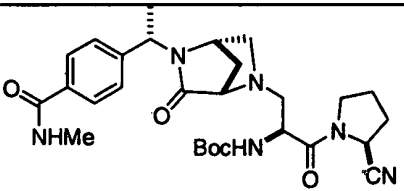
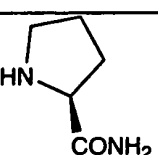
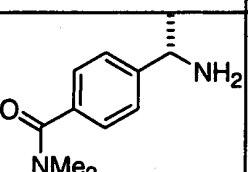
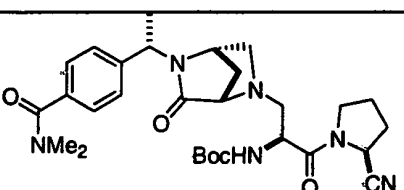
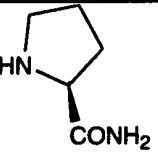
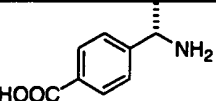
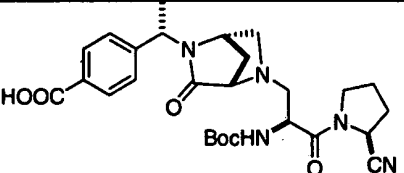
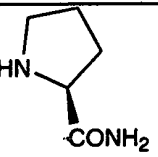
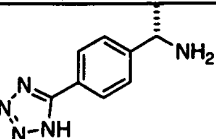
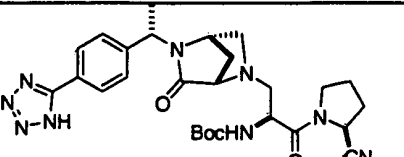
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1006			
1007			
1008			
1009			
1010			
1011			

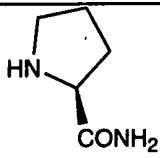
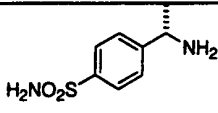
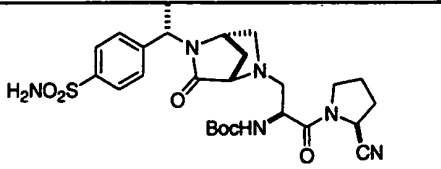
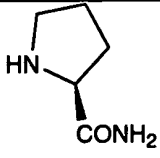
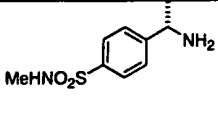
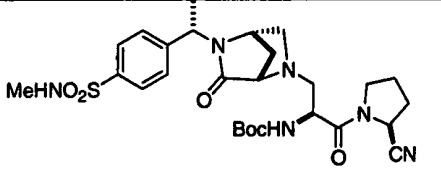
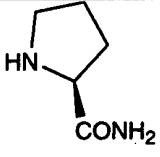
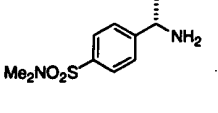
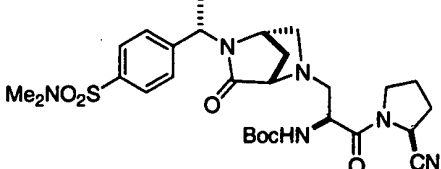
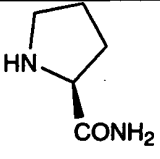
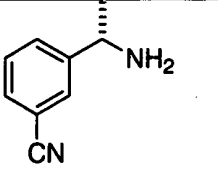
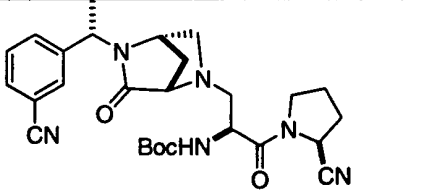
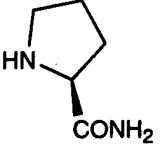
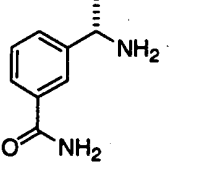
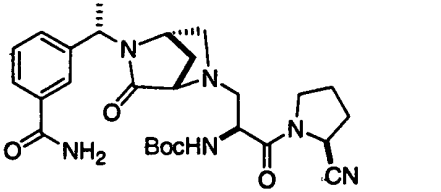
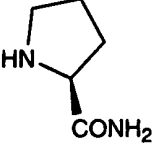
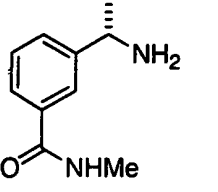
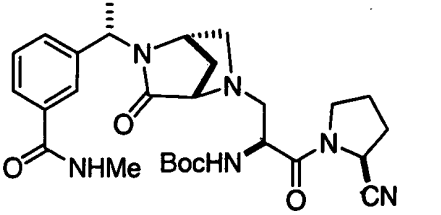
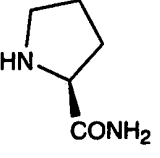
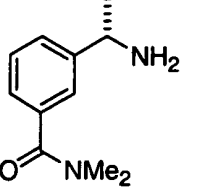
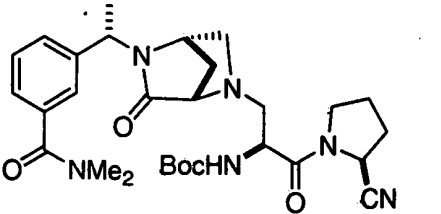
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1012			
1013			
1014			
1015			
1016			
1017			
1018			

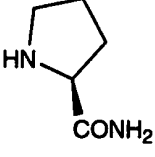
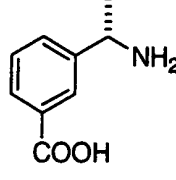
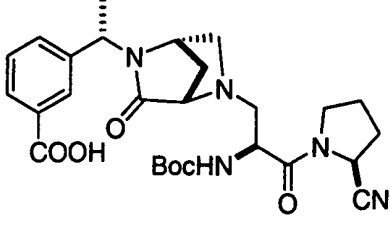
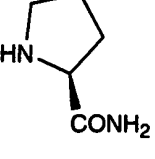
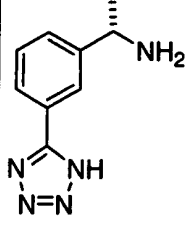
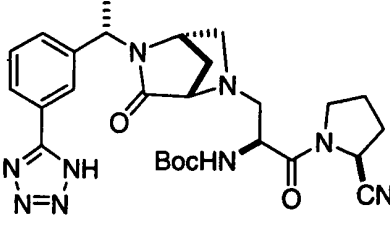
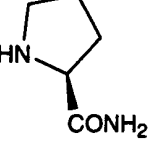
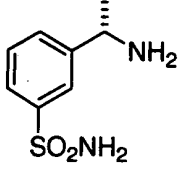
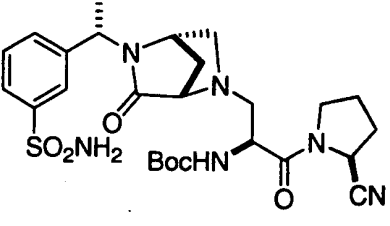
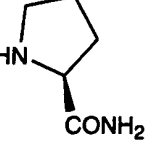
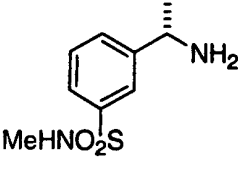
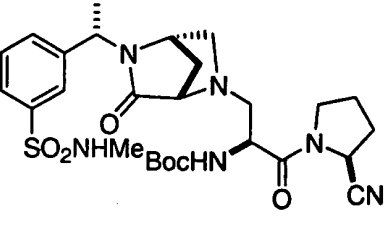
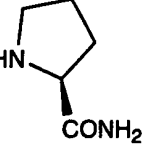
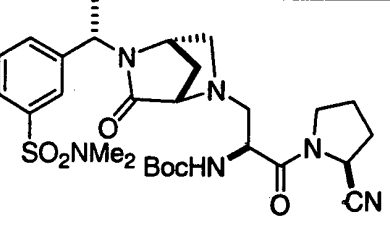
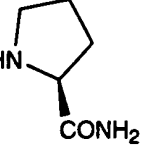
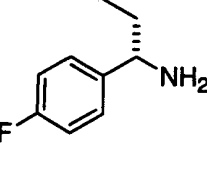
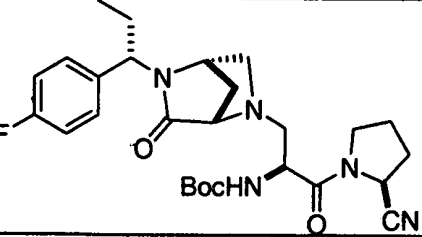
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1019			
1020			
1021			
1022			
1023			
1024			
1025			

Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1026			
1027			
1028			
1029			
1030			
1031			

Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1032			
1033			
1034			
1035			
1036			
1037			

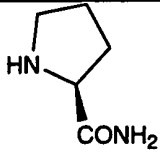
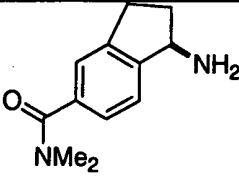
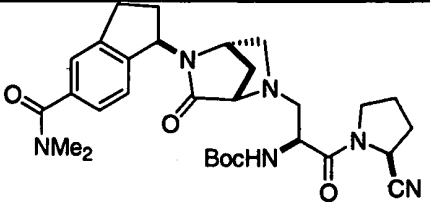
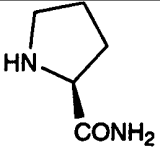
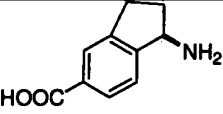
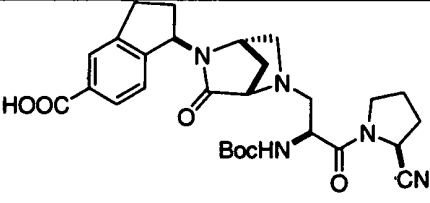
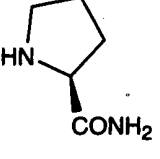
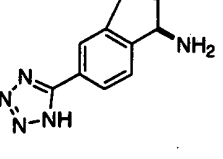
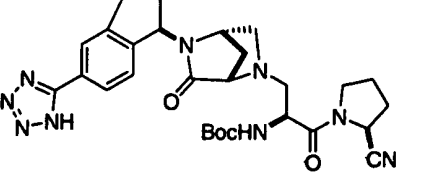
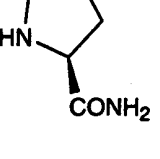
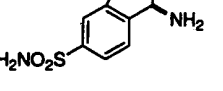
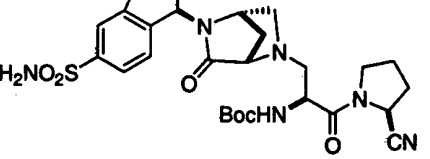
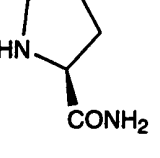
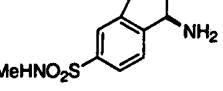
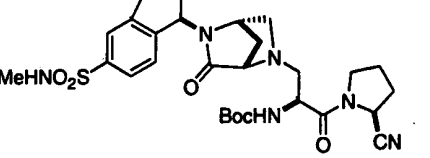
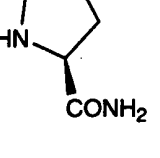
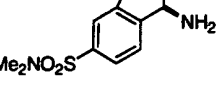
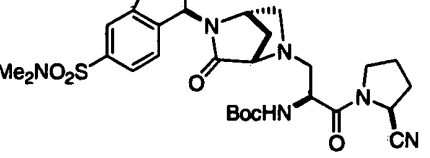
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1038			
1039			
1040			
1041			
1042			
1043			
1044			

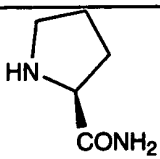
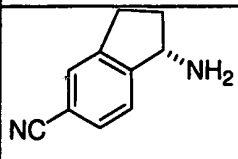
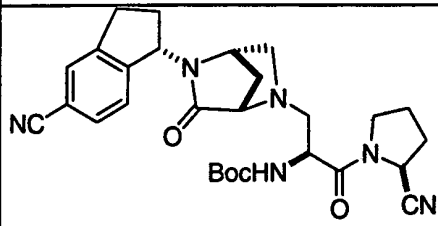
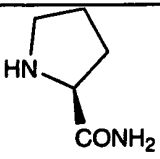
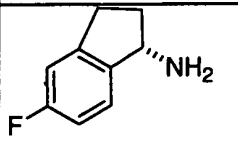
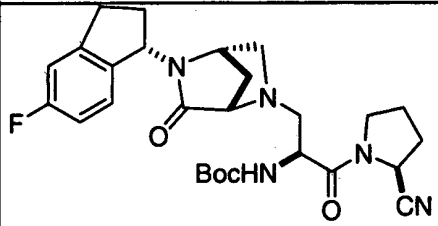
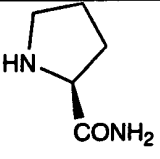
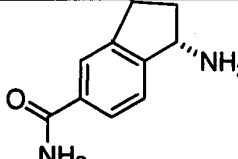
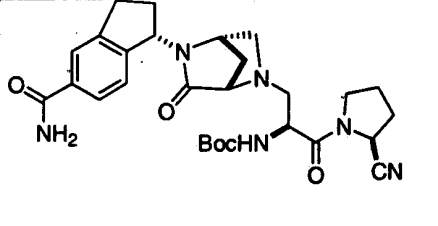
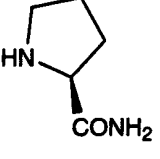
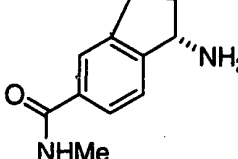
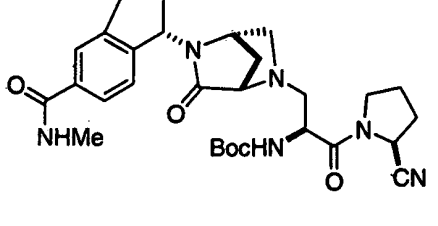
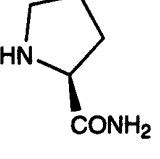
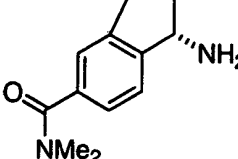
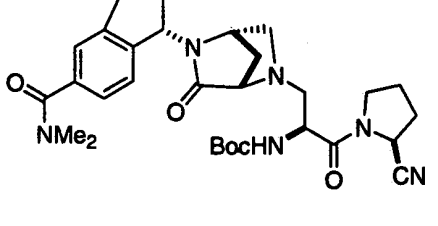
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1045			
1046			
1047			
1048			
1049			
1050			
1051			

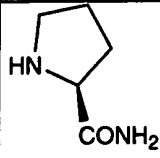
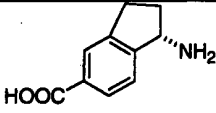
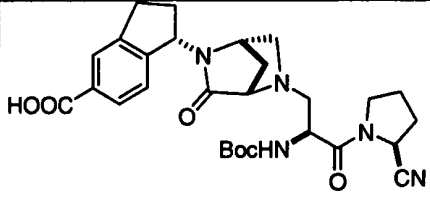
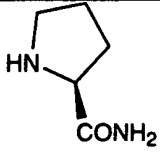
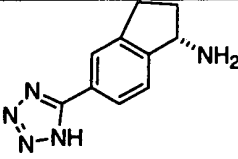
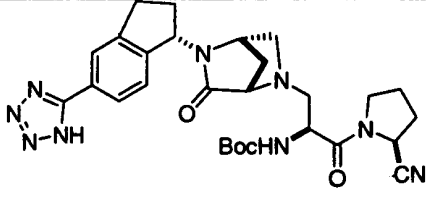
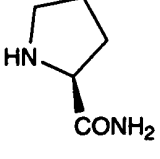
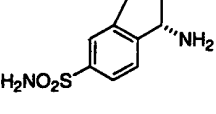
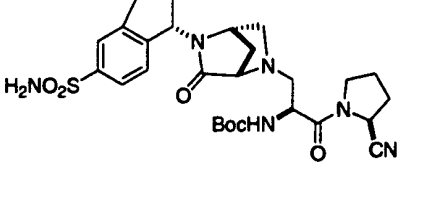
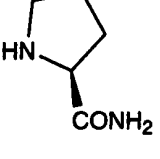
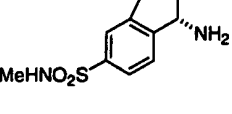
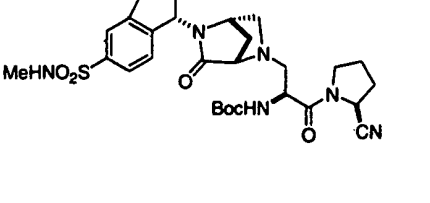
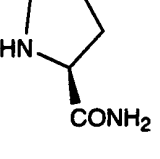
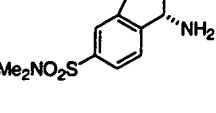
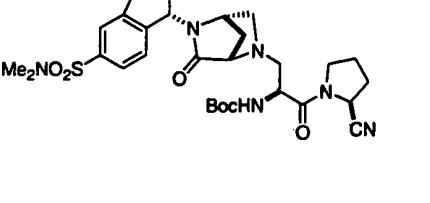
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1052			
1053			
1054			
1055			
1056			
1057			

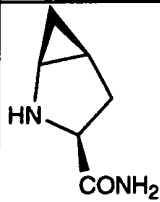
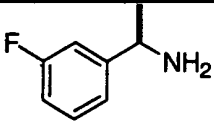
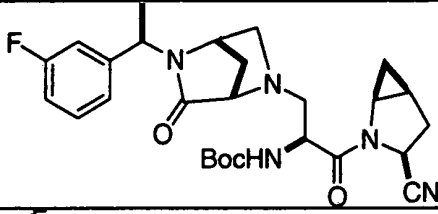
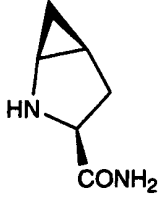
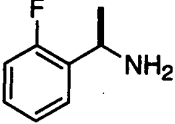
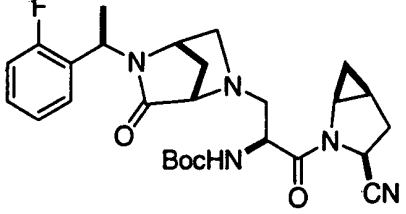
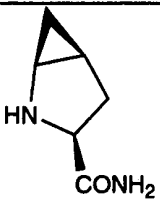
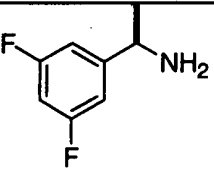
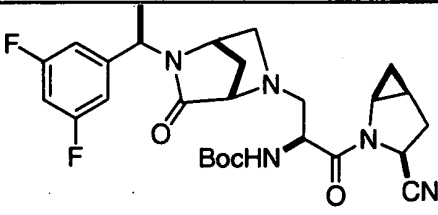
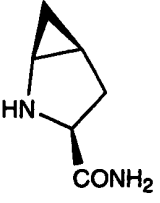
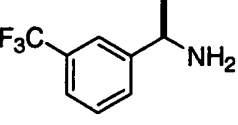
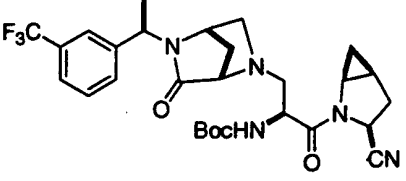
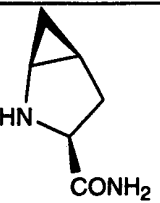
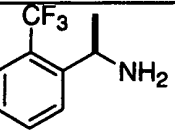
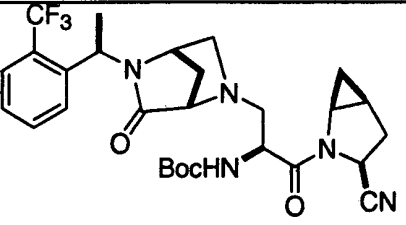
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1058			
1059			
1060			
1061			
1062			
1063			

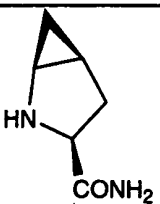
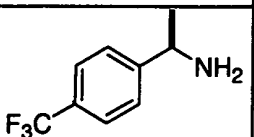
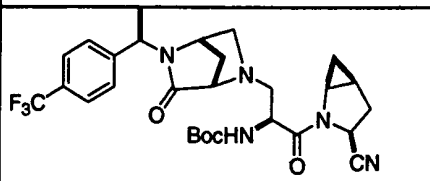
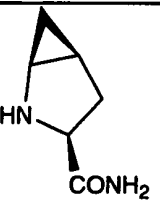
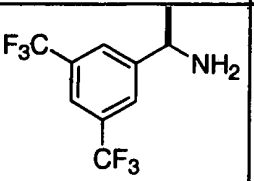
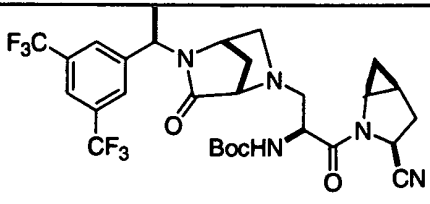
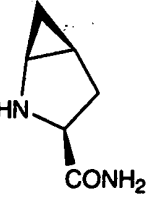
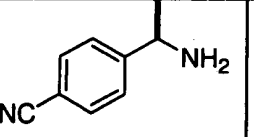
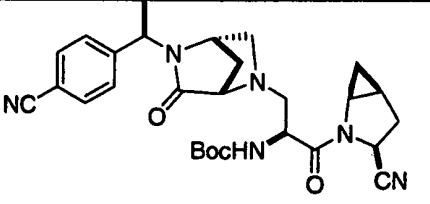
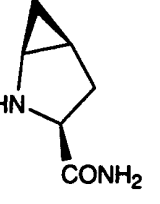
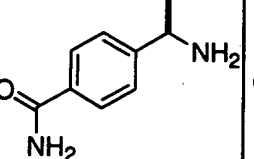
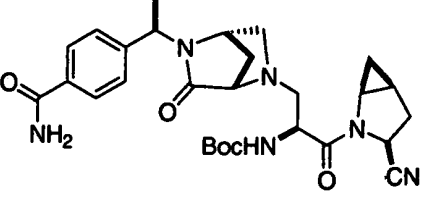
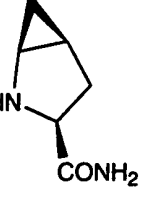
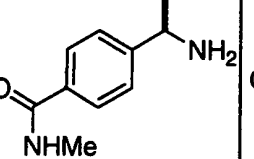
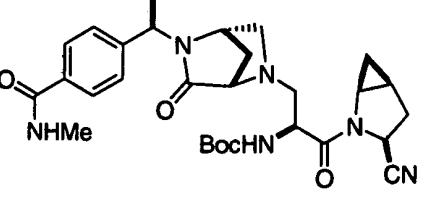
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1064			
1065			
1066			
1067			
1068			

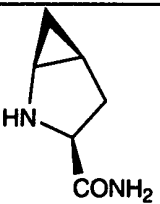
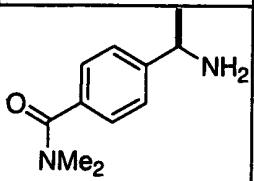
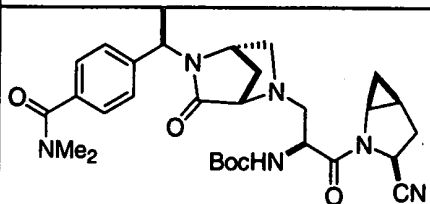
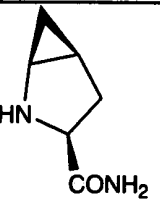
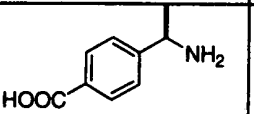
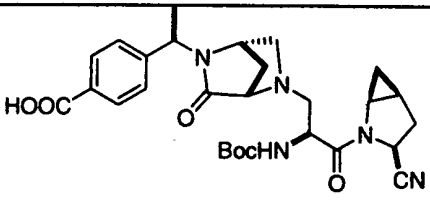
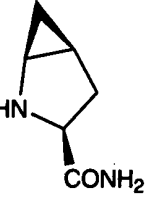
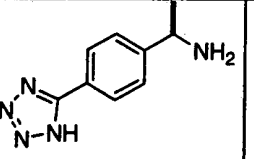
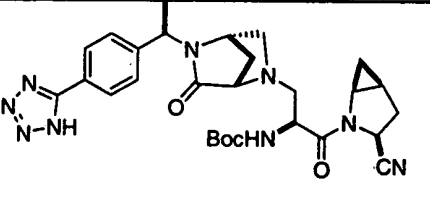
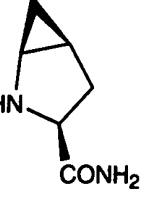
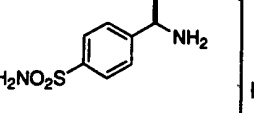
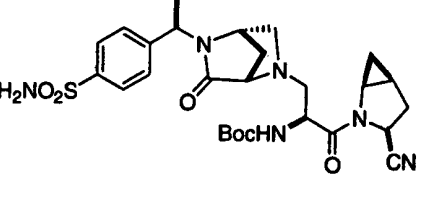
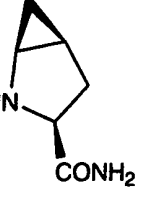
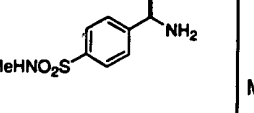
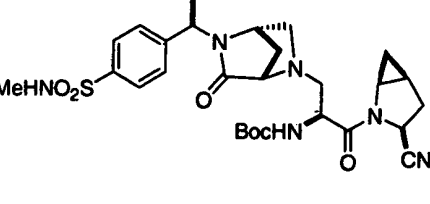
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1069			
1070			
1071			
1072			
1073			
1074			

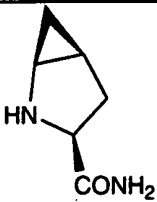
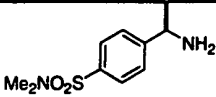
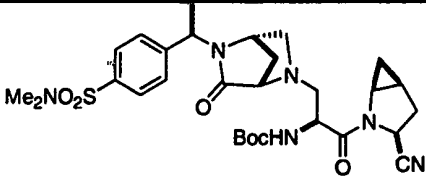
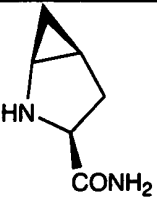
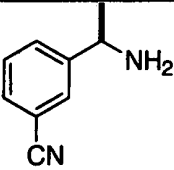
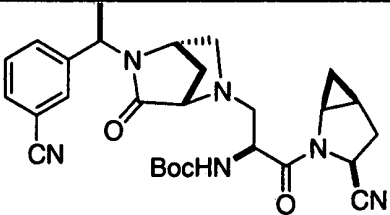
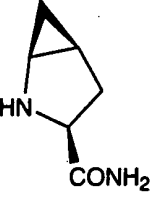
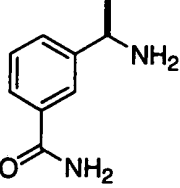
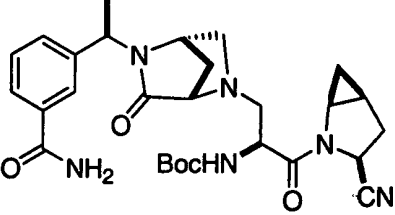
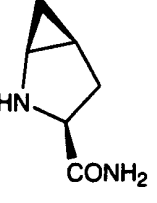
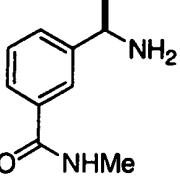
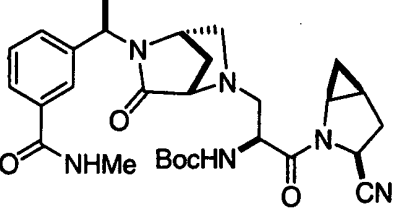
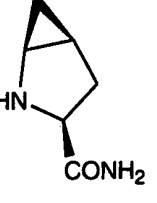
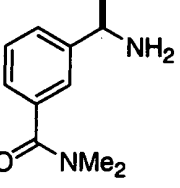
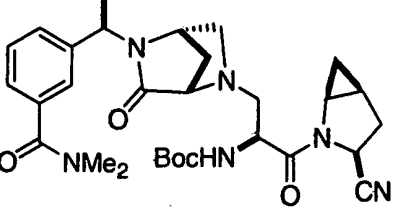
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1075			
1076			
1077			
1078			
1079			

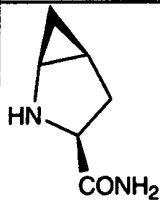
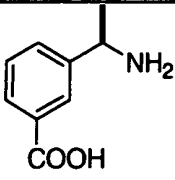
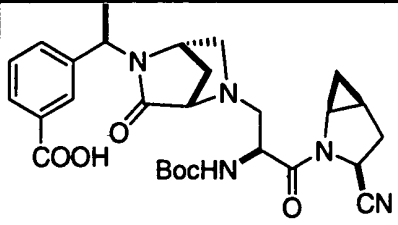
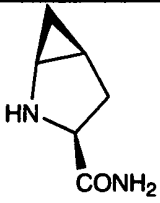
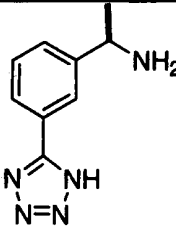
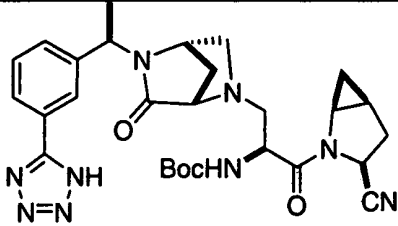
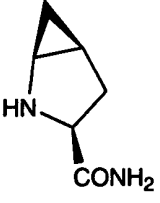
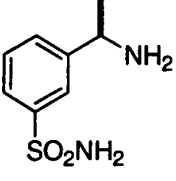
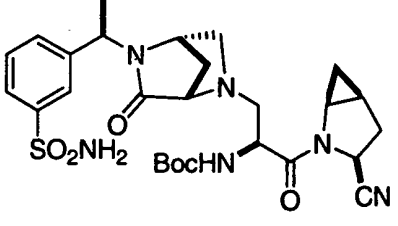
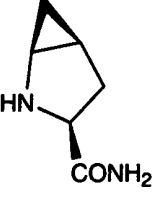
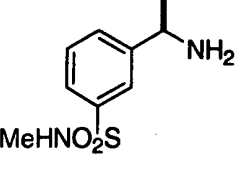
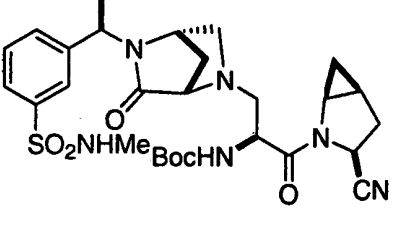
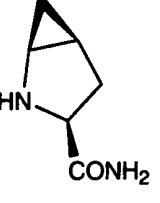
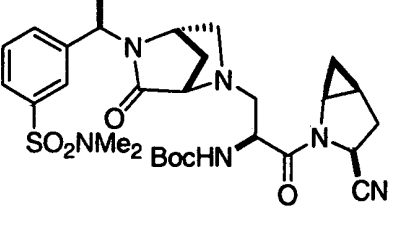
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1080			
1081			
1082			
1083			
1084			

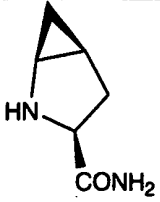
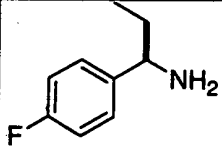
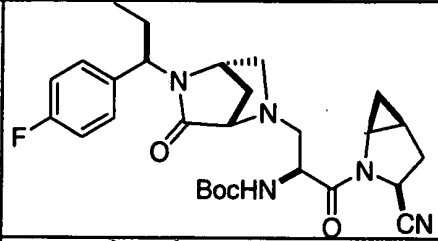
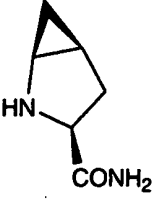
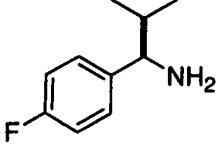
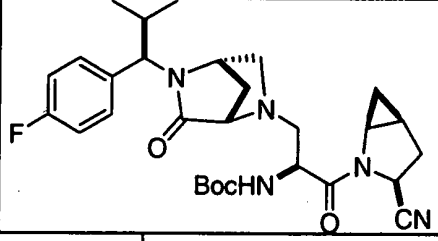
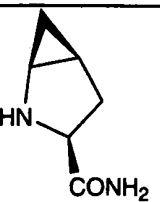
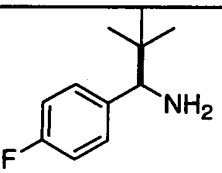
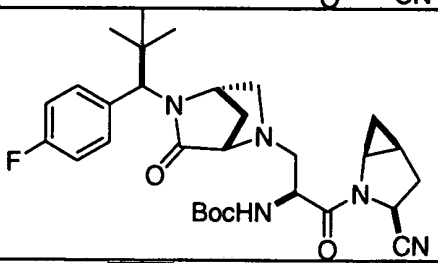
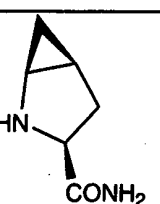
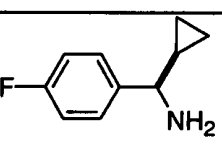
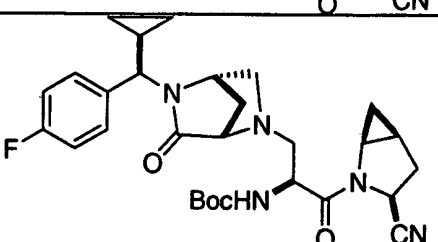
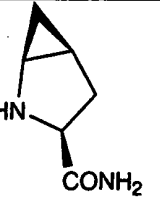
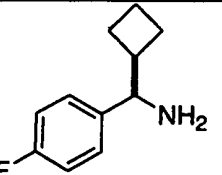
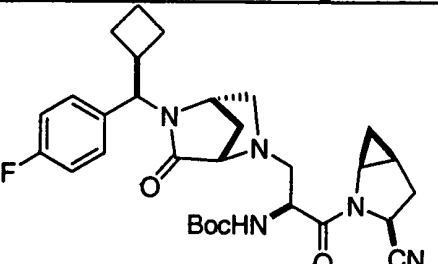
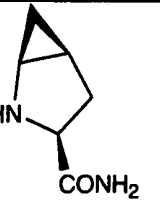
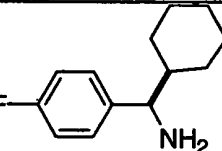
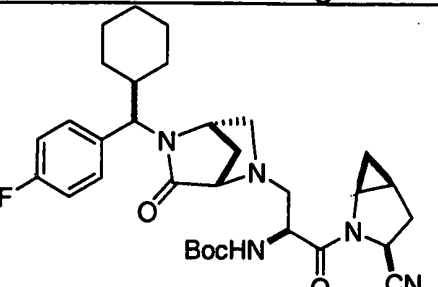
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1085			
1086			
1087			
1088			
1089			

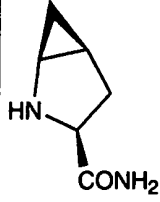
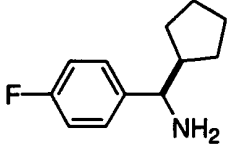
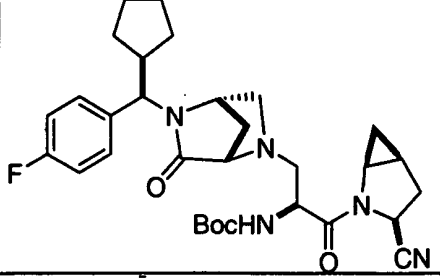
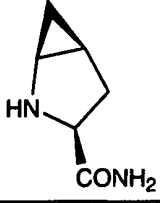
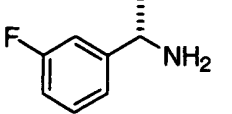
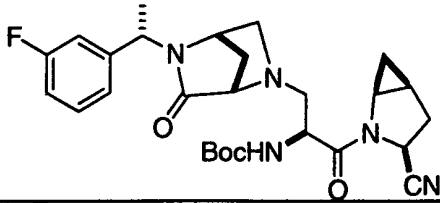
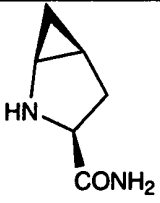
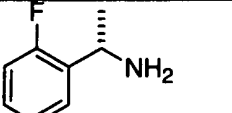
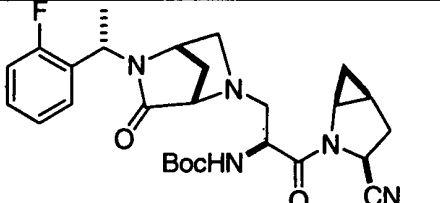
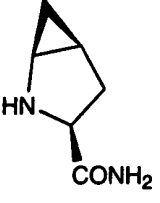
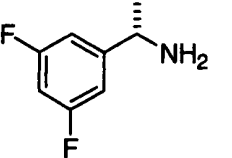
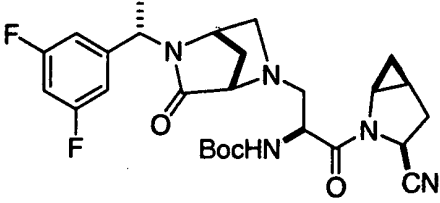
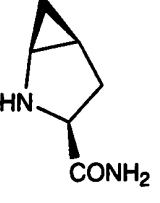
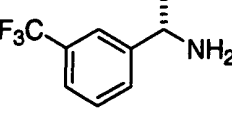
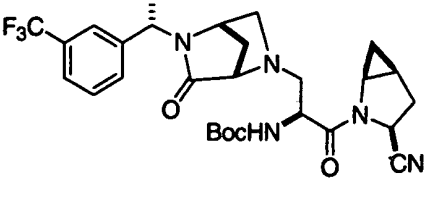
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1090			
1091			
1092			
1093			
1094			

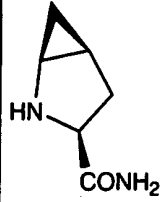
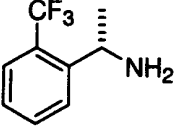
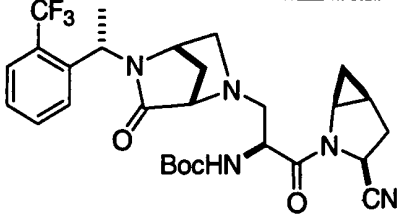
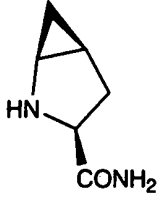
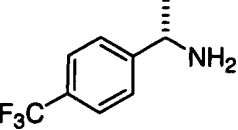
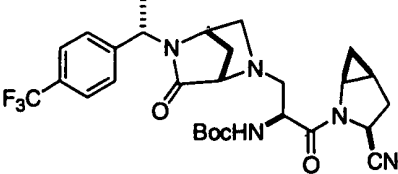
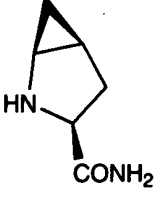
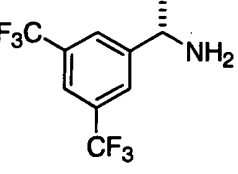
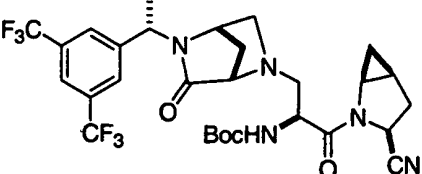
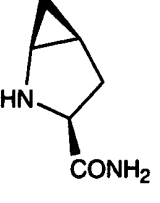
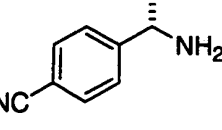
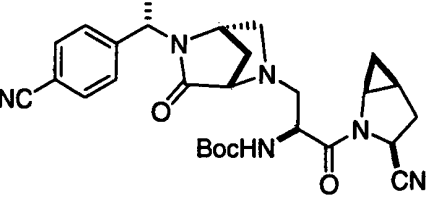
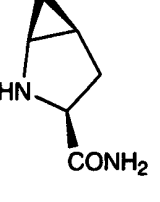
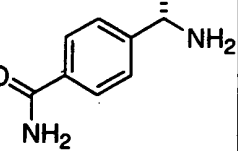
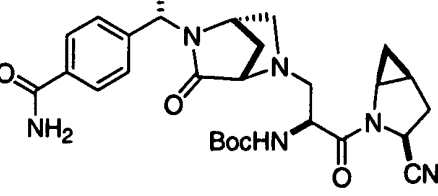
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1095			
1096			
1097			
1098			
1099			

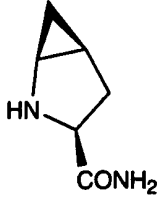
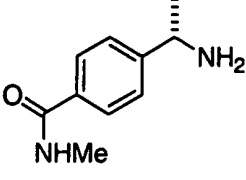
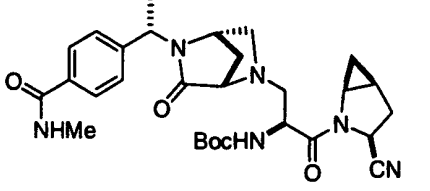
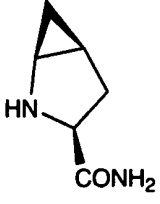
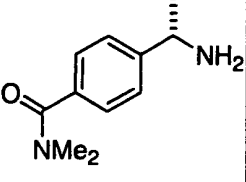
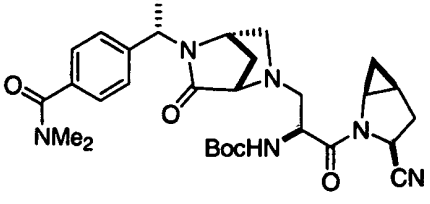
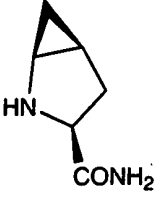
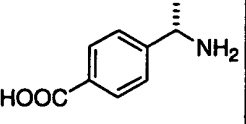
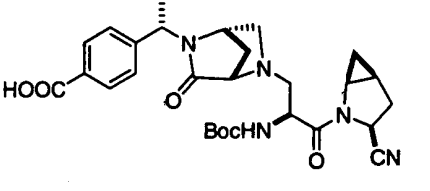
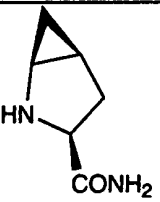
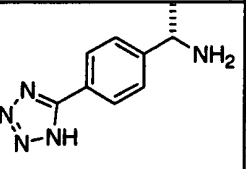
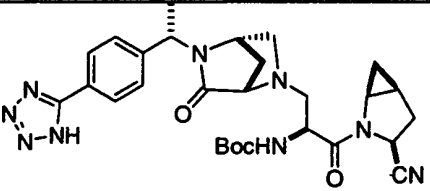
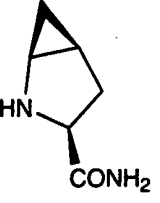
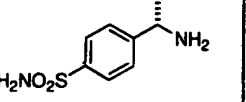
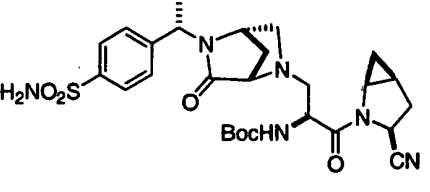
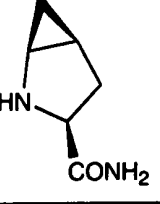
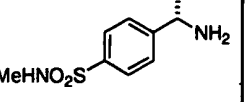
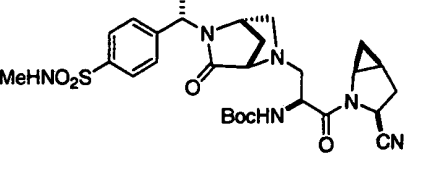
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1100			
1101			
1102			
1103			
1104			

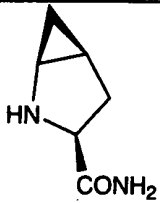
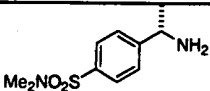
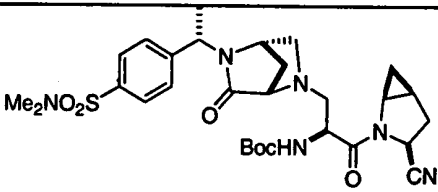
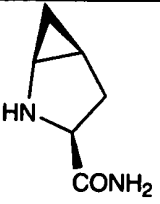
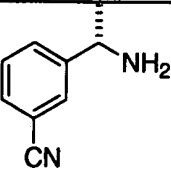
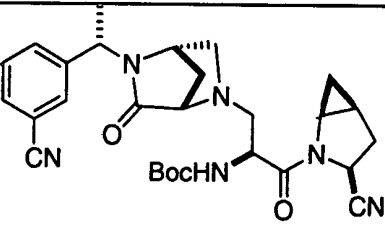
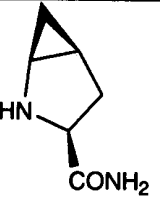
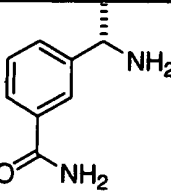
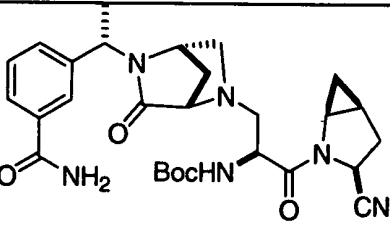
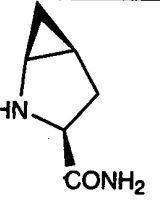
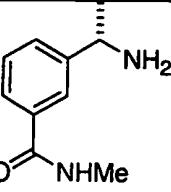
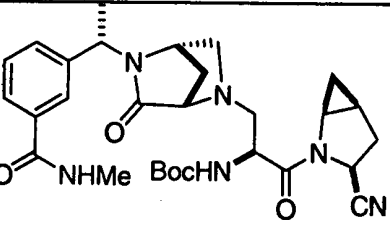
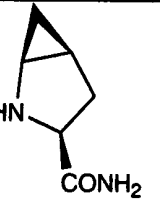
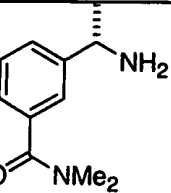
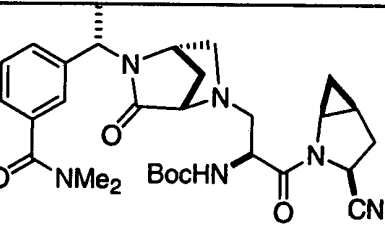
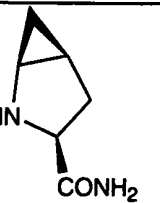
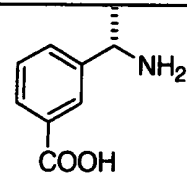
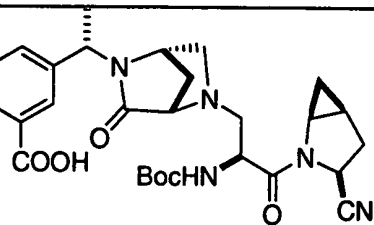
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1105			
1106			
1107			
1108			
1109			

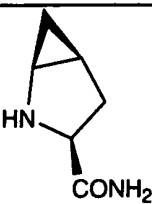
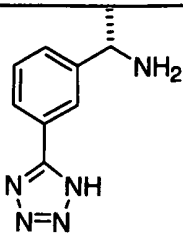
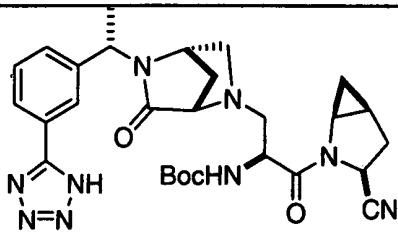
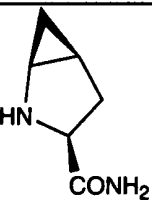
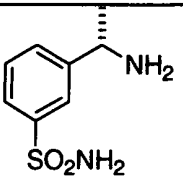
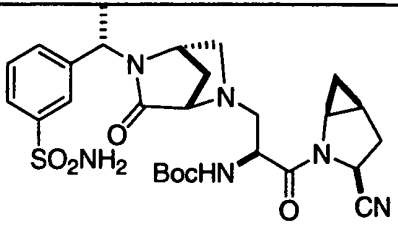
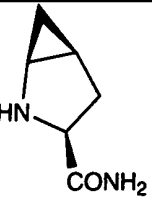
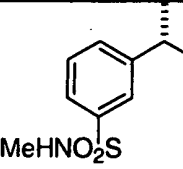
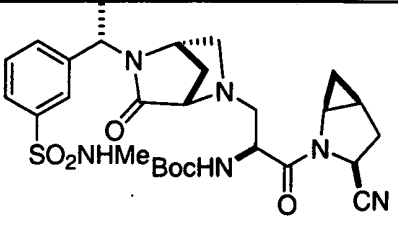
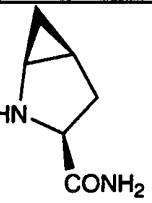
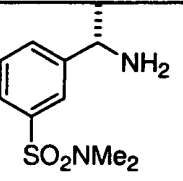
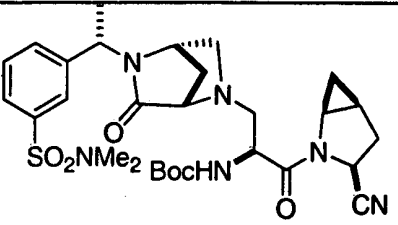
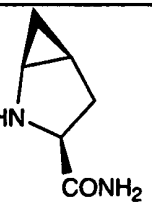
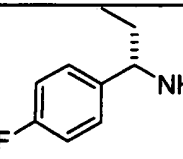
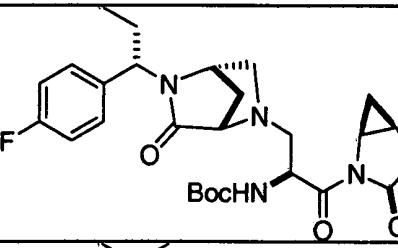
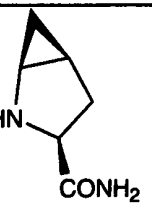
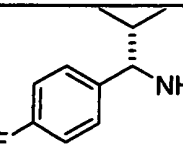
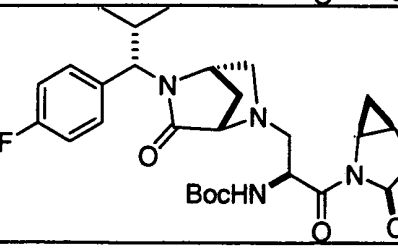
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1110			
1111			
1112			
1113			
1114			
1115			

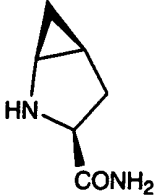
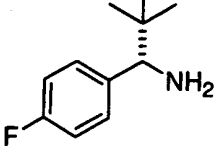
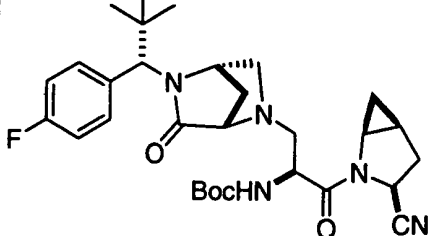
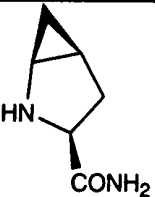
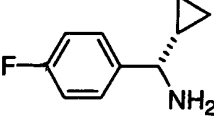
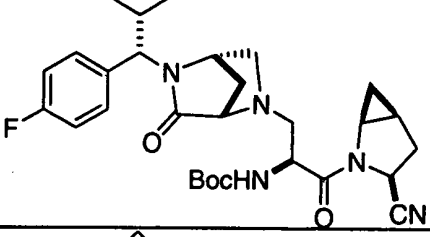
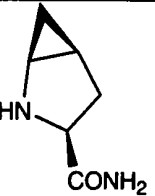
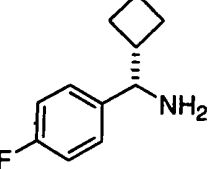
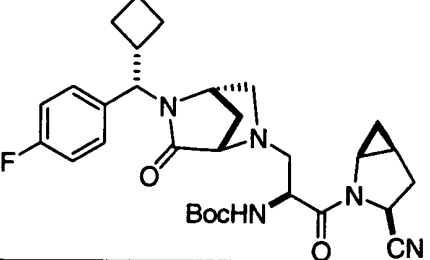
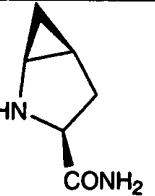
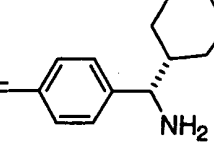
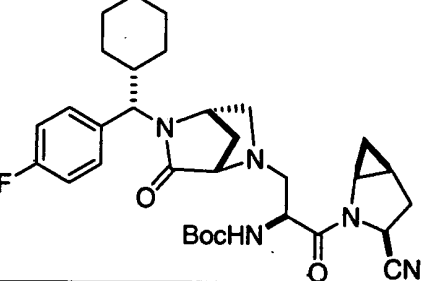
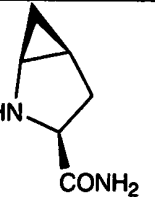
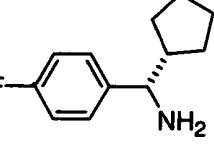
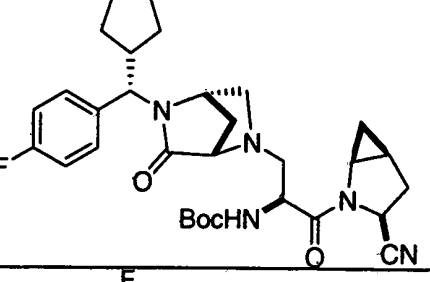
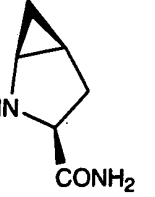
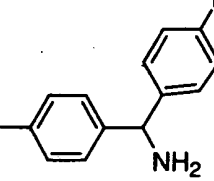
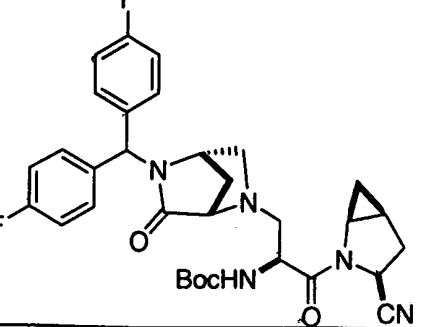
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1116			
1117			
1118			
1119			
1120			

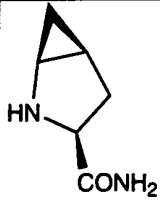
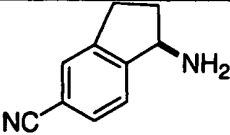
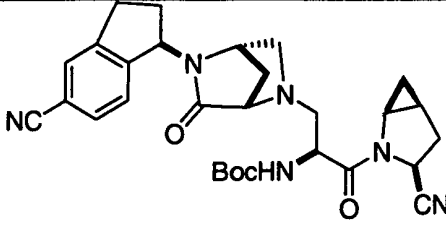
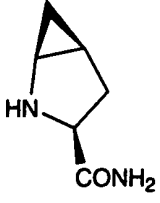
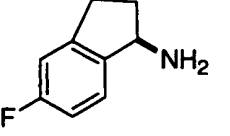
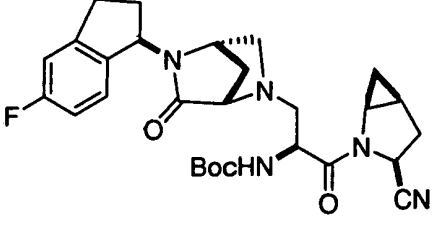
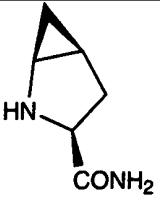
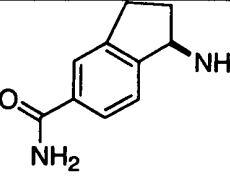
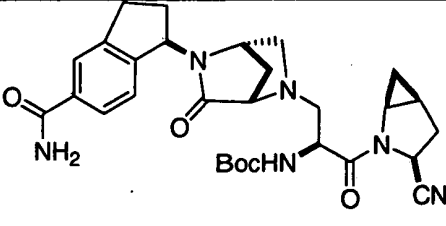
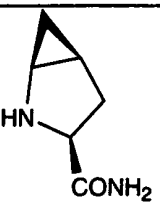
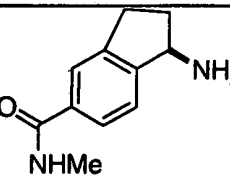
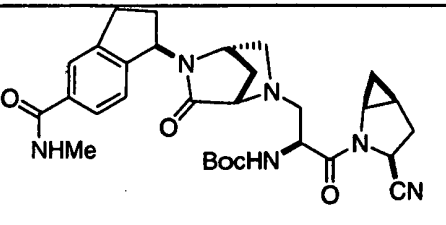
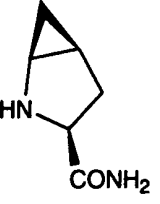
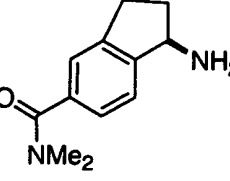
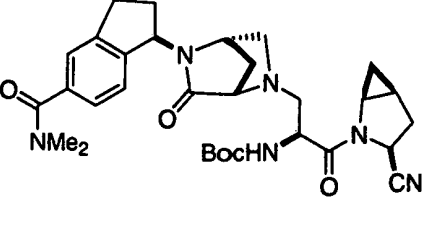
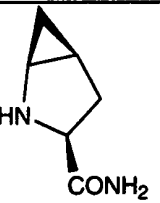
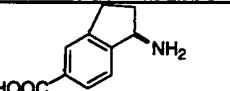
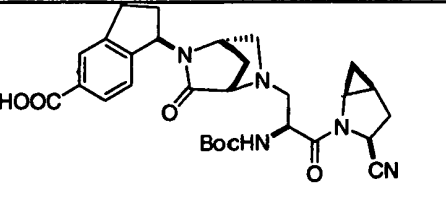
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1121			
1122			
1123			
1124			
1125			

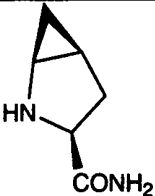
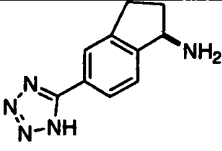
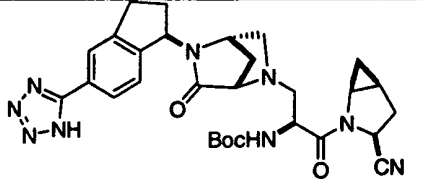
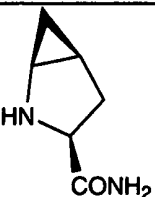
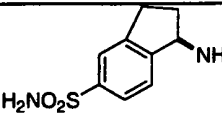
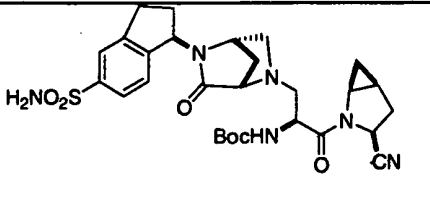
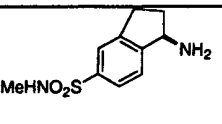
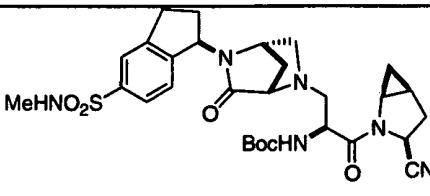
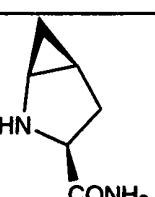
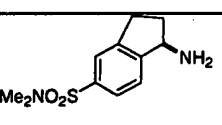
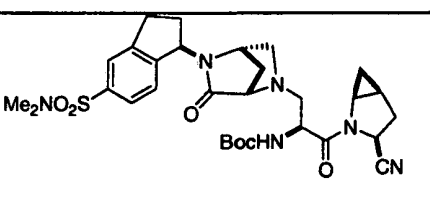
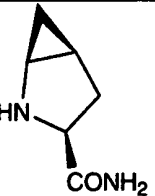
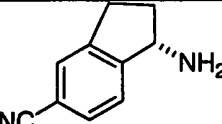
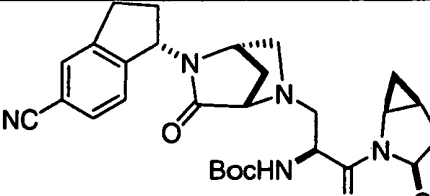
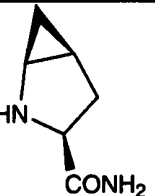
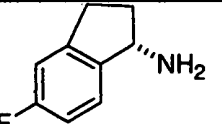
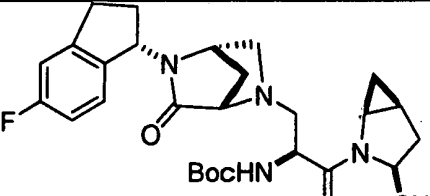
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1126			
1127			
1128			
1129			
1130			
1131			

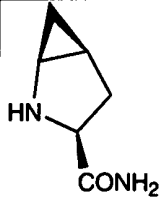
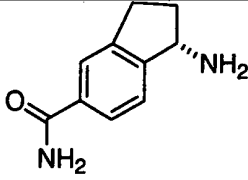
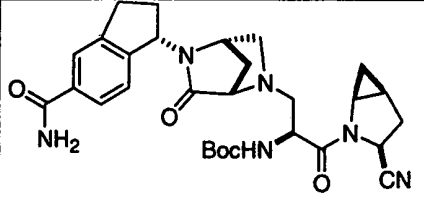
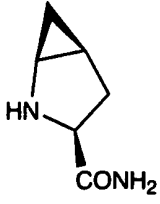
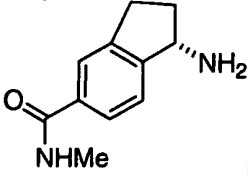
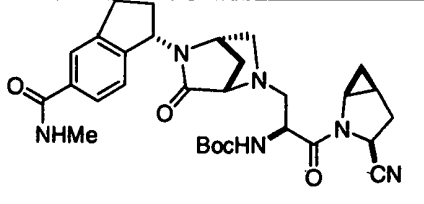
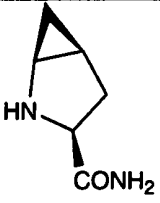
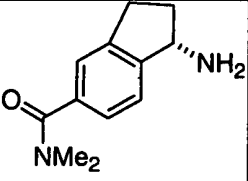
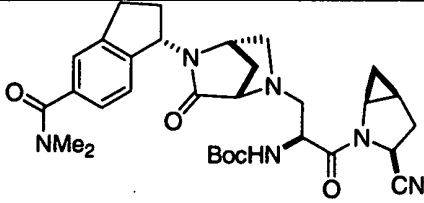
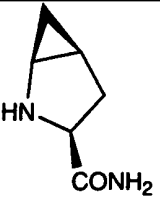
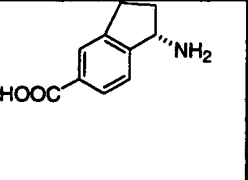
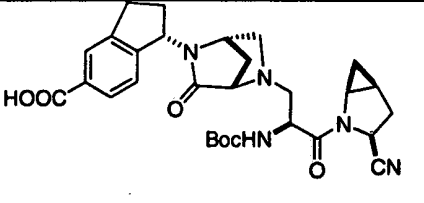
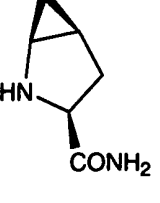
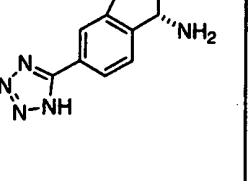
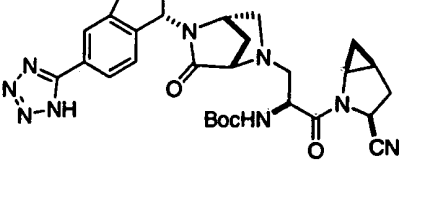
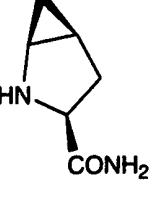
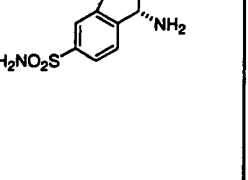
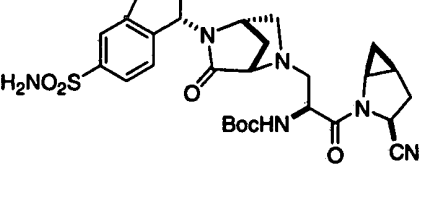
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1132			
1133			
1134			
1135			
1136			
1137			

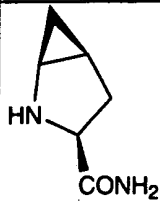
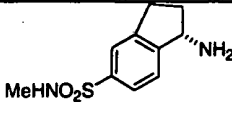
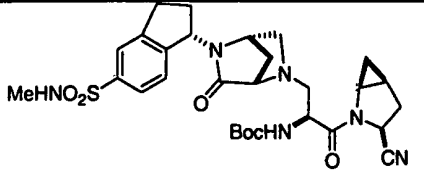
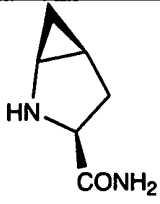
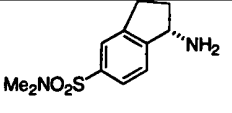
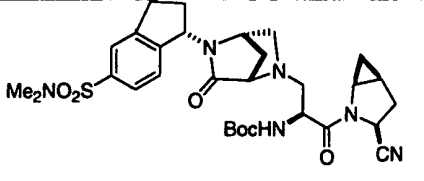
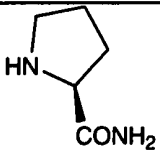
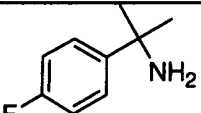
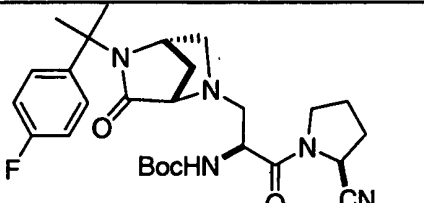
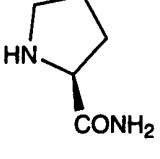
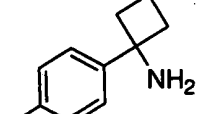
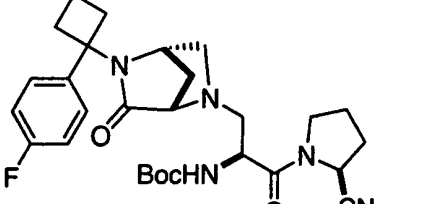
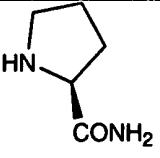
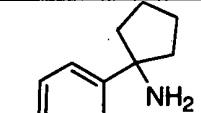
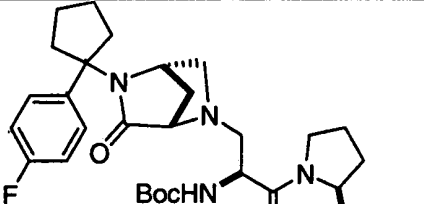
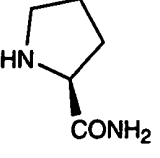
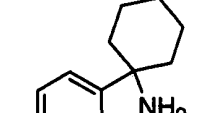
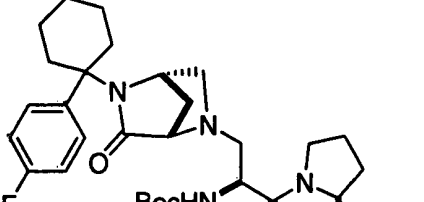
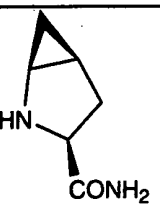
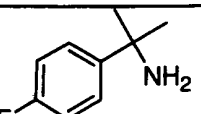
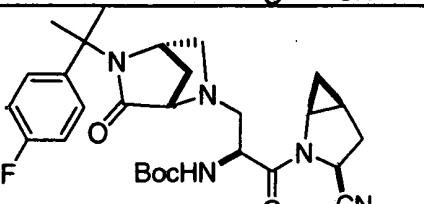
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1138			
1139			
1140			
1141			
1142			
1143			

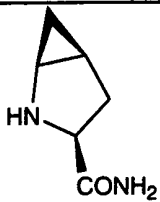
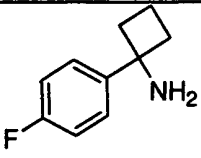
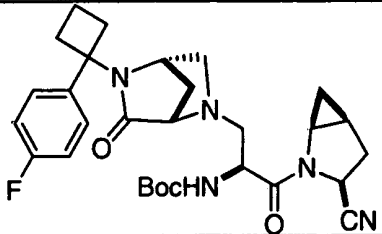
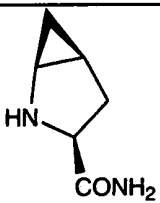
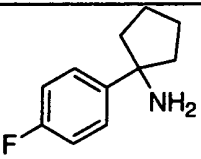
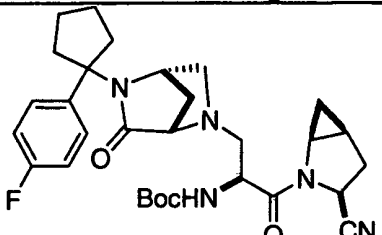
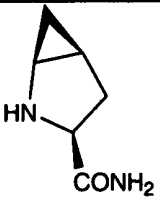
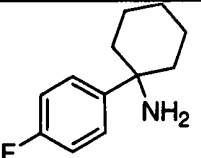
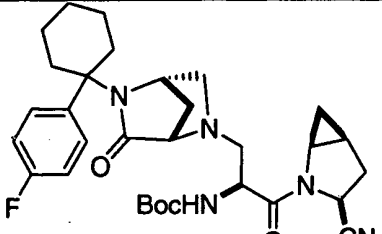
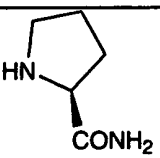
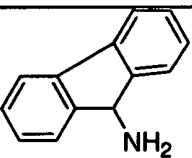
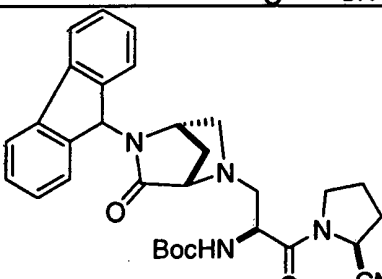
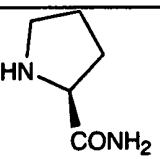
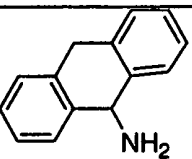
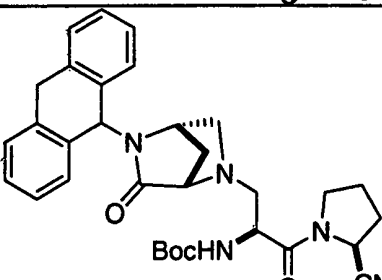
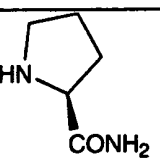
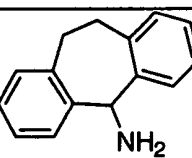
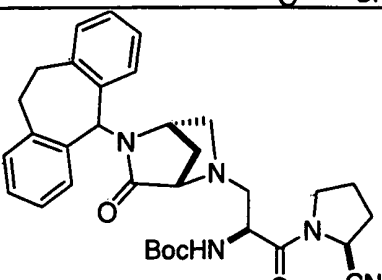
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1144			
1145			
1146			
1147			
1148			
1149			

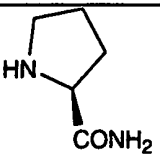
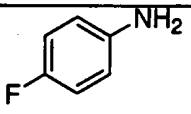
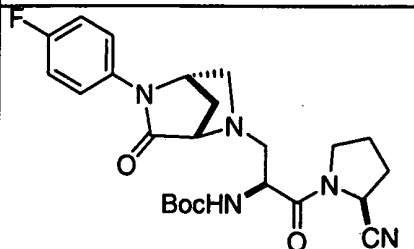
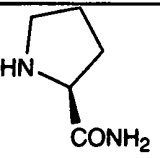
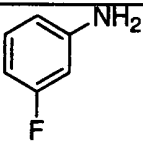
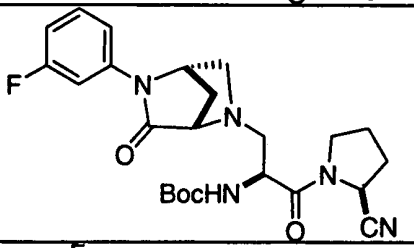
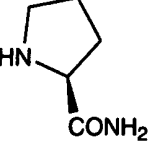
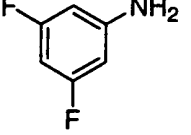
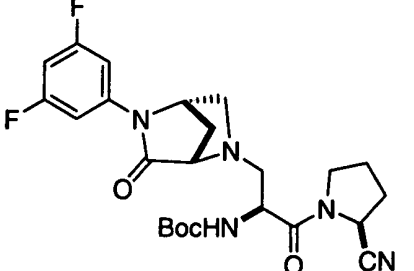
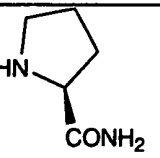
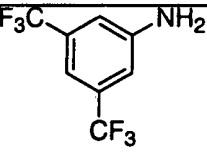
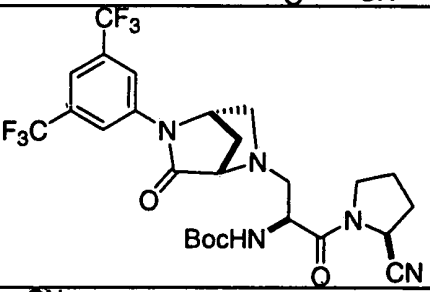
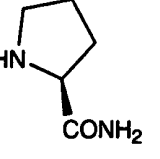
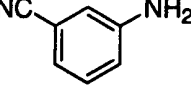
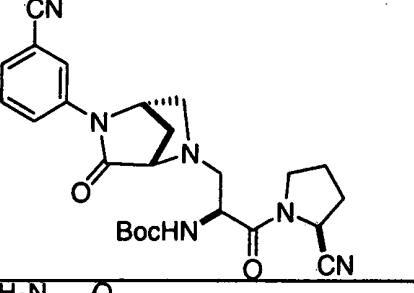
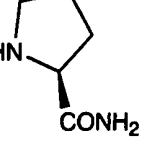
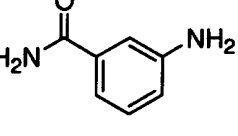
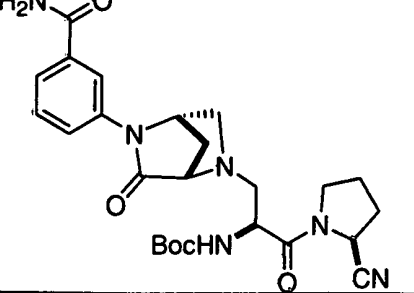
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1150			
1151			
1152			
1153			
1154			
1155			

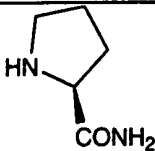
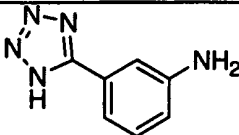
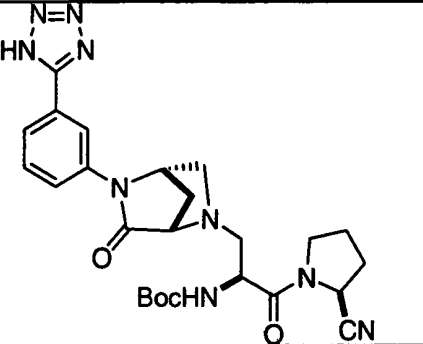
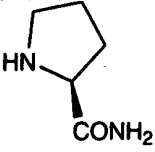
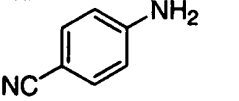
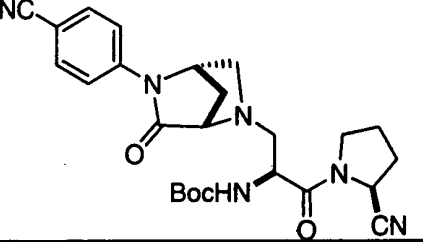
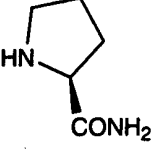
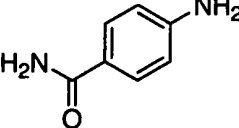
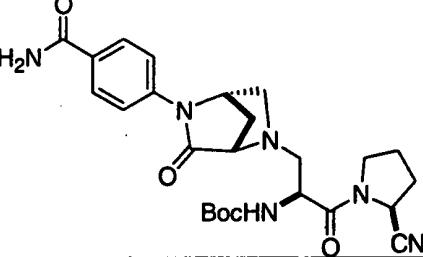
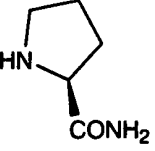
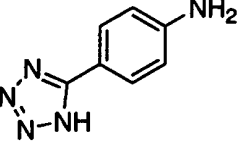
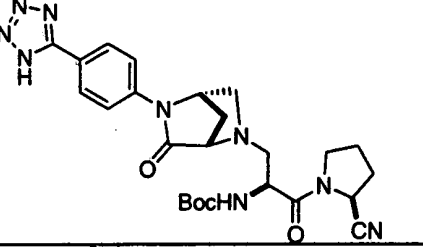
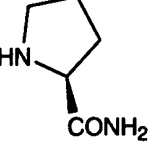
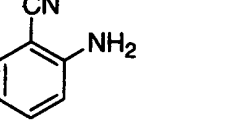
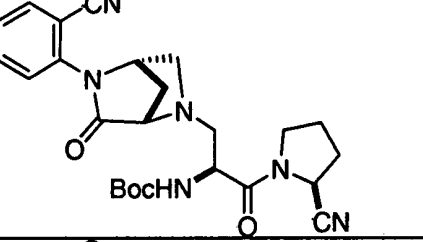
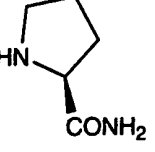
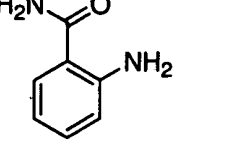
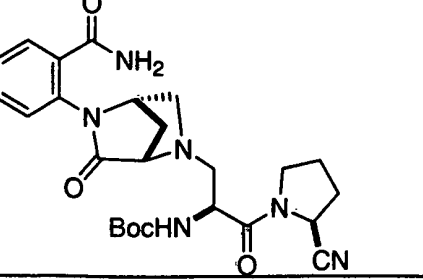
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1156			
1157			
1158			
1159			
1160			
1161			

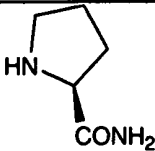
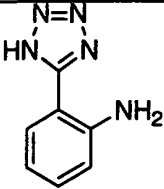
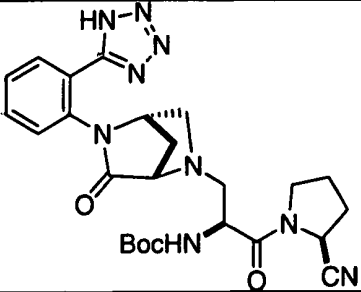
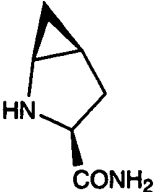
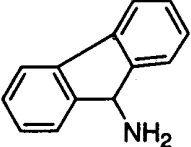
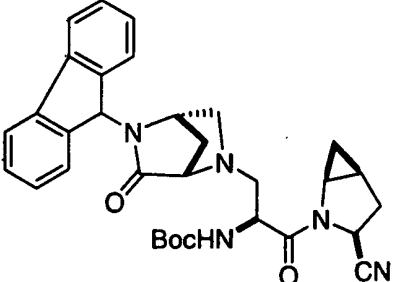
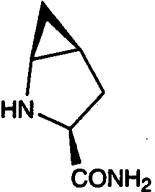
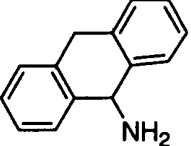
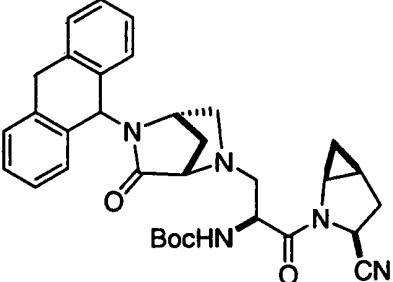
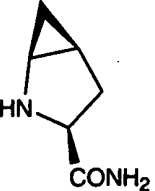
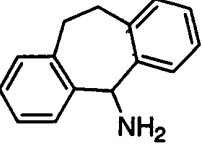
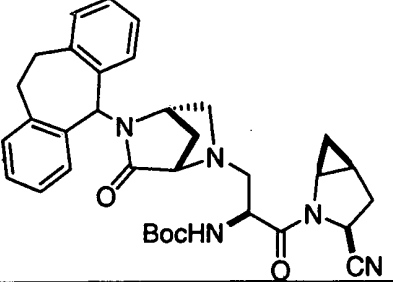
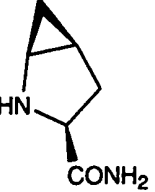
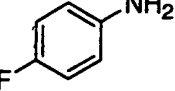
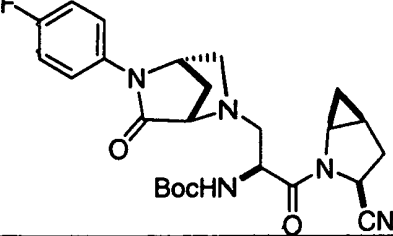
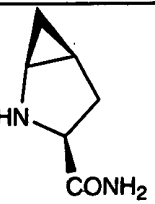
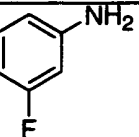
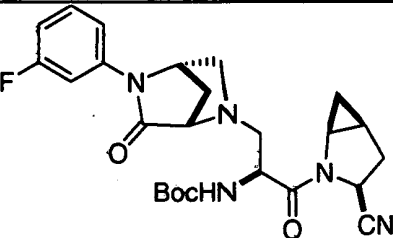
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1162			
1163			
1164			
1165			
1166			
1167			

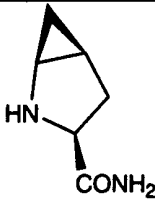
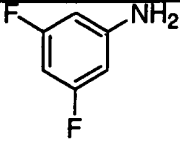
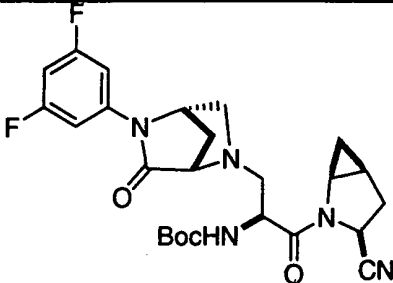
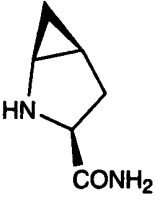
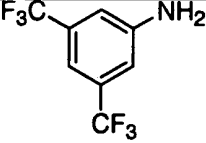
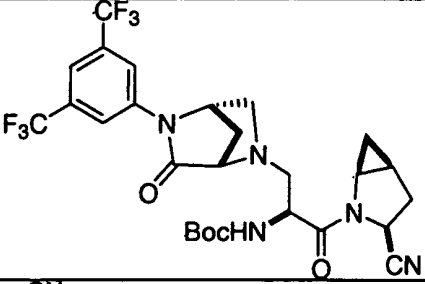
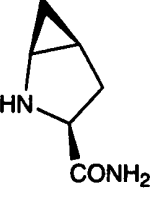
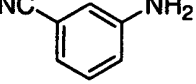
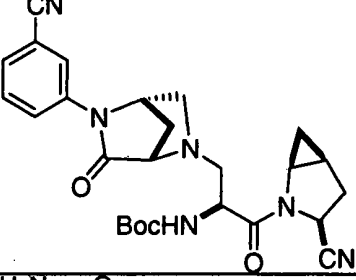
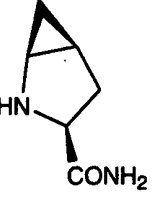
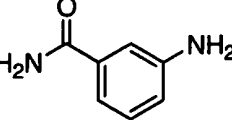
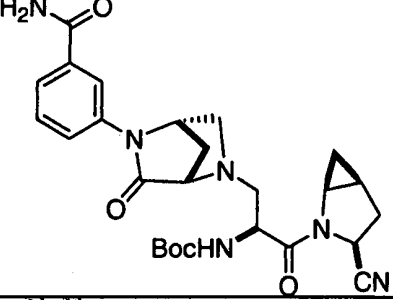
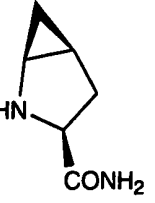
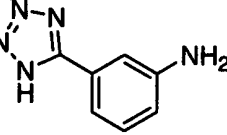
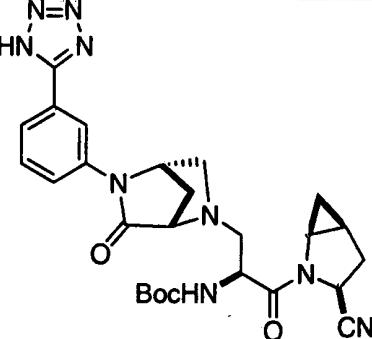
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1168			
1169			
1170			
1171			
1172			
1173			
1174			

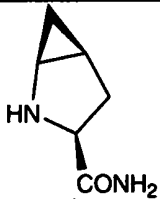
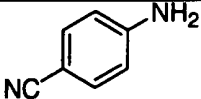
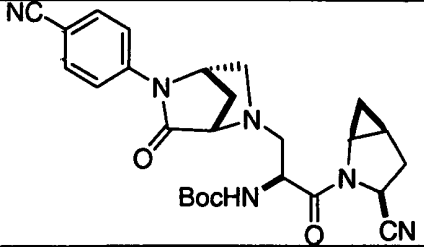
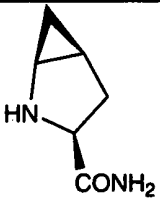
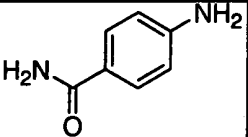
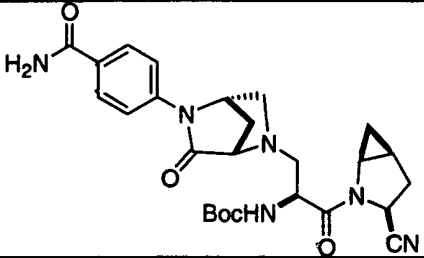
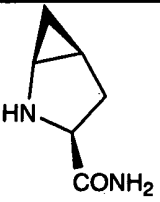
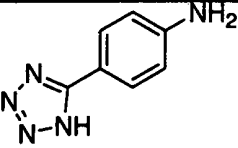
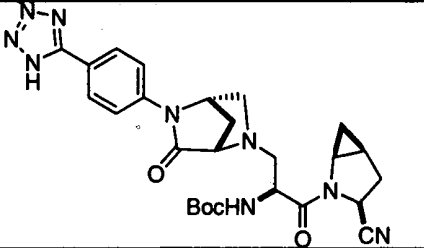
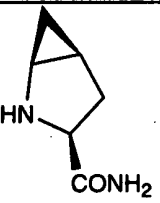
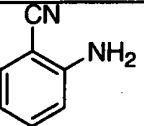
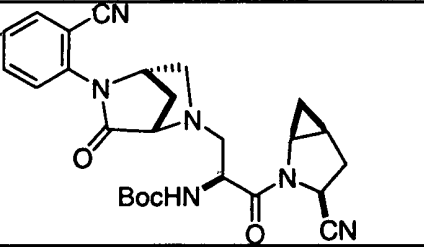
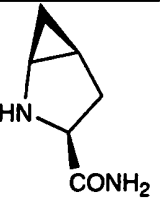
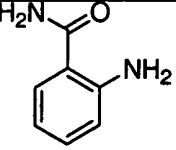
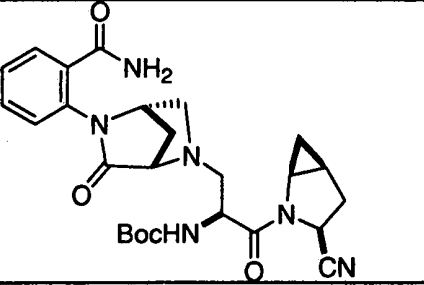
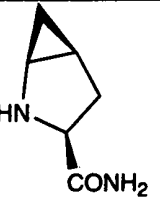
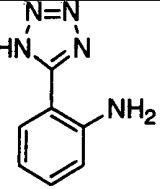
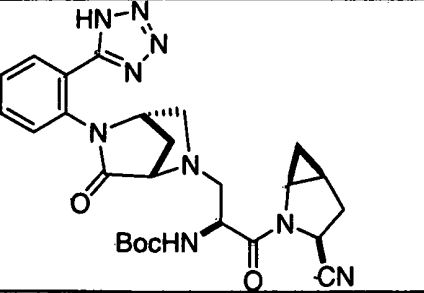
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1175			
1176			
1177			
1178			
1179			
1180			

Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1181			
1182			
1183			
1184			
1185			
1186			

Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1187			
1188			
1189			
1190			
1191			
1192			

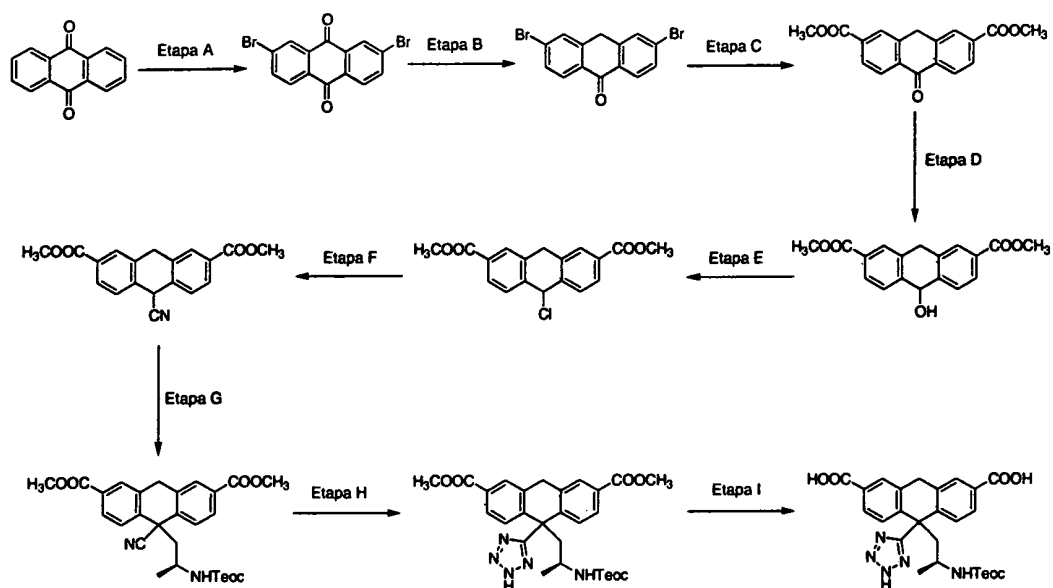
Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1193			
1194			
1195			
1196			
1197			
1198			

Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1199			
1200			
1201			
1202			
1203			

Exemplo Preparativo	Amida	Aminas	Composto do título
1204			
1205			
1206			
1207			
1208			
1209			

Exemplos 1210-1299 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 1300



Etapa A

Se fosse tratar antraquinona comercialmente disponível com 1,5-2 equivalentes de bromo e algum iodo a 160° C, e depois tratar a mistura com hidróxido de sódio aquoso a refluxo, obtería-se o composto do título, após cristalização de ácido acético glacial.

Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com H₂SO₄ concentrado quente, tratar a solução obtida com pó de Al em TA e agitar a mistura em TA durante 3 h, obtería-se o composto do título, após processamento aquoso e cromatografia em sílica-gel.

Etapa C

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa D, Etapa E e Etapa F, obtería-se o composto do título.

Etapa D

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa G, obtería-se o composto do título.

Etapa E

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa H, obtería-se o composto do título.

Etapa F

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa I, obtería-se o composto do título.

Etapa G

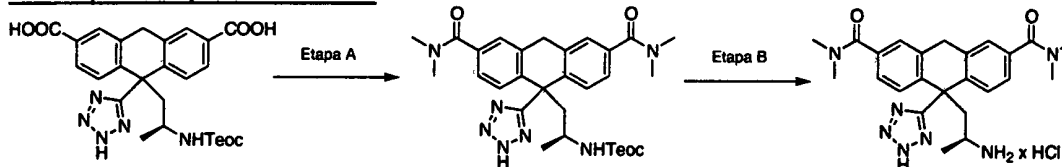
- 5 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa H

- 10 Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Etapa I

- 15 Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 1301Etapa A

- 20 Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 1300 como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa A obtería-se o composto do título.

Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa B, obtería-se o composto do título.

25 Exemplo Preparativo 1302-1309

Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 1300, exceto usando os sulfamidatos na Etapa G, e tratar o produto obtido de acordo com o Exemplo Preparativo 1301 com a amina como indicado na tabela abaixo, obtería-se o composto do título dese-

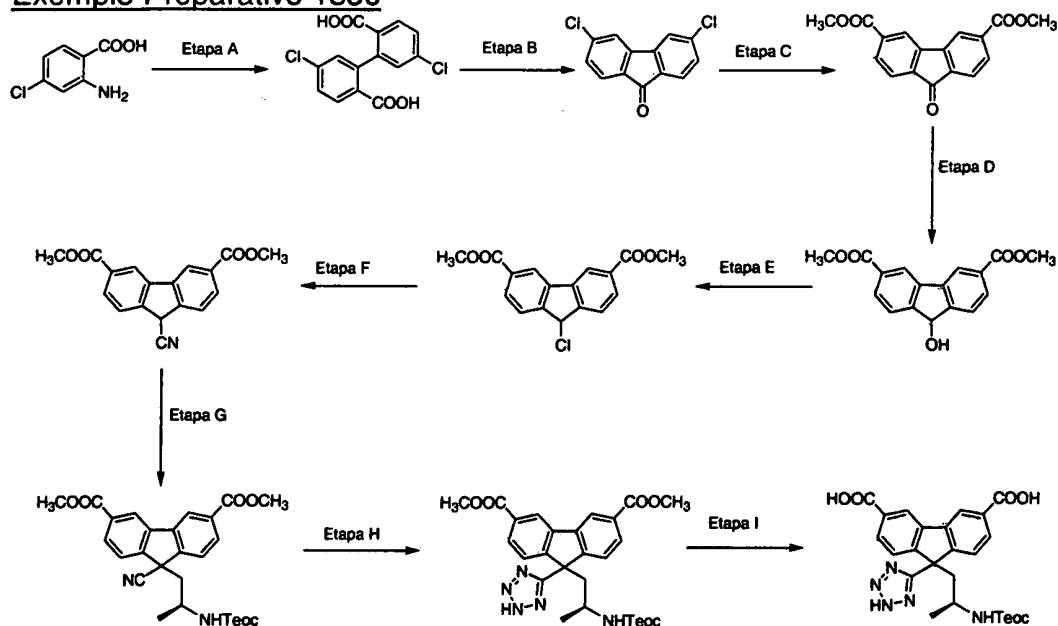
jado como sal de HCl.

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
1302	21	NH ₃	
1303	24	NH ₃	
1304	22	NH ₃	
1305	21	CH ₃ NH ₂	
1306	24	CH ₃ NH ₂	
1307	22	CH ₃ NH ₂	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
1308	24	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
1309	22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos 1310-1349 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 1350



Etapa A

- 5 Se fosse tratar uma solução de ácido 4-cloroantranílico comercialmente disponível em água e ácido clorídrico concentrado a 0° C com uma solução de nitrato de sódio em água por 45 min e agitar a mistura resultante a 0° C por 1 h, obter-se-ia a solução de sal de diazônio após filtração. Se fosse tratar uma solução de cloridrato de hidroxilamina comercialmente disponível em água a 10° C com uma solução aquosa de hidróxido de sódio e cuidadosamente verter a mistura em uma solução aquosa de hidratado de
- 10

- cobre (II) sulfato e solução de amônia concentrada, obteria-se uma solução azul após filtração. Se fosse adicionar cuidadosamente a solução de sal de diazônio acima à solução azul em um período de 1 h e depois aquecer a mistura a refluxo, seguido pela adição de ácido clorídrico concentrado, obteria-se um precipitado após as 3 h. Se fosse colher o precipitado através de filtração, lavá-lo com água e dissolvê-lo em uma solução de bicarbonato de sódio, obteria-se uma solução clara após tratamento com carvão e filtração. Se fosse adicionar um excesso de ácido clorídrico aquoso a 6M e colher o precipitado, obteria-se o composto do título após cristalização de EtOH.

10 Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima a 400° C durante vinte e cinco minutos e depois sublimar a mistura a 250° C sob uma pressão de 2 mm, obteria-se o composto do título após cristalização de benzeno.

15 Etapa C

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa D, Etapa E e Etapa F, obteria-se o composto do título.

Etapa D

- 20 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa G, obteria-se o composto do título.

Etapa E

- 25 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa H, obteria-se o composto do título.

Etapa F

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa I, obteria-se o composto do título.

30 Etapa G

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa A, obteria-se o composto do título.

lo.

Etapa H

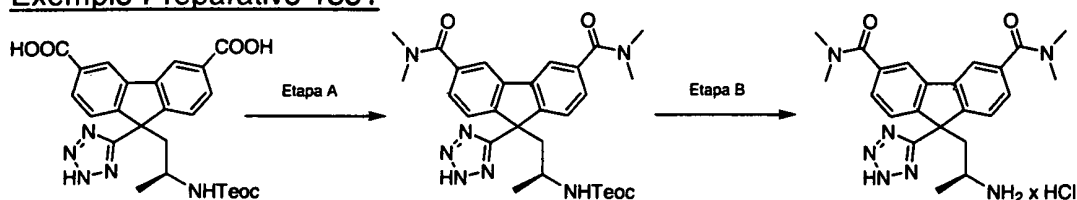
Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa B, obtería-se o composto do título.

5 lo.

Etapa I

Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa C, obtería-se o composto do título.

10 Exemplo Preparativo 1351



Etapa A

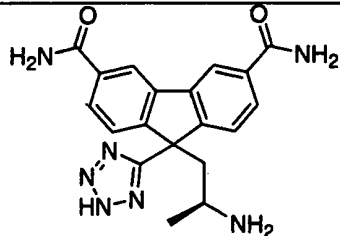
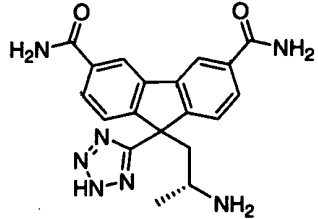
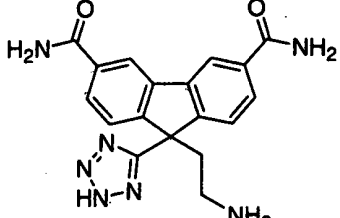
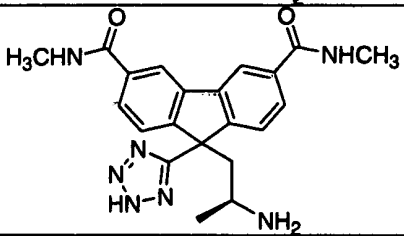
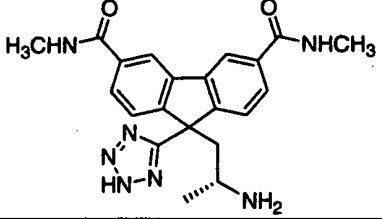
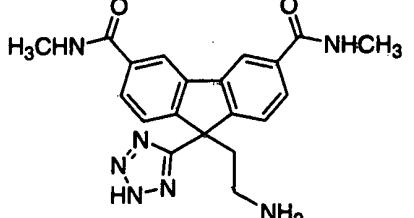
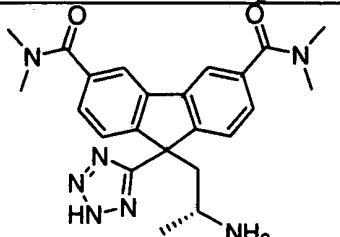
Se fosse tratar o composto do título do Exemplo 1350 como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa A obtería-se o composto do título.

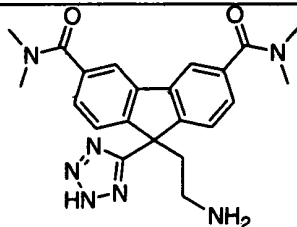
Etapa B

15 Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 1352-1359

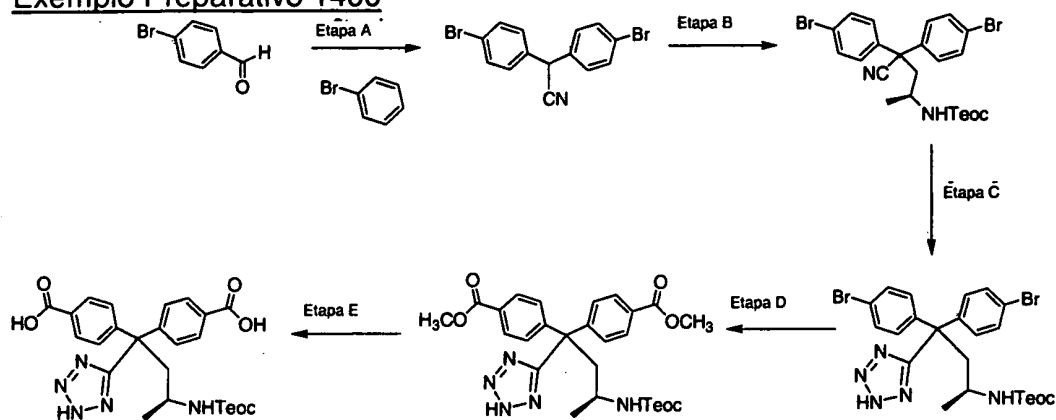
20 Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 1350, exceto usando os sulfamidatos na Etapa G, e tratar o produto obtido de acordo com o Exemplo Preparativo 1351 com a amina como indicada na tabela abaixo, obtería-se o composto do título desejado como sal de HCl.

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
1352	21	NH ₃	
1353	24	NH ₃	
1354	22	NH ₃	
1355	21	CH ₃ NH ₂	
1356	24	CH ₃ NH ₂	
1357	22	CH ₃ NH ₂	
1358	24	(CH ₃) ₂ NH	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
1359	22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos 1360-1399 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 1400



Etapa A

- 5 Se fosse tratar 4-bromo benzaldeído comercialmente disponível dissolvido em partes em éter a 0° C em um período de duas horas com KCN e HCl concentrado e manter em temperatura da reação abaixo de 10° C, seguido agitando por 1h após adição completa, deixando em temperatura
- 10 subir para 15° C, subseqüentemente o sistema bifásico resultante é filtrado e lavado com éter, separando as soluções orgânicas combinadas, obteria-se o intermediário após lavar com bissulfeto de sódio aquoso saturado, secar em MgSO_4 e concentrar a vácuo. Se fosse diluir o resíduo com benzeno e lentamente adicionar esta mistura em um período de uma hora a H_2SO_4 con-
- 15 centrado que seria mantido sob agitação em um banho de gelo em uma temperatura abaixo de 15° C até conclusão da adição, seguido agitando durante uma hora adicional, deixando a mistura aquecer-se para temperatura ambiente obteria-se, após verter a mistura de reação sobre gelo e a mistura sendo extraída com benzeno, o composto do título.

Etapa B

- 20 Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como

descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa A, obteria-se o composto do título.

Etapa C

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa B, obteria-se o composto do título.

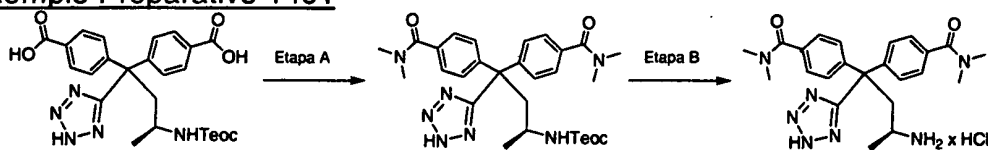
Etapa D

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa D, Etapa E e Etapa F, obteria-se o composto do título.

Etapa E

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa C, obteria-se o composto do título.

15 Exemplo Preparativo 1401



Etapa A

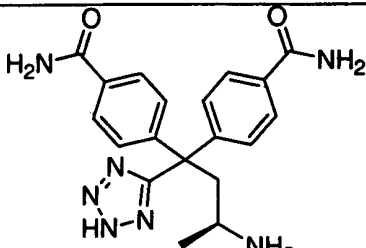
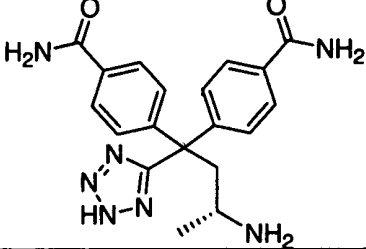
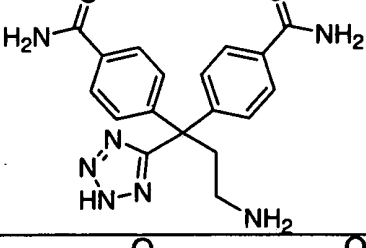
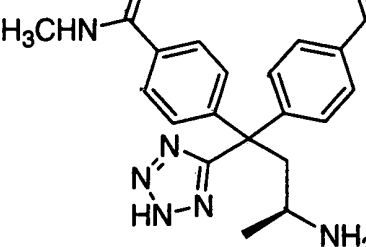
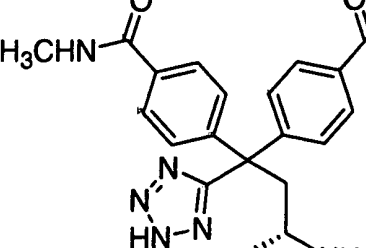
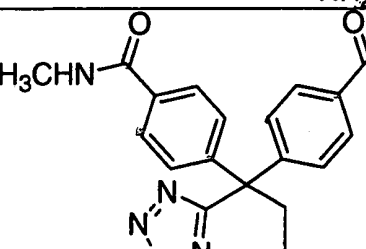
Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 1400 como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa A obteria-se o composto do título.

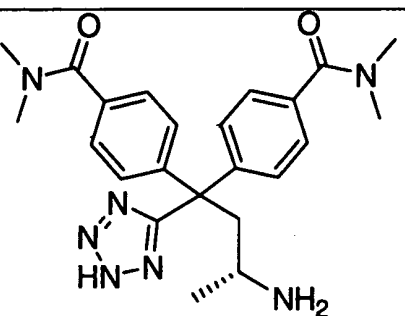
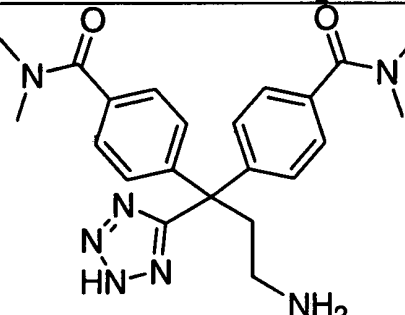
20 Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo Preparativo 71 Etapa B, obteria-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 1402-1409

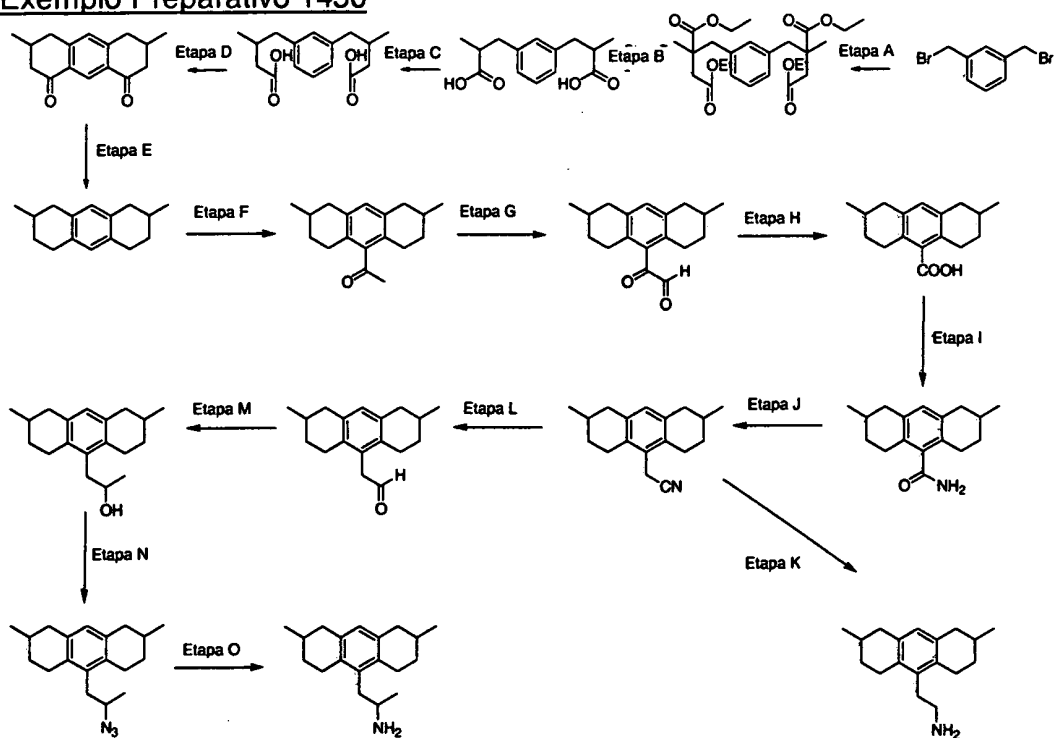
25 Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 1400, exceto usando os sulfamidatos na Etapa B, e trata o produto obtido de acordo com o Exemplo Preparativo 1401 com a amina como indicado na tabela abaixo, obteria-se o composto do título desejado como sal de HCl.

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
1402	21	NH ₃	
1403	24	NH ₃	
1404	22	NH ₃	
1405	21	CH ₃ NH ₂	
1406	24	CH ₃ NH ₂	
1407	22	CH ₃ NH ₂	

Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Amina	Composto do título
1408	24	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
1409	22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Exemplos 1410-1449 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 1450



Etapa A

- Se fosse adicionar dietilmetilmalonato comercialmente disponível
- 5 a uma solução de etóxido de sódio em EtOH, e depois adicionar uma solução de α, α' -dibromo-m-xileno em benzeno à solução acima e ferver a mistu-

ra a refluxo por 1 h, obtería-se o composto do título após destilação e cristalização.

Etapa B

- Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com hidróxido de potássio etanólico aquoso, obtería-se o ácido tetracarboxílico bruto. Se fosse decarboxilar o ácido tetracarboxílico bruto a 210° C, obtería-se o composto do título.

Etapa C

- Se fosse converter o composto do título acima da Etapa B para seu cloreto de bis-ácido com cloreto de tionila em benzeno e tratar o cloreto de bis-ácido com uma solução de diazometano em éter, obtería-se o intermediário de diazocetona após 12 h e evaporação dos solventes. Se fosse tratar a diazocetona com álcool benzílico- γ -collidina (1: 1) em um banho de óleo mantido a 180° C por 10 Min, obtería-se o composto do título bruto. Se fosse tratar o composto do título bruto com MeOH e HCl, obtería-se o dimetiléster. Se fosse tratar o diemtiléster com KOH em EtOH, obtería-se o composto do título.

Etapa D

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C com pentacloreto de fósforo em benzeno por 1 h e aquecer a mistura em um banho a vapor por 5 min, obtería-se o cloreto de bis-ácido bruto. Se fosse dissolver o cloreto de bis-ácido em nitrobenzeno, adicionar uma solução de cloreto de alumínio em nitrobenzeno a 0° C e depois deixar a mistura repousar em TA 6 h, obtería-se o composto do título, após remoção do nitrobenzeno por destilação a vapor e cristalização do resíduo com EtOH.

Etapa E

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D com hidrato de hidrazina e hidróxido de potássio em dietileno glicol por 4 h a 180° C, seguido por purificação através de cromatografia em alumina obtería-se o composto do título.

Etapa F

Se fosse tratar o composto do título da Etapa E com 10 eq. de

cloreto de alumínio adicionando o composto ao reagente em tetracloroetano em baixa temperatura, adicionar 2,0 eq. a gotas de anidrido acético à mistura, verter sobre gelo e ácido clorídrico e extrair com um solvente apropriado, lavar com água, evaporar, recrystalizar de metanol, obtería-se o composto do título.

5

Etapa G

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F com dióxido de selênio em água e dioxano e refluxado por 4h, seguido por remoção de selênio precipitado obtería-se após recrystalização o composto do título.

10

Etapa H

Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima com peróxido de hidrogênio e a gotas com 10 % de NaOH em etanol a 80° C, seguido por diluição com água, tratamento com norito, filtração e acidificação com HCl, obtería-se após recrystalização o composto do título.

15

Etapa I

Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa A, obtería-se o composto do título

Etapa J

Se fosse tratar o composto do título da Etapa I acima como descrito no Exemplo Preparativo 93 Etapa C, obtería-se o composto do título.

20

Etapa K

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa J como descrito no Exemplo Preparativo 13 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Etapa L

25

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa K com hidreto de diisobutilalumínio em CH_2Cl_2 a -78° C, adicionar 10 % AcOH aq, extrair com éter:hexano, lavar com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obtería-se o composto do título.

30

Etapa M

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa L com 1,2 eq. de brometo de metilmagnésio comercialmente disponível em Et_2O em

temperatura ambiente, aquecer a mistura a refluxo, adicionar gelo e ácido clorídrico meio concentrado, extrair com Et₂O, lavar a camada orgânica com H₂O, NaHCO₃ sat. aq e salmoura, secar em Na₂SO₄, evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obterá-se o composto do título.

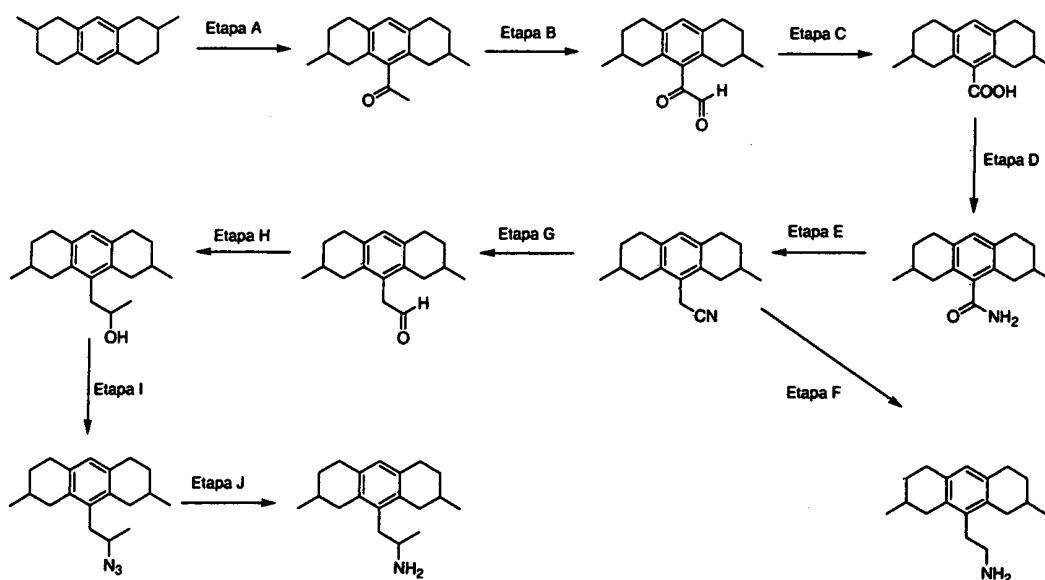
Etapa N

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa M com cloreto de metilsulfonila e trietilamina em CH₂Cl₂ a 0° C, evaporar, adicionar água e acetato de etila ao resíduo, extrair com acetato de etila, lavar a camada orgânica com H₂O, NaHCO₃ sat. aq e salmoura, secar em Na₂SO₄, evaporar e depois o intermediário obtido com NaN₃ em DMA como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa C, obterá-se o composto do título.

Etapa O

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa N como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa D, obterá-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 1451



Etapa A

Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 1450 Etapa E com 10 eq. de cloreto de alumínio adicionar o composto ao reagente em tetracloreto de carbono em baixa temperatura, adicionar 2,0 eq a gotas de anidrido acético à mistura, verter sobre gelo e ácido clorídrico e extrair

com um solvente apropriado, lavar com água, evaporar, recrystalizar de metanol, obtería-se o composto do título.

Etapa B

- 5 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F com dióxido de selênio em água e dioxano e refluxado por 4h, seguido por remoção de selênio precipitado obtería-se após recrystalização do composto do título.

Etapa C

- 10 Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima com peróxido de hidrogênio e a gotas com 10 % de NaOH em etanol às 80° C, seguido por diluição com água, tratamento com norito, filtração e acidificação com HCl, obtería-se após recrystalização o composto do título.

Etapa D

- 15 Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa E

Se fosse tratar o composto do título da Etapa I acima como descrito no Exemplo Preparativo 93 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Etapa F

- 20 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa J como descrito no Exemplo Preparativo 13 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Etapa G

- 25 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa K com hidreto de diisobutilalumínio em CH_2Cl_2 a -78°C , adicionar 10% de AcOH aq, extrair com éter:hexano, lavar com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obtería-se o composto do título.

Etapa H

- 30 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa L com 1,2 eq. de brometo de metilmagnésio comercialmente disponível em Et_2O em temperatura ambiente, aquecer a mistura a refluxo, adicionar gelo e ácido clorídrico meio concentrado, extrair com Et_2O , lavar a camada orgânica com

H₂O, NaHCO₃ sat. aq e salmoura, secar em Na₂SO₄, evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obterá-se o composto do título.

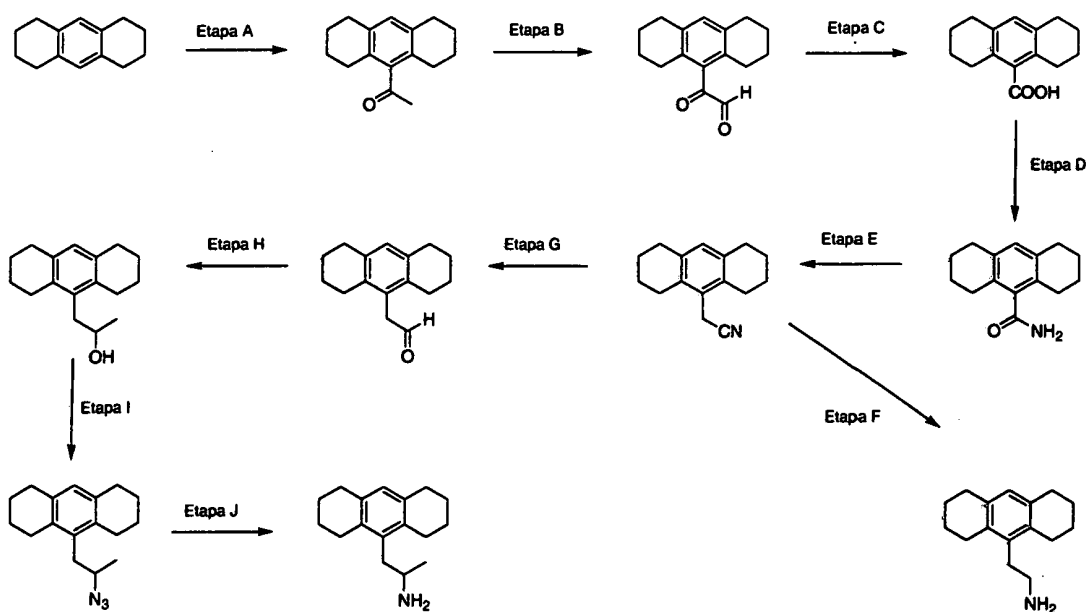
Etapa I

- 5 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa M com cloreto de metilsulfonila e trietilamina em CH₂Cl₂ a 0° C, evaporar, adicionar água e acetato de etila ao resíduo, extrair com acetato de etila, lavar a camada orgânica com H₂O, NaHCO₃ sat. aq e salmoura, secar em Na₂SO₄, evaporar e depois o intermediário obtido com NaN₃ em DMA como descrito
- 10 no Exemplo Preparativo 17 Etapa C, obterá-se o composto do título.

Etapa J

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa N como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa D, obterá-se o composto do título.

15 Exemplo Preparativo 1452



Etapa A

- Se fosse tratar 1,2,3,4,5,6,7,8-octaidro-antraceno comercialmente disponível com 10 eq. de cloreto de alumínio adicionando o composto ao reagente em tetracloroetano em baixa temperatura, adicionar 2,0 eq. a gotas de anidrido acético à mistura, verter sobre gelo e ácido clorídrico e extrair com um solvente apropriado, lavar com água, evaporar, recrystalizar de me-
- 20

tanol, obteria-se o composto do título.

Etapa B

- Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com dióxido de selênio em água e dioxano e refluxado por 4h, seguido por remoção
- 5 de selênio precipitado, obteria-se após recristalização o composto do título.

Etapa C

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B com peróxido de hidrogênio e a gotas com 10 % de NaOH em etanol a 80° C, seguido por diluição com água, tratamento com norito, filtração e acidificação com
- 10 HCl, obteria-se após recristalização o composto do título.

Etapa D

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C como descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa A, obteria-se o composto do título.

15 Etapa E

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D como descrito no Exemplo Preparativo 93 Etapa C, obteria-se o composto do título.

Etapa F

- 20 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E como descrito no Exemplo Preparativo 13 Etapa B, obteria-se o composto do título.

Etapa G

- 25 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F com hidreto de diisobutilalumínio em CH_2Cl_2 a -78° C, adicionar 10 % AcOH aq, extrair com éter:hexano, lavar com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obteria-se o composto do título.

Etapa H

- 30 Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima com 1,2 eq. de brometo de metilmagnésio comercialmente disponível em Et_2O em temperatura ambiente, aquecer a mistura a refluxo, adicionar gelo e ácido

clorídrico meio concentrado, extrair com Et₂O, lavar a camada orgânica com H₂O, NaHCO₃ sat. aq e salmoura, secar em Na₂SO₄, evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obterá-se o composto do título.

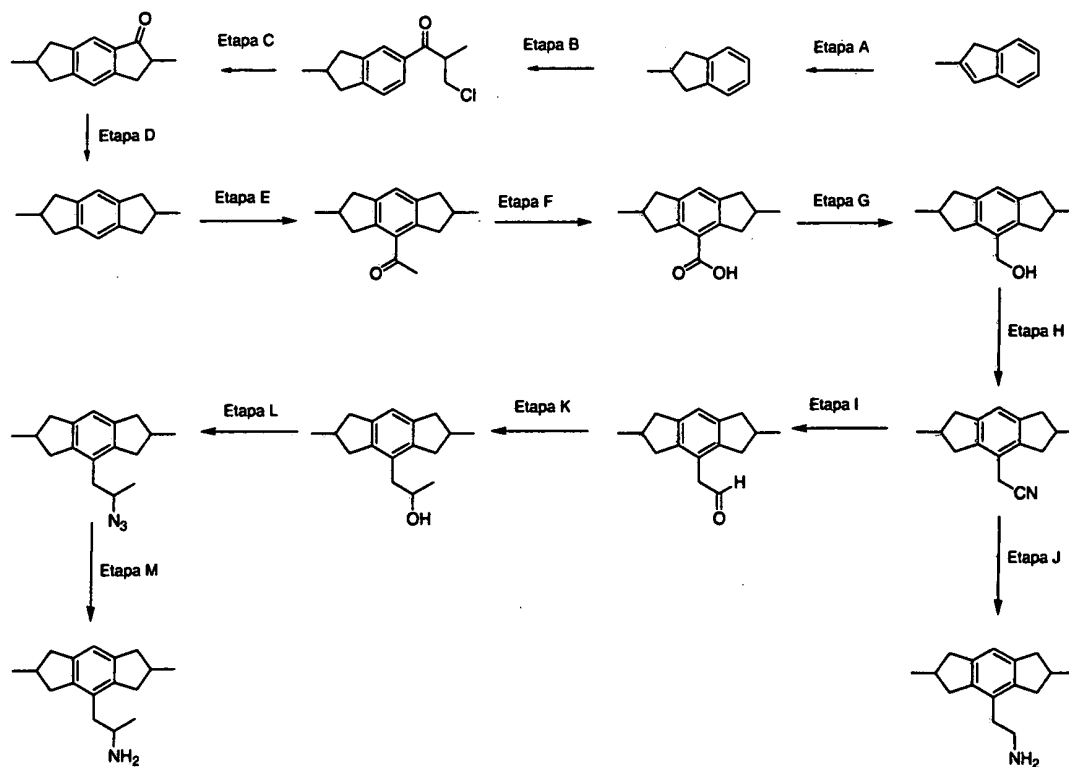
5 Etapa I

Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima com cloreto de metilsulfonila e trietilamina em CH₂Cl₂ a 0°C, evaporar, adicionar água e acetato de etila ao resíduo, extrair com acetato de etila, lavar a camada orgânica com H₂O, NaHCO₃ sat. aq e salmoura, secar em Na₂SO₄, evaporar e depois o intermediário obtido com NaN₃ em DMA como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa C, obterá-se o composto do título.

Etapa J

Se fosse tratar o composto do título da Etapa I acima como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa D, obterá-se o composto do título.

15 Exemplo Preparativo 1453



Etapa A

Se fosse tratar comercialmente disponível 2-metil-1H-indeno e com 0,01 eq de óxido de platina em tetraidrofurano e hidrogenar a 1,41-2,11

kg/cm² (20-30 psi) por 10-15 h em temperatura ambiente, filtrar a mistura através de um bloco de Celite, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obtería-se o composto do título.

Etapa B

- 5 Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com 1,0 eq. de cloreto de 3-cloro-2-metil-propionila e 3,0 eq. de cloreto de alumínio em nitrometano em temperatura ambiente, decompor a mistura com gelo e ácido clorídrico, diluir com água, filtrar, dissolver o sólido em benzeno e lavar com ácido clorídrico diluto, evaporar, purificar com um extrator de Soxhlet,
- 10 obtería-se o composto do título.

Etapa C

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B com ácido sulfúrico concentrado adicionando o composto em porções pequenas ao ácido em baixa temperatura, aquecer no banho a vapor, verter sobre gelo e
- 15 extrair com benzeno e água, evaporar, destilar em pressão reduzida, recrystalizar de éter de petróleo, purificar, obtería-se o composto do título.

Etapa D

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C com zinco amalgamado, água, ácido acético, tolueno, ácido clorídrico, separar a camada orgânica, evaporar, destilar a pressão reduzida, recrystalizar, obtería-se o
- 20 composto do título.

Etapa E

- Se fosse tratar o composto do título da Etapa D com 10 eq. de cloreto de alumínio adicionando o composto ao reagente em tetracloreetano
- 25 em baixa temperatura, adicionar 2,0 eq. a gotas de anidrido acético à mistura, verter sobre gelo e ácido clorídrico e extrair com um solvente apropriado, lavar com água, evaporar, recrystalizar de metanol, obtería-se o composto do título.

Etapa F

- 30 Se fosse tratar o composto do título da Etapa E com uma solução aquosa de hipocloreto de potássio preparado de pó alvejante em metanol, separar o precipitado formado por filtração, acidificar o filtrado, separar o

precipitado formado por filtração, recristalizar de metanol, obtería-se o composto do título.

Etapa G

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F como descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa A, obtería-se o composto do título.

Etapa H

Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima como descrito no Exemplo Preparativo 93 Etapa C, obtería-se o composto do título.

Etapa I

Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima com hidreto de diisobutilalumínio em CH_2Cl_2 a -78°C , adicionar 10 % de AcOH aq, extrair com éter:hexano, lavar com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obtería-se o composto do título.

Etapa J

Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 13 Etapa B, obtería-se o composto do título.

Etapa K

Se fosse tratar o composto do título da Etapa I acima com 1,2 eq. de brometo de metilmagnésio comercialmente disponível em Et_2O em temperatura ambiente, aquecer a mistura a refluxo, adicionar gelo e ácido clorídrico meio concentrado, extrair com Et_2O , lavar a camada orgânica com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obtería-se o composto do título.

Etapa L

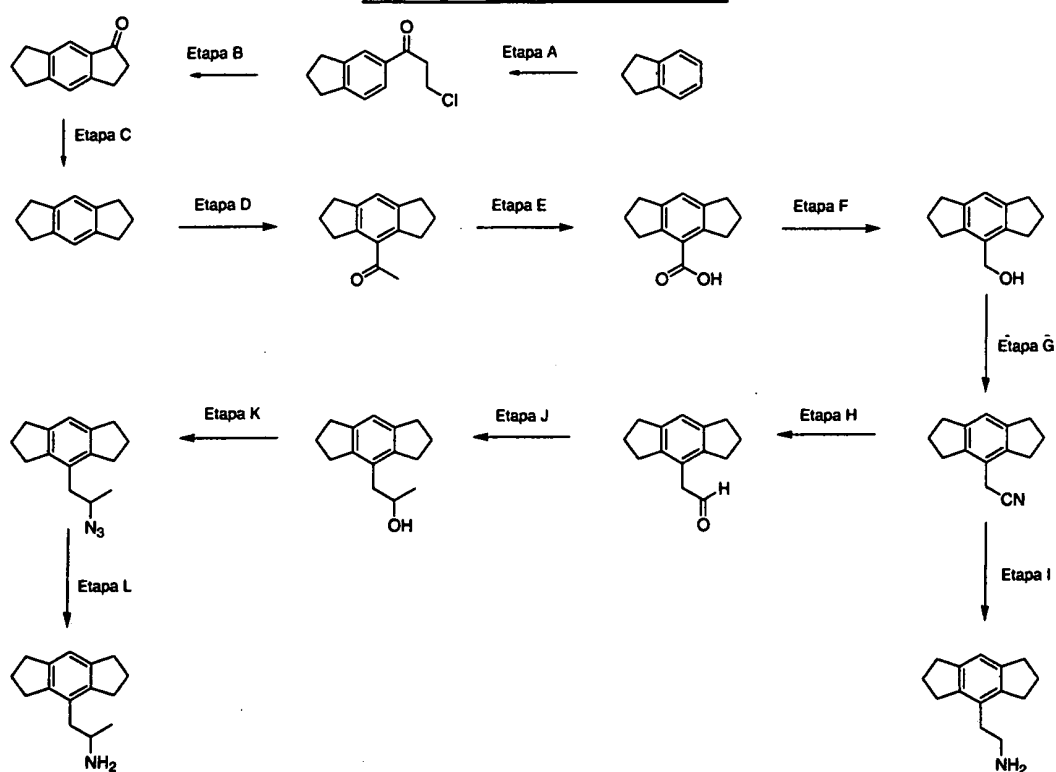
Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa K com cloreto de metilsulfonila e trietilamina em CH_2Cl_2 a 0°C , evaporar, adicionar água e acetato de etila ao resíduo, extrair com acetato de etila, lavar a camada

orgânica com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar e depois o intermediário obtido com NaN_3 em DMA como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa C, obterá-se o composto do título.

Etapa M

- 5 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa L como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa D, obterá-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 1454



10 Etapa A

Se fosse tratar indano comercialmente disponível com 1,0 eq. de cloreto de 3-cloro-propionila e 3,0 eq. de cloreto de alumínio em nitrometano em temperatura ambiente, decompor a mistura com gelo e ácido clorídrico, diluir com água, filtrar, dissolver o sólido em benzeno e lavar com ácido clorídrico diluído, evaporar, purificar com um extrator de Soxhlet, obterá-se o composto do título.

Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com ácido sulfúrico concentrado adicionando o composto em porções pequenas ao á-

cido em baixa temperatura, aquecer no banho a vapor, verter sobre gelo e extrair com benzeno e água, evaporar, destilar a pressão reduzida, recrystalizar de éter de petróleo, purificar, obtería-se o composto do título.

Etapa C

- 5 Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B com zinco amalgamado, água, ácido acético, tolueno, ácido clorídrico, separar a camada orgânica, evaporar, destilar à pressão reduzida, recrystalizar, obtería-se o composto do título.

Etapa D

- 10 Se fosse tratar o composto do título da Etapa D com 10 eq. de cloreto de alumínio adicionando o composto ao reagente em tetracloreto em baixa temperatura, adicionar 2,0 eq. a gotas de anidrido acético à mistura, verter sobre gelo e ácido clorídrico e extrair com um solvente apropriado, lavar com água, evaporar, recrystalizar de metanol, obtería-se o composto do
- 15 título.

Etapa E

- Se fosse tratar o composto do título da Etapa D com uma solução aquosa de hipocloreto de potássio preparado de pó alvejante em metanol, separar o precipitado formado por filtração, acidificar o filtrado, separar o
- 20 precipitado formado por filtração, recrystalizar de metanol, obtería-se o composto do título.

Etapa F

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E como descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa A, obtería-se o composto do título.
- 25 lo.

Etapa G

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F como descrito no Exemplo Preparativo 93 Etapa C, obtería-se o composto do título.

- 30 Etapa H

 Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima com hidreto de diisobutilalumínio em CH_2Cl_2 a -78°C , adicionar 10% de AcOH aq,

extrair com éter:hexano, lavar com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obterá-se o composto do título.

Etapa I

- 5 Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima como descrito no Exemplo Preparativo 13 Etapa B, obterá-se o composto do título.

Etapa J

- 10 Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima com 1,2 eq. de brometo de metilmagnésio comercialmente disponível em Et_2O em temperatura ambiente, aquecer a mistura a refluxo, adicionar gelo e ácido cloridrato meio concentrado, extrair com Et_2O , lavar a camada orgânica com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar, purificar o produto bruto através de cromatografia em sílica-gel, obterá-se o composto do título.
- 15

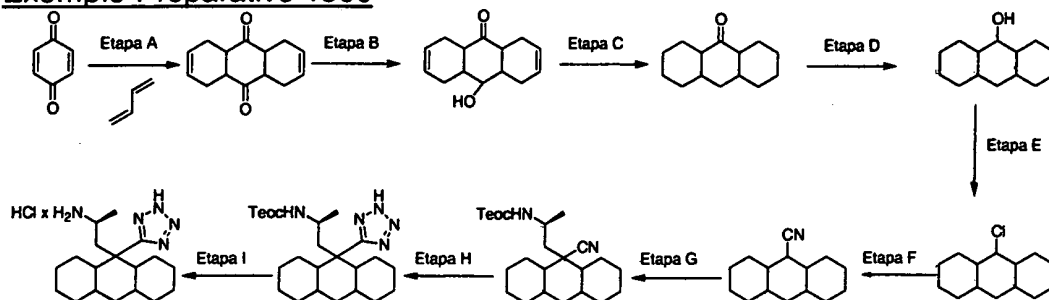
Etapa K

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa J com cloreto de metilsulfonila e trietilamina em CH_2Cl_2 a 0°C , evaporar, adicionar água e acetato de etila ao resíduo, extrair com acetato de etila, lavar a camada orgânica com H_2O , NaHCO_3 sat. aq e salmoura, secar em Na_2SO_4 , evaporar e depois o intermediário obtido com NaN_3 em DMA como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa C, obterá-se o composto do título.
- 20

Etapa L

- Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa K como descrito no Exemplo Preparativo 17 Etapa D, obterá-se o composto do título.
- 25

Exemplos 1455-1499 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo Preparativo 1500**Etapa A**

Se fosse tratar 1,4-benzoquinona comercialmente disponível com buta-1,3-dieno em benzeno a 100°C em uma autoclave, separar o precipitado, lavar com metanol, obtería-se o composto do título.

Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com LiAlH₄ em THF em TA durante 15 min e depois aquecer a refluxo por 50 min, obtería-se após remoção do solvente, seguido por processamento aquoso e cromatografia de coluna do composto do título.

Etapa C

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B com cloreto de metanossulfonila em piridina a 0°C por 24 h, obtería-se após verter em uma mistura de gelo/água seguido por extração com benzeno e subsequente lavar a fase orgânica com água, 5% de ácido sulfúrico frio, água, 2 % de solução de bicarbonato de sódio, salmoura e por fim evaporar à secura, o intermediário de metanossulfonato. Se fosse tratar o intermediário de metanossulfonato com LiAlH₄ em THF e aquecer a refluxo por 24h, obtería-se após remoção do solvente, seguido por processamento aquoso, o intermediário de álcool.

Se fosse tratar o intermediário de álcool com CrO₃ em piridina a 40° C por 9 h, obtería-se após verter em água, seguido por extração com CCl₄ e subsequente secar a fase orgânica e evaporar à secura, seguido por cromatografia de coluna e cristalização do intermediário de alqueno.

Se fosse tratar o intermediário de alqueno com Pd/C em etanol em 1 MPa (10 bar) H₂ e temperatura ambiente, separar o produto bruto da mistura de reação e depois o intermediário obtido com CrO₃ em ácido acético aquoso e

água, neutralizar a mistura, extrair com Et₂O, recrystalizar de THF/CH₂Cl₂, obterá-se o composto do título.

Etapa D

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa G, obterá-se o composto do título.

Etapa E

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D como descrito no Exemplo Preparativo 59 Etapa H, obterá-se o composto do título.

Etapa F

Se fosse tratar o composto do título da Etapa E com NaCN em 90 % etanol sob refluxo, adicionar água, extrair com CHCl₃, lavar a camada orgânica com 5 % de ácido sulfúrico, NaHCO₃ sat. aq, água, salmoura, secar em Na₂SO₄, destilar, obterá-se o composto do título.

Etapa G

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa A, obterá-se o composto do título.

Etapa H

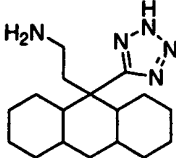
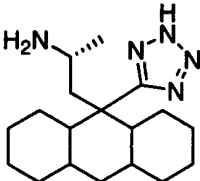
Se fosse tratar o composto do título da Etapa G acima como descrito no Exemplo Preparativo 61 Etapa B, obterá-se o composto do título.

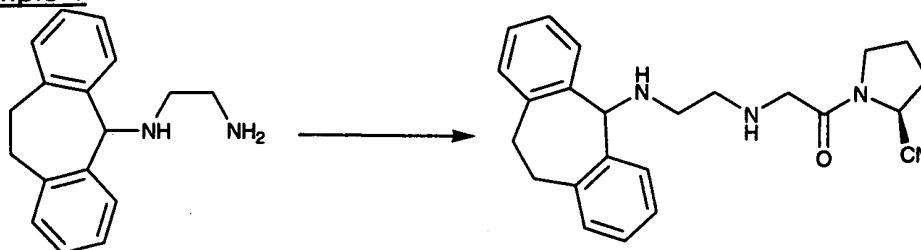
Etapa I

Se fosse tratar o composto do título da Etapa H acima como descrito no Exemplo Preparativo 70 Etapa B, obterá-se o composto do título.

Exemplo Preparativo 1501-1502

Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 1500, exceto usando os sulfamidatos na Etapa G, obterá-se o composto do título desejado como sal de HCl.

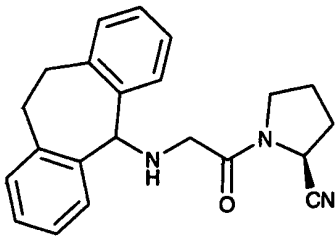
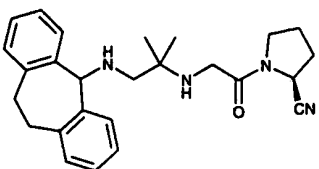
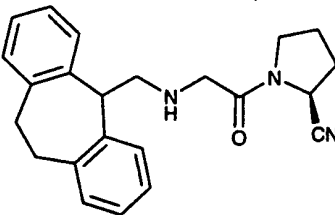
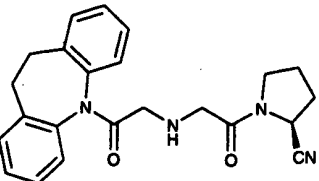
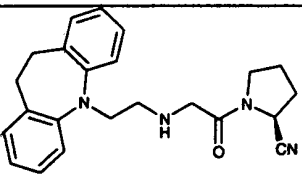
Exemplo Preparativo	Sulfamidato	Composto do título
1501	22	
1502	24	

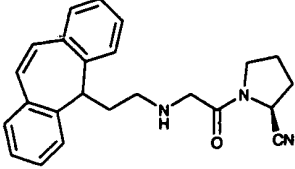
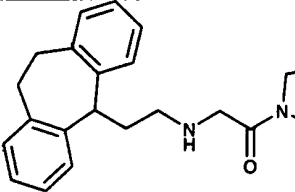
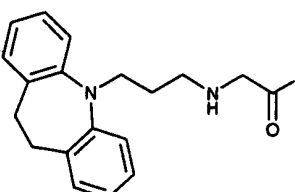
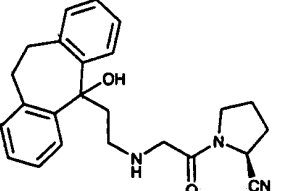
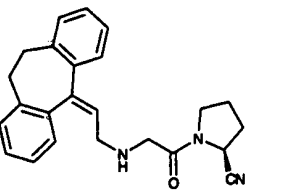
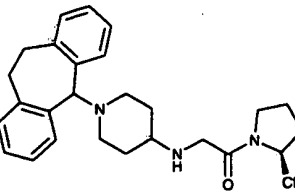
Exemplo 1

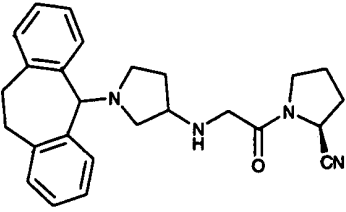
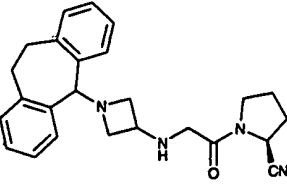
O composto do título do Exemplo Preparativo 5 (378 mg) e 419 mg de K_2CO_3 foram suspensos em 3 ml de THF e esfriados para $0^\circ C$. Uma solução do Exemplo Preparativo 1 (109 mg) em 1 ml de THF foi lentamente adicionada e a mistura de reação agitada a $0^\circ C$ por 2 h e depois em TA durante a noite. A mistura foi diluída com 30 ml de EtOAc e 10 ml de H_2O , a fase orgânica separada, secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica ($CH_2Cl_2/MeOH$, 4:1) para fornecer o composto do título (66 mg; 39 %; $MH^+ = 389$).

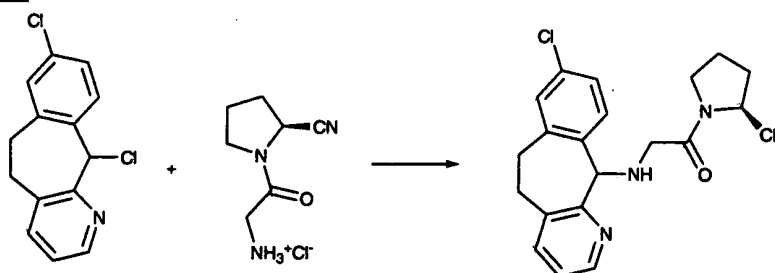
Exemplo 2-14

Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo 1, exceto usando os compostos dos Exemplos Preparativos indicados na Tabela abaixo, os compostos a seguir foram preparados.

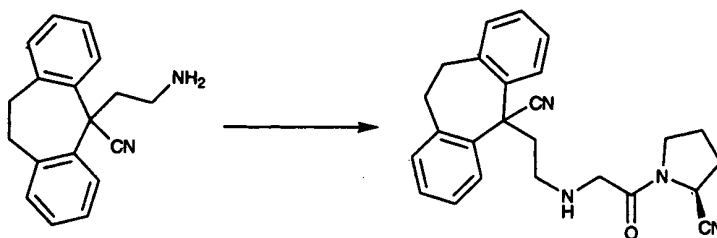
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Produto	1. Rendimento 2. MH^+
2	1	6		1. 17 % 2. 346
3	1	7		1. 8 % 2. 417
4	1	13		1. 19 % 2. 360
5	1	14 Etapa B		1. 18 % 2. 389
6	1	14		1. 15 % 2. 375

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Produto	1. Rendimento 2. MH^+
7	1	15 Etapa C		1. 8 % 2. 372
8	1	15		1. 8 % 2. 374
9	1	16		1. 16 % 2. 389
10	1	17 Etapa D		1. 7 % 2. 390
11	1	17		1. 8 % 2. 372
12	1	10		1. 16 % 2. 429

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
13	1	11		1. 19 % 2. 415
14	1	12		1. 19 % 2. 401

Exemplo 15

Uma alíquota do composto do título do Exemplo Preparativo 3 foi absorvida e o solvente removido. O resíduo (67 mg) foi dissolvido em DMF (2 ml) e trietilamina (0,1 ml). O composto do título do Exemplo Preparativo 90 (71 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada a 60° C por 2 h. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (CHCl₃/MeOH (+ 0,1 % de Trietilamina), 4:1) para fornecer o composto do título (12 mg; 13 %; MH⁺ = 381).

Exemplo 16

O composto do título do Exemplo Preparativo 18 Etapa B (100 mg) e Exemplo Preparativo 2 (68 mg) foi dissolvido em 2 ml de EtOH e 1 ml

- de H₂O. O pH da solução foi ajustado em pH ~ 6 adicionando solução HCl a 0,1M e a mistura foi agitada em TA durante 10 min. Após a adição de NaCNBH₃ (24 mg) o pH foi mantido a pH ~ 6 pela adição de HCl a 0,1M e a mistura foi agitada durante a noite em TA. A mistura foi diluída com 30 ml de EtOAc e 15 ml de NaHCO₃ sat./salmoura (1:1), a fase orgânica separada, secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC Prep (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) para fornecer o composto do título (25,9 mg; 17 %; MH⁺ = 399).

Exemplo 17-47

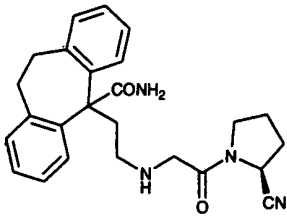
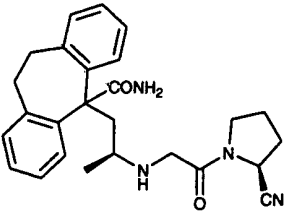
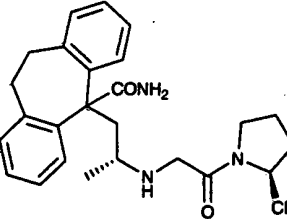
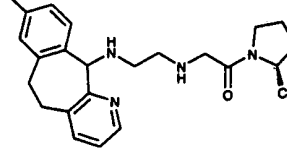
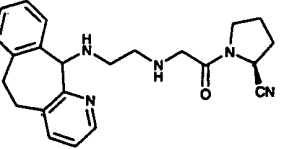
- Seguindo um procedimento similar como descrito no Exemplo 16 dissolvendo a amina em uma mistura de EtOH/H₂O- ou MeOH/H₂O- e ajustando o pH em pH ~ 6-8 por HCl a 0,1M, NaOAc a 3M ou NaOH a 1M, exceto usando os compostos dos Exemplos Preparativos indicados na Tabela abaixo, os compostos a seguir foram preparados. No caso de a reação não ser extraída por completo após 24 h como julgado por HPLC, aldeído adicional do Exemplo Preparativo 2 ou 89 e NaCNBH₃ foram adicionados, e a reação foi continuada durante mais 1-3 dias.

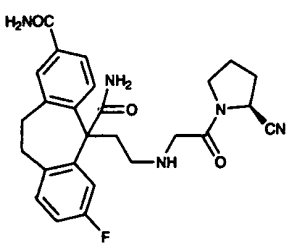
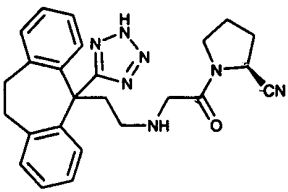
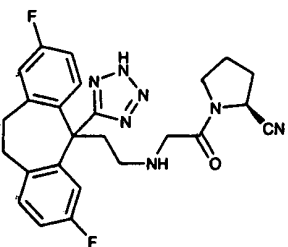
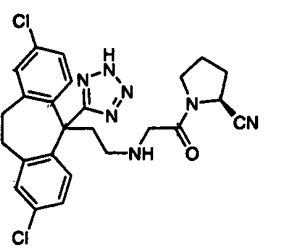
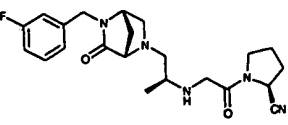
Para os produtos obtidos, foram empregados os processos de purificação a seguir:

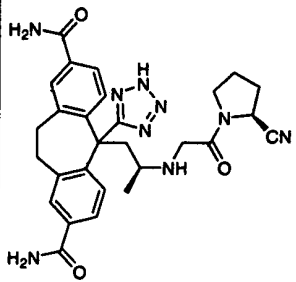
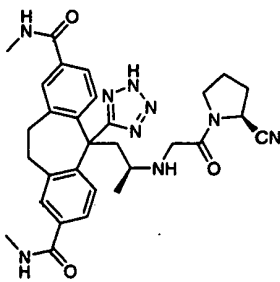
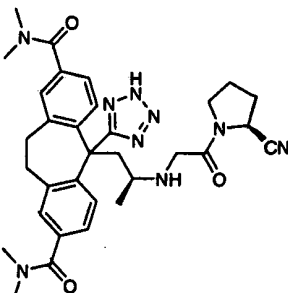
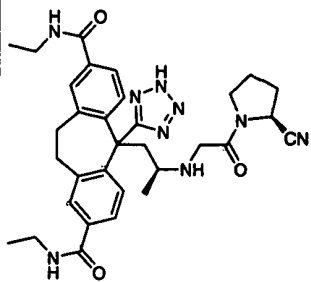
- Processo A: cromatografia em sílica usando misturas CH₂Cl₂/MeOH -; ou

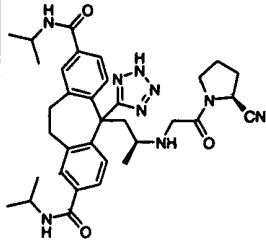
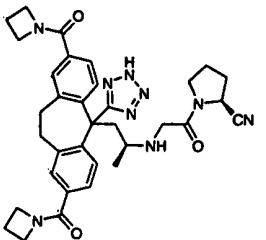
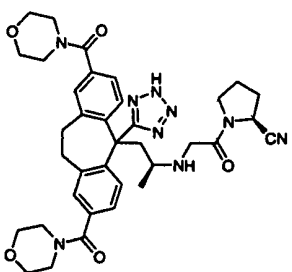
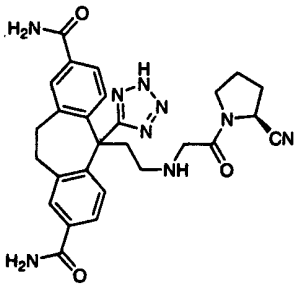
Processo B: produto foi precipitado da mistura de reação adicionando HCl a 1M em pH 1-3 e o precipitado lavado com MeOH; ou

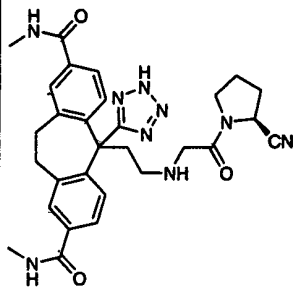
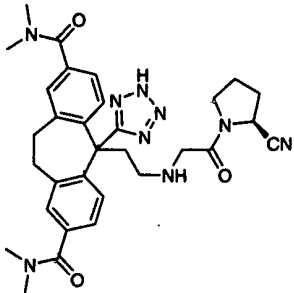
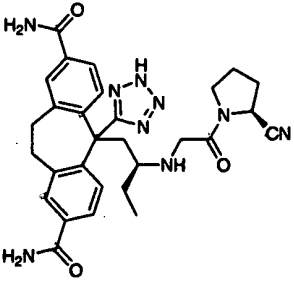
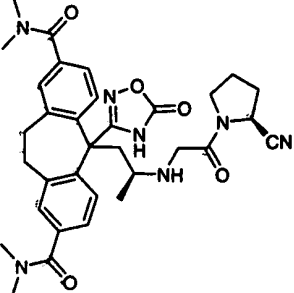
- Processo C: mistura de reação foi concentrada para a metade de seu volume e o produto bruto purificado através de HPLC de fase reversa (21,5 x 250 mm, Phenomenex, Luna C-18 (2), 5 µM; fluxo = 15 ml/min ou 10 x 250 mm, Phenomenex, Luna C-18 (2), 5 µM; fluxo = 3 ml/min) usando acetonitrila (solvente B; 0,1 % de ácido fórmico) e H₂O (solvente A; 0,1 % de ácido fórmico) como eluentes e um gradiente adequado, elevando o solvente B de 0 % para 100 % em um período de 18 min.

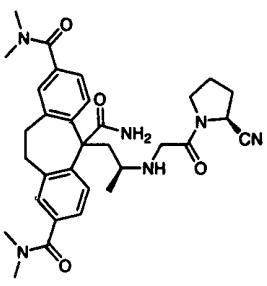
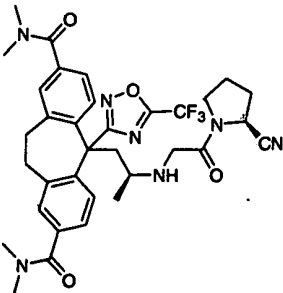
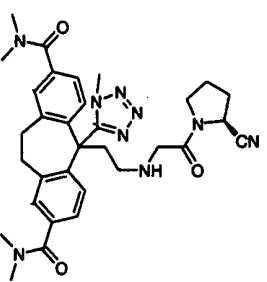
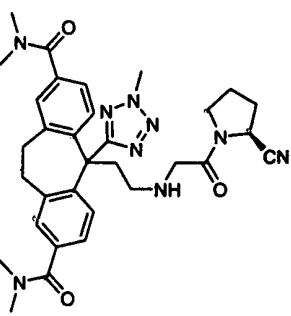
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Processos de Purifica- ção	Produto	1. Rendi- mento 2. MH ⁺
17	2	18	A		1. 17 % 2. 417
18	2	47	A		1. 41 % 2. 431
19	2	48	A		1. 18 % 2. 431
20	2	8	A		1. 25 % 2. 424
21	2	9	A		1. 18 % 2. 390

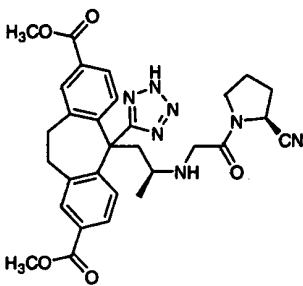
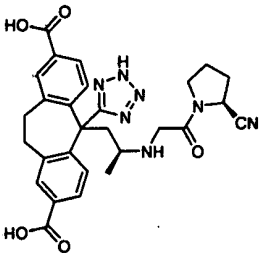
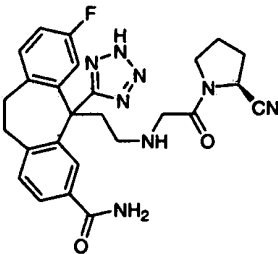
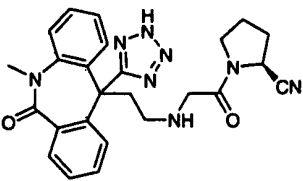
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Processos de Purifica- ção	Produto	1. Rend- mento 2. MH ⁺
22	2	49	A		1. 21 % 2. 478
23	2	50	B		1. 30 % 2. 442
24	2	51	B		1. 5 % 2. 478
25	2	87	B		1. 46 % 2. 510
26	2	110	A		1. 15 % 2. 414

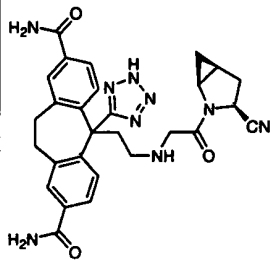
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Processos de Purifica- ção	Produto	1. Rendi- mento 2. MH ⁺
27	2	70	C		1. 36 % 2. 542
28	2	72	C		1. 14 % 2. 570
29	2	71	C		1. 38 % 2. 598
30	2	73	C		1. 21 % 2. 598

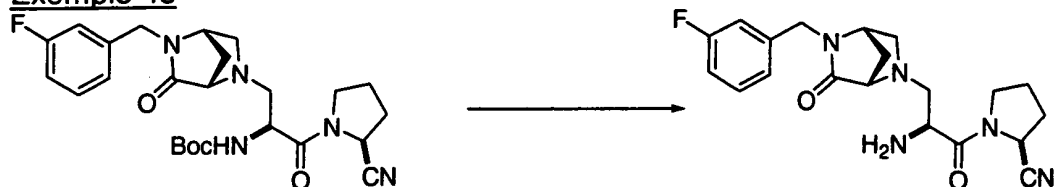
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Processos de Purifica- ção	Produto	1. Rendi- mento 2. MH ⁺
31	2	74	C		1. 8 % 2. 626
32	2	75	C		1. 58 % 2. 622
33	2	76	C		1. 9 % 2. 682
34	2	56	C		1. 11 % 2. 528

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Processos de Purifica- ção	Produto	1. Rend- mento 2. MH ⁺
35	2	77	C		1. 7 % 2. 556
36	2	78	C		1. 10 % 2. 584
37	2	79	C		1. 12 % 2. 556
38	2	80	C		1. 43 % 2. 614

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Processos de Purifica- ção	Produto	1. Rendi- mento 2. MH ⁺
39	2	81	C		1. 2 % 2. 573
40	2	82	C		1. 26 % 2. 666
41	2	83	C		1. 12 % 2. 542
42	2	84	C		1. 10 % 2. 542

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Processos de Purifica- ção	Produto	1. Rendi- mento 2. MH ⁺
43	2	85	C		1. 60 % 2. 572
44	2	86	C		1. 28 % 2. 544
45	2	52	C		1. 14 % 2. 503
46	2	88	C		1. 2 % 2. 471

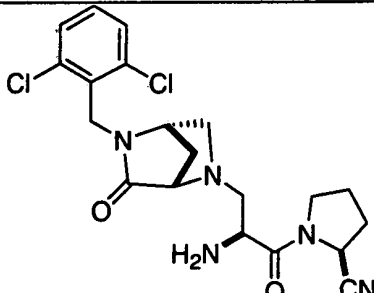
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Composto Exemplo Preparativo	Processos de Purifica- ção	Produto	1. Rendi- mento 2. MH ⁺
47	89	56	C		1. 9 % 2. 540

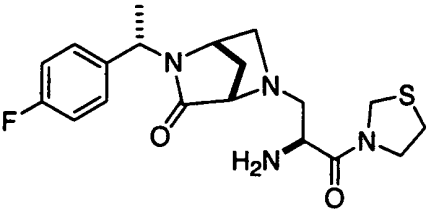
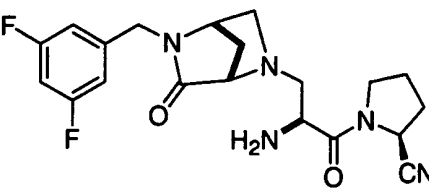
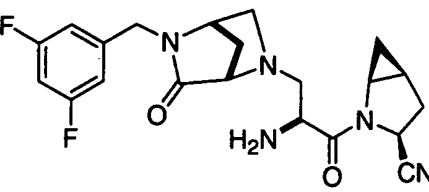
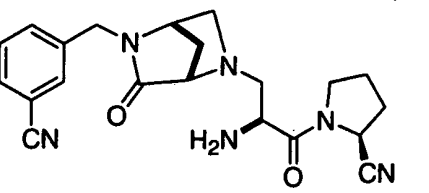
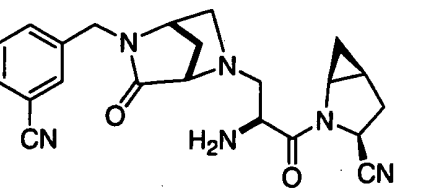
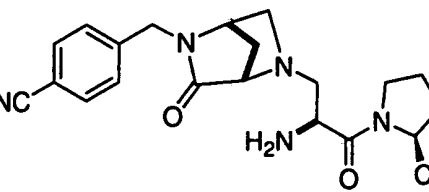
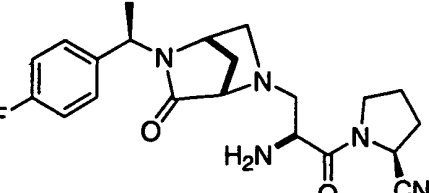
Exemplo 48

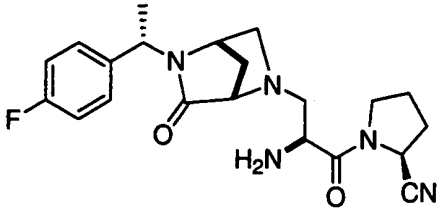
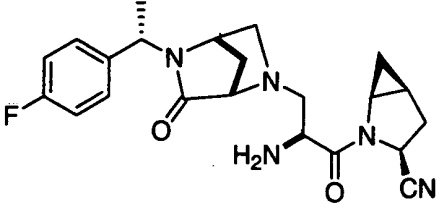
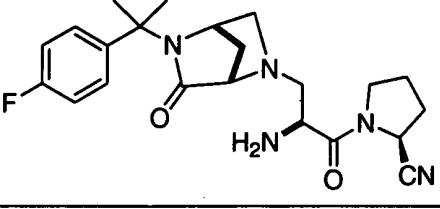
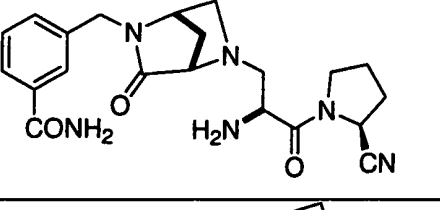
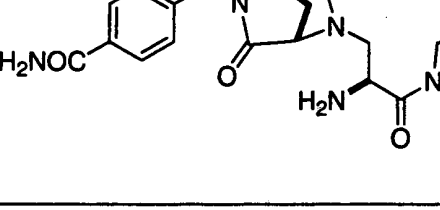
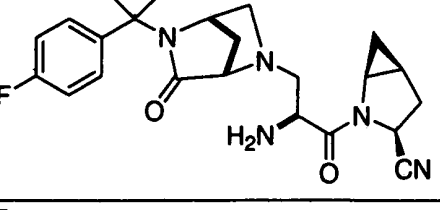
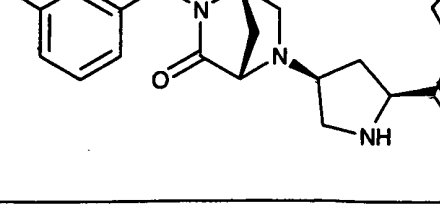
O composto do título do Exemplo Preparativo 93 (16 mg) foi dissolvido em uma mistura de H₂O (3 ml) e uma solução de HCl a 4 M em dióxano (3 ml). Após 20 h a mistura de reação foi diluída com tolueno. A camada orgânica foi evaporada para fornecer o composto do título (14 mg; 99 %; MH⁺ = 386).

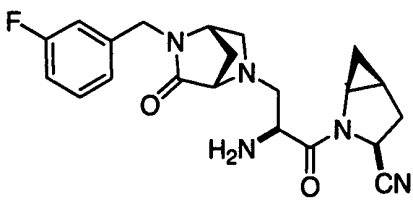
Exemplo 49-64

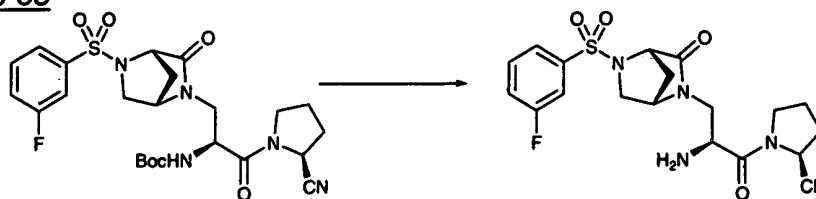
Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo 48, exceto usando os compostos dos Exemplos Preparativos indicados na Tabela abaixo, o composto a seguir foi preparado.

Exemplo	Composto Exemplo preparativo	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
49	95		1. 77 % 2. 436

Exemplo	Composto Exemplo preparativo	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
50	96		1. 92 % 2. 393
51	97		1. 89 % 2. 404
52	98		1. 96 % 2. 416
53	99		1. 57 % 2. 393
54	100		1. 95 % 2. 404
55	101		1. 93 % 2. 393
56	102		1. 98 % 2. 400

Exemplo	Composto Exemplo preparativo	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
57	108		1. 96 % 2. 400
58	103		1. 95 % 2. 412
59	104		1. 95 % 2. 414
60	105		1. 92 % 2. 411
61	106		1. 95 % 2. 411
62	107		1. 81 % 2. 426
63	109		1. 85 % 2. 412

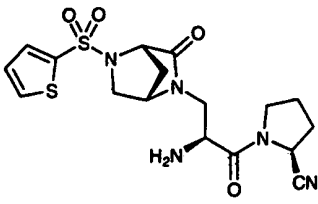
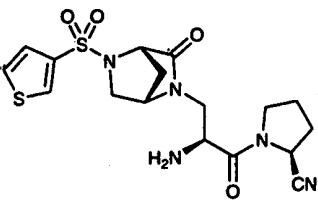
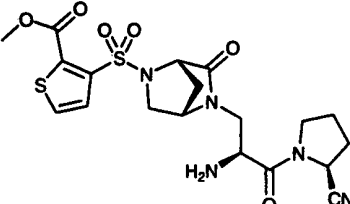
Exemplo	Composto Exemplo preparativo	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
64	94		1. 95 % 2. 398

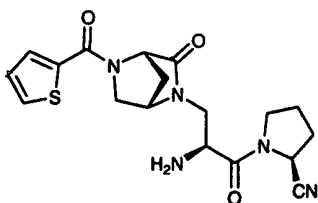
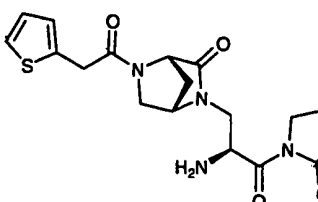
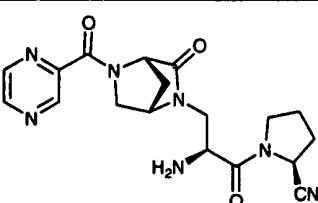
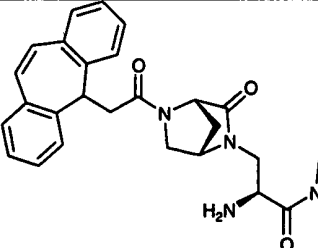
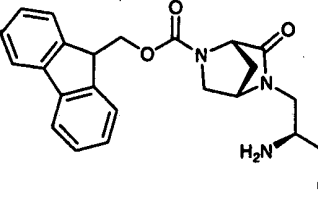
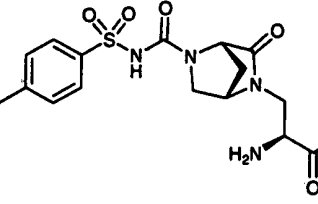
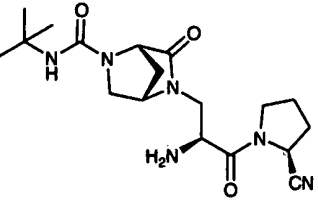
Exemplo 65

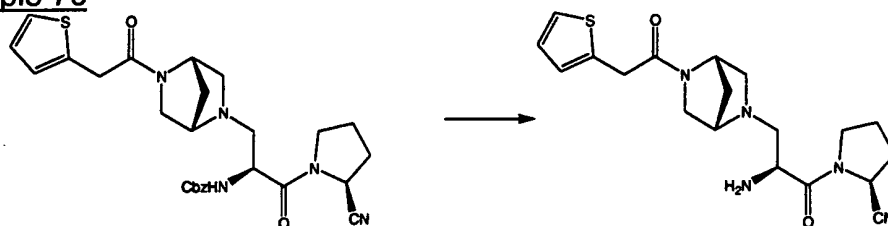
O composto do título do Exemplo Preparativo 113 (13 mg) foi tratado com HCl a 4 M em dioxano como descrito no Exemplo 47 para fornecer o composto do título (11,2 mg, 98 %, MH⁺ = 436).

5 Exemplo 66-75

Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo 65, exceto usando os compostos dos Exemplos Preparativos indicados na Tabela abaixo, os compostos a seguir foram preparados.

Composto	Exemplo Preparativo		1. Rendimento 2. MH ⁺
66	114		1. 100 2. 424
67	115		1. 33 2. 424
68	116		1. 40 2. 482

69	117		1. 85 2. 388
70	118		1. 96 2.402
71	119		1. 84 2. 384
72	122		1. 30 2. 510
73	112 Etapa D		1. 50 2. 500
74	121		1. 97 2. 475
75	120		1. 100 2. 377

Exemplo 76

O composto do título do Exemplo Preparativo 123 (27 mg) foi dissolvido em diclorometano (2 ml) e iodo de trimetilsilila (21 mg) foi adicionado. A mistura foi agitada por 1 h em temperatura ambiente. Após remoção do solvente o resíduo foi purificado por TLC preparativa para fornecer o composto desejado (CHCl₃/MeOH, 4 mg, 20 %, MH⁺ = 388).

Exemplos 77-78

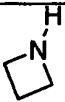
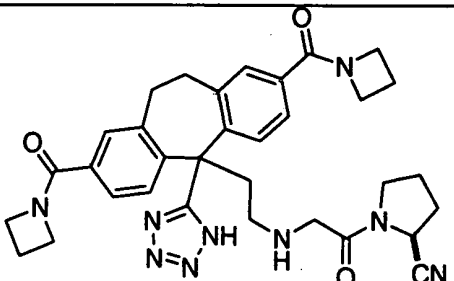
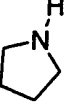
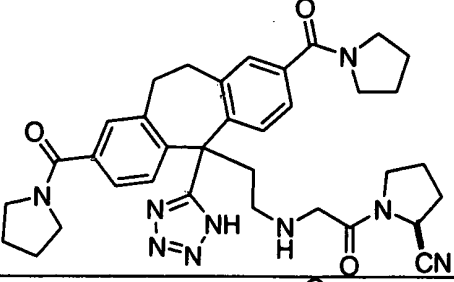
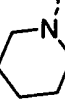
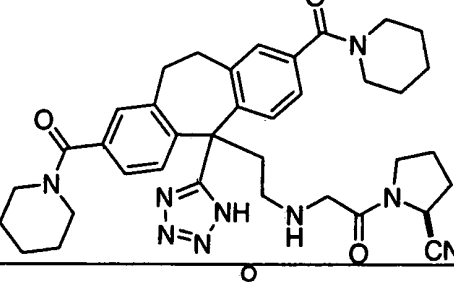
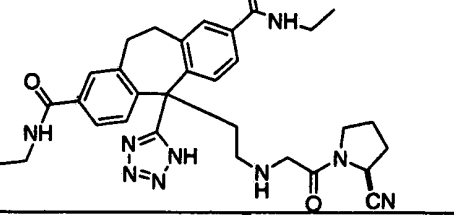
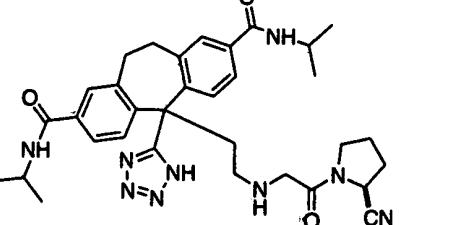
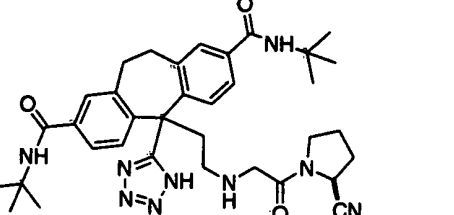
Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo 76, exceto usando os compostos dos Exemplos Preparativos como indicados na Tabela abaixo, os compostos a seguir foram preparados.

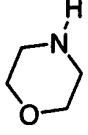
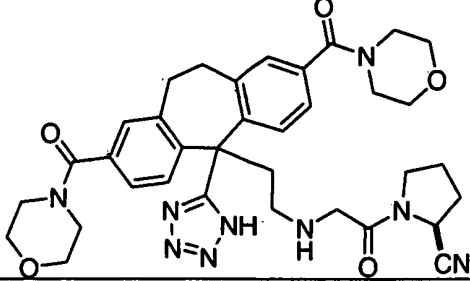
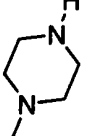
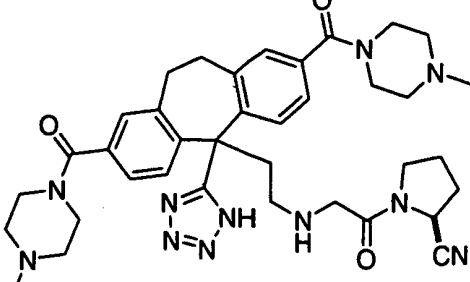
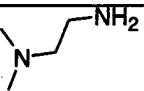
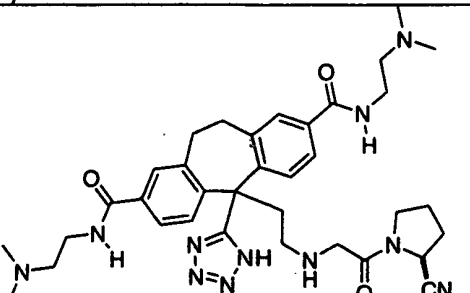
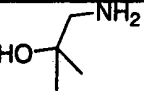
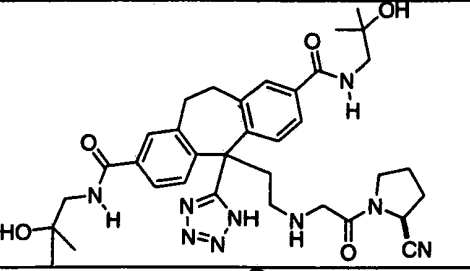
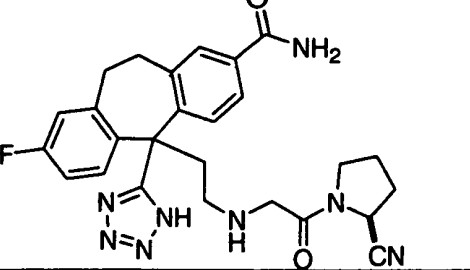
Exemplo	Exemplo Preparativo	Produto	1. Rendimento 2. MH ⁺
77	124		1. 10 % 2. 422
78	125		1. 11 % 2. 358

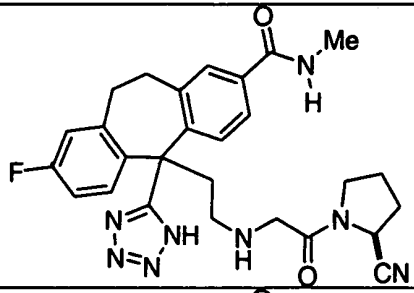
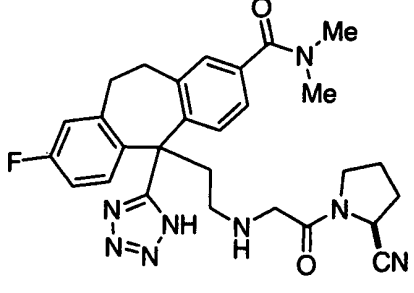
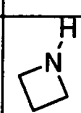
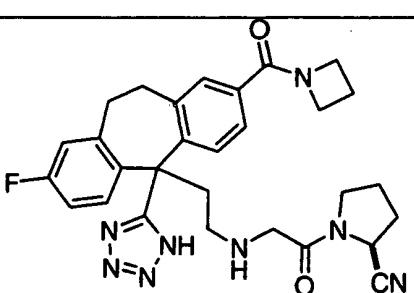
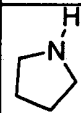
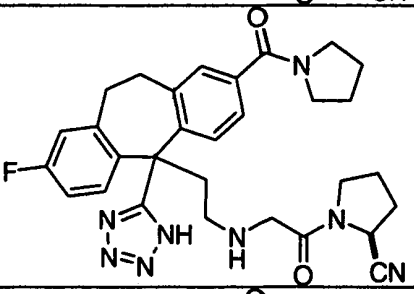
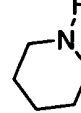
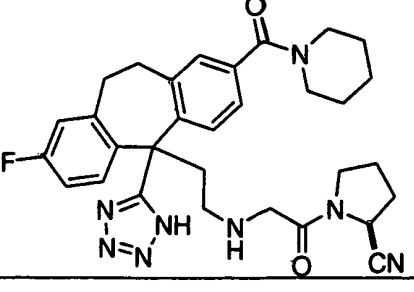
Exemplos 79-99 foram excluídos intencionalmente.

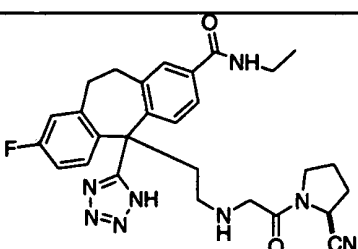
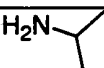
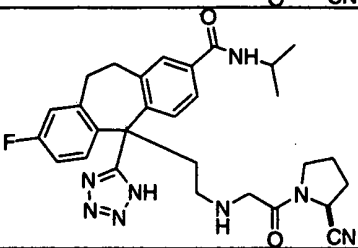
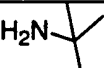
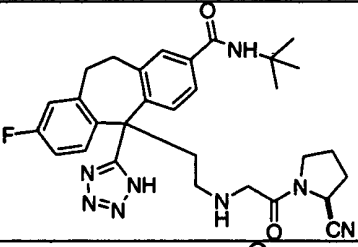
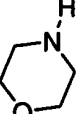
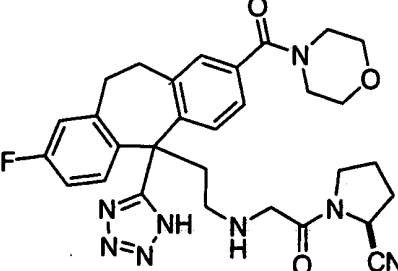
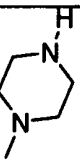
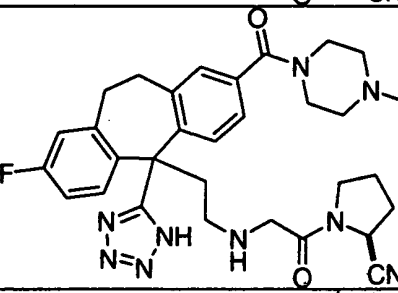
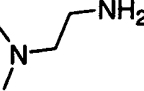
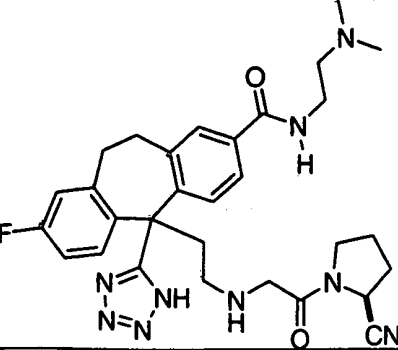
Exemplo 100-184

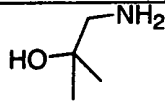
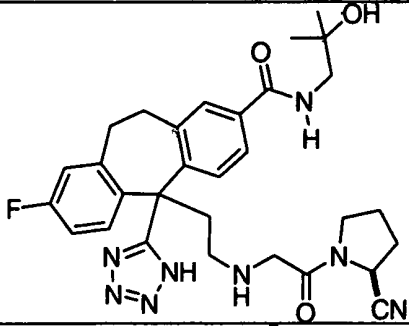
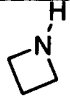
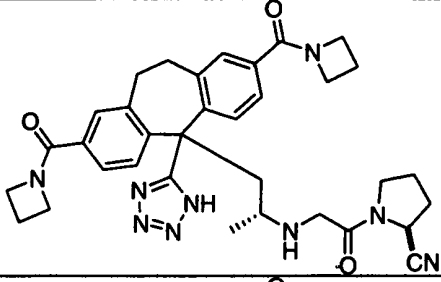
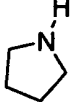
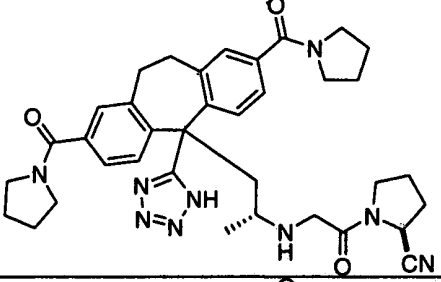
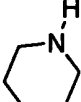
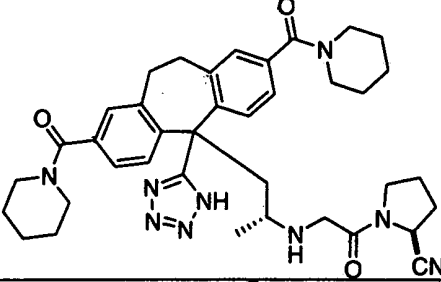
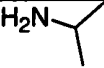
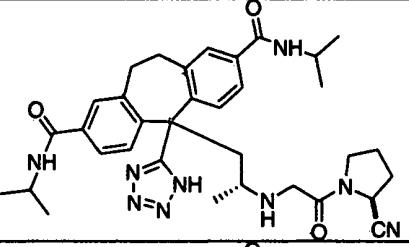
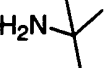
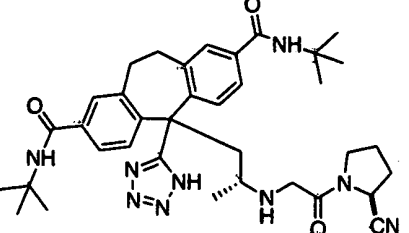
Se fosse seguir os procedimentos esboçados no Exemplo Preparativo 71 e Exemplos 28 ou 29 mas usando as aminas, ácidos carboxílicos e aldeídos dos Exemplos Preparativos como indicados na Tabela abaixo, obter-se-ia o Produto indicado.

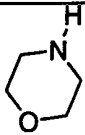
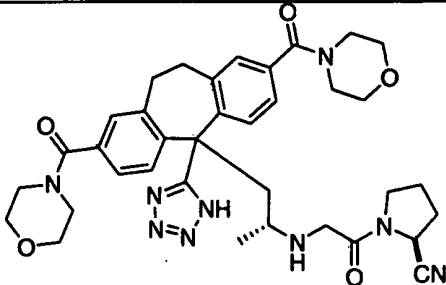
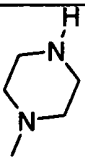
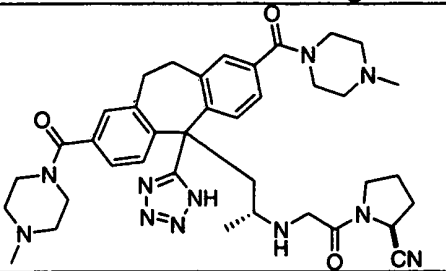
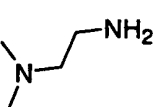
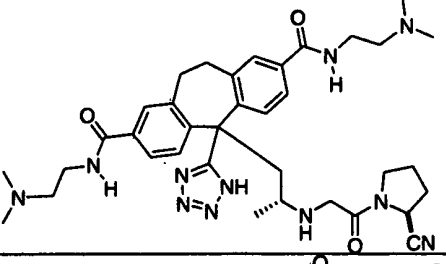
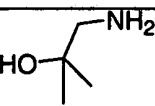
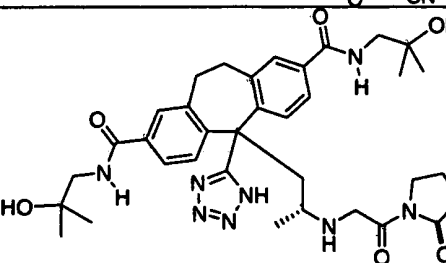
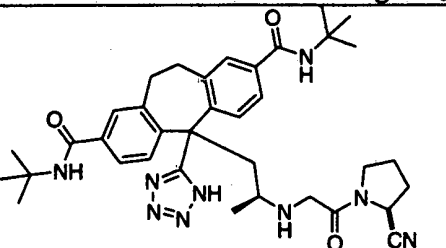
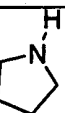
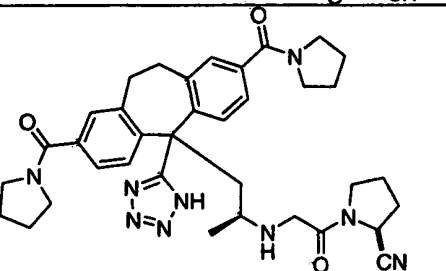
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Producto
100		Ex Prep 62	Ex Prep 2	
101		Ex Prep 62	Ex Prep 2	
102		Ex Prep 62	Ex Prep 2	
103		Ex Prep 62	Ex Prep 2	
104		Ex Prep 62	Ex Prep 2	
105		Ex Prep 62	Ex Prep 2	

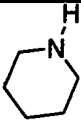
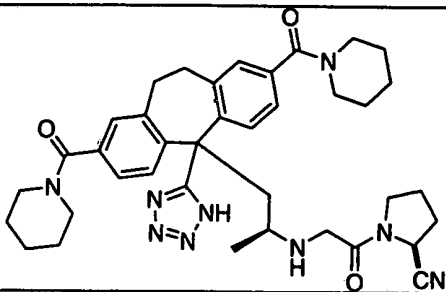
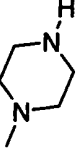
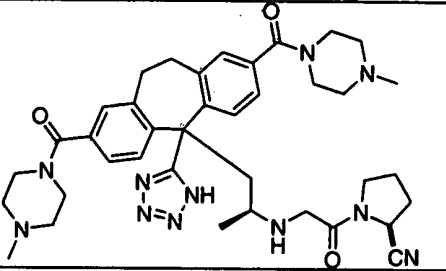
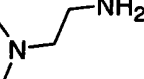
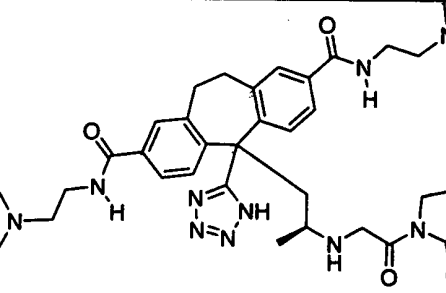
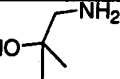
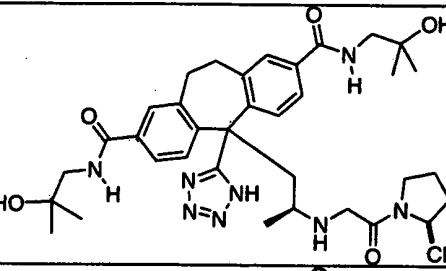
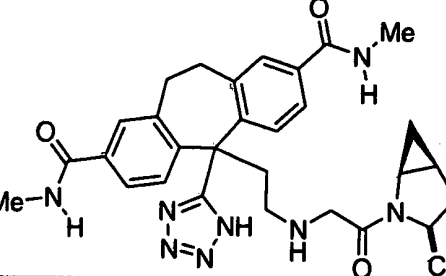
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
106		Ex Prep 62	Ex Prep 2	
107		Ex Prep 62	Ex Prep 2	
108		Ex Prep 62	Ex Prep 2	
109		Ex Prep 62	Ex Prep 2	
110	NH ₃	Ex Prep 55	Ex Prep 2	

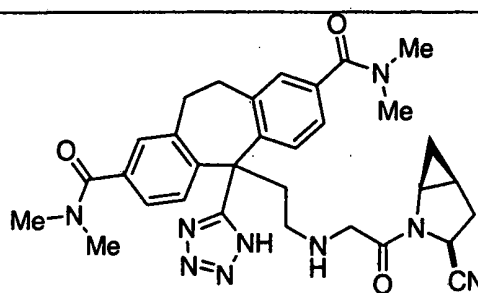
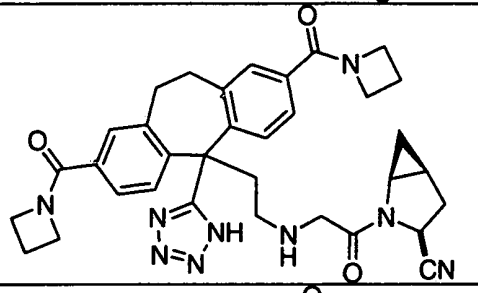
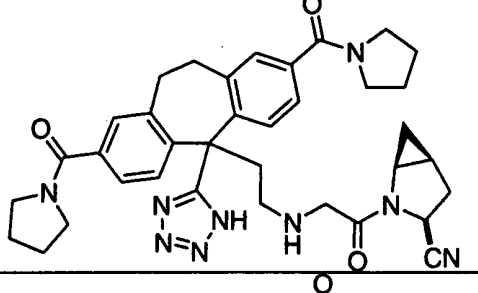
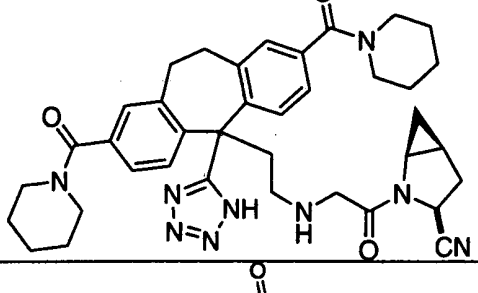
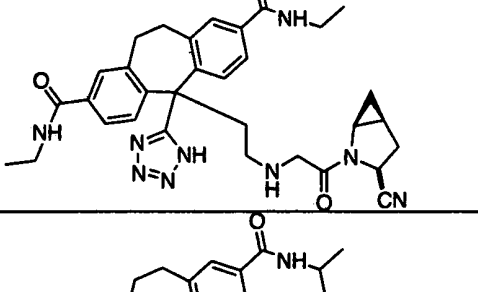
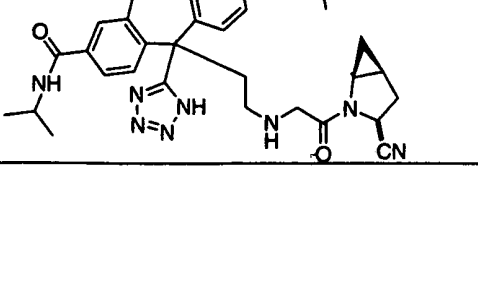
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Producto
111	MeNH ₂	Ex Prep 55	Ex Prep 2	
112	(Me) ₂ NH	Ex Prep 55	Ex Prep 2	
113		Ex Prep 55	Ex Prep 2	
114		Ex Prep 55	Ex Prep 2	
115		Ex Prep 55	Ex Prep 2	

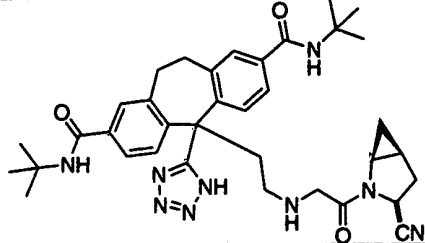
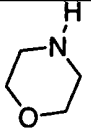
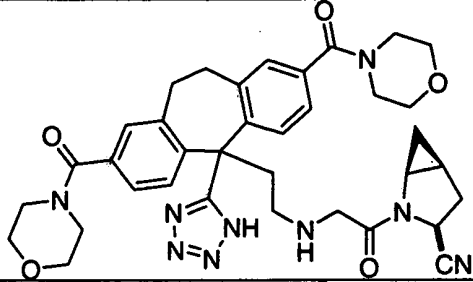
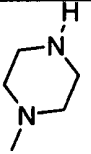
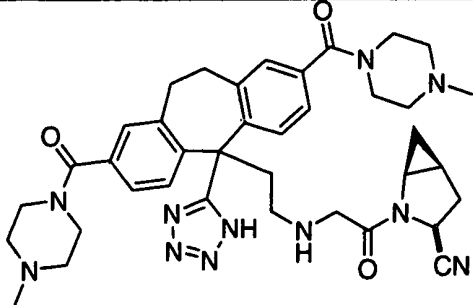
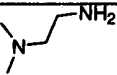
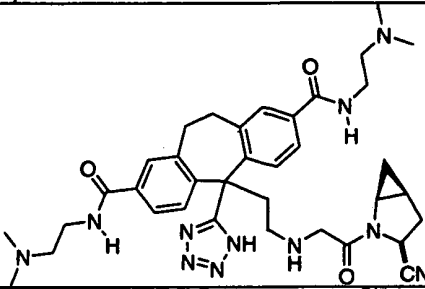
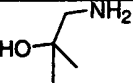
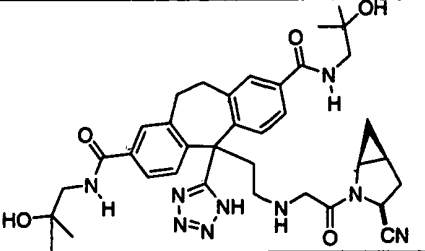
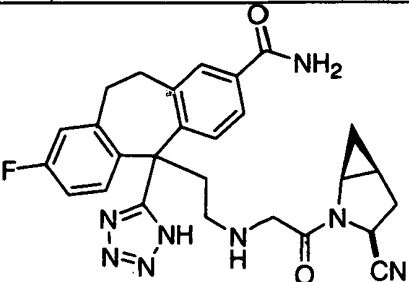
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
116		Ex Prep 55	Ex Prep 2	
117		Ex Prep 55	Ex Prep 2	
118		Ex Prep 55	Ex Prep 2	
119		Ex Prep 55	Ex Prep 2	
120		Ex Prep 55	Ex Prep 2	
121		Ex Prep 55	Ex Prep 2	

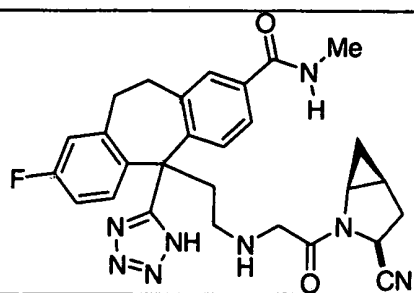
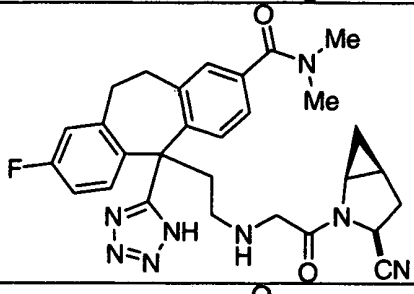
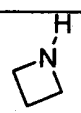
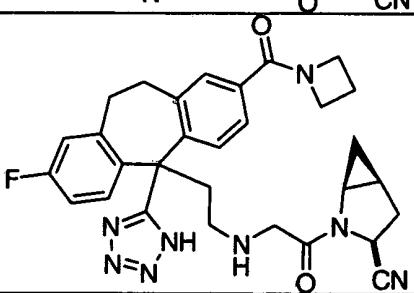
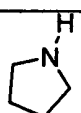
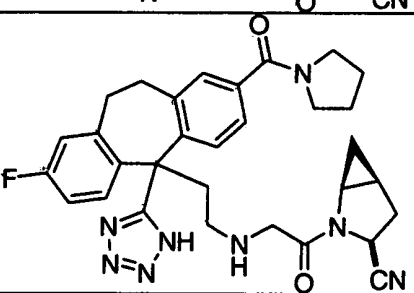
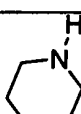
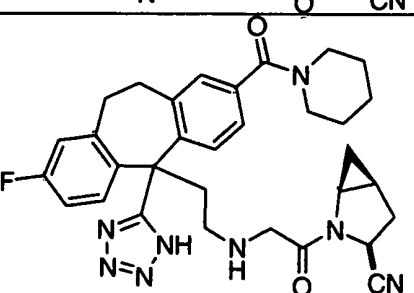
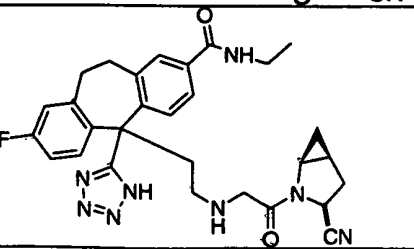
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
122		Ex Prep 55	Ex Prep 2	
123		Ex Prep 65	Ex Prep 2	
124		Ex Prep 65	Ex Prep 2	
125		Ex Prep 65	Ex Prep 2	
126		Ex Prep 65	Ex Prep 2	
127		Ex Prep 65	Ex Prep 2	

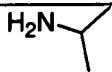
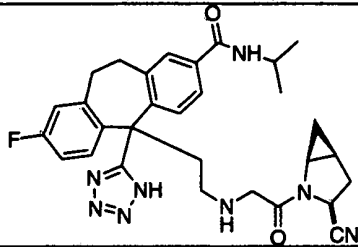
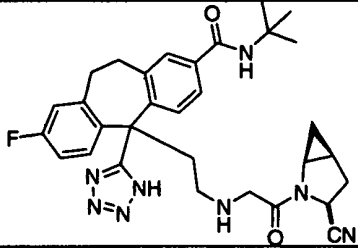
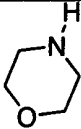
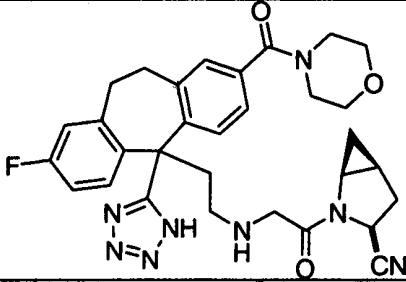
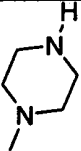
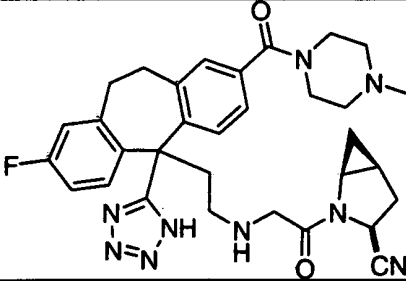
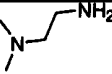
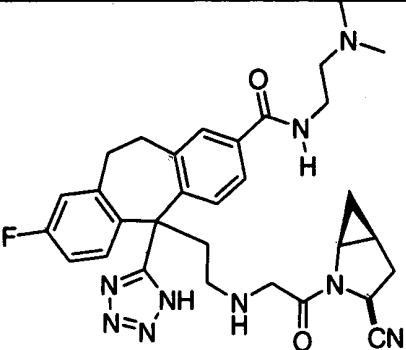
Exemplo nº	Amina	Ácido Car- boxílico	Aldeído	Produto
128		Ex Prep 65	Ex Prep 2	
129		Ex Prep 65	Ex Prep 2	
130		Ex Prep 65	Ex Prep 2	
131		Ex Prep 65	Ex Prep 2	
132		Ex Prep 61	Ex Prep 2	
133		Ex Prep 61	Ex Prep 2	

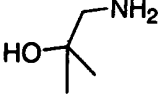
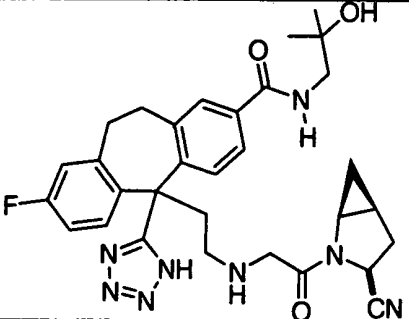
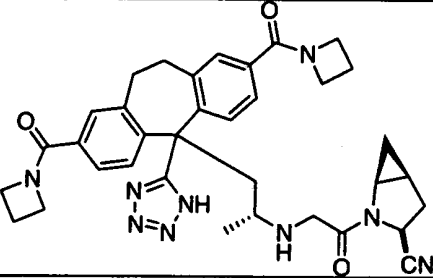
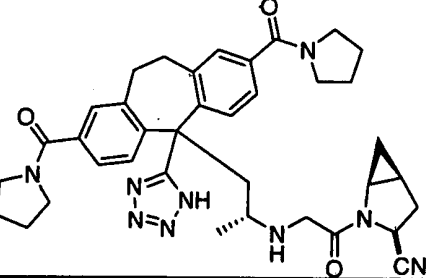
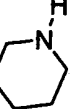
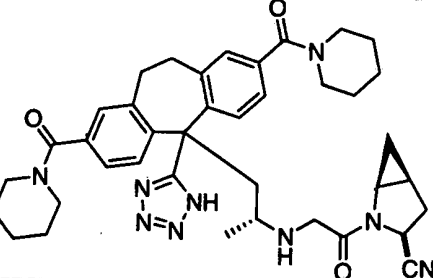
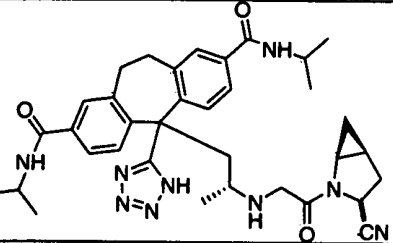
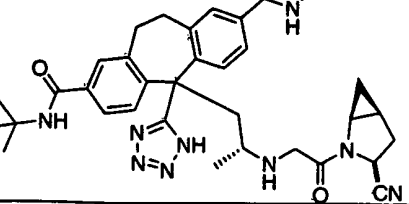
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Producto
134		Ex Prep 61	Ex Prep 2	
135		Ex Prep 61	Ex Prep 2	
136		Ex Prep 61	Ex Prep 2	
137		Ex Prep 61	Ex Prep 2	
138	MeNH ₂	Ex Prep 62	Ex Prep 89	

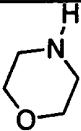
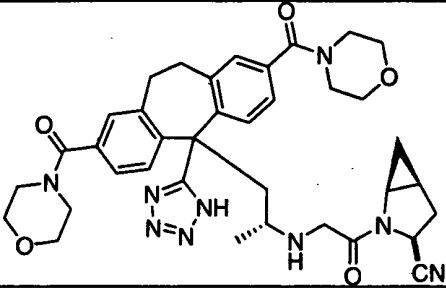
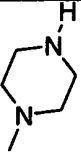
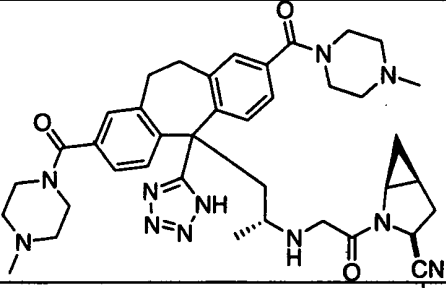
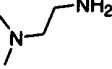
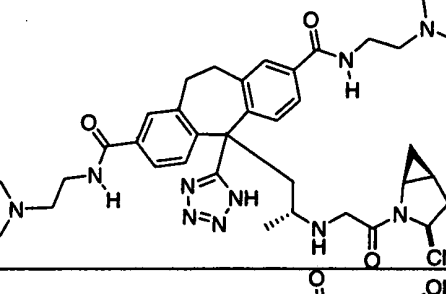
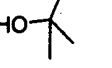
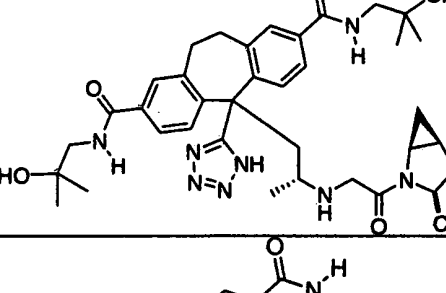
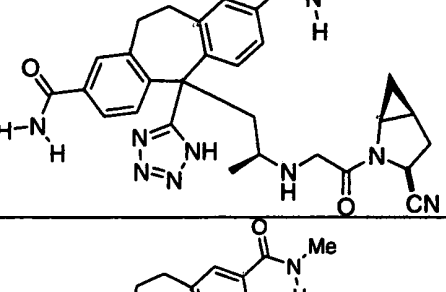
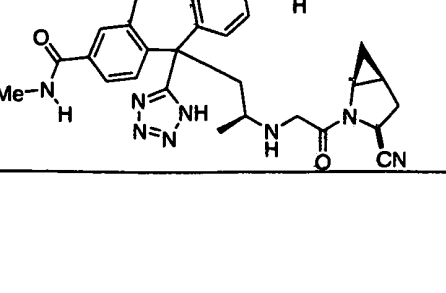
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
139	(Me) ₂ NH	Ex Prep 62	Ex Prep 89	
140		Ex Prep 62	Ex Prep 89	
141		Ex Prep 62	Ex Prep 89	
142		Ex Prep 62	Ex Prep 89	
143	H ₂ N-CH ₂ -CH ₃	Ex Prep 62	Ex Prep 89	
144	H ₂ N-CH(CH ₃) ₂	Ex Prep 62	Ex Prep 89	

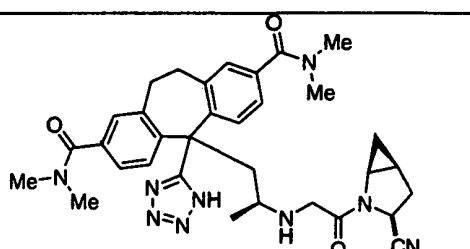
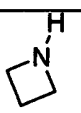
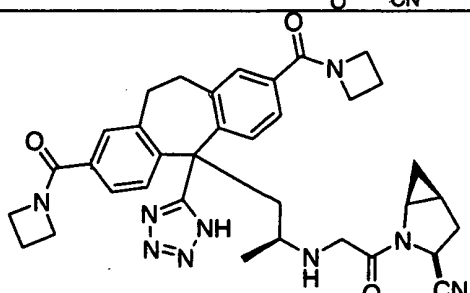
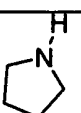
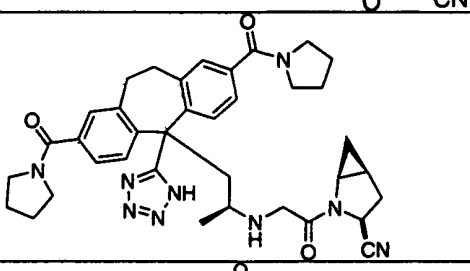
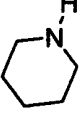
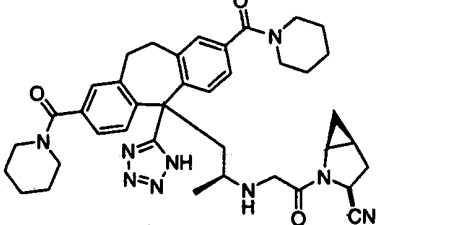
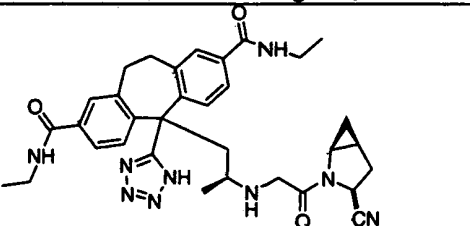
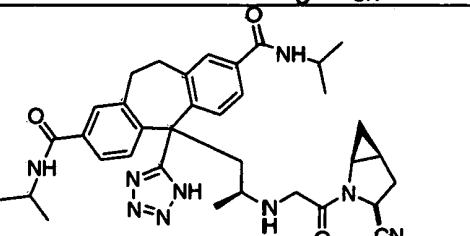
Exemplo nº	Amina	Ácido Car- boxílico	Aldeído	Produto
145		Ex Prep 62	Ex Prep 89	
146		Ex Prep 62	Ex Prep 89	
147		Ex Prep 62	Ex Prep 89	
148		Ex Prep 62	Ex Prep 89	
149		Ex Prep 62	Ex Prep 89	
150	NH ₃	Ex Prep 55	Ex Prep 89	

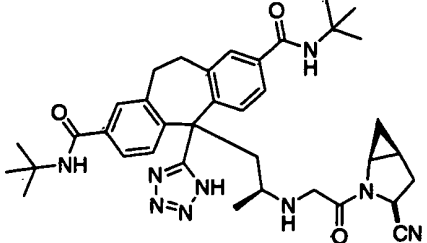
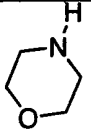
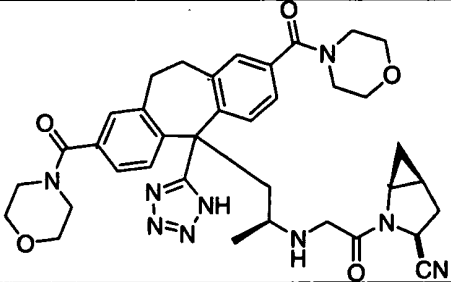
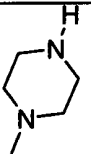
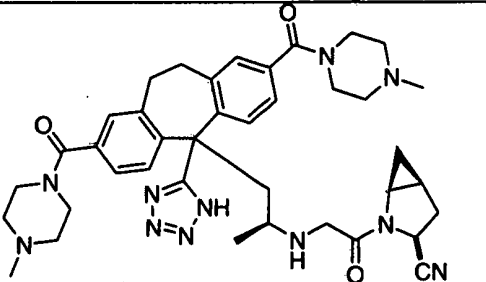
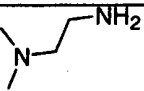
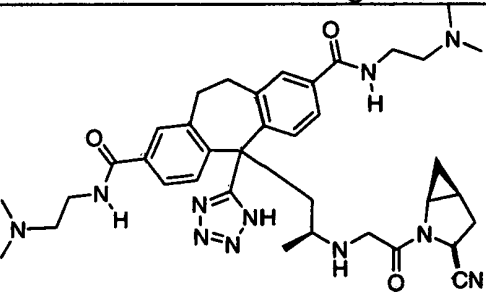
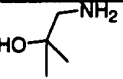
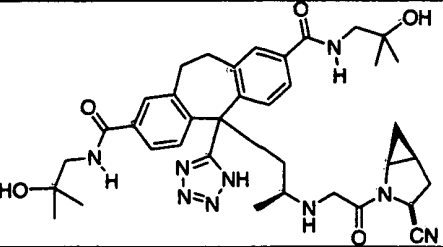
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Producto
151	MeNH ₂	Ex Prep 55	Ex Prep 89	
152	(Me) ₂ NH	Ex Prep 55	Ex Prep 89	
153		Ex Prep 55	Ex Prep 89	
154		Ex Prep 55	Ex Prep 89	
155		Ex Prep 55	Ex Prep 89	
156	H ₂ NCH ₂ CH ₃	Ex Prep 55	Ex Prep 89	

Exemplo nº	Amina	Ácido Car- boxílico	Aldeído	Produto
157		Ex Prep 55	Ex Prep 89	
158		Ex Prep 55	Ex Prep 89	
159		Ex Prep 55	Ex Prep 89	
160		Ex Prep 55	Ex Prep 89	
161		Ex Prep 55	Ex Prep 89	

Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
162		Ex Prep 55	Ex Prep 89	
163		Ex Prep 65	Ex Prep 89	
164		Ex Prep 65	Ex Prep 89	
165		Ex Prep 65	Ex Prep 89	
166		Ex Prep 65	Ex Prep 89	
167		Ex Prep 65	Ex Prep 89	

Exemplo nº	Amina	Ácido Car- boxílico	Aldeído	Producto
168		Ex Prep 65	Ex Prep 89	
169		Ex Prep 65	Ex Prep 89	
170		Ex Prep 65	Ex Prep 89	
171		Ex Prep 65	Ex Prep 89	
172	NH ₃	Ex Prep 61	Ex Prep 89	
173	MeNH ₂	Ex Prep 61	Ex Prep 89	

Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
174	(Me) ₂ NH	Ex Prep 61	Ex Prep 89	
175		Ex Prep 61	Ex Prep 89	
176		Ex Prep 61	Ex Prep 89	
177		Ex Prep 61	Ex Prep 89	
178	H ₂ N-CH ₂ -CH ₃	Ex Prep 61	Ex Prep 89	
179	H ₂ N-CH(CH ₃) ₂	Ex Prep 61	Ex Prep 89	

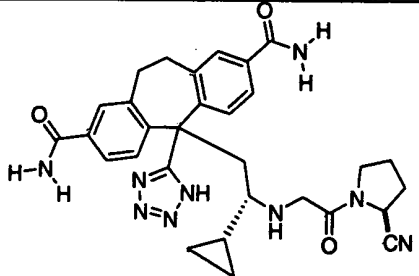
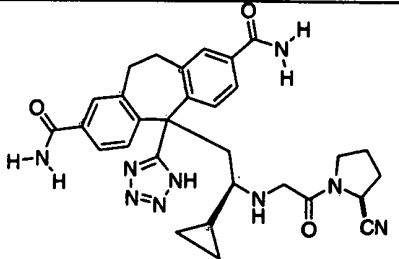
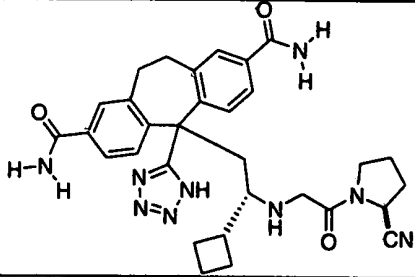
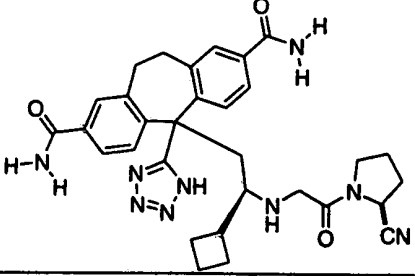
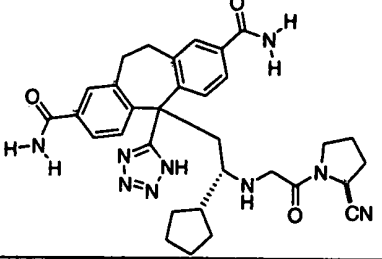
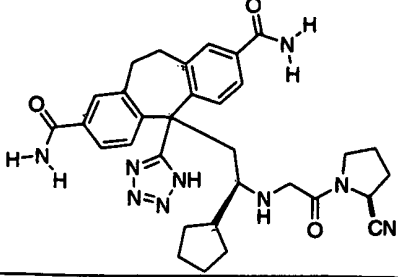
Exemplo nº	Amina	Ácido Carboxílico	Aldeído	Produto
180		Ex Prep 61	Ex Prep 89	
181		Ex Prep 61	Ex Prep 89	
182		Ex Prep 61	Ex Prep 89	
183		Ex Prep 61	Ex Prep 89	
184		Ex Prep 61	Ex Prep 89	

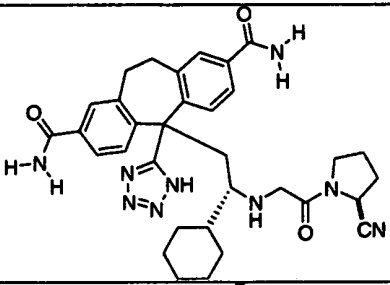
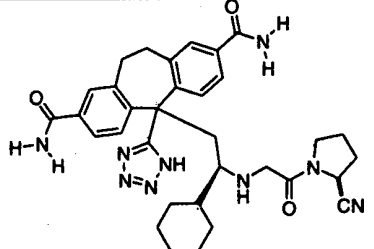
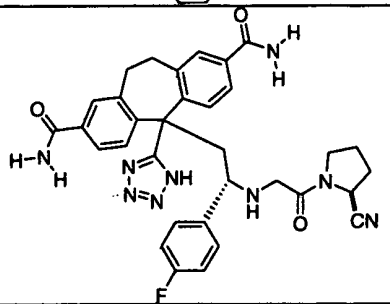
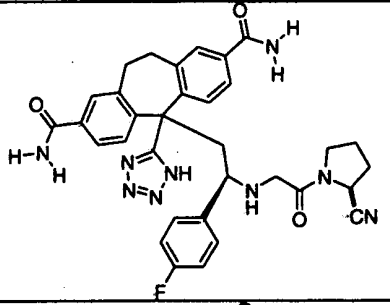
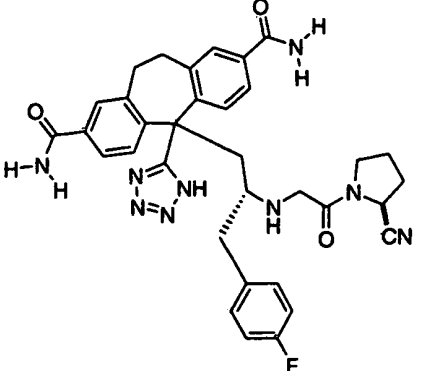
Exemplos 185-199 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo 200-389

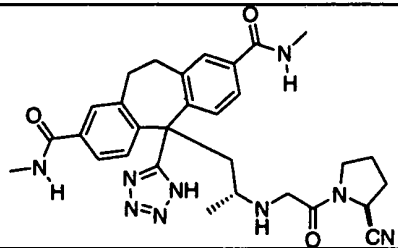
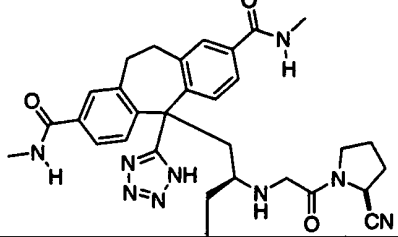
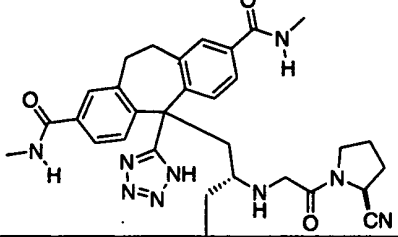
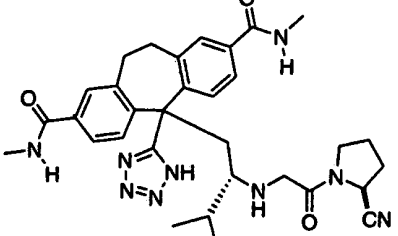
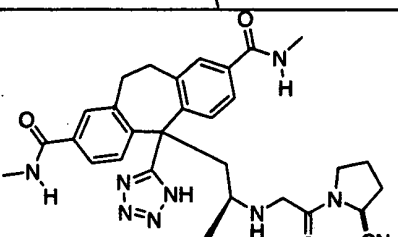
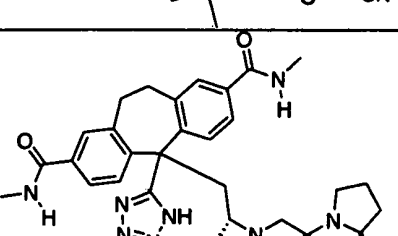
Se fosse seguir os procedimentos esboçados nos Exemplos 28 ou 29 exceto usando os compostos dos Exemplos Preparativos como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o Produto indicado.

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
200	200	2	
201	201	2	
202	202	2	
203	203	2	
204	204	2	
205	205	2	

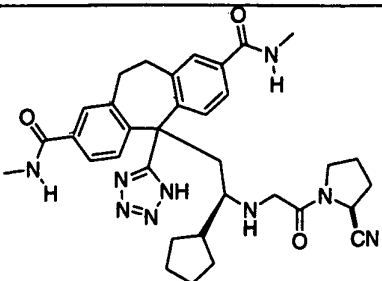
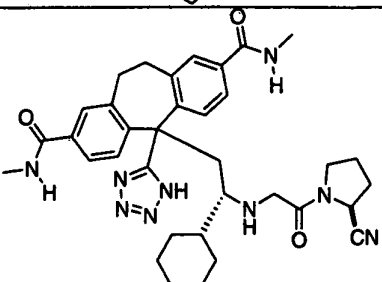
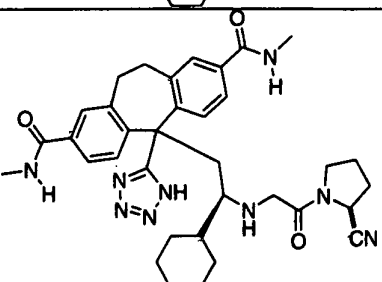
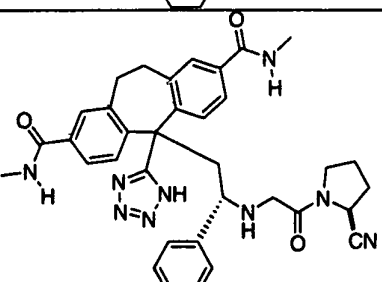
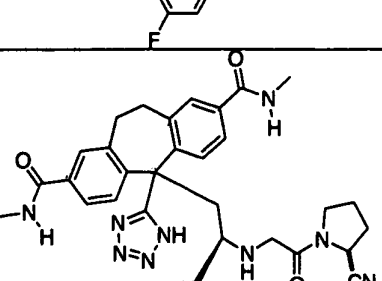
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
206	206	2	
207	207	2	
208	208	2	
209	209	2	
210	210	2	
211	211	2	

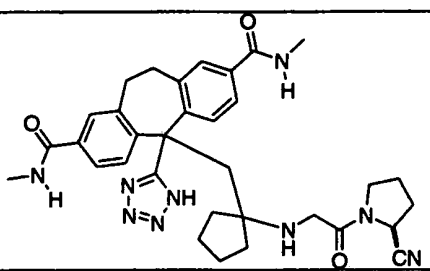
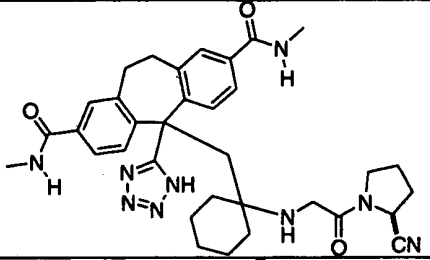
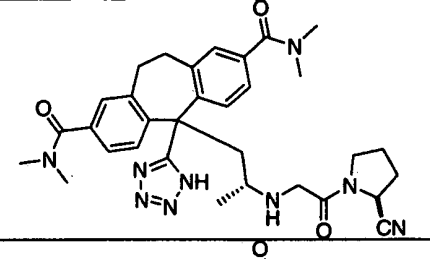
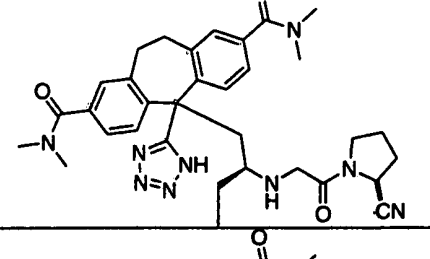
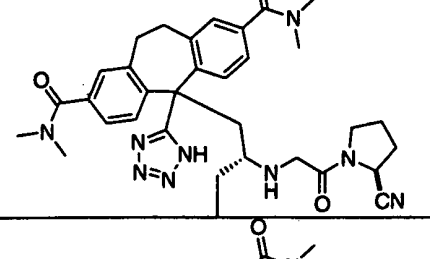
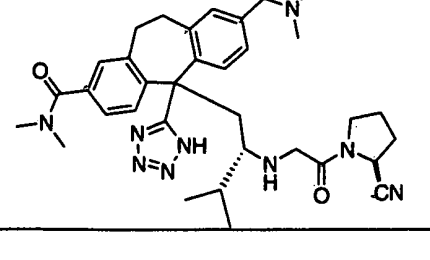
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
212	212	2	
213	213	2	
214	214	2	
215	215	2	
216	216	2	

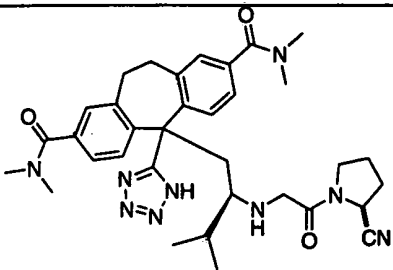
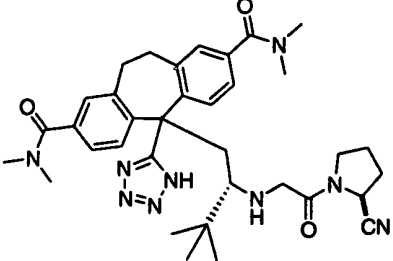
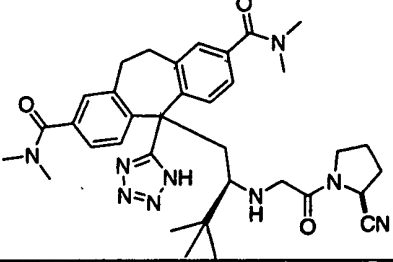
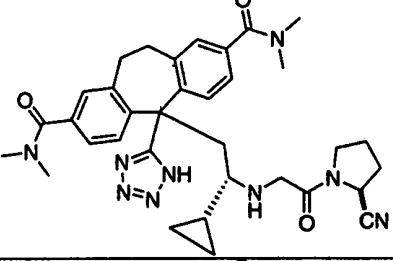
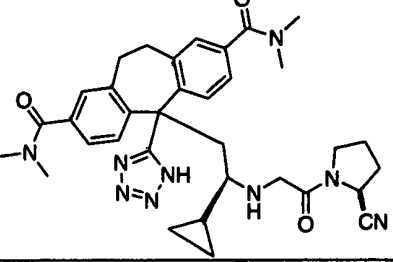
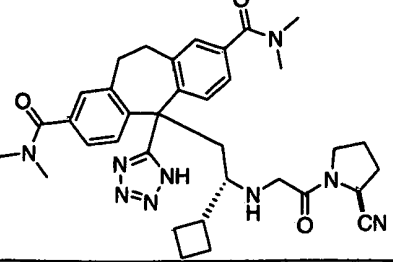
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
217	217	2	
218	218	2	
219	219	2	
220	220	2	
221	221	2	
222	222	2	

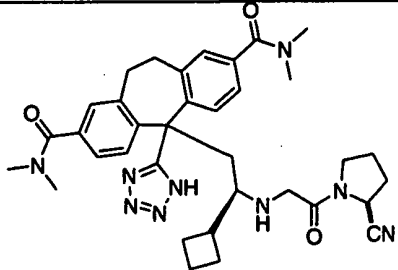
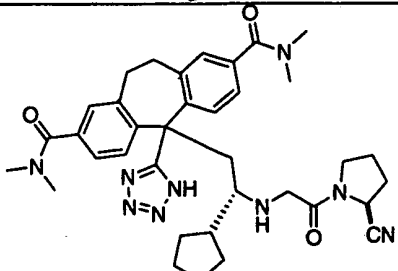
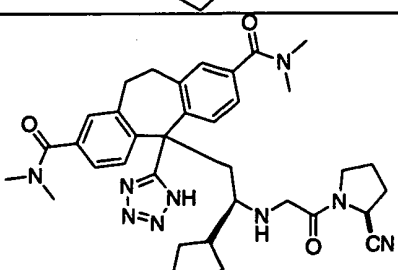
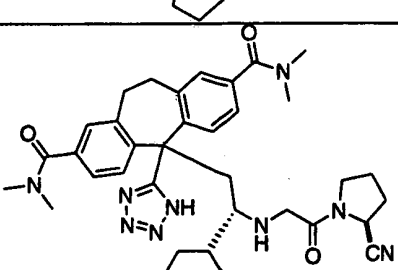
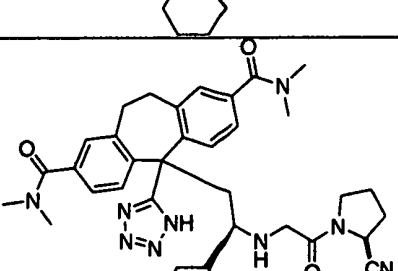
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
223	223	2	
224	224	2	
225	225	2	
226	226	2	
227	227	2	
228	228	2	

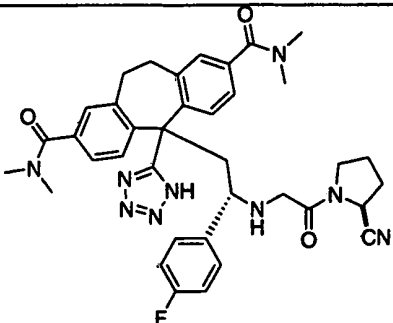
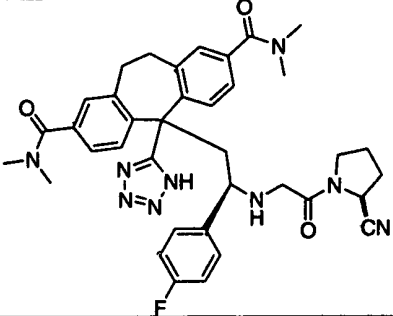
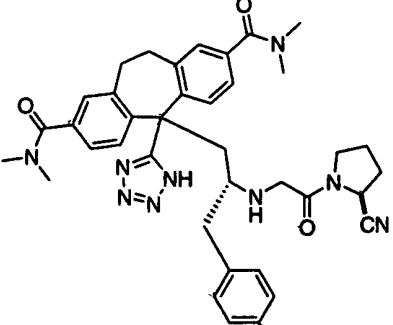
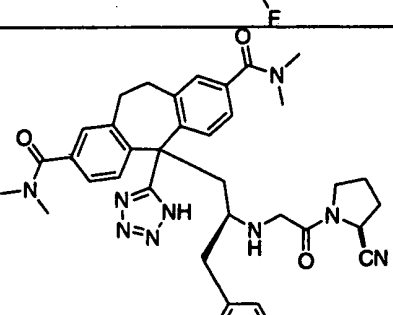
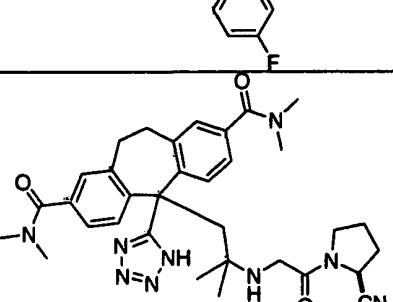
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
229	229	2	
230	230	2	
231	231	2	
232	232	2	
233	233	2	
234	234	2	

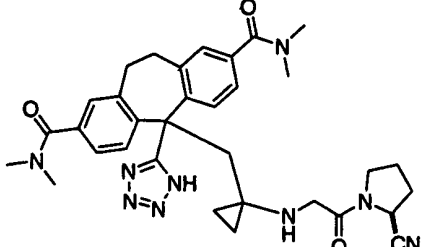
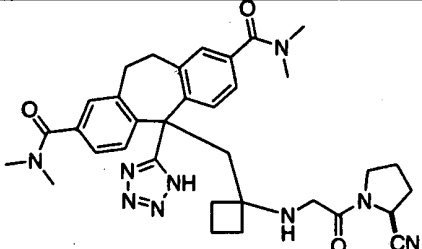
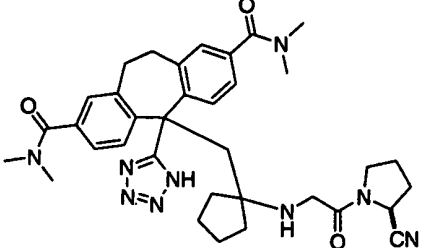
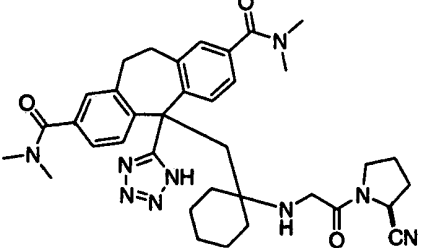
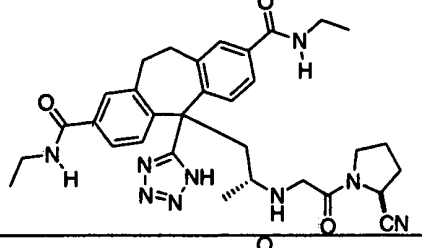
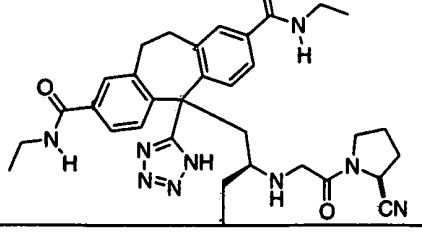
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
235	235	2	
236	236	2	
237	237	2	
238	238	2	
239	239	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
245	245	2	
246	246	2	
247	247	2	
248	248	2	
249	249	2	
250	250	2	

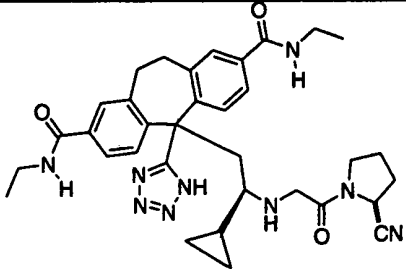
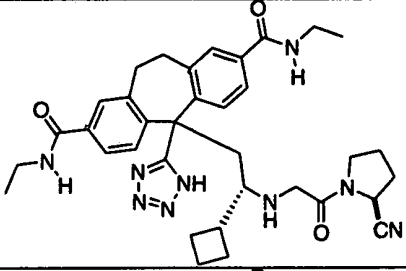
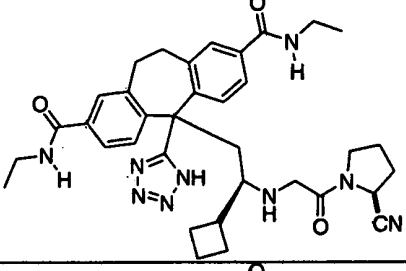
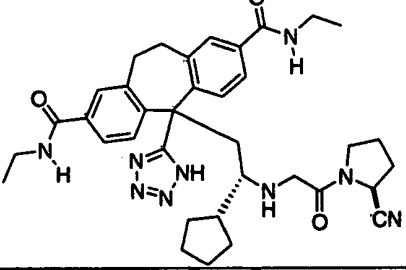
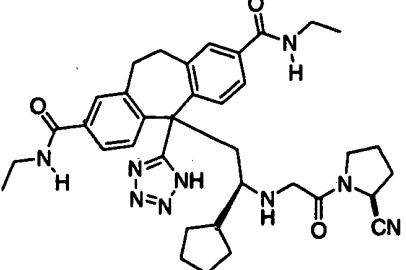
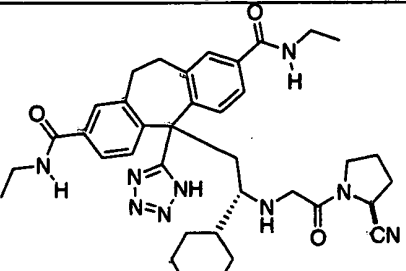
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
251	251	2	
252	252	2	
253	253	2	
254	254	2	
255	255	2	
256	256	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
257	257	2	
258	258	2	
259	259	2	
260	260	2	
261	261	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
262	262	2	
263	263	2	
264	264	2	
265	265	2	
266	266	2	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
267	267	2	
268	268	2	
269	269	2	
270	270	2	
271	271	2	
272	272	2	

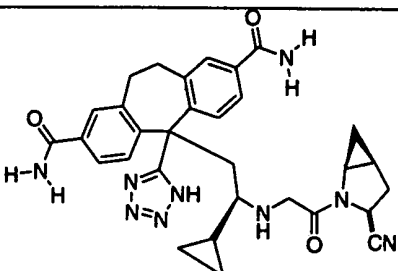
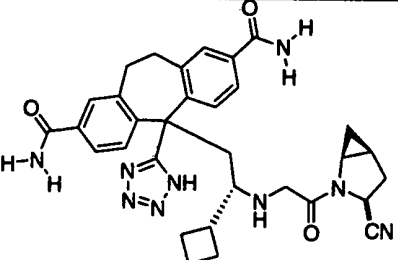
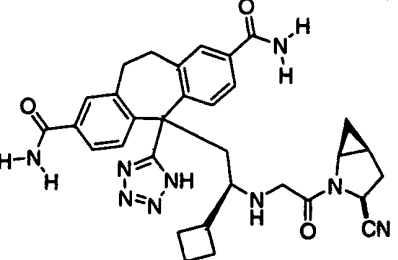
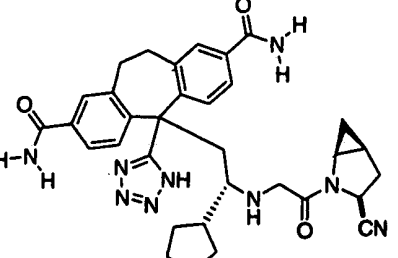
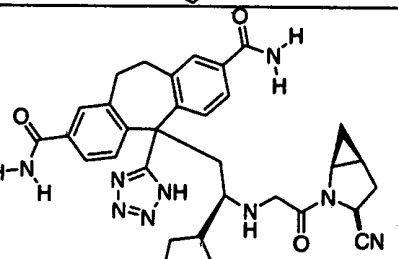
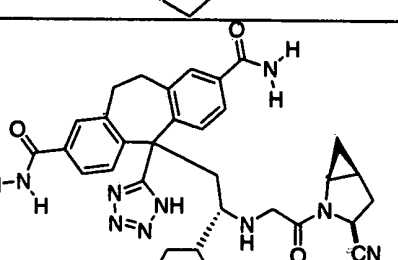
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
273	273	2	
274	274	2	
275	275	2	
276	276	2	
277	277	2	
278	278	2	

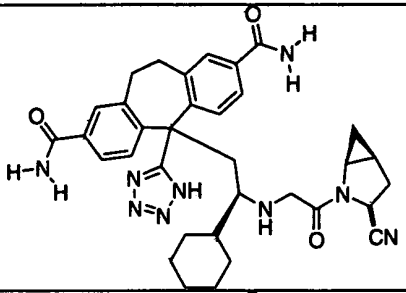
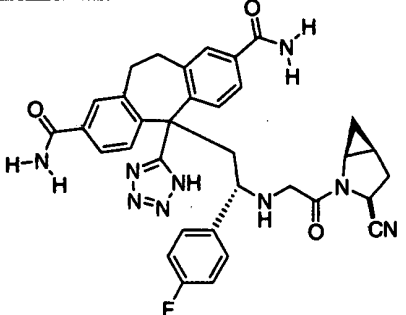
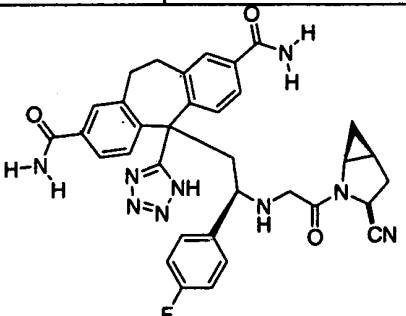
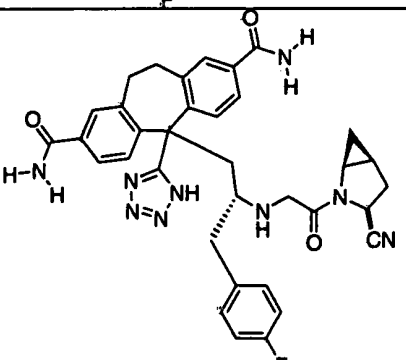
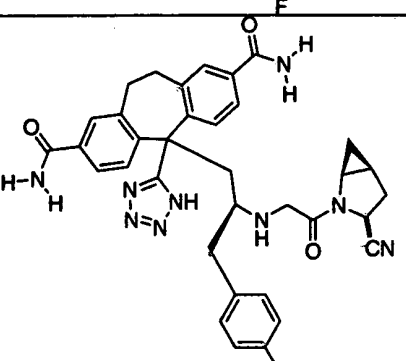
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
279	279	2	
280	280	2	
281	281	2	
282	282	2	
283	283	2	
284	284	2	

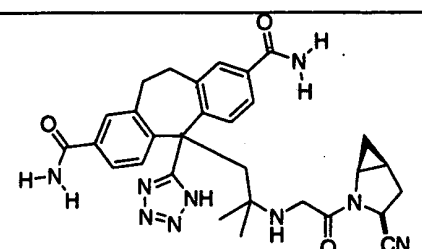
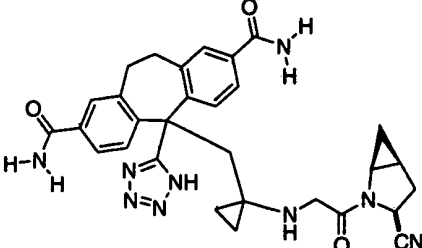
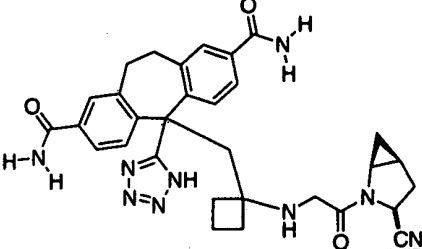
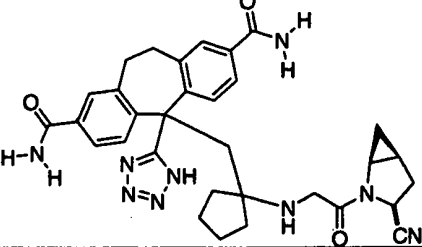
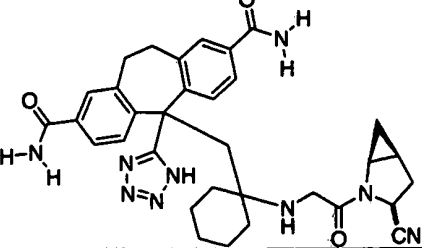
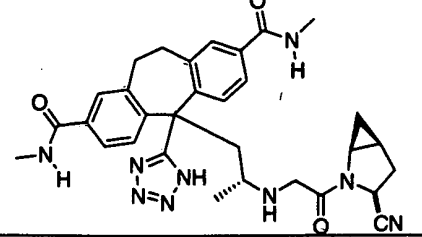
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
285	285	2	
286	286	2	
287	287	2	
288	288	2	
289	289	2	

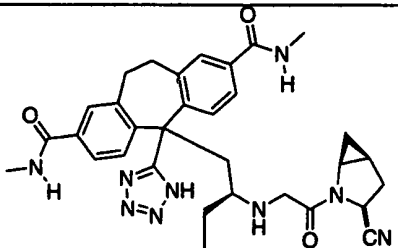
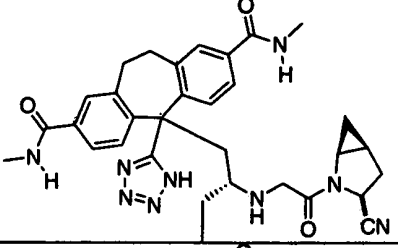
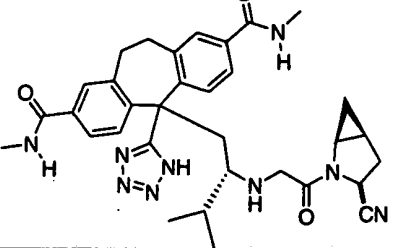
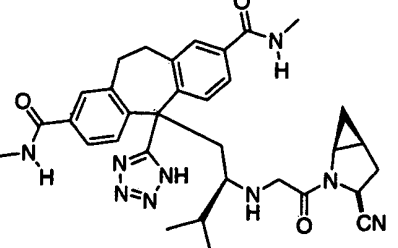
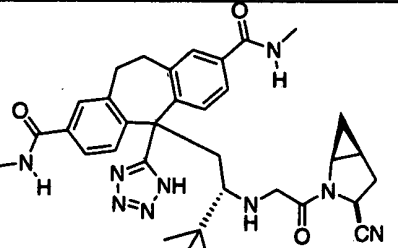
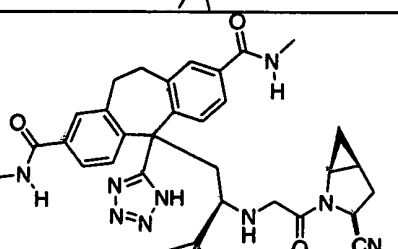
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
290	290	2	
291	291	2	
292	292	2	
293	293	2	
294	294	2	
295	200	89	

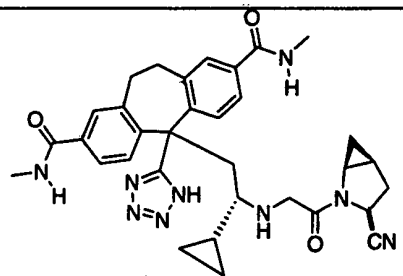
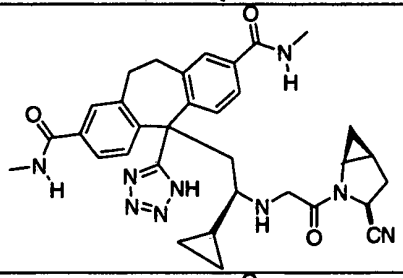
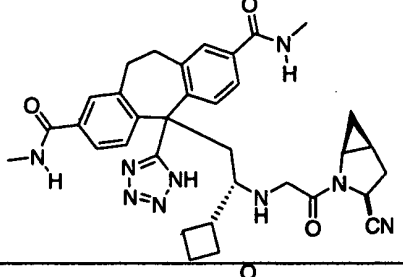
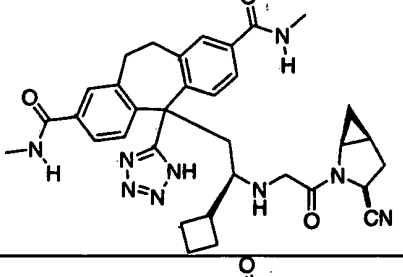
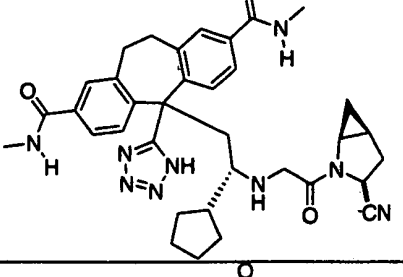
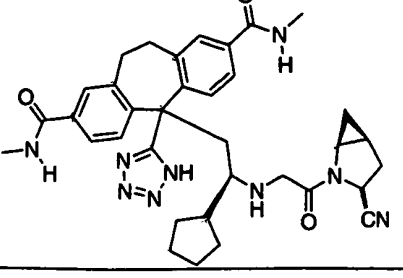
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
296	201	89	
297	202	89	
298	203	89	
299	204	89	
300	205	89	
301	206	89	

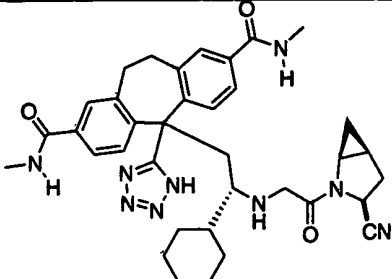
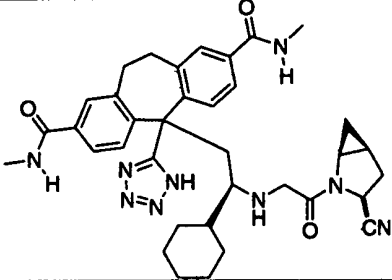
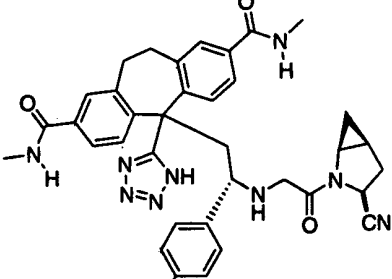
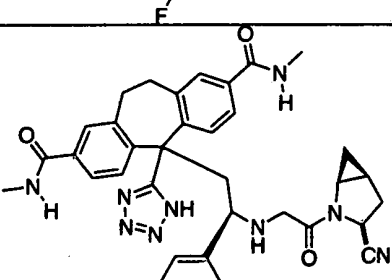
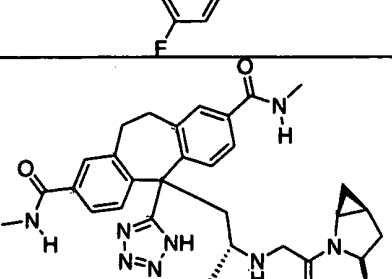
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
302	207	89	
303	208	89	
304	209	89	
305	210	89	
306	211	89	
307	212	89	

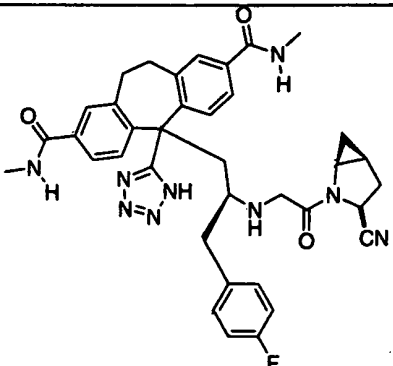
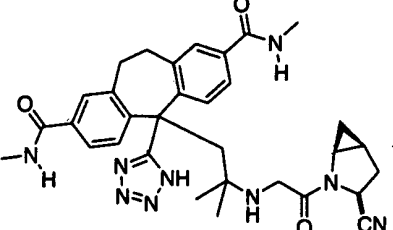
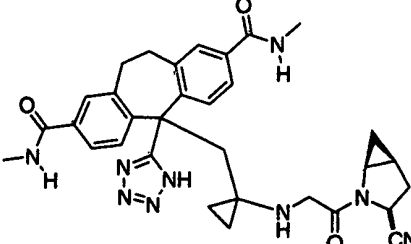
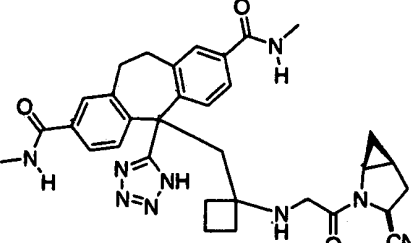
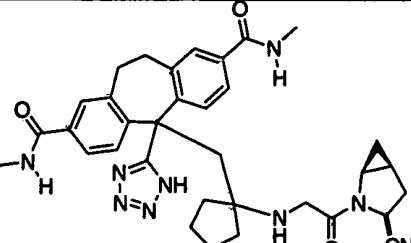
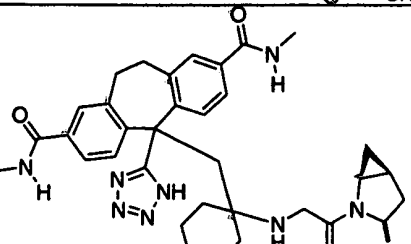
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
308	213	89	
309	214	89	
310	215	89	
311	216	89	
312	217	89	

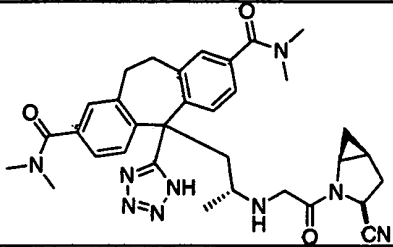
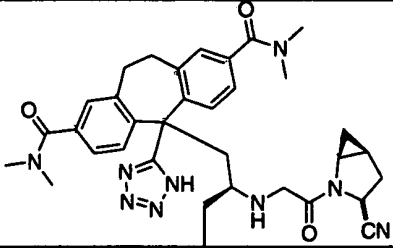
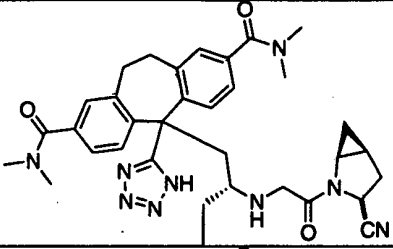
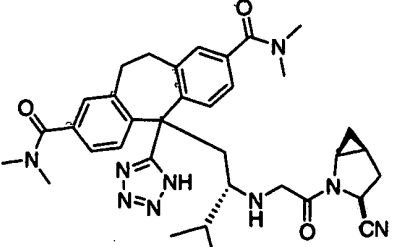
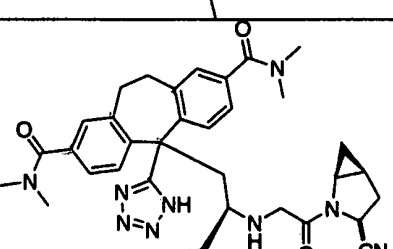
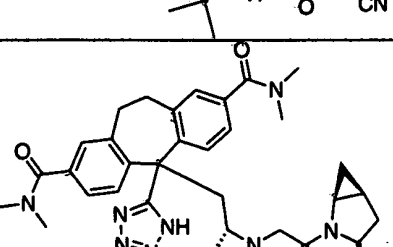
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
313	218	89	
314	219	89	
315	220	89	
316	221	89	
317	222	89	
318	223	89	

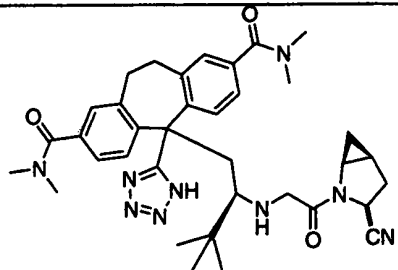
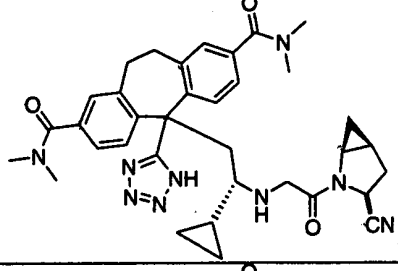
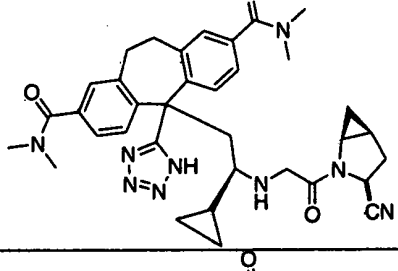
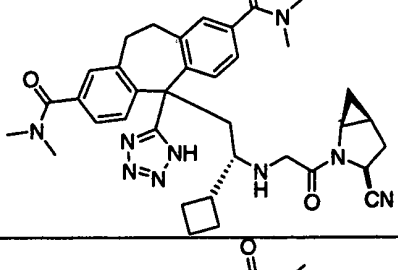
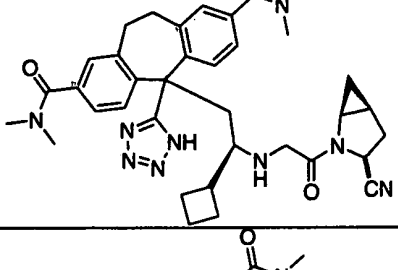
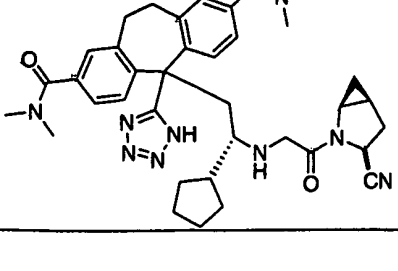
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
319	224	89	
320	225	89	
321	226	89	
322	227	89	
323	228	89	
324	229	89	

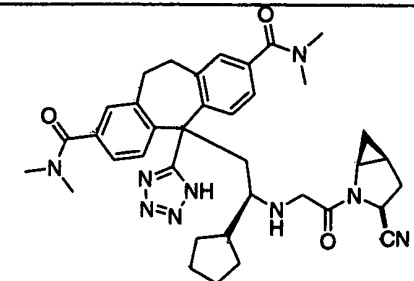
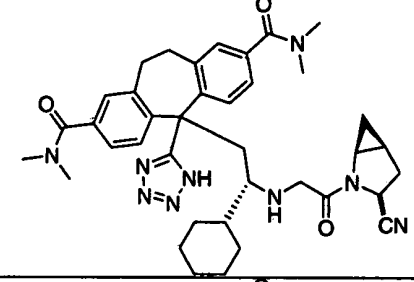
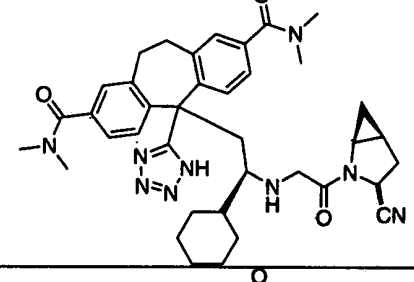
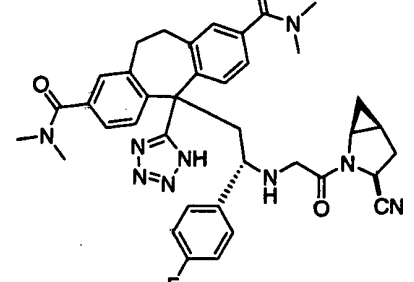
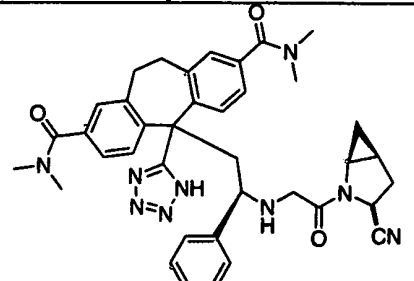
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
325	230	89	
326	231	89	
327	232	89	
328	233	89	
329	234	89	
330	235	89	

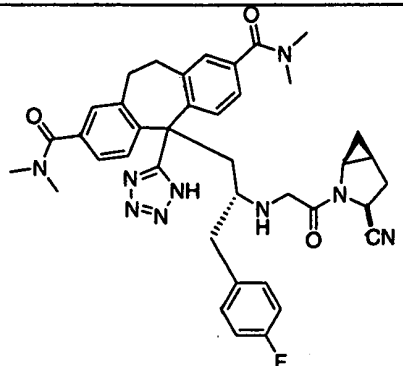
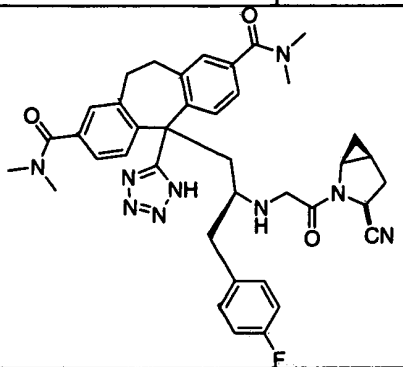
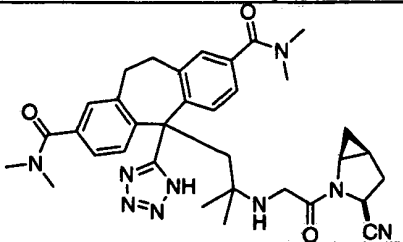
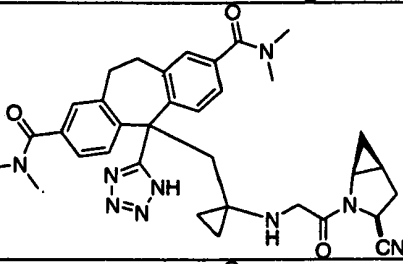
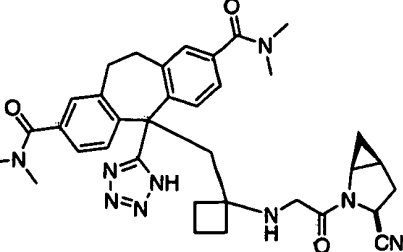
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
331	236	89	
332	237	89	
333	238	89	
334	239	89	
335	240	89	

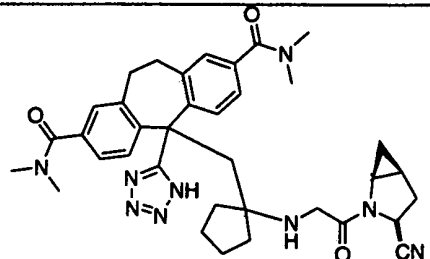
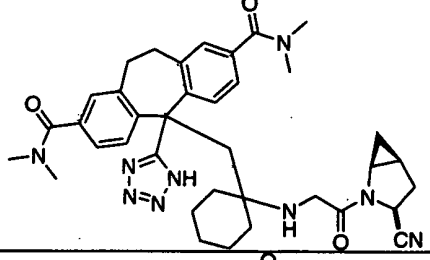
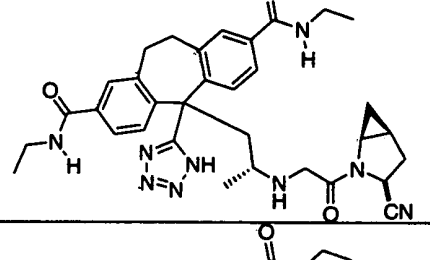
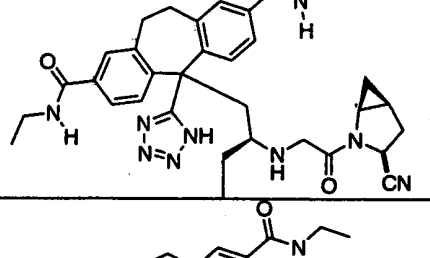
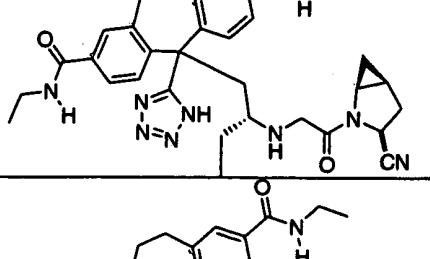
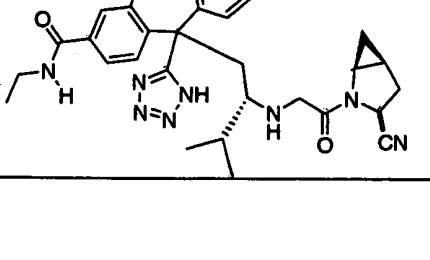
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
336	241	89	
337	242	89	
338	243	89	
339	244	89	
340	245	89	
341	246	89	

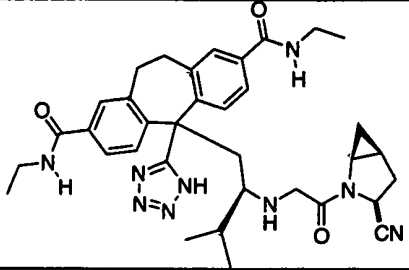
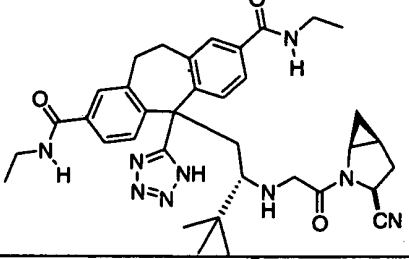
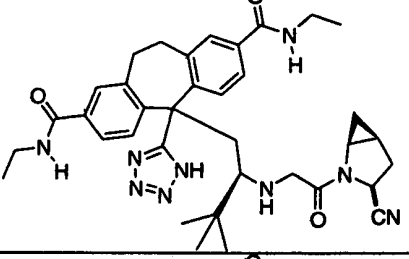
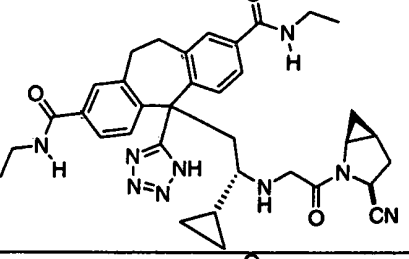
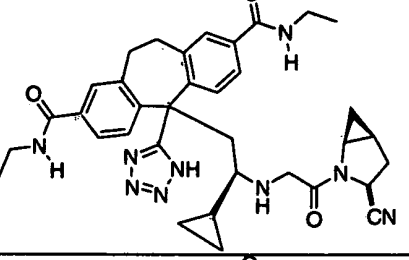
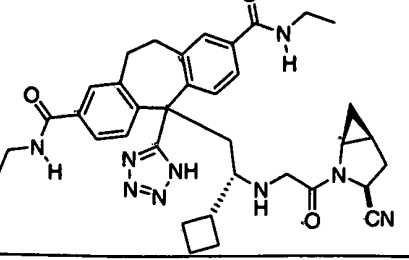
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
342	247	89	
343	248	89	
344	249	89	
345	250	89	
346	251	89	
347	252	89	

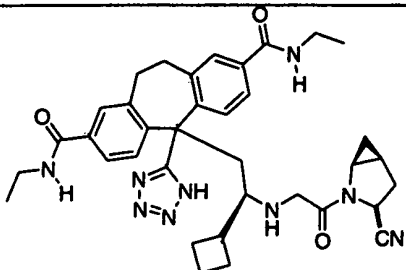
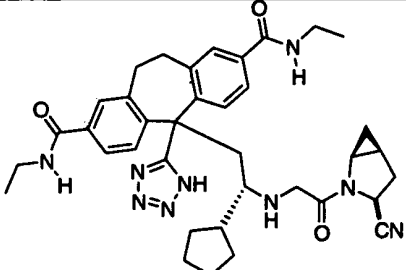
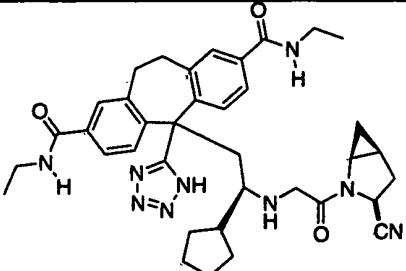
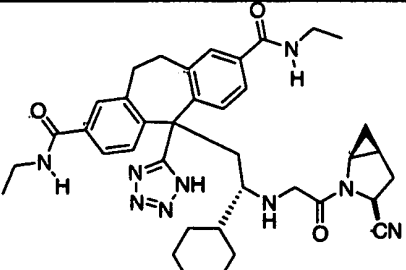
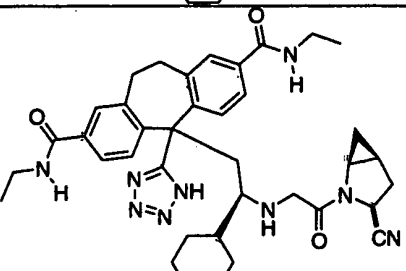
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
348	253	89	
349	254	89	
350	255	89	
351	256	89	
352	257	89	
353	258	89	

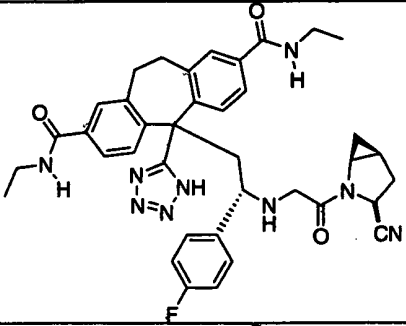
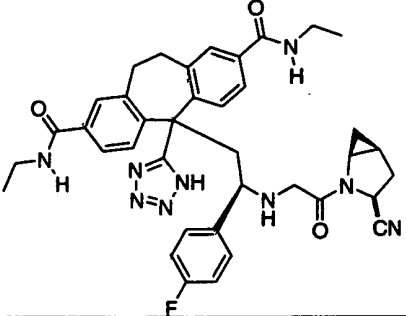
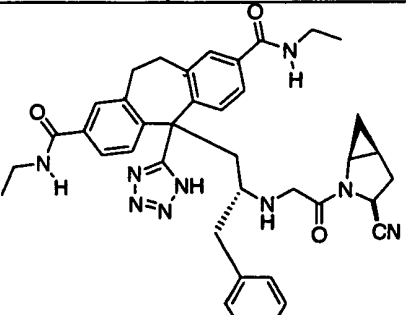
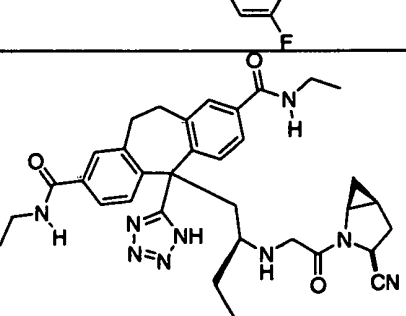
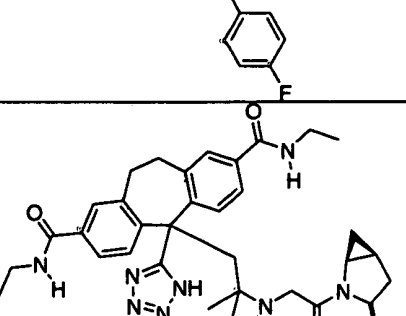
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
354	259	89	
355	260	89	
356	261	89	
357	262	89	
358	263	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
359	264	89	
360	265	89	
361	266	89	
362	267	89	
363	268	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
364	269	89	
365	270	89	
366	271	89	
367	272	89	
368	273	89	
369	274	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
370	275	89	
371	276	89	
372	277	89	
373	278	89	
374	279	89	
375	280	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
376	281	89	
377	282	89	
378	283	89	
379	284	89	
380	285	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
381	286	89	
382	287	89	
383	288	89	
384	289	89	
385	290	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
386	291	89	
387	292	89	
388	293	89	
389	294	89	

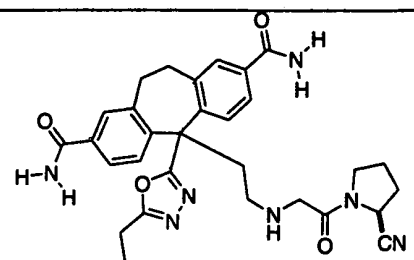
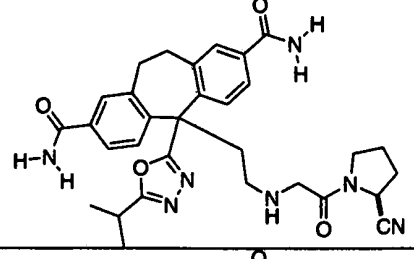
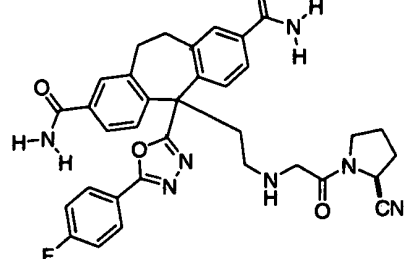
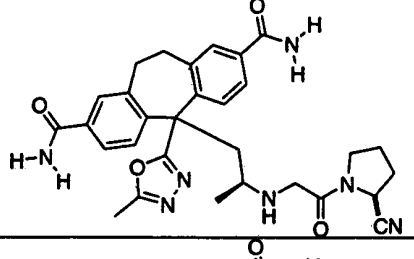
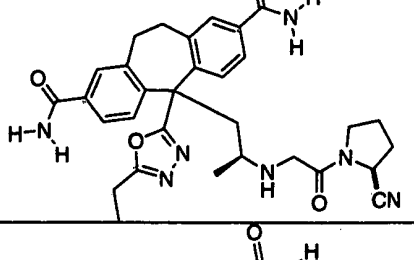
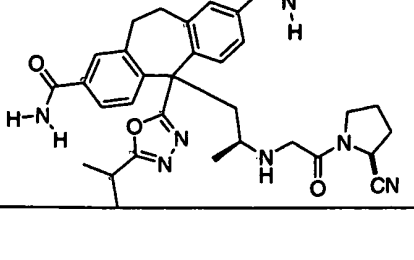
Exemplos 390-399 foram excluídos intencionalmente.

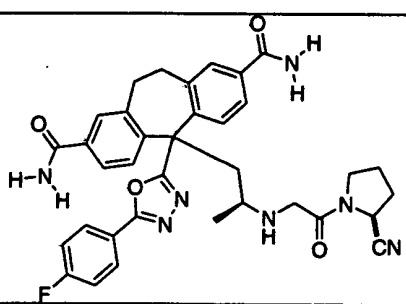
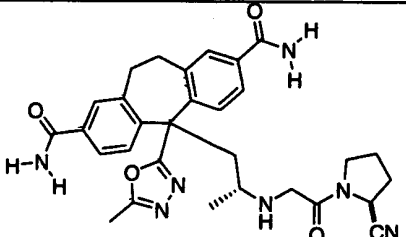
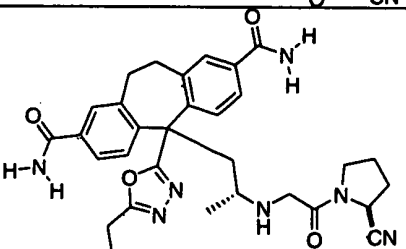
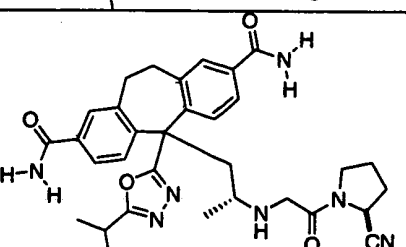
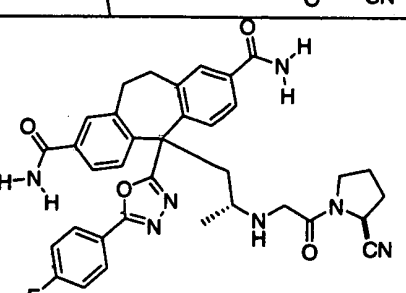
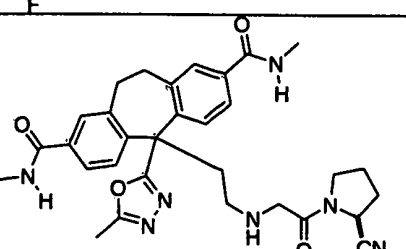
Exemplo 400-595

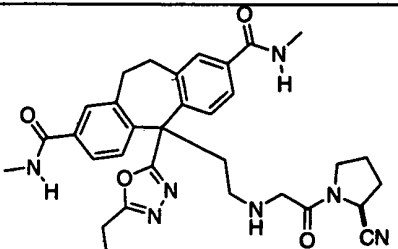
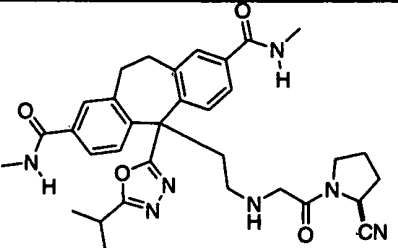
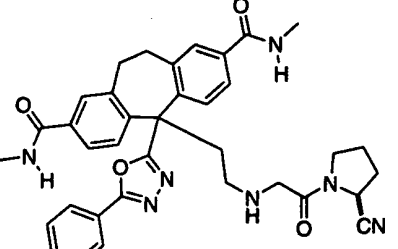
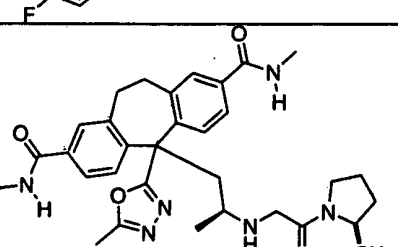
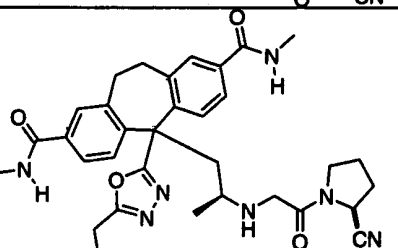
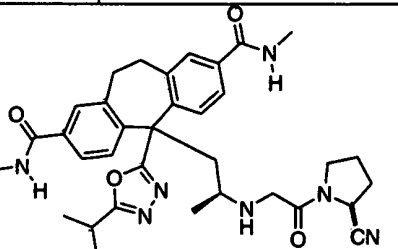
Se fosse seguir os procedimentos esboçados nos Exemplos 28 ou 29 exceto usando os compostos dos Exemplos Preparativos como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o Produto indicado.

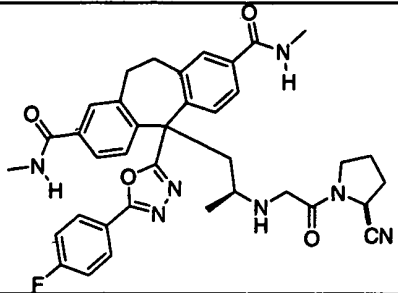
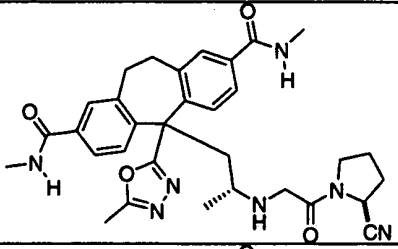
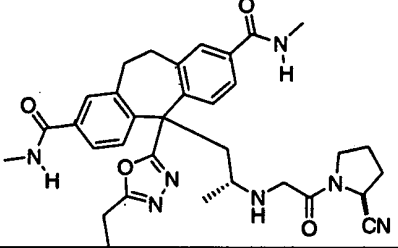
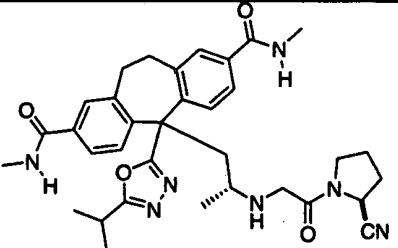
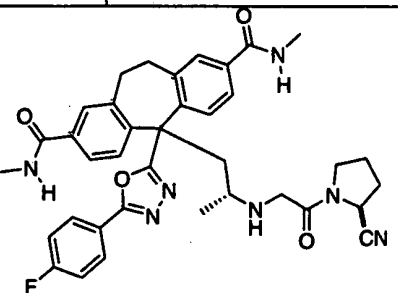
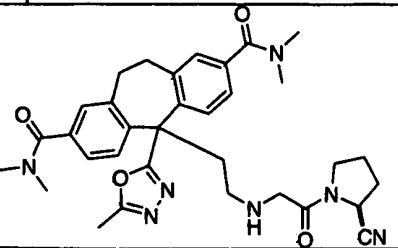
5

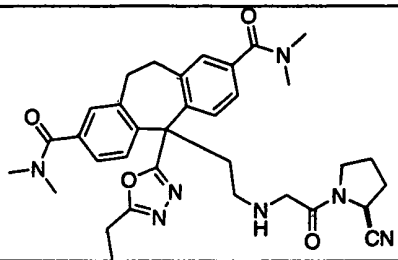
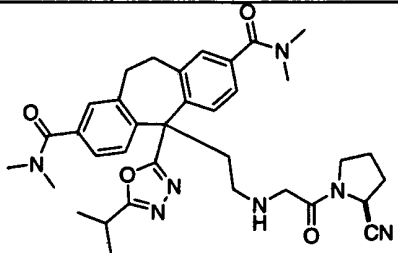
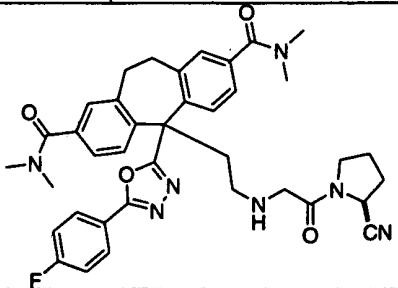
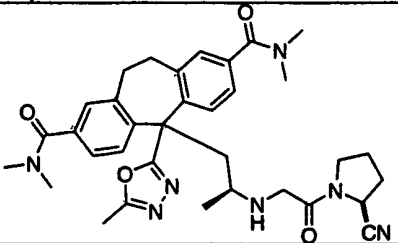
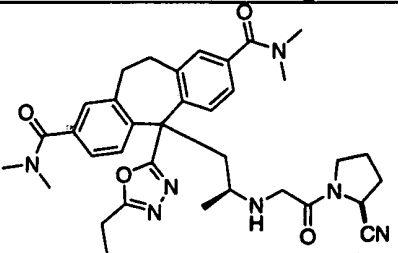
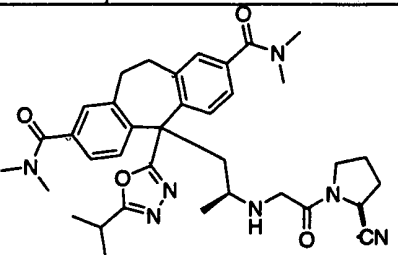
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
400	300	2	

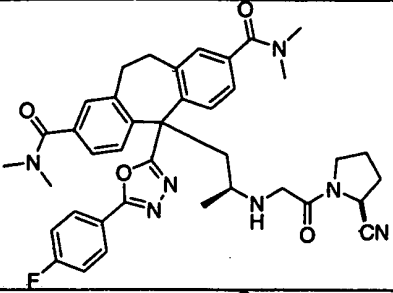
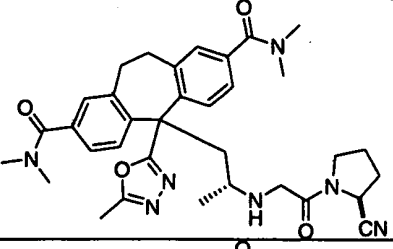
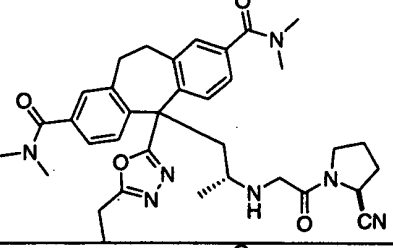
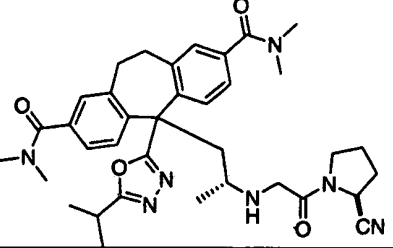
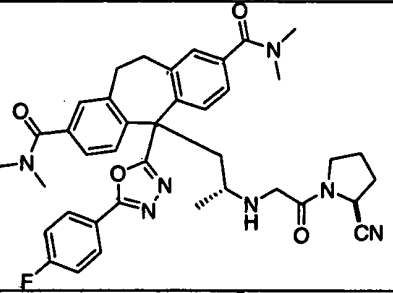
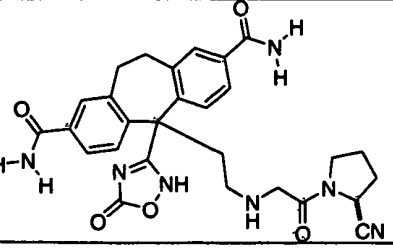
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
401	301	2	
402	302	2	
403	303	2	
404	304	2	
405	305	2	
406	306	2	

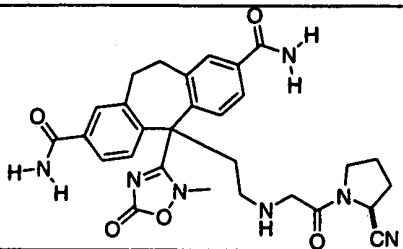
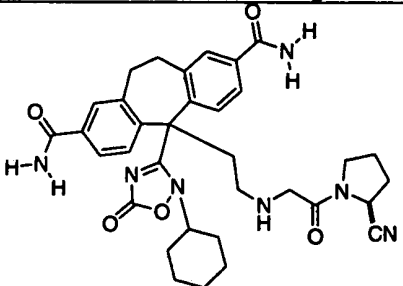
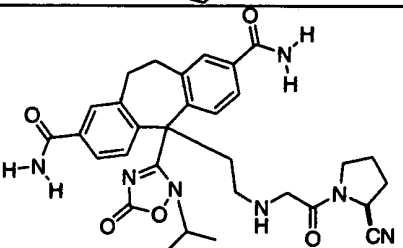
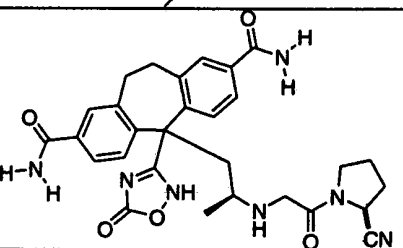
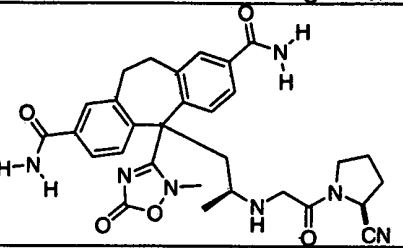
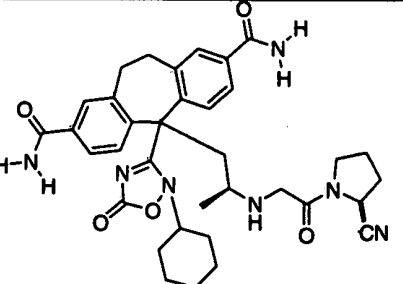
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
407	307	2	
408	308	2	
409	309	2	
410	310	2	
411	311	2	
412	312	2	

Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
413	313	2	
414	314	2	
415	315	2	
416	316	2	
417	317	2	
418	318	2	

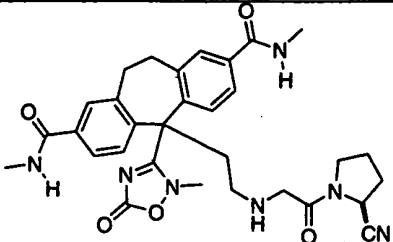
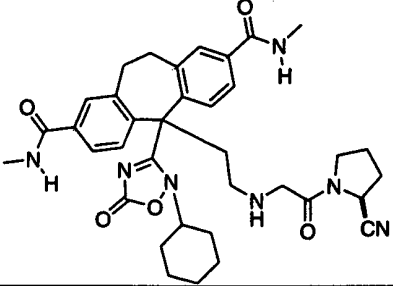
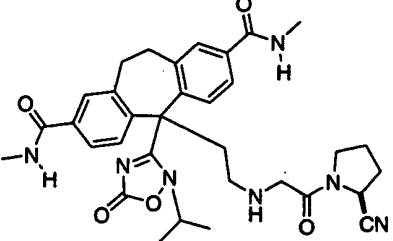
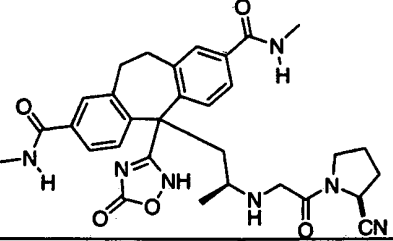
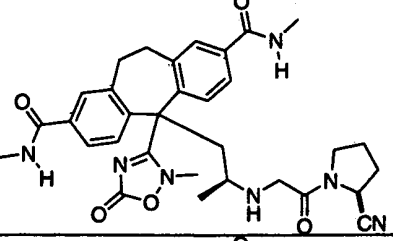
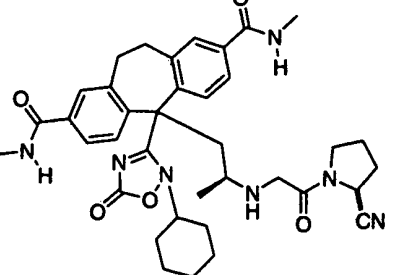
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
419	319	2	
420	320	2	
421	321	2	
422	322	2	
423	323	2	
424	324	2	

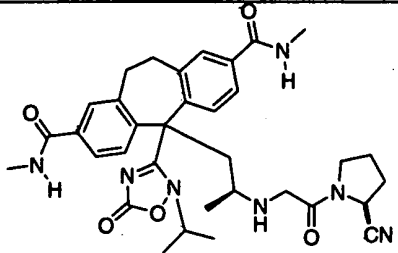
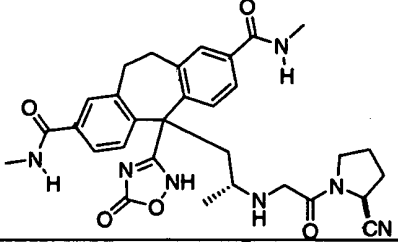
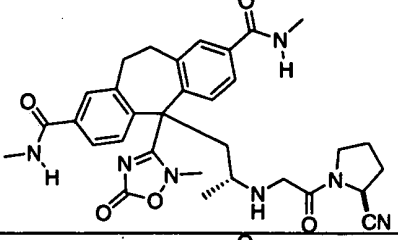
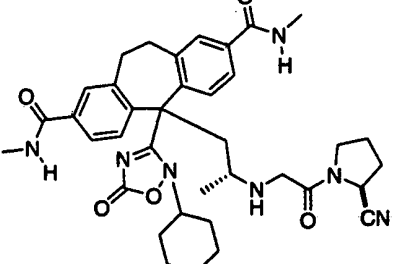
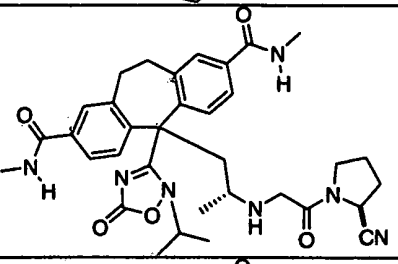
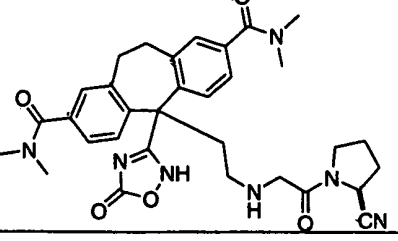
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
425	325	2	
426	326	2	
427	327	2	
428	328	2	
429	329	2	
430	330	2	

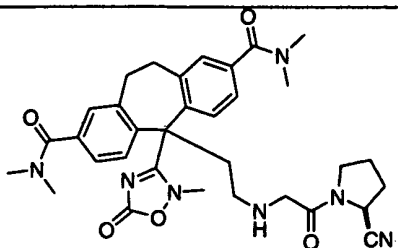
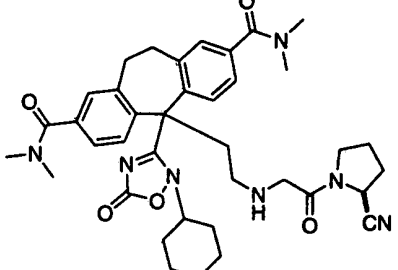
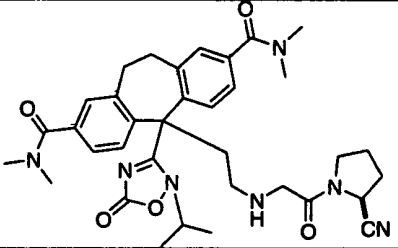
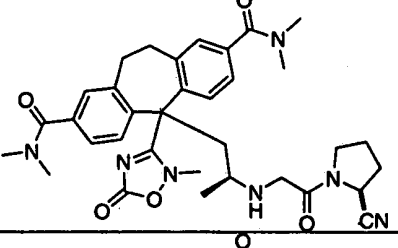
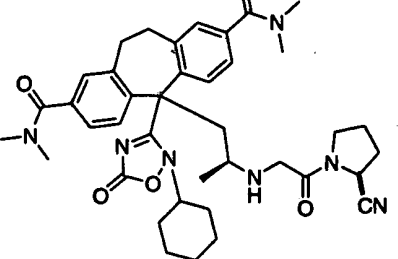
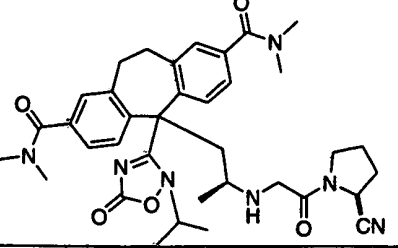
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
431	331	2	
432	332	2	
433	333	2	
434	334	2	
435	335	2	
436	400	2	

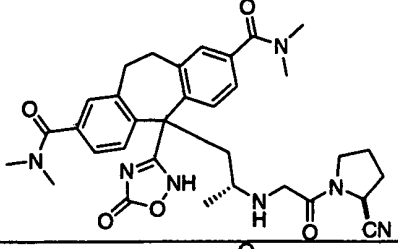
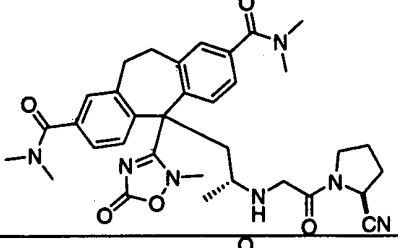
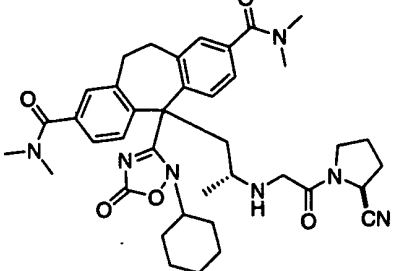
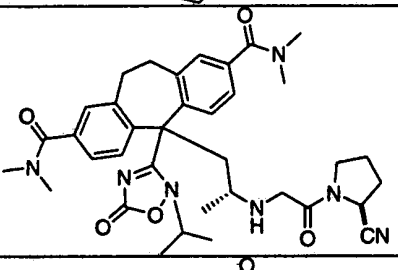
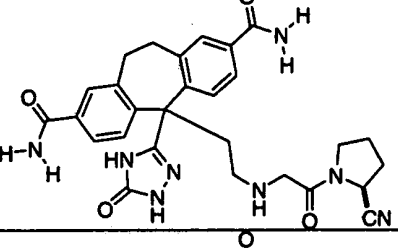
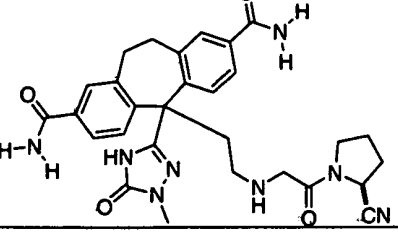
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
437	401	2	
438	402	2	
439	403	2	
440	404	2	
441	405	2	
442	406	2	

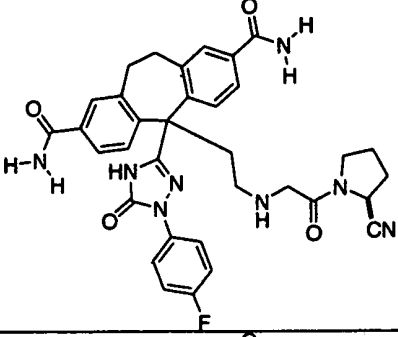
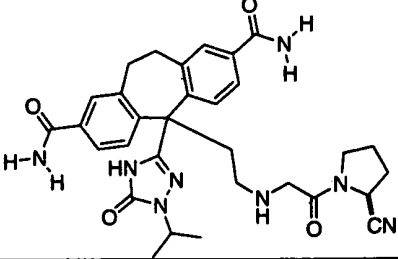
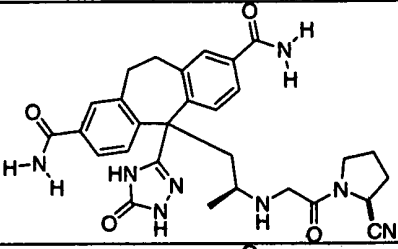
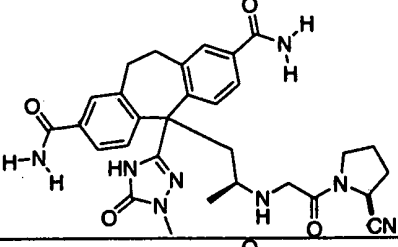
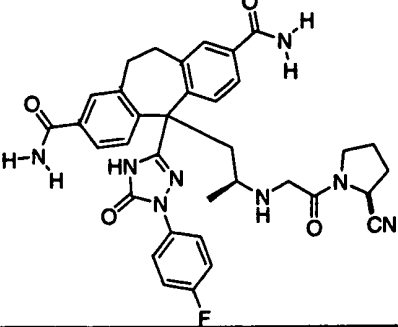
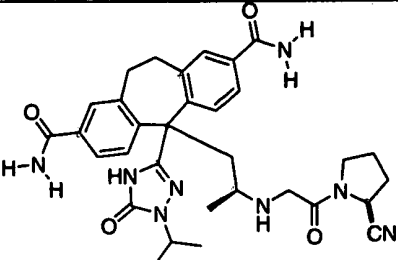
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
443	407	2	
444	408	2	
445	409	2	
446	410	2	
447	411	2	
448	412	2	

Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
449	413	2	
450	414	2	
451	415	2	
452	416	2	
453	417	2	
454	418	2	

Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
455	419	2	
456	420	2	
457	421	2	
458	422	2	
459	423	2	
460	424	2	

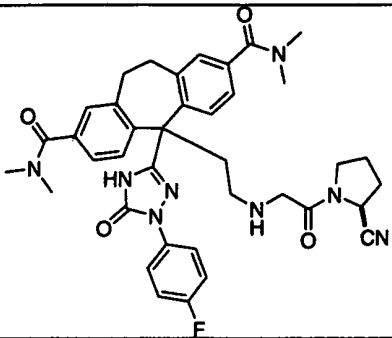
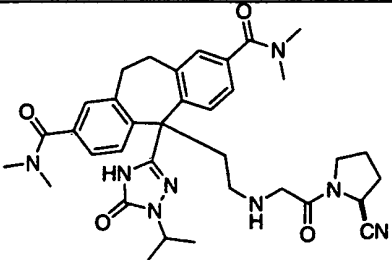
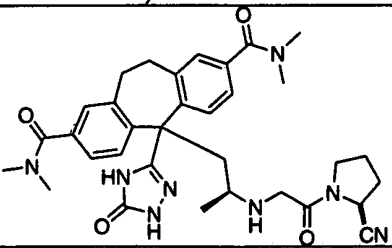
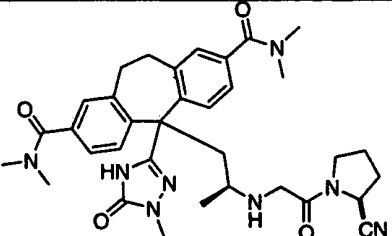
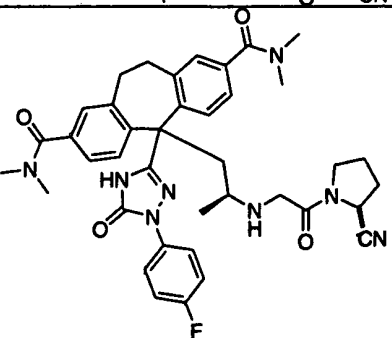
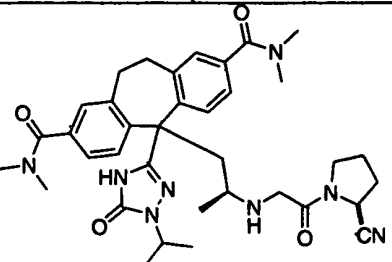
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
461	425	2	
462	426	2	
463	427	2	
464	428	2	
465	429	2	
466	430	2	

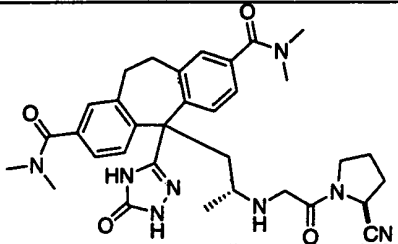
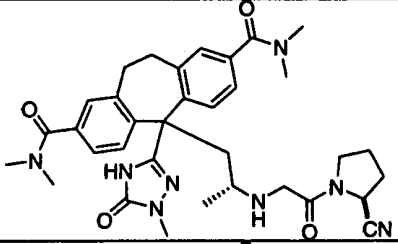
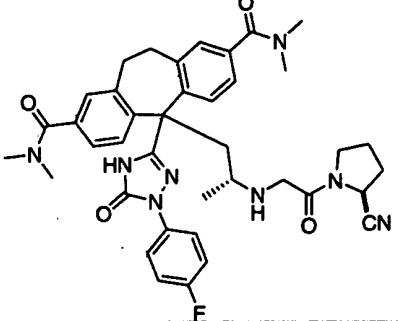
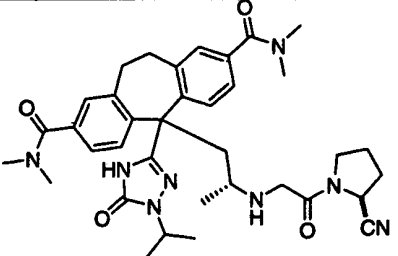
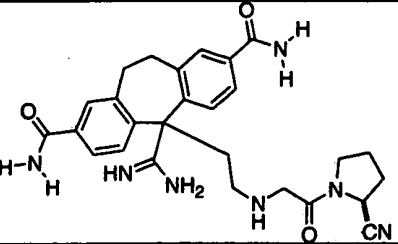
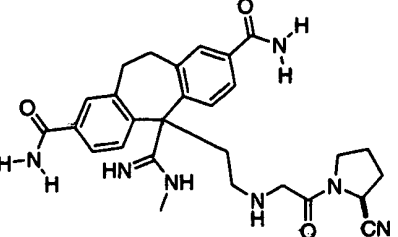
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
467	431	2	
468	432	2	
469	433	2	
470	434	2	
471	500	2	
472	501	2	

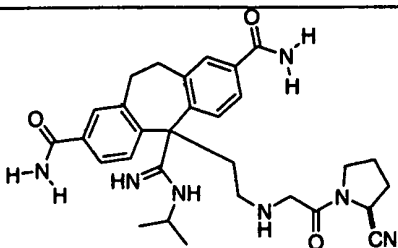
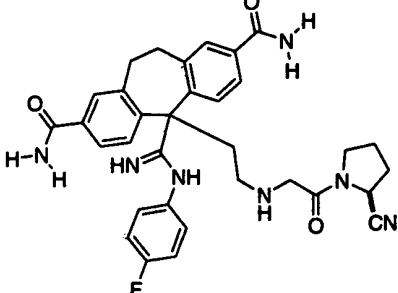
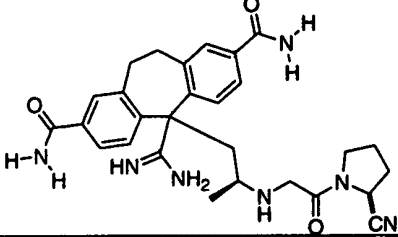
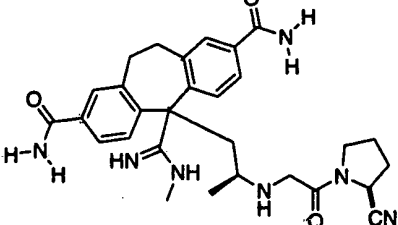
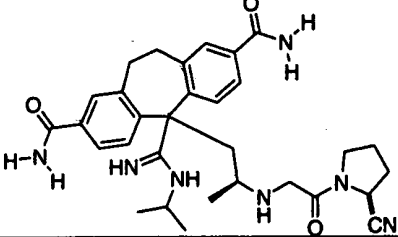
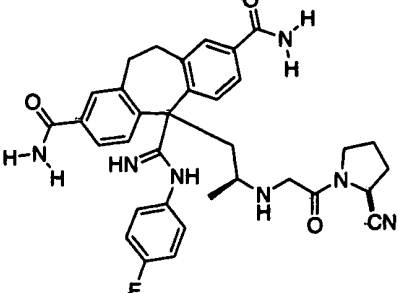
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
473	502	2	
474	503	2	
475	504	2	
476	505	2	
477	506	2	
478	507	2	

Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
479	508	2	
480	509	2	
481	510	2	
482	511	2	
483	512	2	
484	513	2	

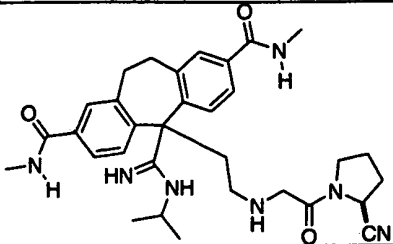
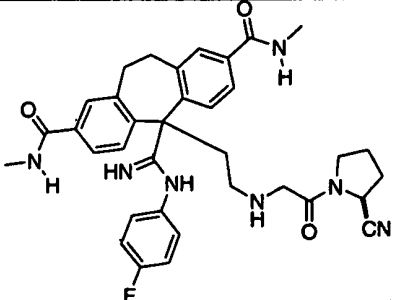
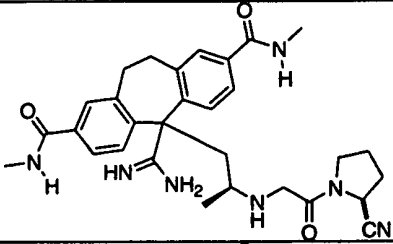
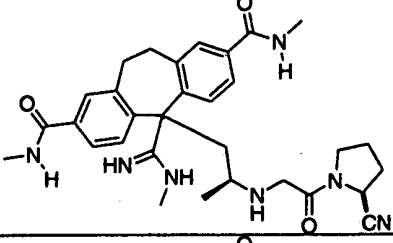
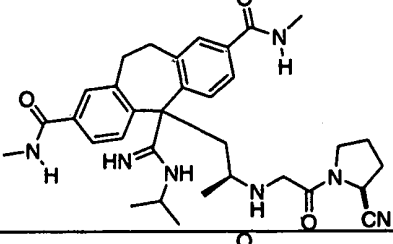
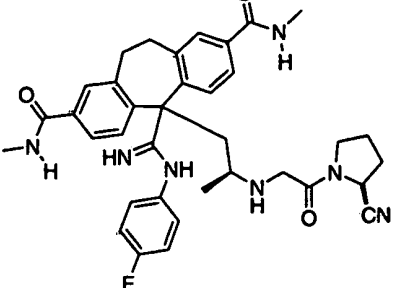
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
491	520	2	
492	521	2	
493	522	2	
494	523	2	
495	524	2	
496	525	2	

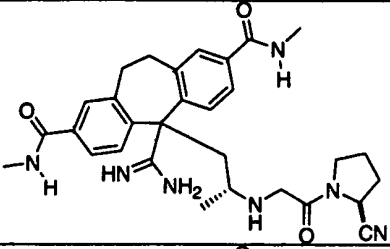
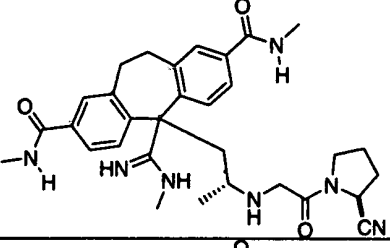
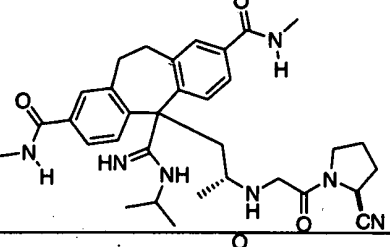
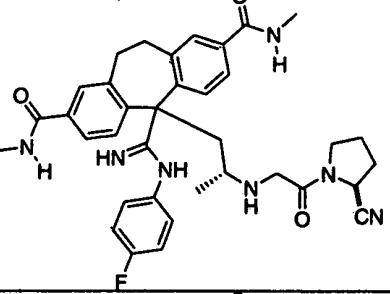
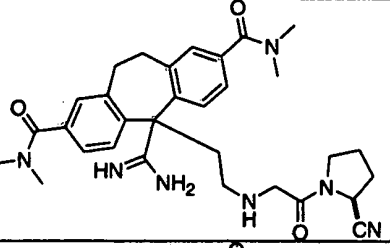
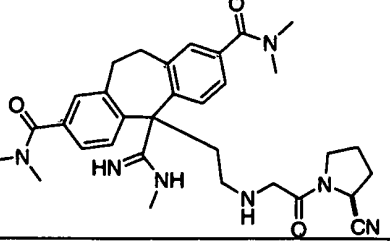
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
497	526	2	
498	527	2	
499	528	2	
500	529	2	
501	530	2	
502	531	2	

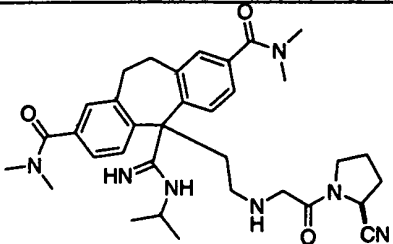
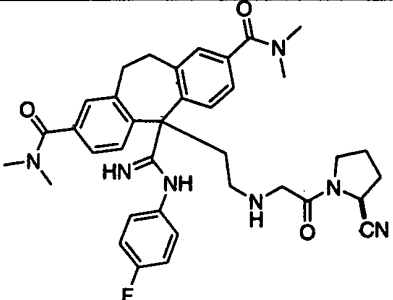
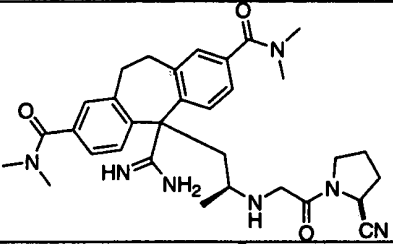
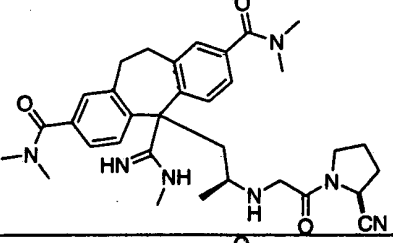
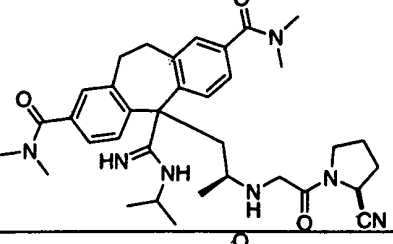
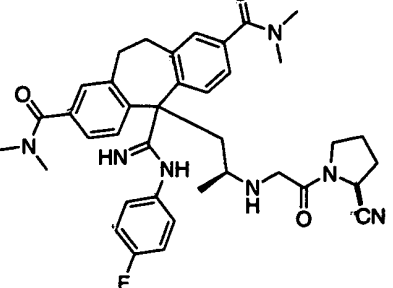
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
503	532	2	
504	533	2	
505	534	2	
506	535	2	
507	600	2	
508	601	2	

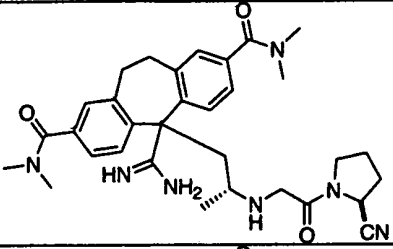
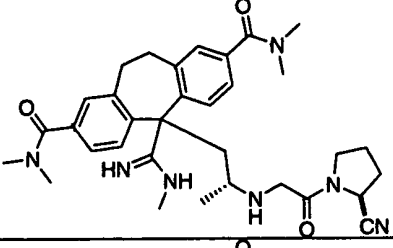
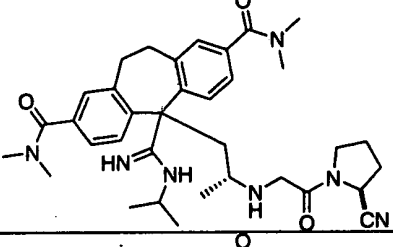
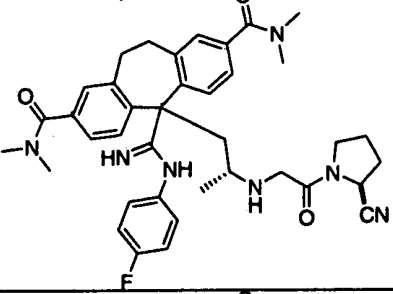
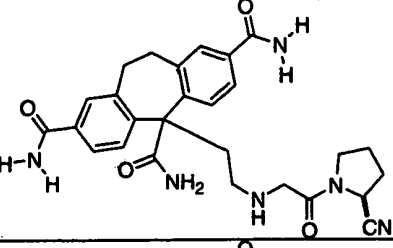
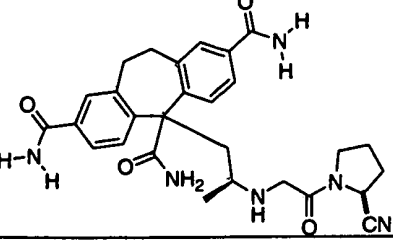
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
509	602	2	
510	603	2	
511	604	2	
512	605	2	
513	606	2	
514	607	2	

Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
515	608	2	
516	609	2	
517	610	2	
518	611	2	
519	612	2	
520	613	2	

Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
521	614	2	
522	615	2	
523	616	2	
524	617	2	
525	618	2	
526	619	2	

Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
527	620	2	
528	621	2	
529	622	2	
530	623	2	
531	624	2	
532	625	2	

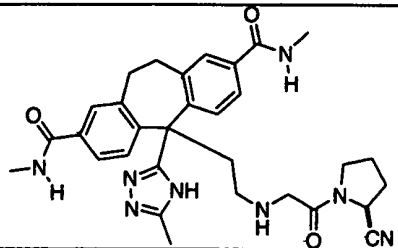
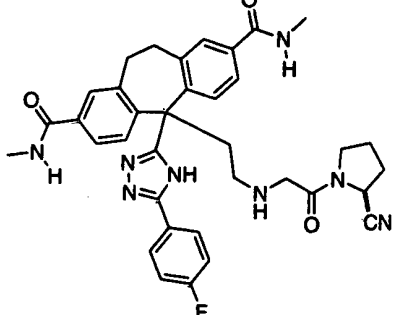
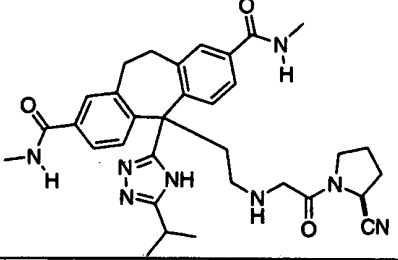
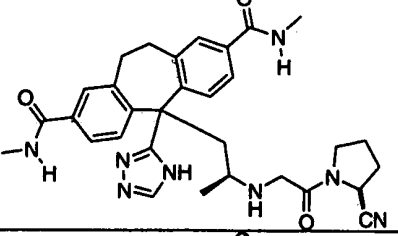
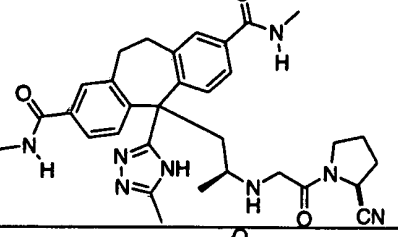
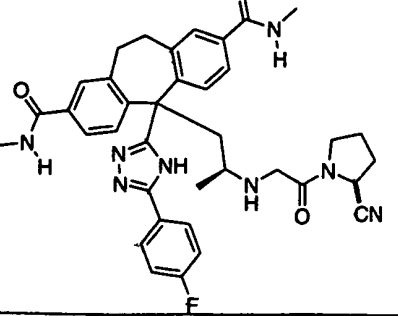
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
533	626	2	
534	627	2	
535	628	2	
536	629	2	
537	630	2	
538	631	2	

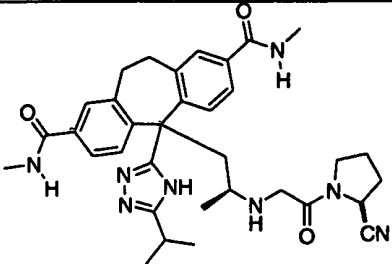
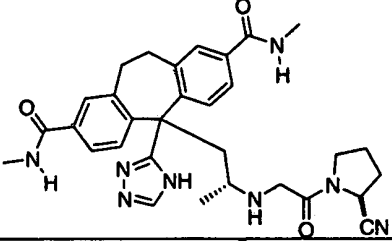
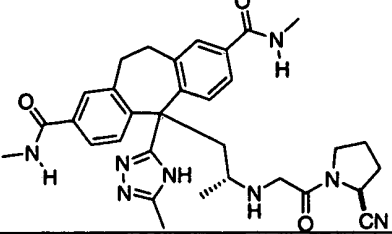
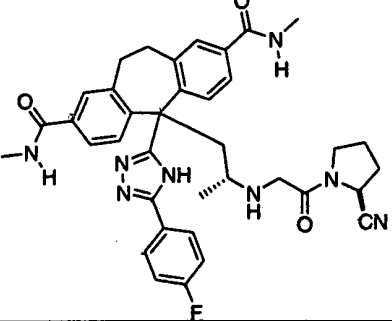
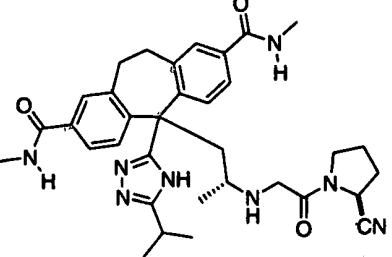
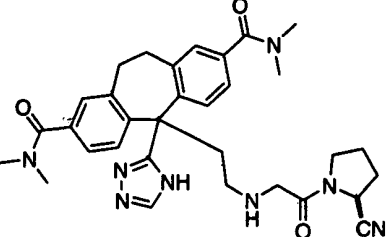
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
539	632	2	
540	633	2	
541	634	2	
542	635	2	
543	680	2	
544	681	2	

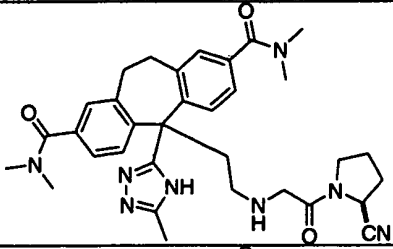
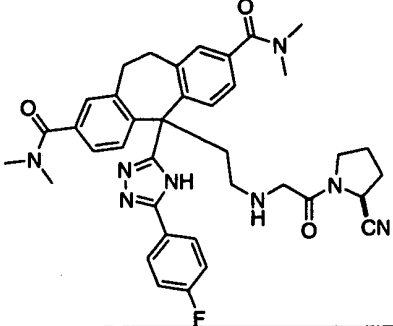
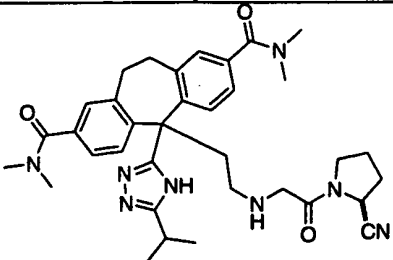
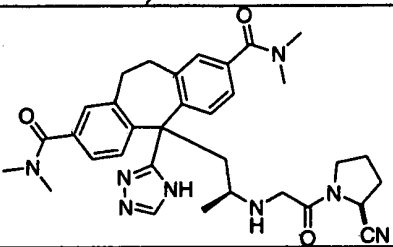
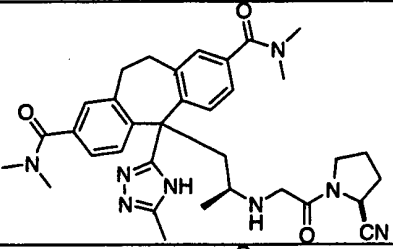
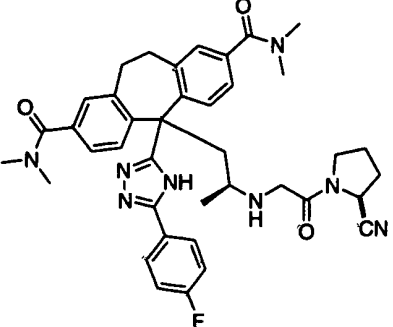
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
545	682	2	
546	683	2	
547	684	2	
548	685	2	
549	686	2	
550	687	2	
551	700	2	

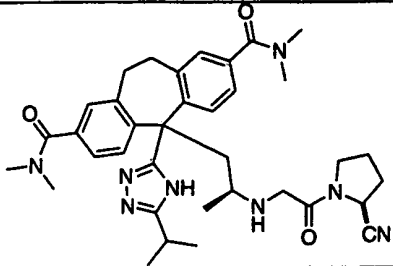
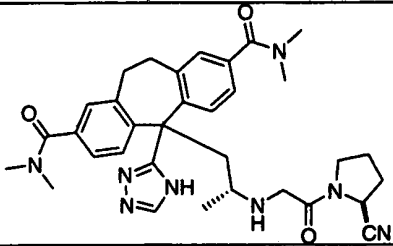
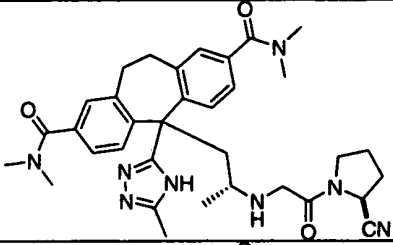
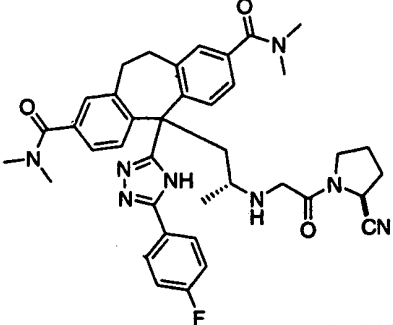
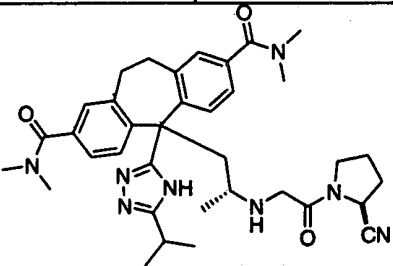
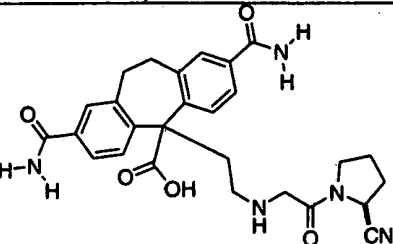
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
552	701	2	
553	702	2	
554	703	2	
555	704	2	
556	705	2	
557	706	2	

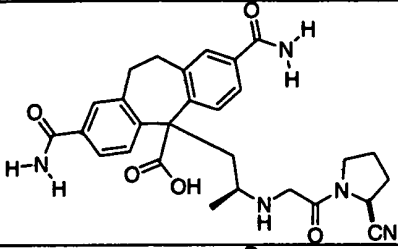
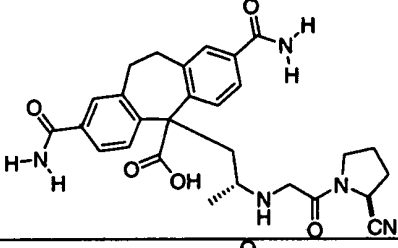
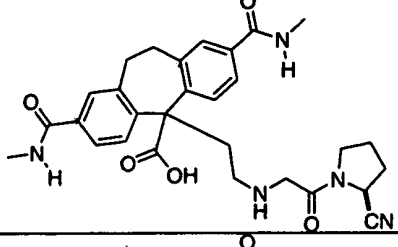
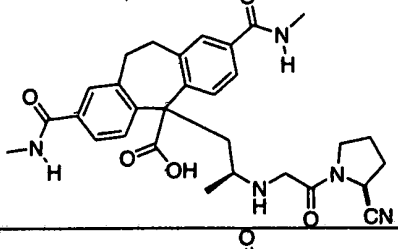
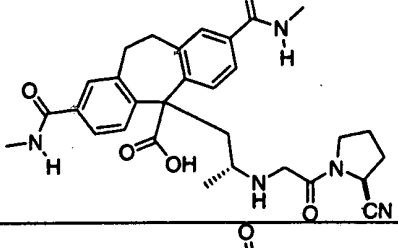
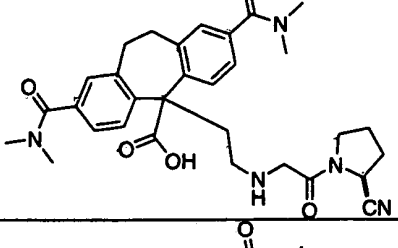
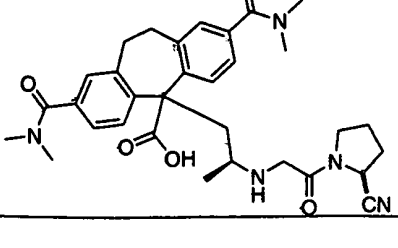
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
558	707	2	
559	708	2	
560	709	2	
561	710	2	
562	711	2	
563	712	2	

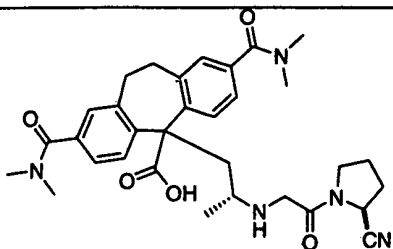
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
564	713	2	
565	714	2	
566	715	2	
567	716	2	
568	717	2	
569	718	2	

Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
570	719	2	
571	720	2	
572	721	2	
573	722	2	
574	723	2	
575	724	2	

Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
576	725	2	
577	726	2	
578	727	2	
579	728	2	
580	729	2	
581	730	2	

Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
582	731	2	
583	732	2	
584	733	2	
585	734	2	
586	735	2	
587	780	2	

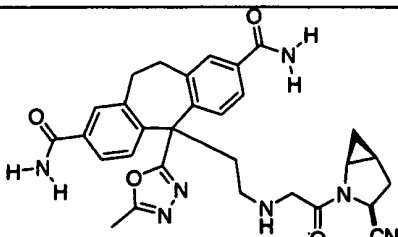
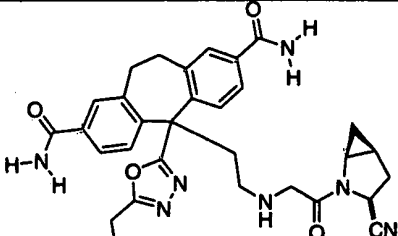
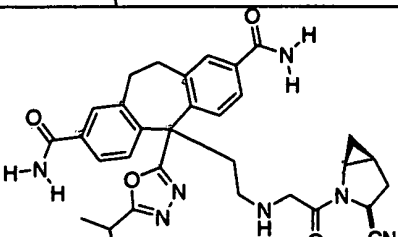
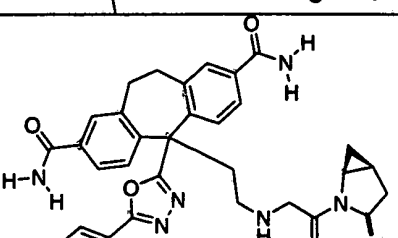
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
588	781	2	
589	782	2	
590	783	2	
591	784	2	
592	785	2	
593	786	2	
594	787	2	

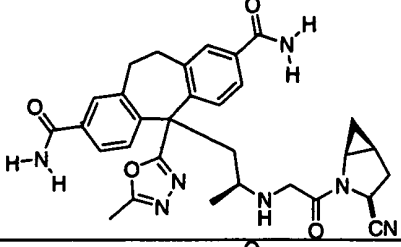
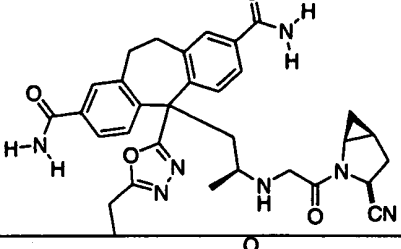
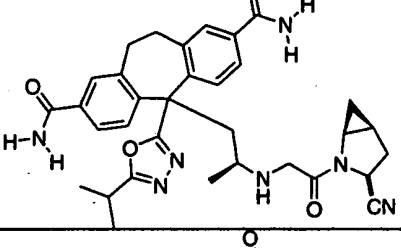
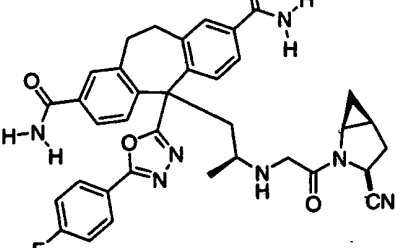
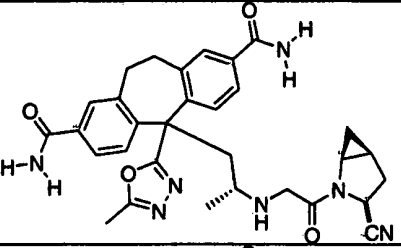
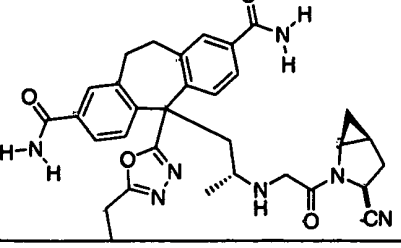
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
595	788	2	

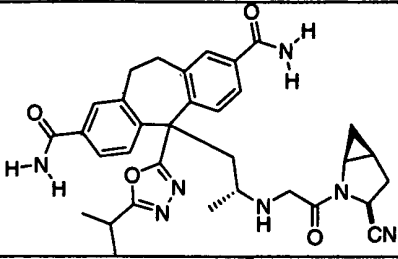
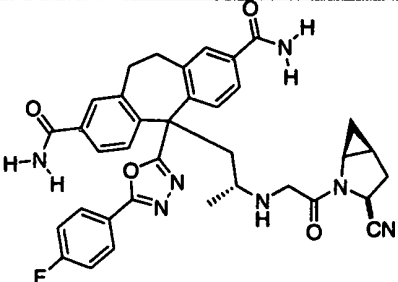
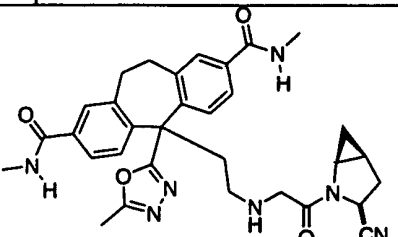
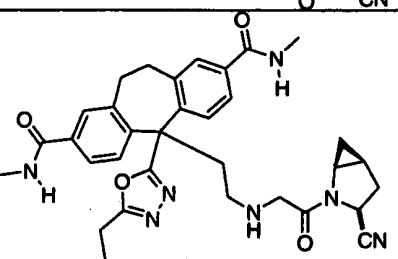
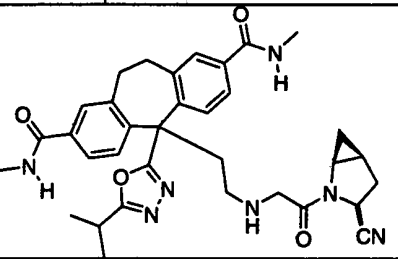
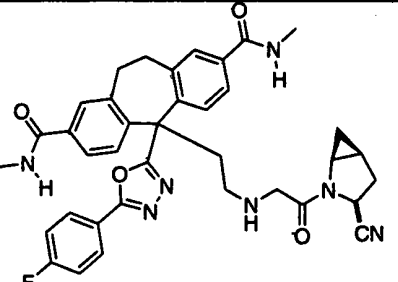
Exemplos 596-599 foram excluídos intencionalmente.

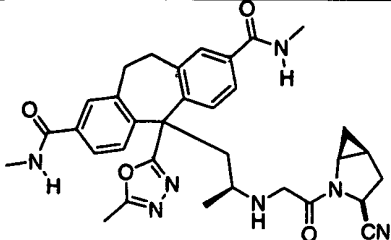
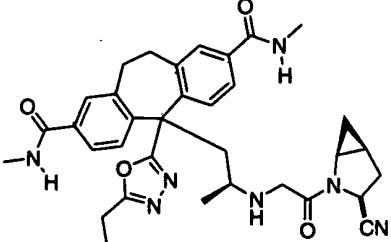
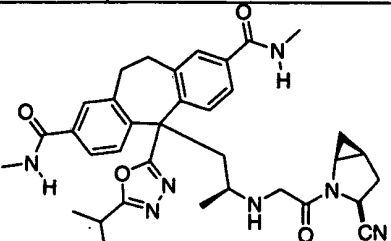
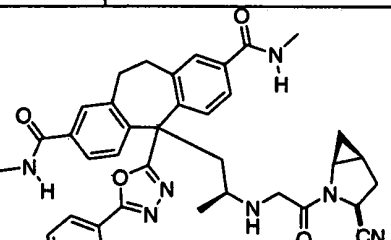
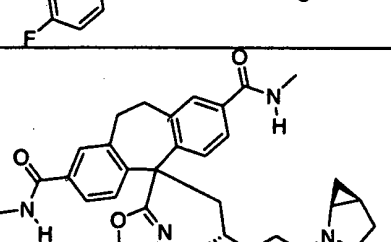
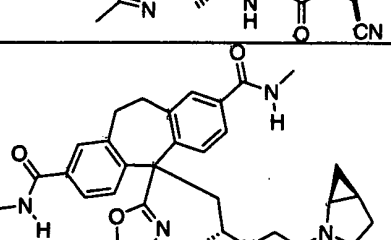
Exemplo 600-795

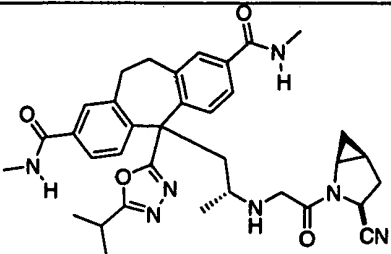
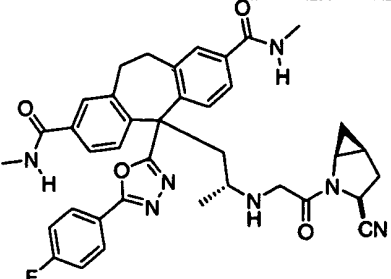
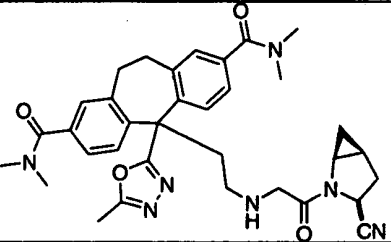
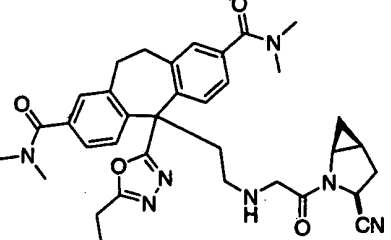
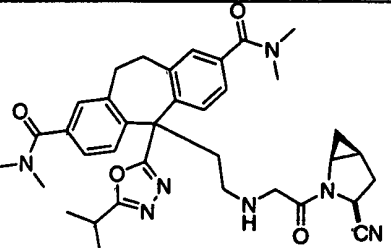
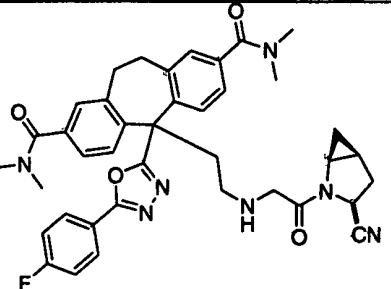
Se fosse seguir os procedimentos esboçados nos Exemplos 28 ou 29 exceto usando os compostos dos Exemplos Preparativos como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o Produto indicado.

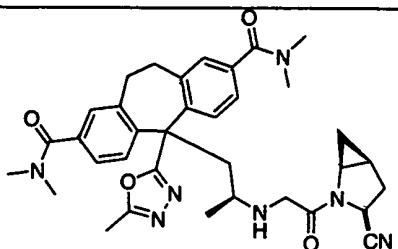
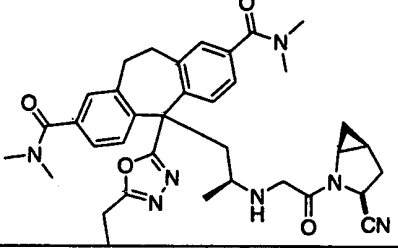
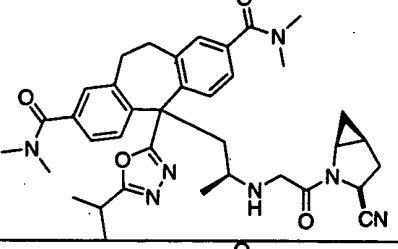
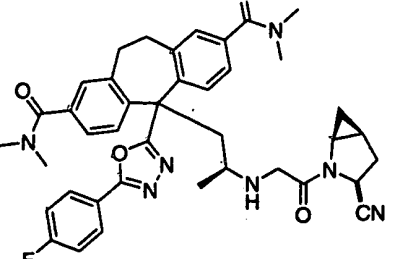
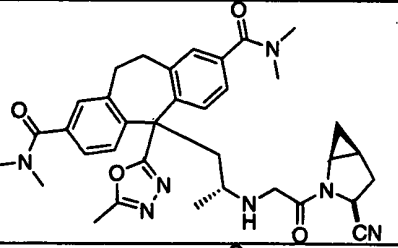
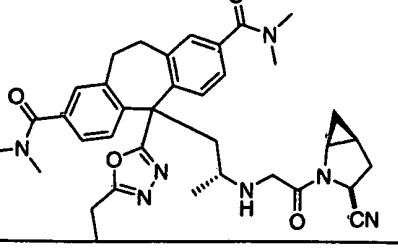
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
600	336	89	
601	337	89	
602	338	89	
603	339	89	

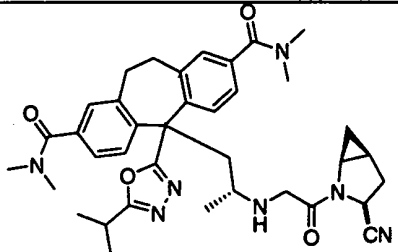
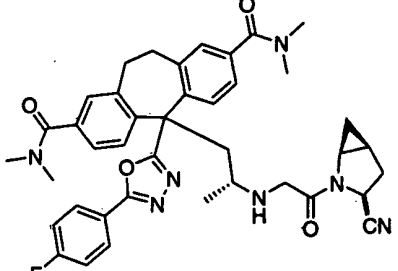
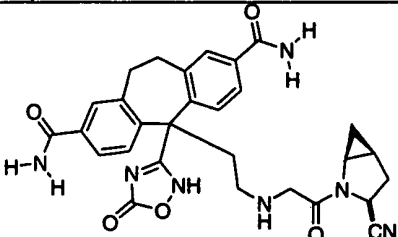
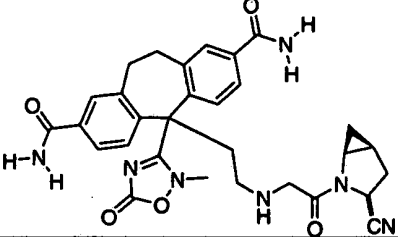
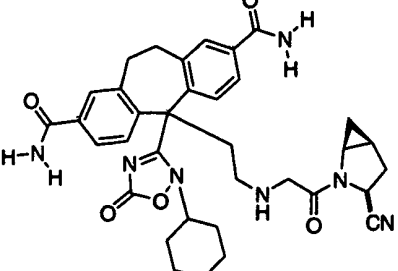
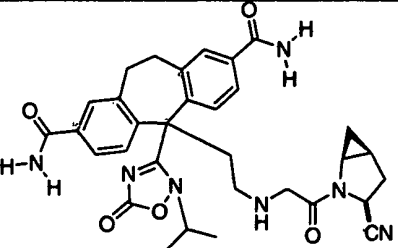
Exemplo	Exemplo Prepara- tivo	Exemplo Preparativo	Produto
604	340	89	
605	341	89	
606	342	89	
607	343	89	
608	344	89	
609	345	89	

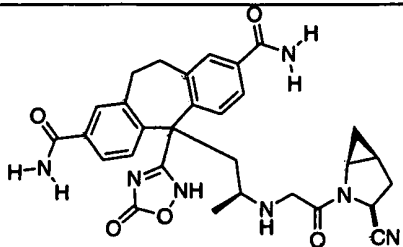
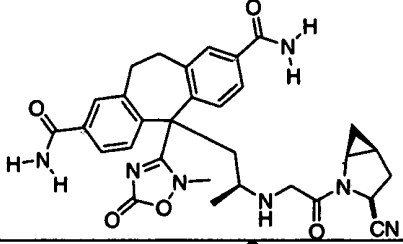
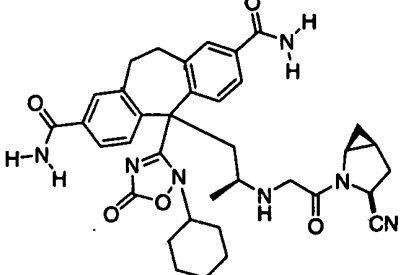
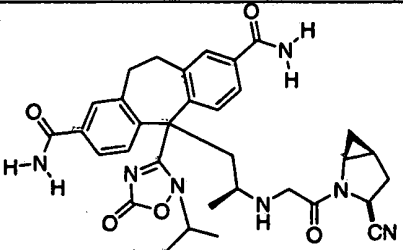
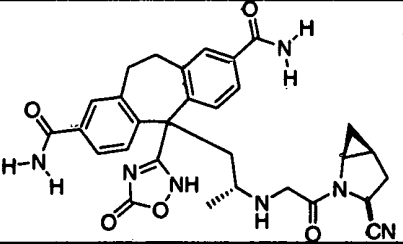
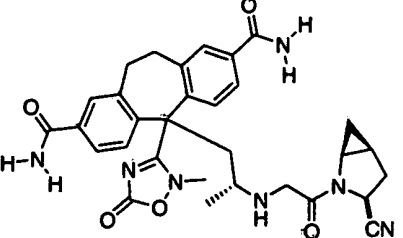
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
610	346	89	
611	347	89	
612	348	89	
613	349	89	
614	350	89	
615	351	89	

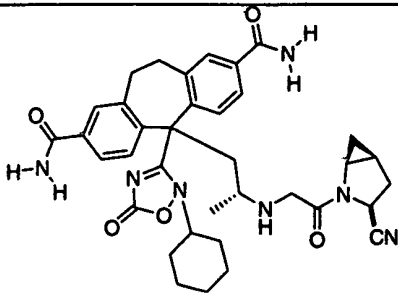
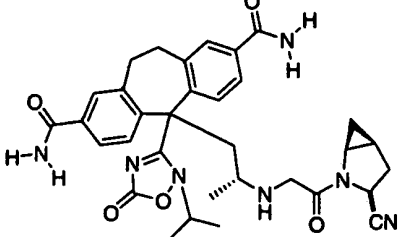
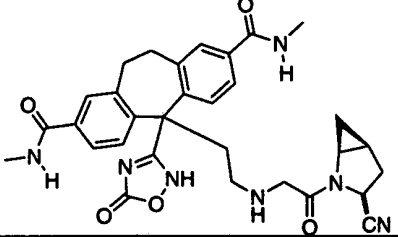
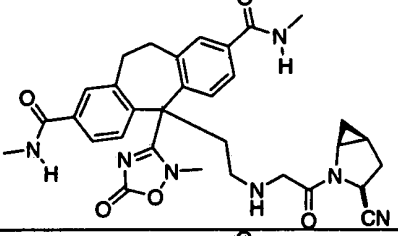
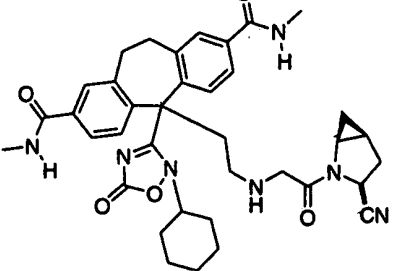
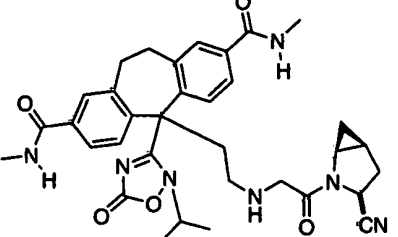
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
616	352	89	
617	353	89	
618	354	89	
619	355	89	
620	356	89	
621	357	89	

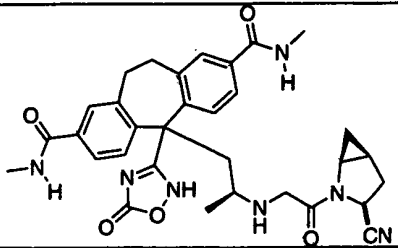
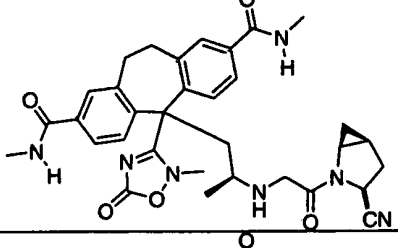
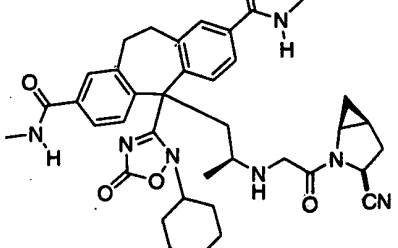
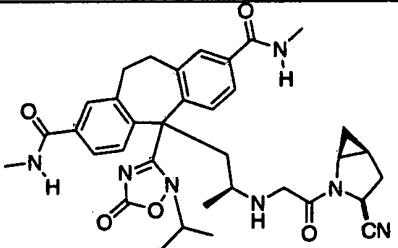
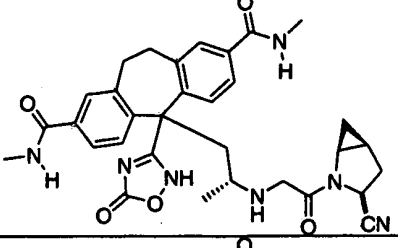
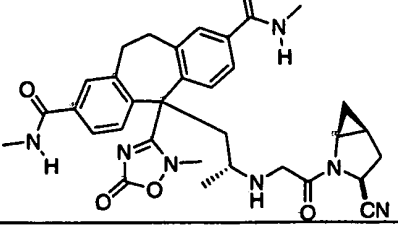
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
622	358	89	
623	359	89	
624	360	89	
625	361	89	
626	362	89	
627	363	89	

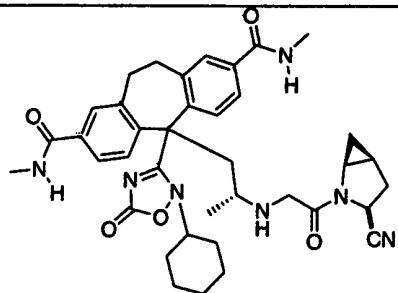
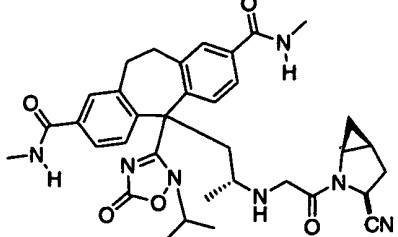
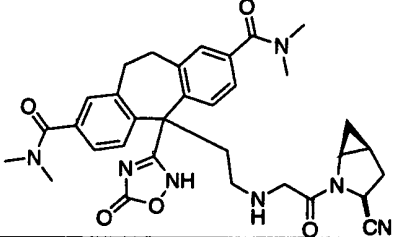
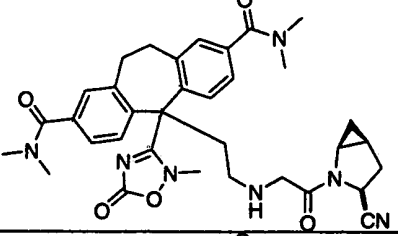
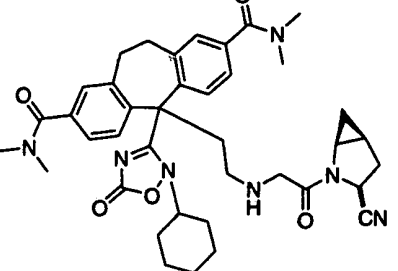
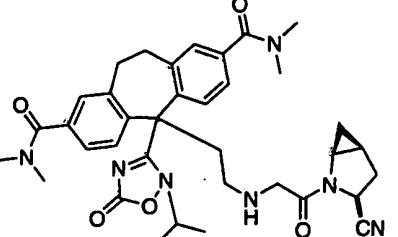
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
628	364	89	
629	365	89	
630	366	89	
631	367	89	
632	368	89	
633	369	89	

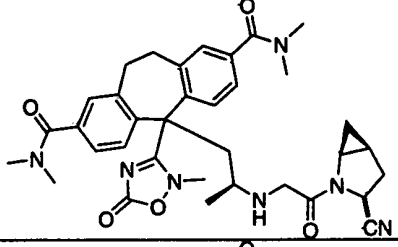
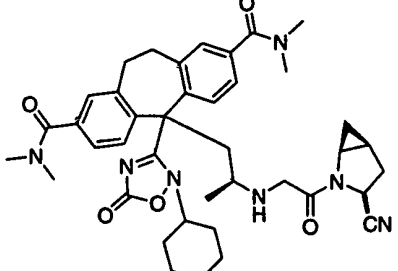
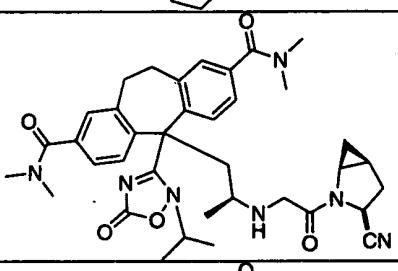
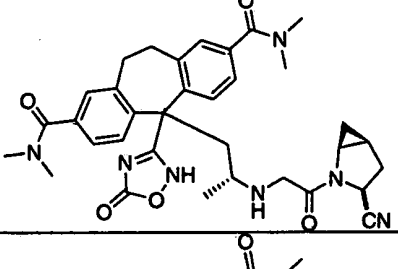
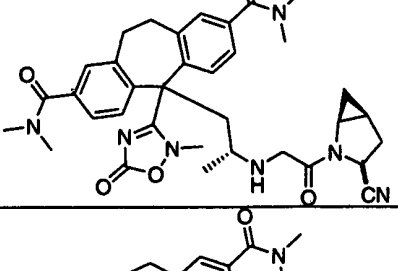
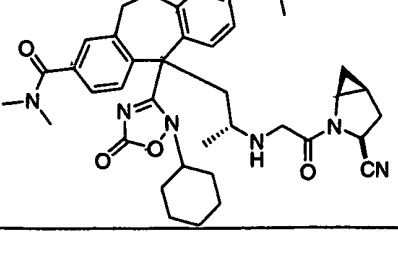
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
634	370	89	
635	371	89	
636	435	89	
637	436	89	
638	437	89	
639	438	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
640	439	89	
641	440	89	
642	441	89	
643	442	89	
644	443	89	
645	444	89	

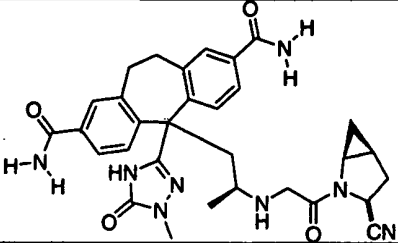
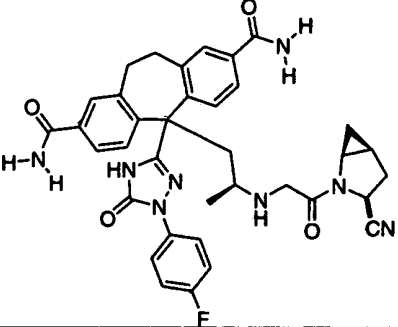
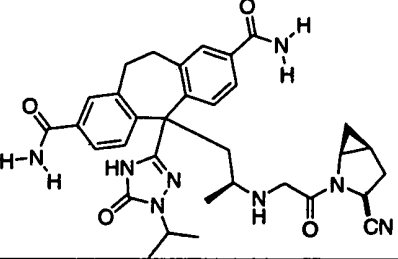
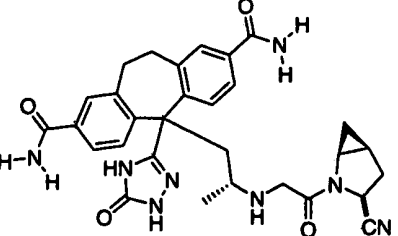
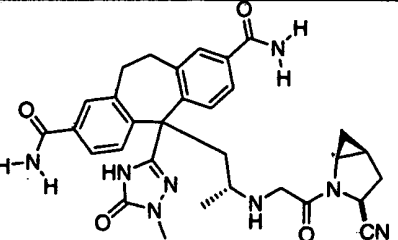
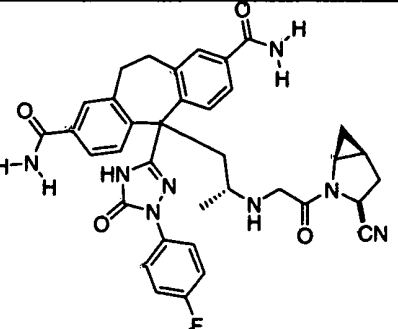
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
646	445	89	
647	446	89	
648	447	89	
649	448	89	
650	449	89	
651	450	89	

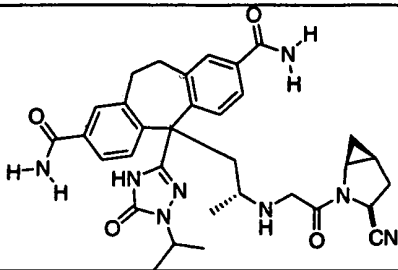
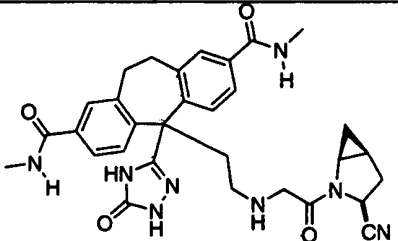
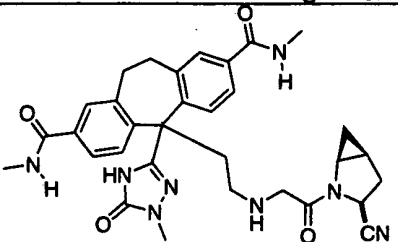
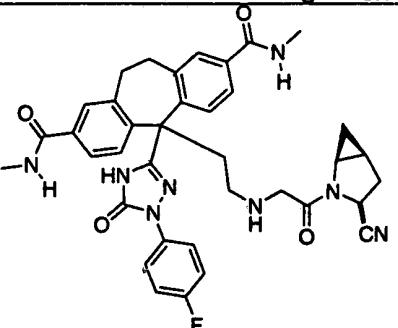
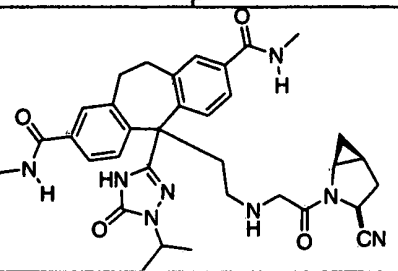
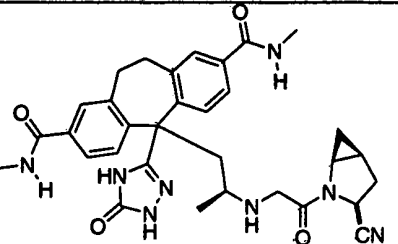
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
652	451	89	
653	452	89	
654	453	89	
655	454	89	
656	455	89	
657	456	89	

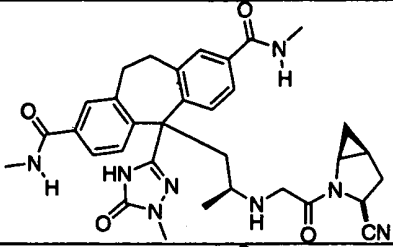
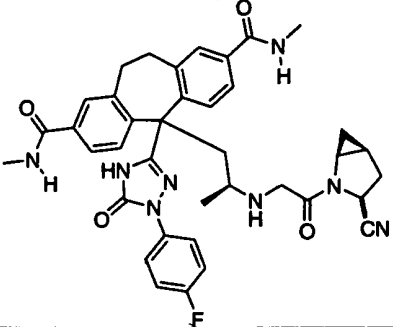
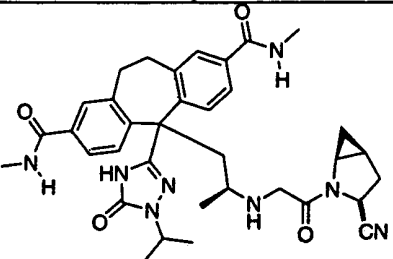
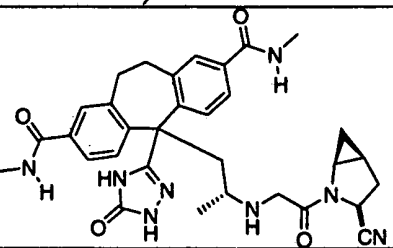
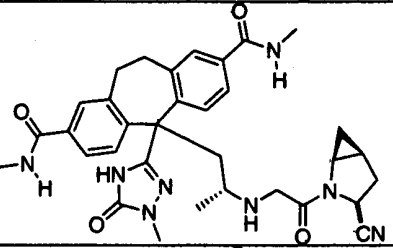
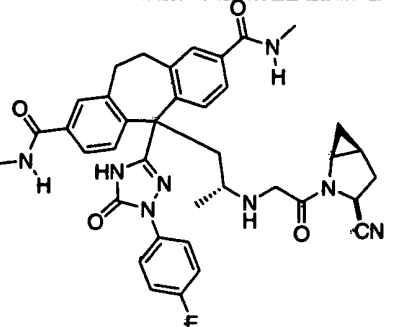
Exemplo	Exemplo Prepara- tivo	Exemplo Preparativo	Produto
658	457	89	
659	458	89	
660	459	89	
661	460	89	
662	461	89	
663	462	89	

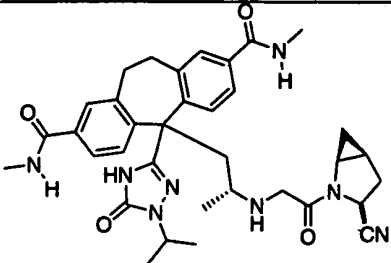
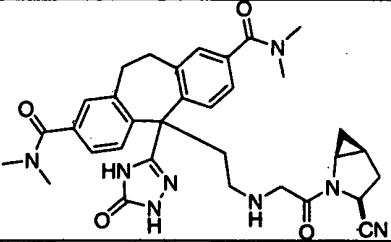
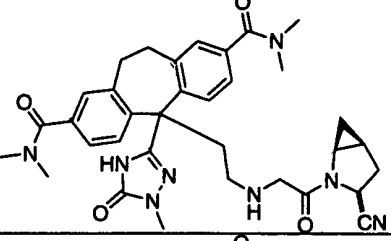
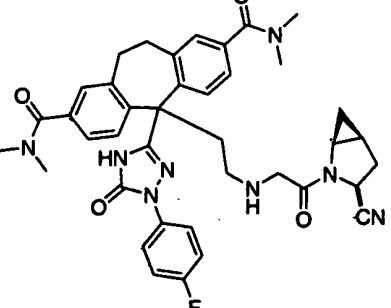
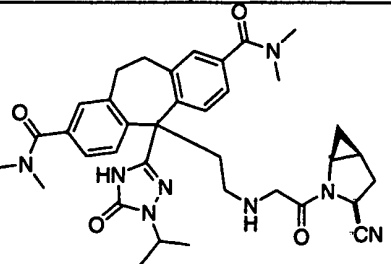
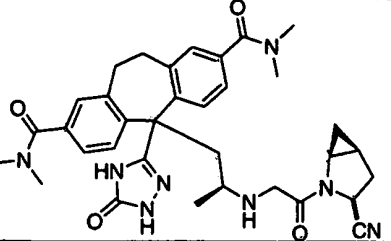
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
664	463	89	
665	464	89	
666	465	89	
667	466	89	
668	467	89	
669	468	89	

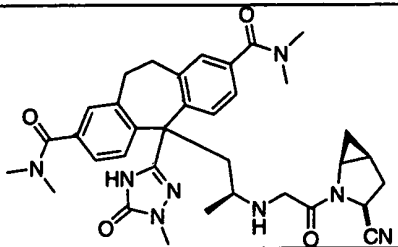
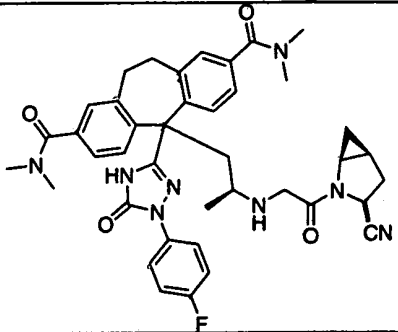
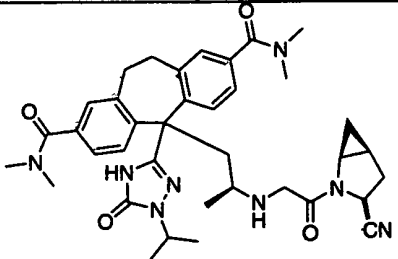
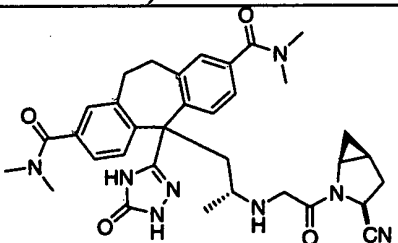
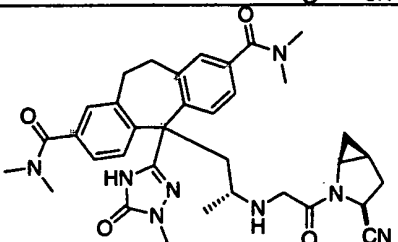
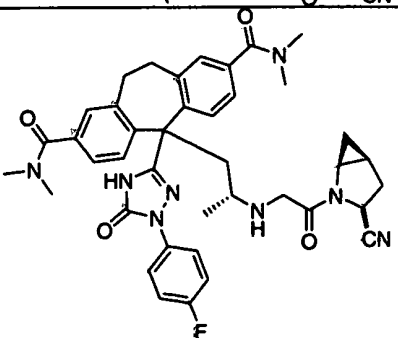
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
670	469	89	
671	536	89	
672	537	89	
673	538	89	
674	539	89	
675	540	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
676	541	89	
677	542	89	
678	543	89	
679	544	89	
680	545	89	
681	546	89	

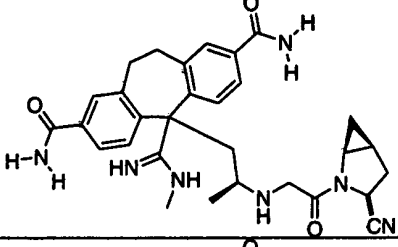
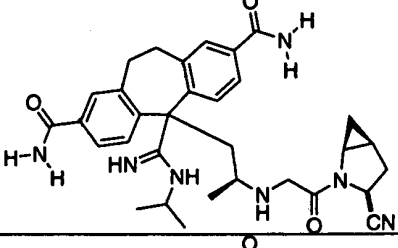
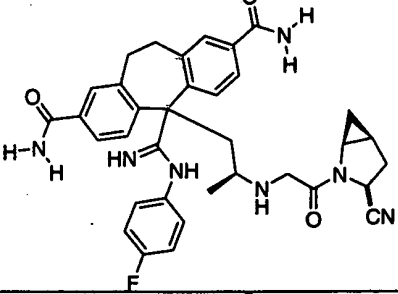
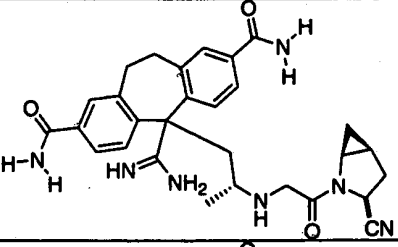
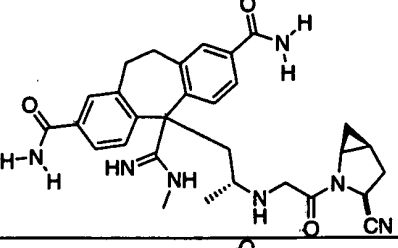
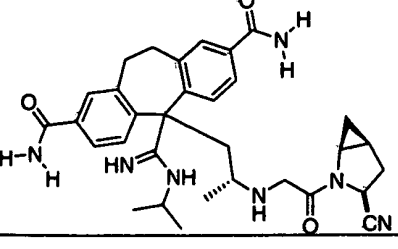
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
682	547	89	
683	548	89	
684	549	89	
685	550	89	
686	551	89	
687	552	89	

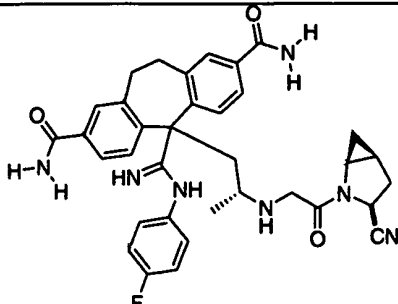
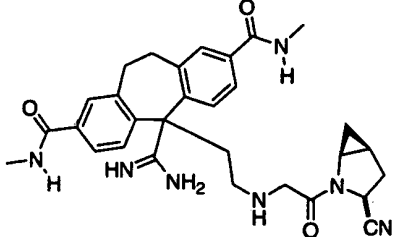
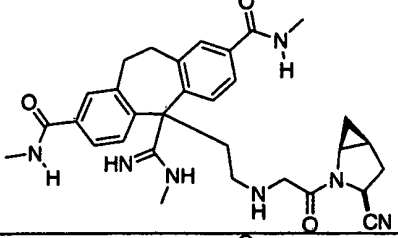
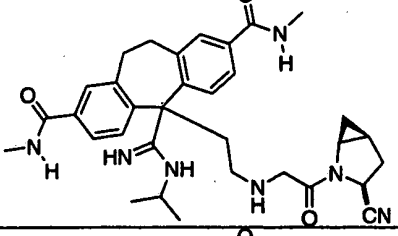
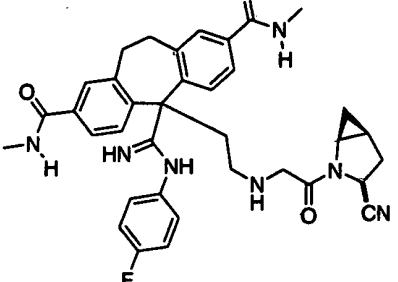
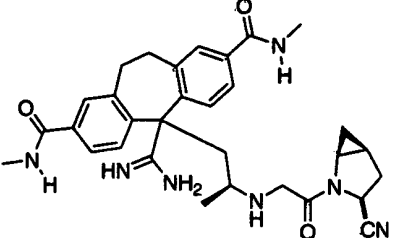
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
688	553	89	
689	554	89	
690	555	89	
691	556	89	
692	557	89	
693	558	89	

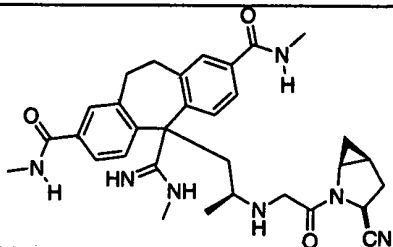
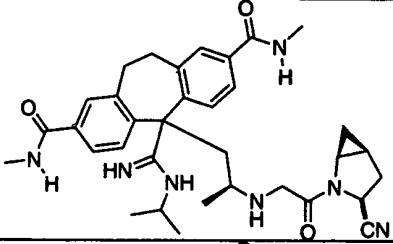
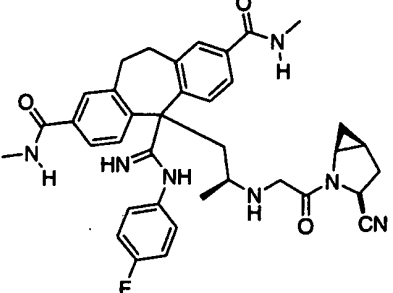
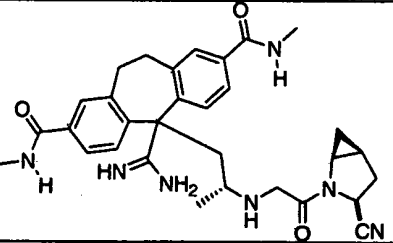
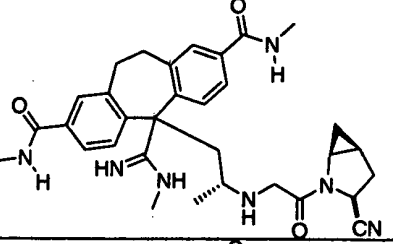
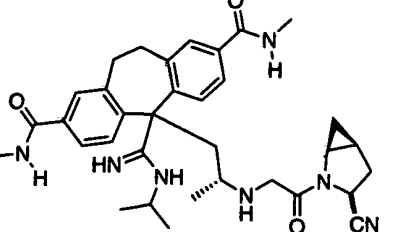
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
694	559	89	
695	560	89	
696	561	89	
697	562	89	
698	563	89	
699	564	89	

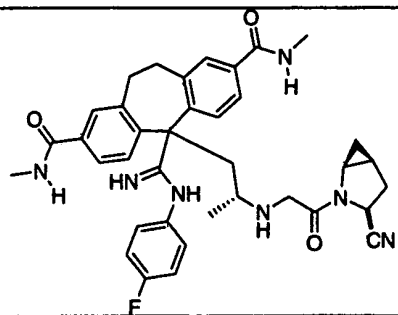
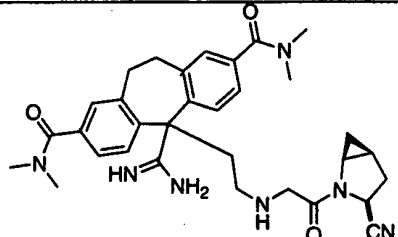
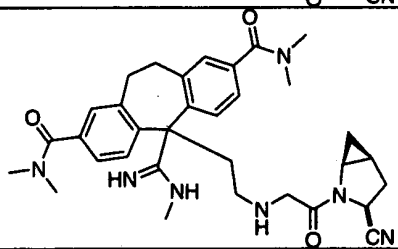
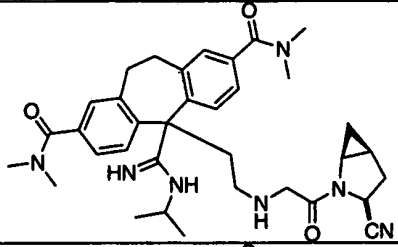
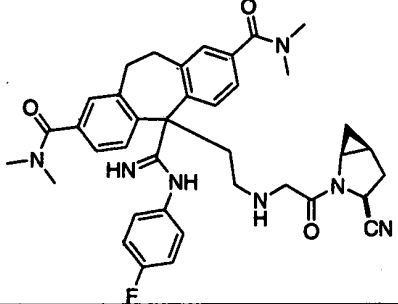
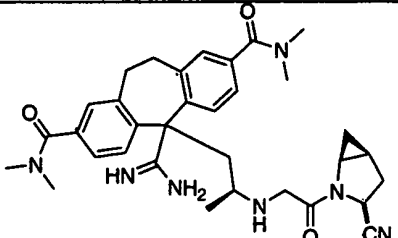
Exemplo	Exemplo Prepara- tivo	Exemplo Preparativo	Produto
700	565	89	
701	566	89	
702	567	89	
703	568	89	
704	569	89	
705	570	89	

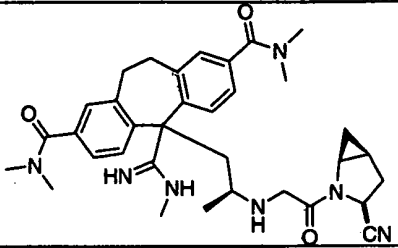
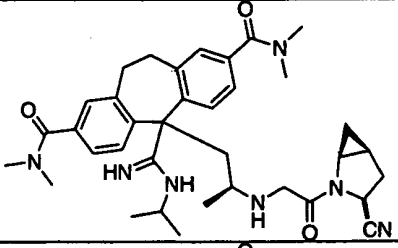
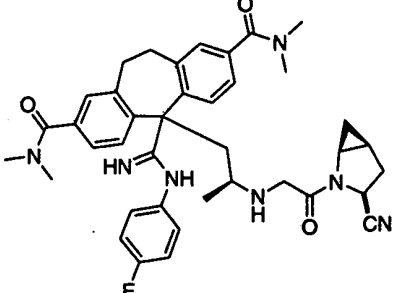
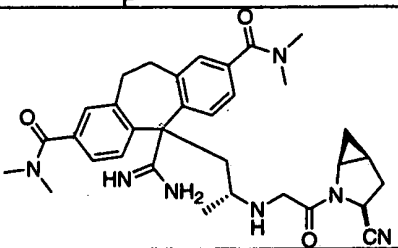
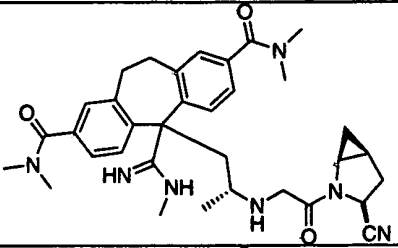
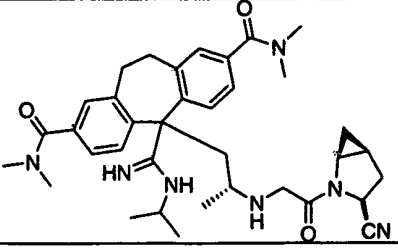
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
706	571	89	
707	636	89	
708	637	89	
709	638	89	
710	639	89	
711	640	89	

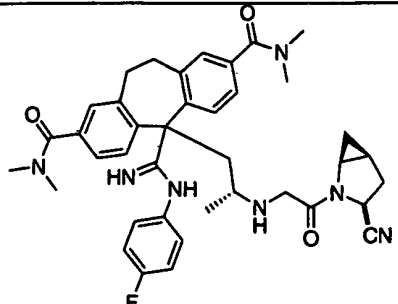
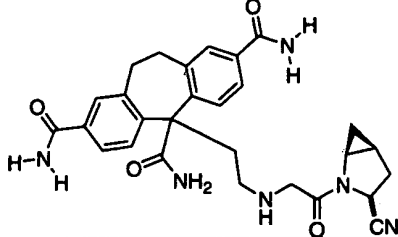
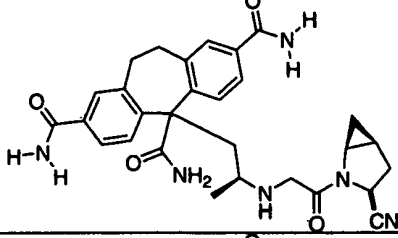
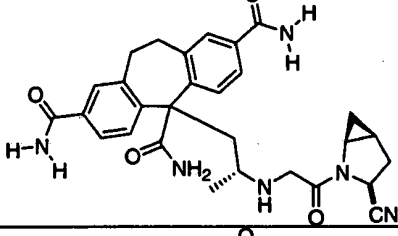
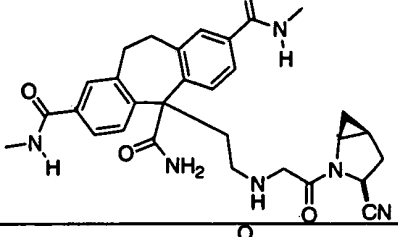
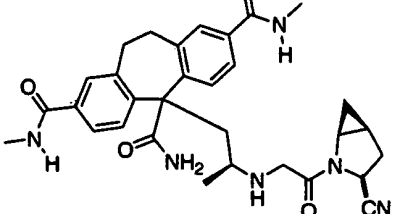
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
712	641	89	
713	642	89	
714	643	89	
715	644	89	
716	645	89	
717	646	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
718	647	89	
719	648	89	
720	649	89	
721	650	89	
722	651	89	
723	652	89	

Exemplo	Exemplo Prepara- tivo	Exemplo Preparativo	Produto
724	653	89	
725	654	89	
726	655	89	
727	656	89	
728	657	89	
729	658	89	

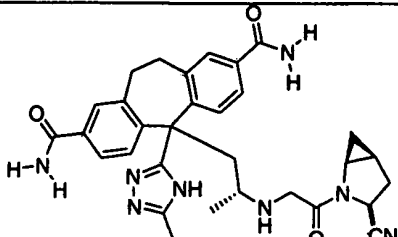
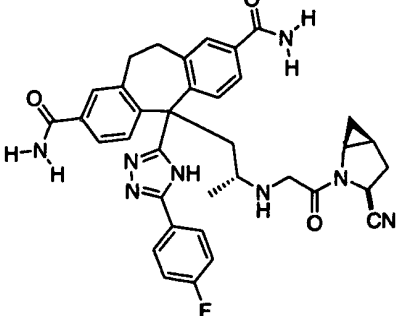
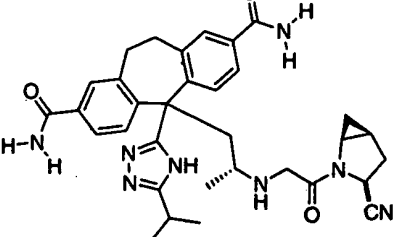
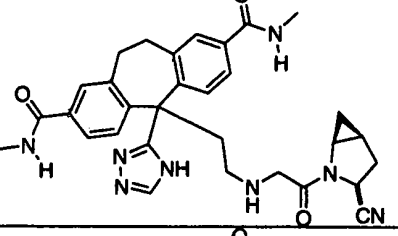
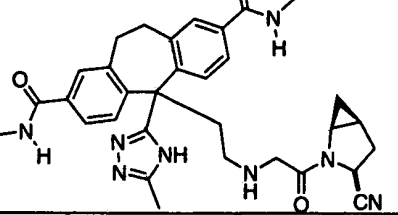
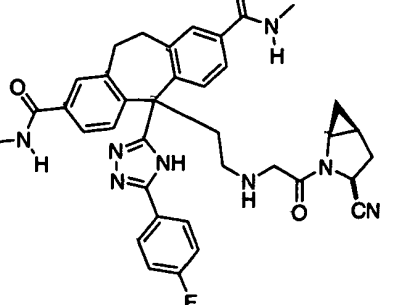
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
730	659	89	
731	660	89	
732	661	89	
733	662	89	
734	663	89	
735	664	89	

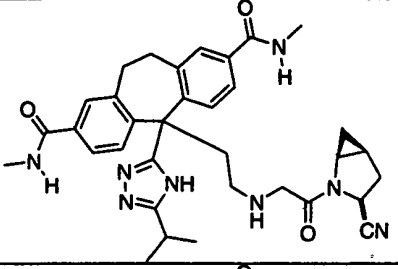
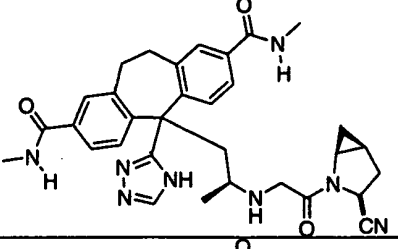
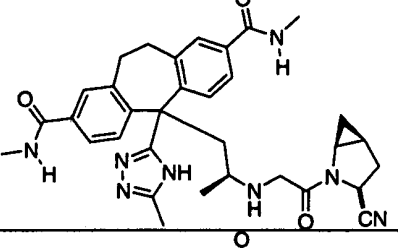
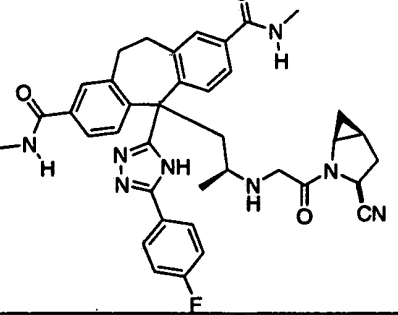
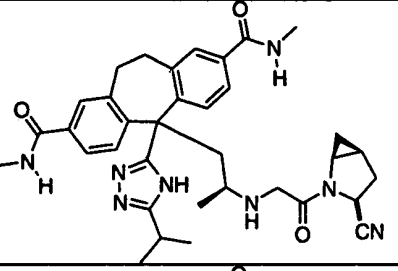
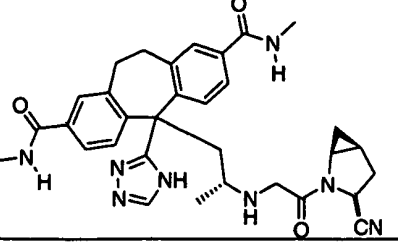
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
736	665	89	
737	666	89	
738	667	89	
739	668	89	
740	669	89	
741	670	89	

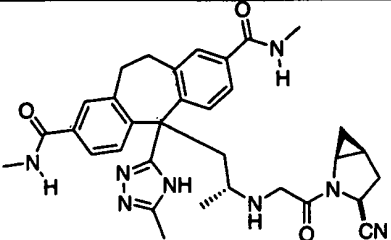
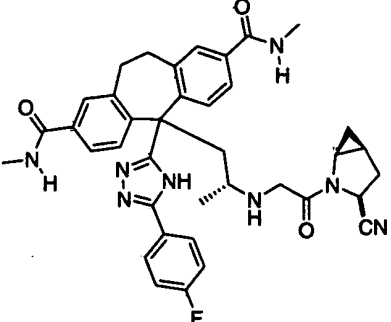
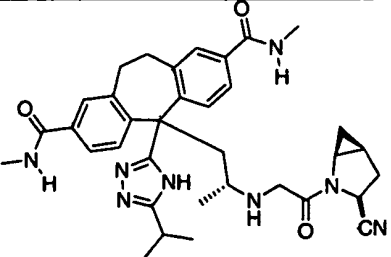
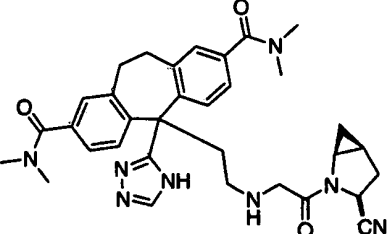
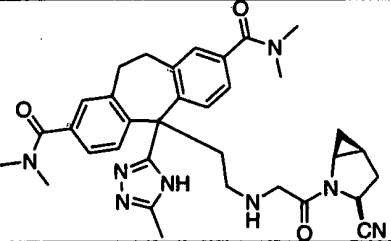
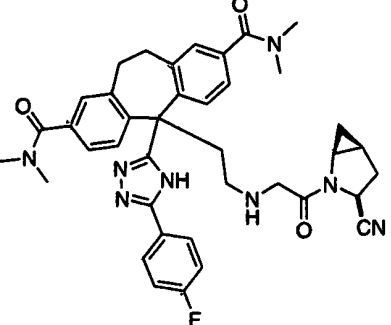
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
742	671	89	
743	688	89	
744	689	89	
745	690	89	
746	691	89	
747	692	89	

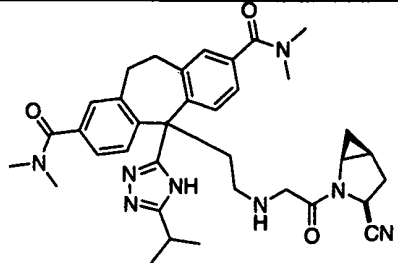
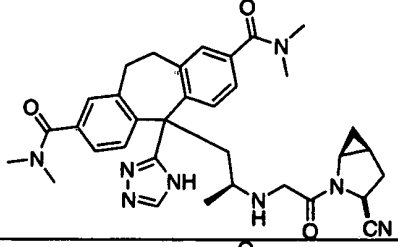
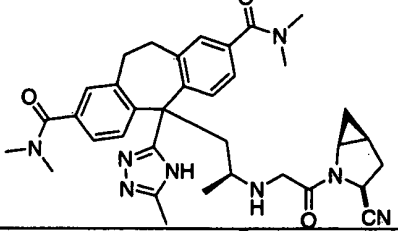
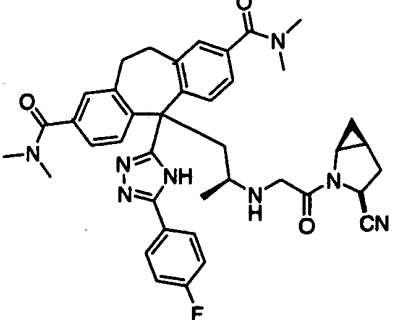
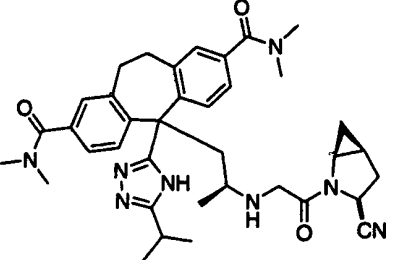
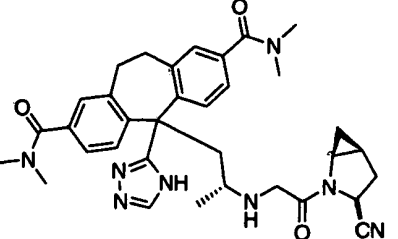
Exemplo	Exemplo Prepara- tivo	Exemplo Preparativo	Produto
748	693	89	
749	694	89	
750	695	89	
751	736	89	
752	737	89	
753	738	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
754	739	89	
755	740	89	
756	741	89	
757	742	89	
758	743	89	
759	744	89	

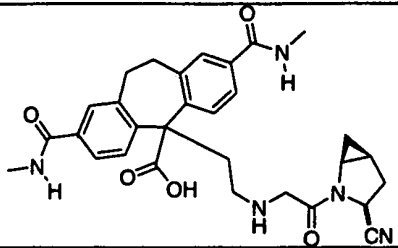
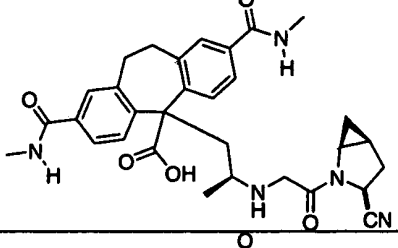
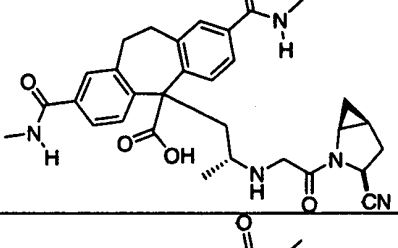
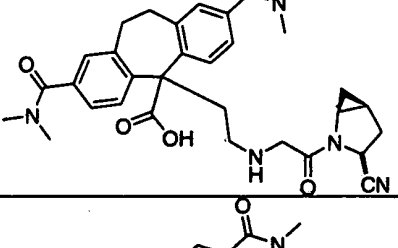
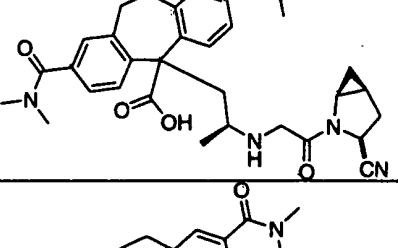
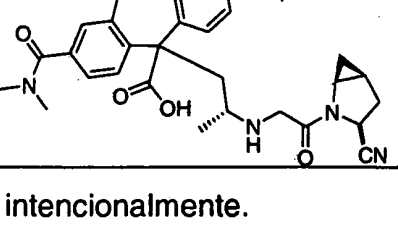
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
760	745	89	
761	746	89	
762	747	89	
763	748	89	
764	749	89	
765	750	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
766	751	89	
767	752	89	
768	753	89	
769	754	89	
770	755	89	
771	756	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
772	757	89	
773	758	89	
774	759	89	
775	760	89	
776	761	89	
777	762	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
778	763	89	
779	764	89	
780	765	89	
781	766	89	
782	767	89	
783	768	89	

Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
784	769	89	
785	770	89	
786	771	89	
787	789	89	
788	790	89	
789	791	89	

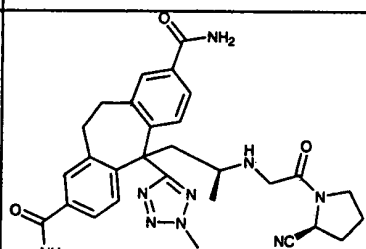
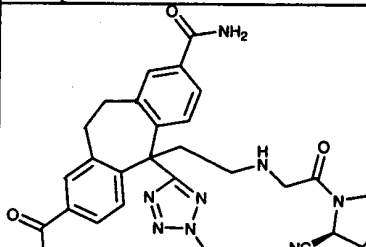
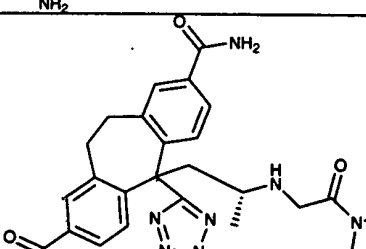
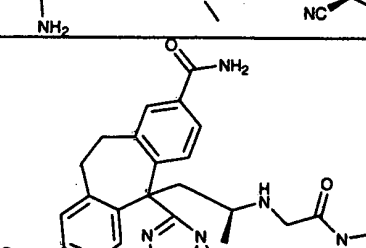
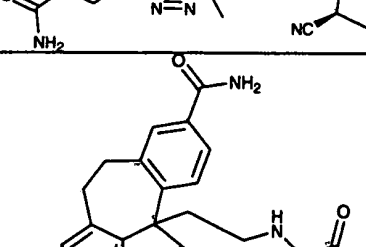
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
790	792	89	
791	793	89	
792	794	89	
793	795	89	
794	796	89	
795	797	89	

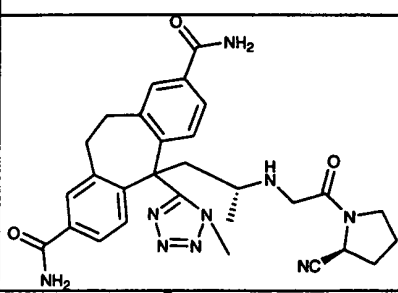
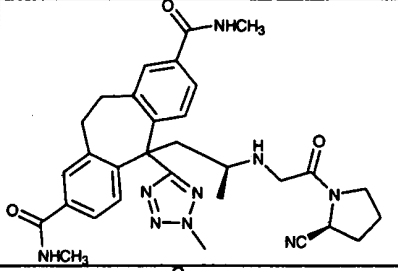
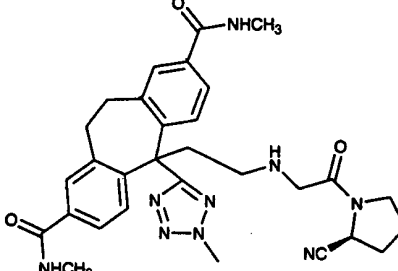
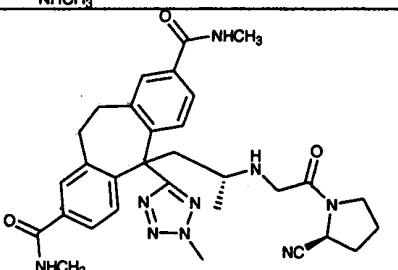
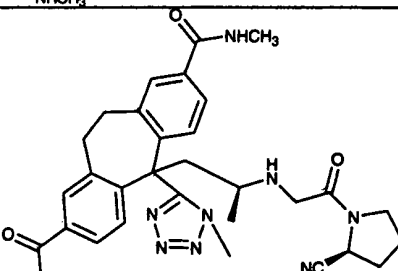
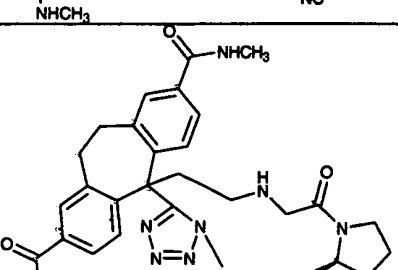
Exemplos 796-799 foram excluídos intencionalmente.

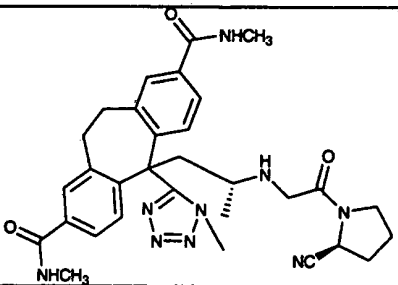
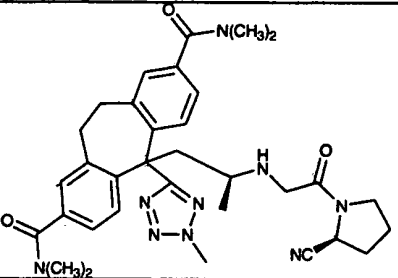
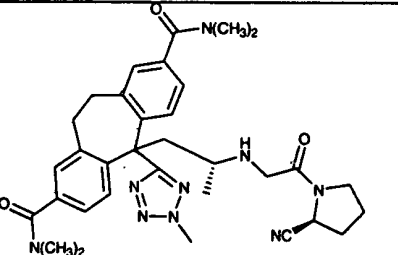
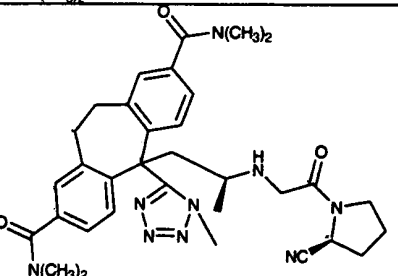
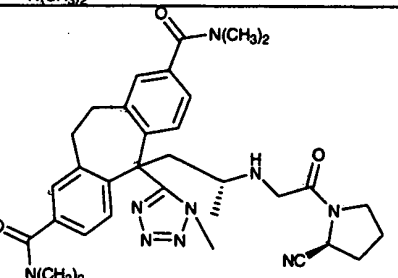
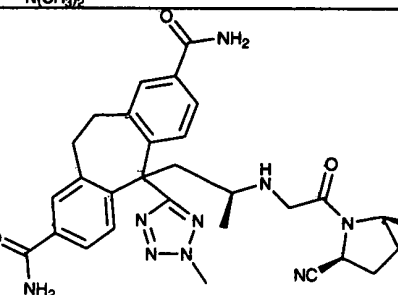
Exemplo 800-833

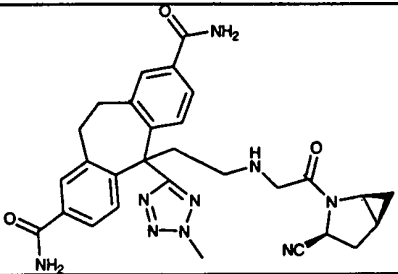
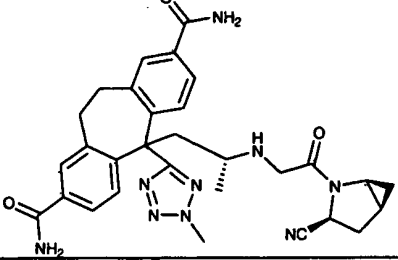
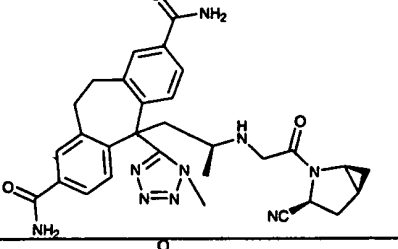
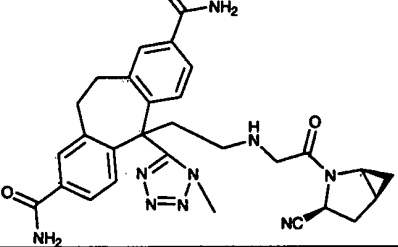
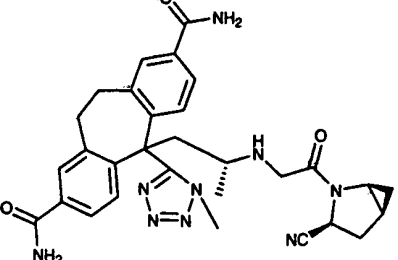
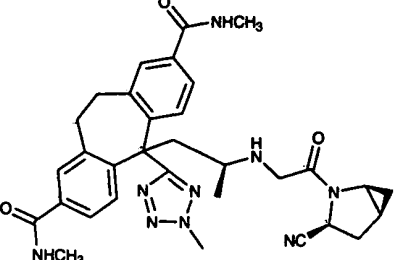
Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito nos Exemplos 27 ou 28, e tratar os compostos do título dos Exemplos Pre-

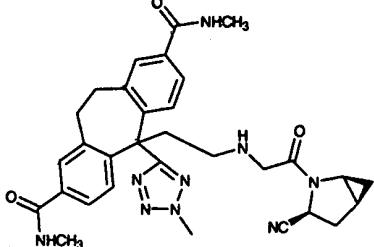
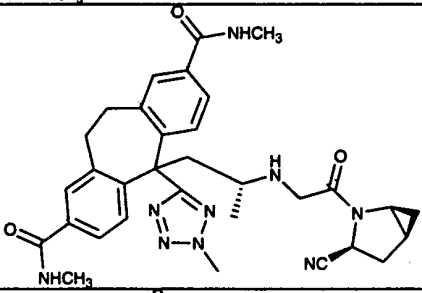
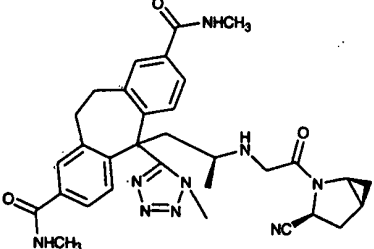
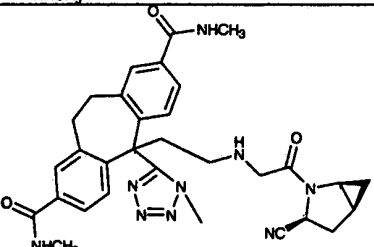
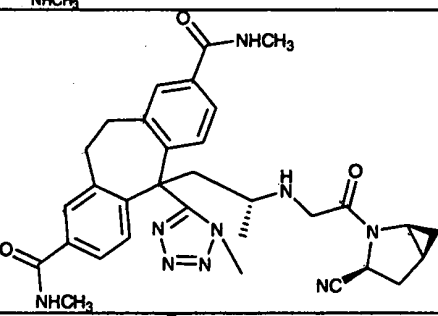
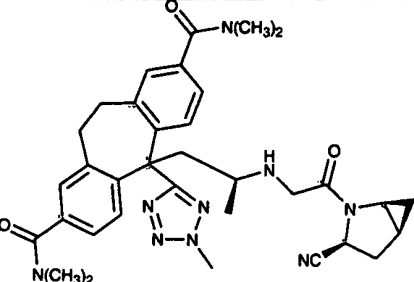
parativos na tabela abaixo como descrito no Exemplo Preparativo 69 e 71, exceto usando as amins como indicado na Tabela abaixo, obterá-se o produto desejado.

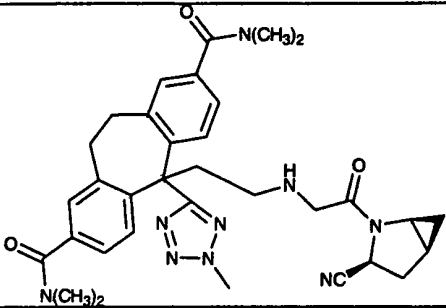
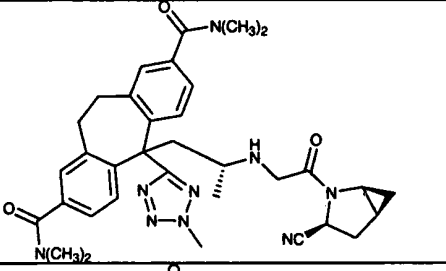
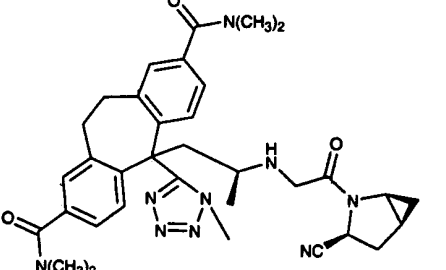
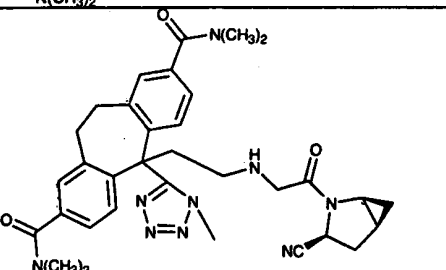
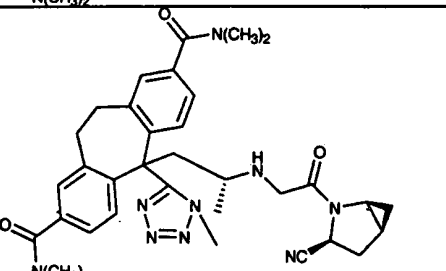
Ex-emplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
800	61 Etapa B	2	NH ₃	
801	62	2	NH ₃	
802	65	2	NH ₃	
803	61 Etapa B	2	NH ₃	
804	62	2	NH ₃	

Ex- emplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
805	65	2	NH ₃	
806	61 Etapa B	2	CH ₃ NH ₂	
807	62	2	CH ₃ NH ₂	
808	65	2	CH ₃ NH ₂	
809	61 Etapa B	2	CH ₃ NH ₂	
810	62	2	CH ₃ NH ₂	

Ex-emplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
811	65	2	CH_3NH_2	
812	61 Etapa B	2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
813	65	2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
814	61 Etapa B	2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
815	65	2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
816	61 Etapa B	89	NH_3	

Ex- emplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
817	62	89	NH ₃	
818	65	89	NH ₃	
819	61 Etapa B	89	NH ₃	
820	62	89	NH ₃	
821	65	89	NH ₃	
822	61 Etapa B	89	CH ₃ NH ₂	

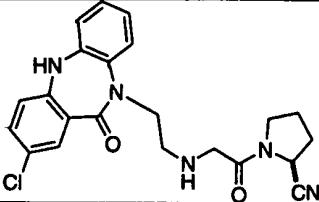
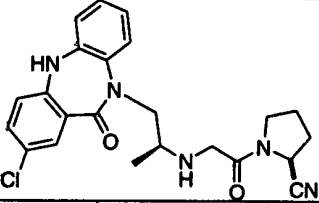
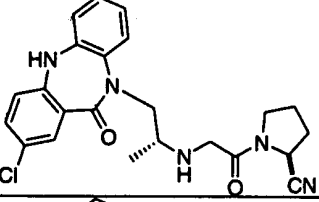
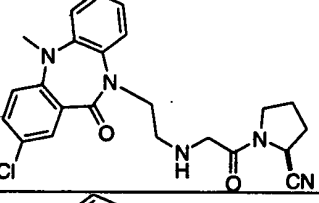
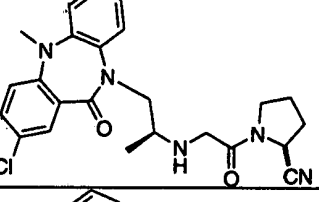
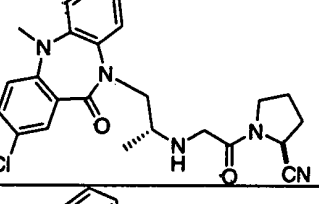
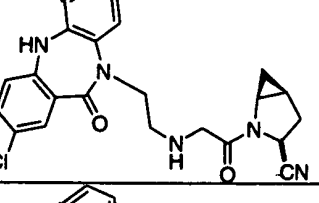
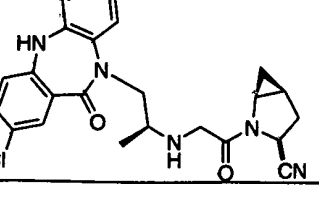
Ex-emplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
823	62	89	CH_3NH_2	
824	65	89	CH_3NH_2	
825	61 Etapa B	89	CH_3NH_2	
826	62	89	CH_3NH_2	
827	65	89	CH_3NH_2	
828	61 Etapa B	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Ex- emplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Amina	Produto
829	62	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
830	65	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
831	61 Etapa B	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
832	62	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
833	65	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

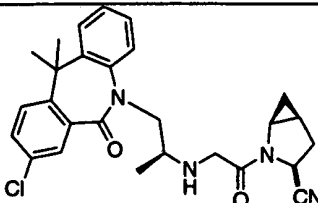
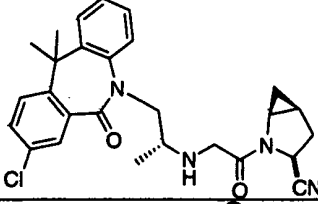
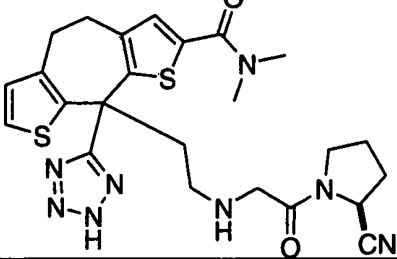
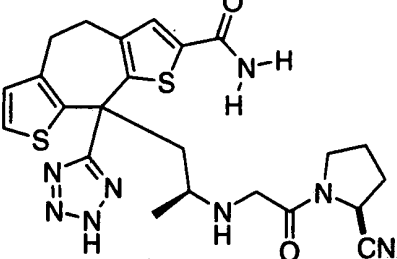
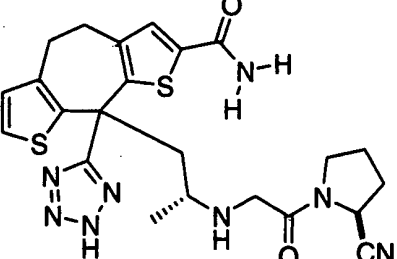
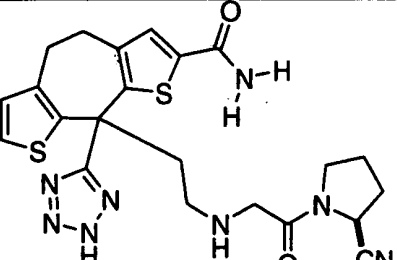
Exemplos 834-999 foram excluídos intencionalmente.

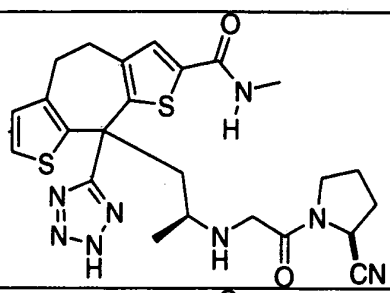
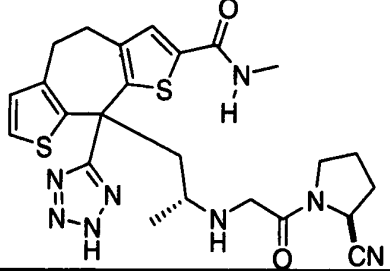
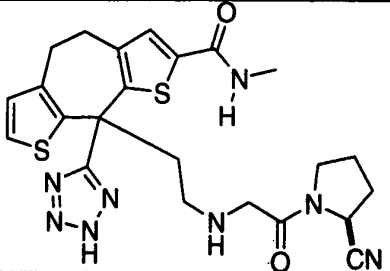
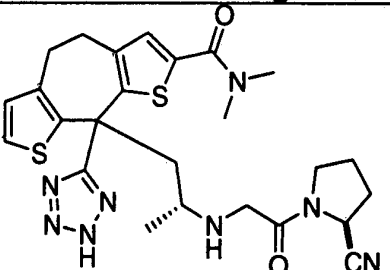
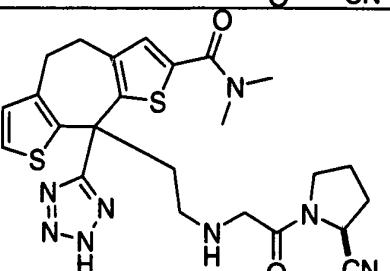
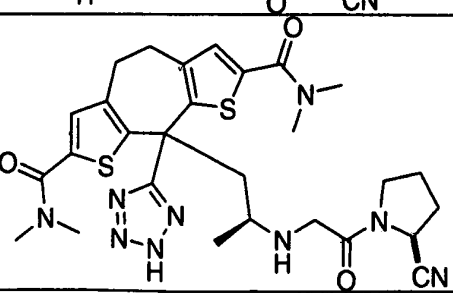
Exemplo 1000-1168

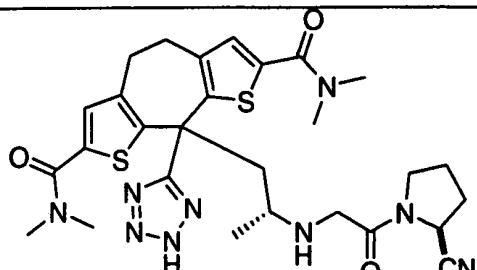
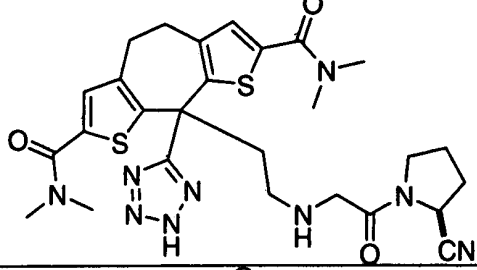
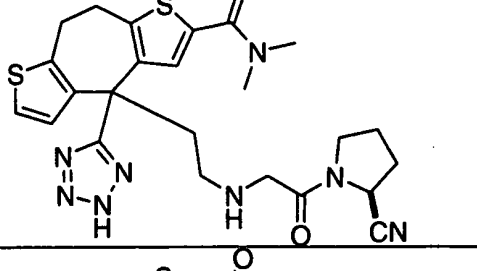
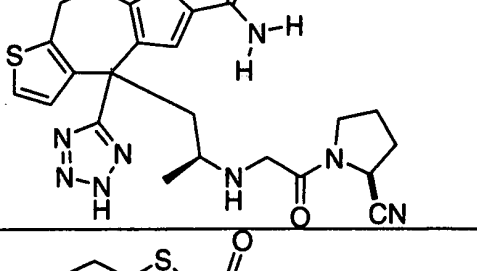
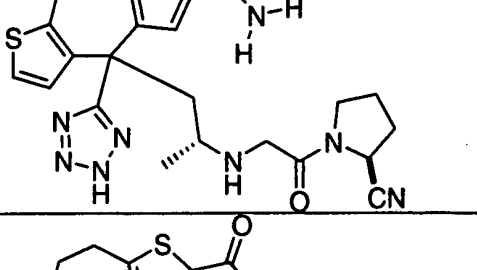
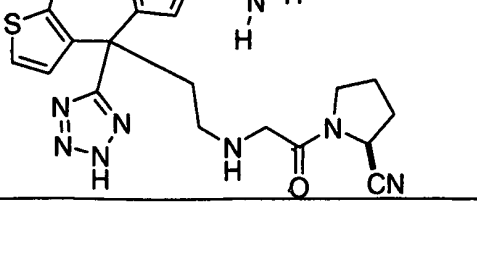
Se fosse seguir os procedimentos esboçados nos Exemplos 28 ou 29 exceto usando os compostos dos Exemplos Preparativos como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o Produto indicado.

Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1000	801	2	
1001	804	2	
1002	805	2	
1003	800	2	
1004	802	2	
1005	803	2	
1006	801	89	
1007	804	89	

Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1008	805	89	
1009	800	89	
1010	802	89	
1011	803	89	
1012	810	2	
1013	812	2	
1014	811	2	
1015	810	89	

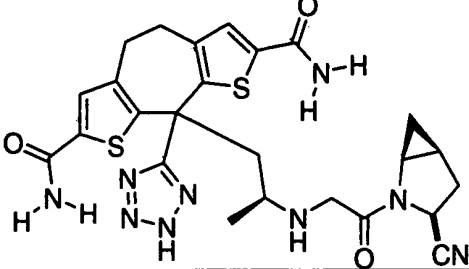
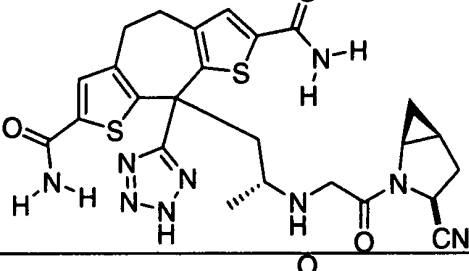
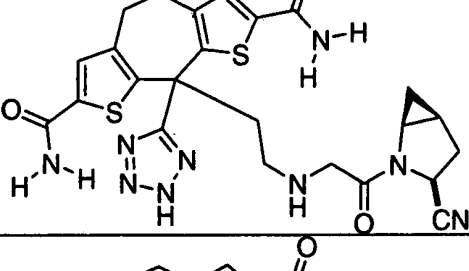
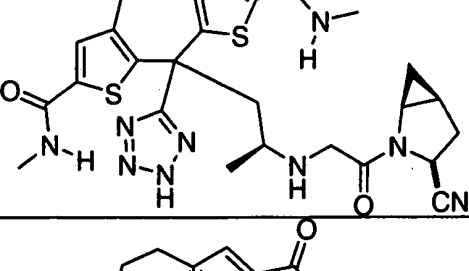
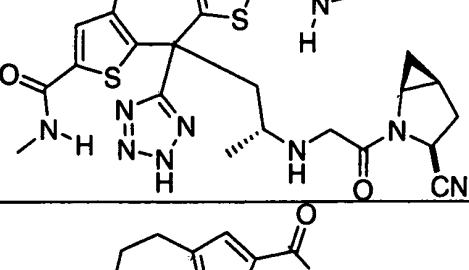
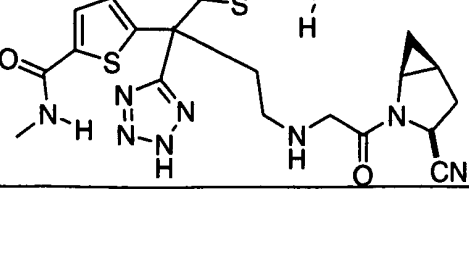
Exemplo	Exemplo Pre-parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1016	812	89	
1017	811	89	
1018	831	2	
1019	832	2	
1020	833	2	
1021	834	2	

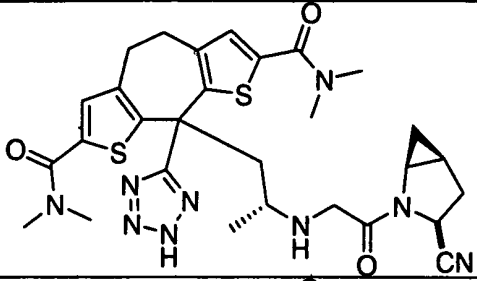
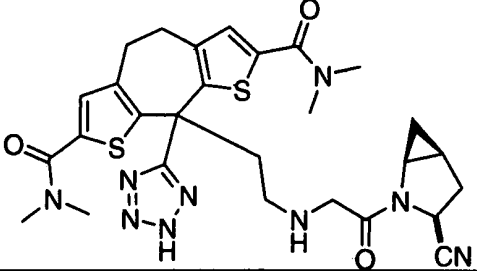
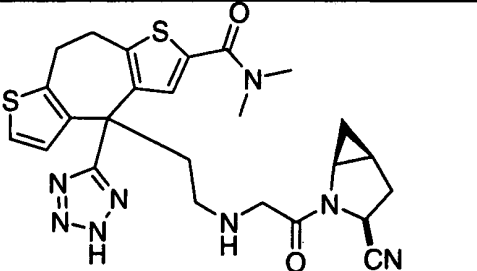
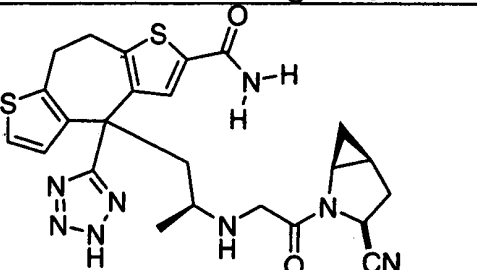
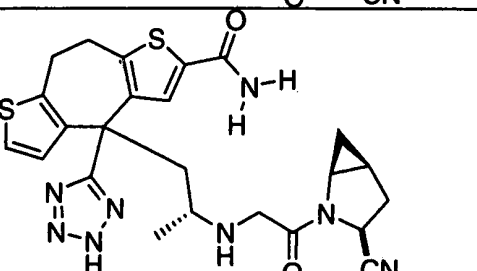
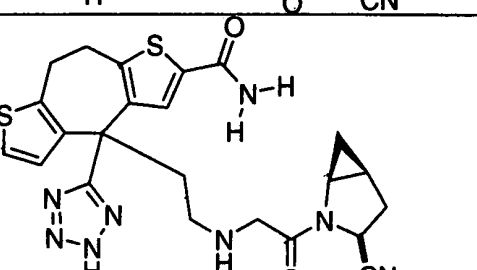
Exemplo	Exemplo Preparativo	Exemplo Preparativo	Produto
1022	835	2	
1023	836	2	
1024	837	2	
1025	838	2	
1026	839	2	
1027	851	2	

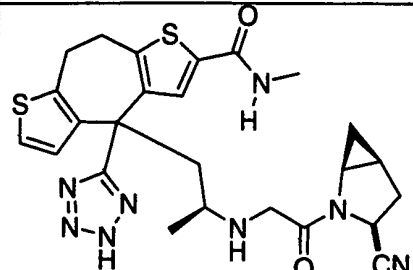
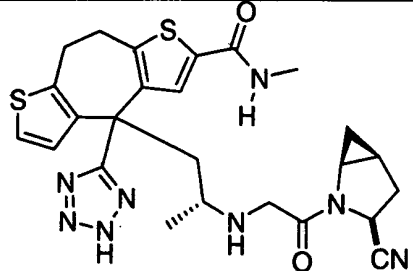
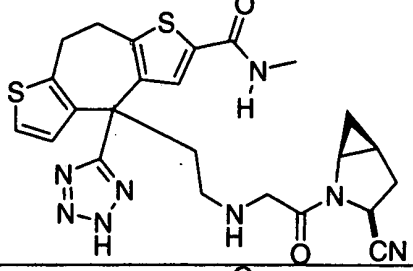
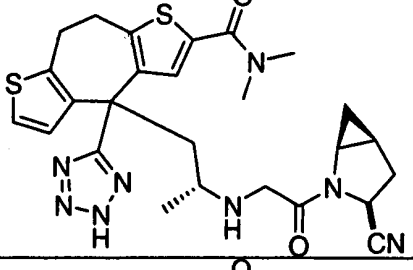
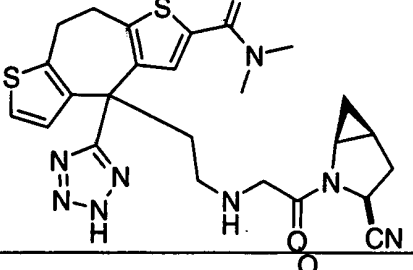
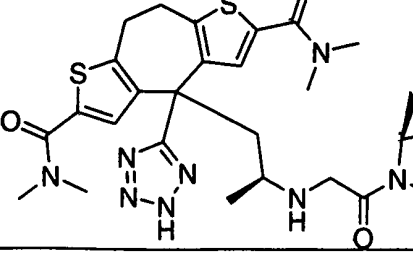
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1034	858	2	
1035	859	2	
1036	901	2	
1037	902	2	
1038	903	2	
1039	904	2	

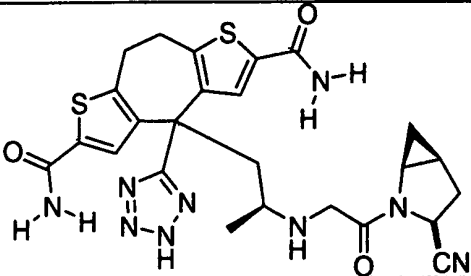
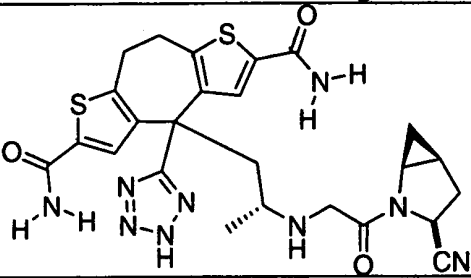
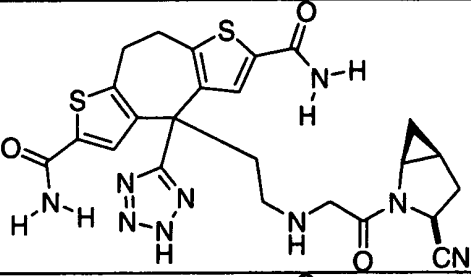
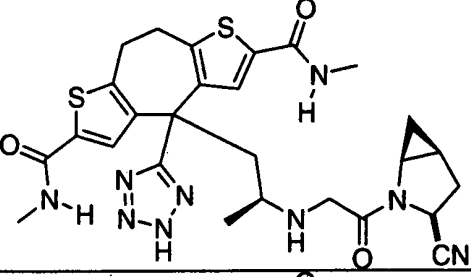
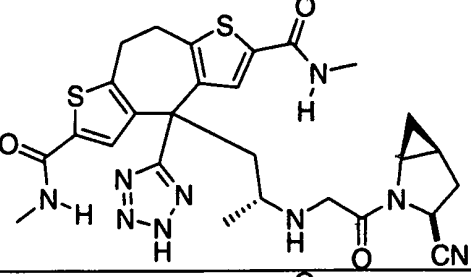
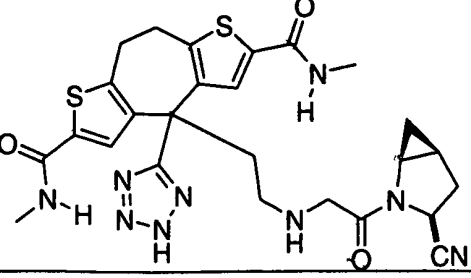
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1046	922	2	
1047	923	2	
1048	924	2	
1049	925	2	
1050	926	2	
1051	927	2	

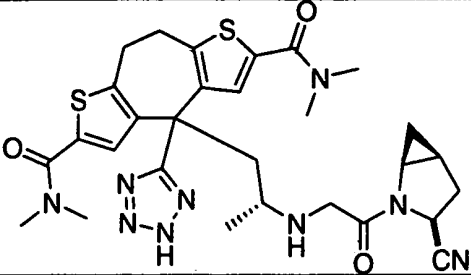
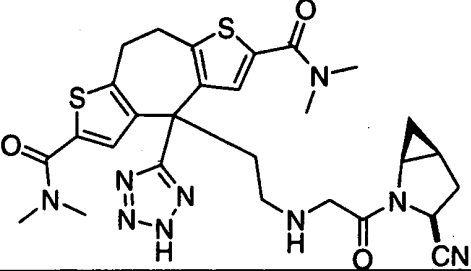
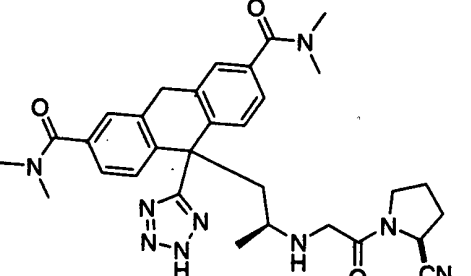
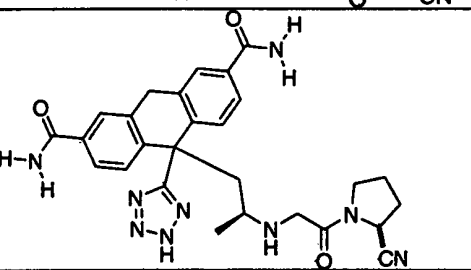
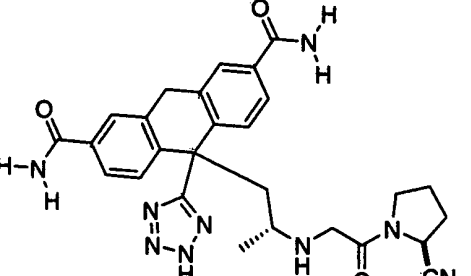
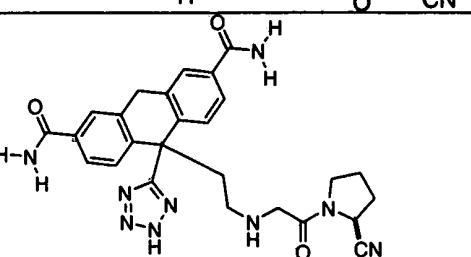
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1052	928	2	
1053	929	2	
1054	831	89	
1055	832	89	
1056	833	89	
1057	834	89	

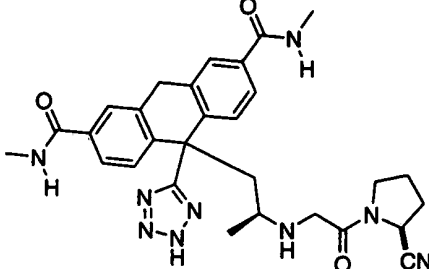
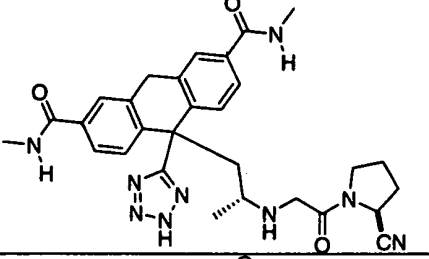
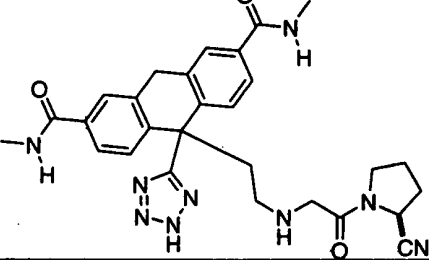
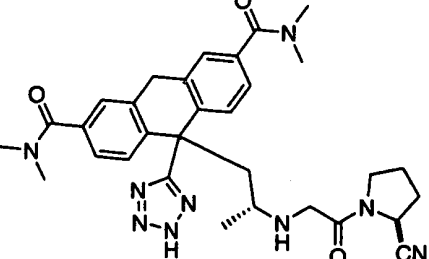
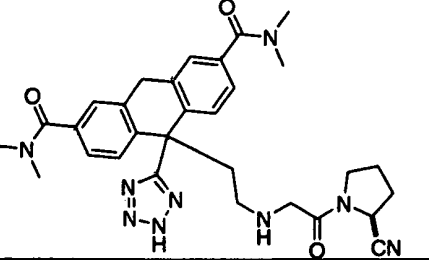
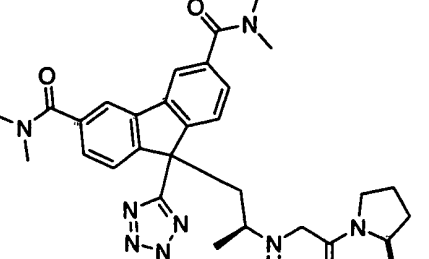
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1064	852	89	
1065	853	89	
1066	854	89	
1067	855	89	
1068	856	89	
1069	857	89	

Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1070	858	89	
1071	859	89	
1072	901	89	
1073	902	89	
1074	903	89	
1075	904	89	

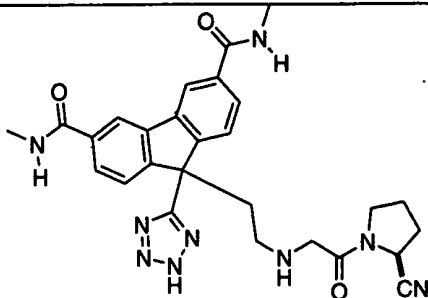
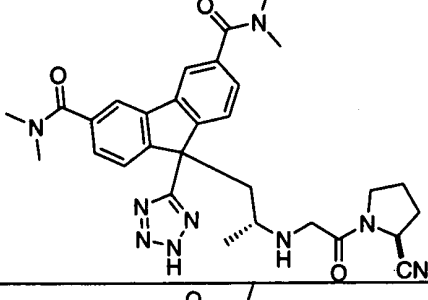
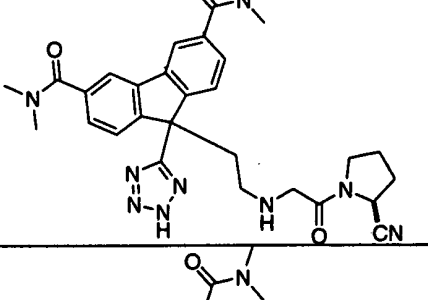
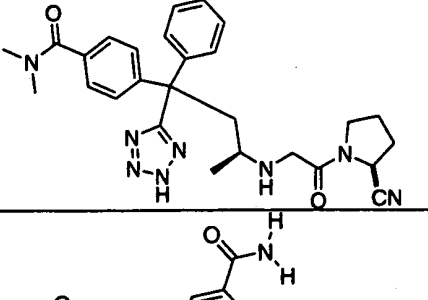
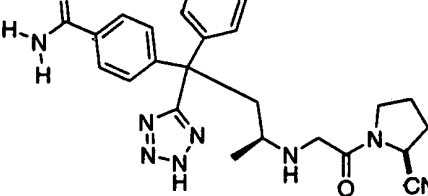
Exemplo	Exemplo Pre-parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1076	905	89	
1077	906	89	
1078	907	89	
1079	908	89	
1080	909	89	
1081	921	89	

Exemplo	Exemplo Pre-parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1082	922	89	
1083	923	89	
1084	924	89	
1085	925	89	
1086	926	89	
1087	927	89	

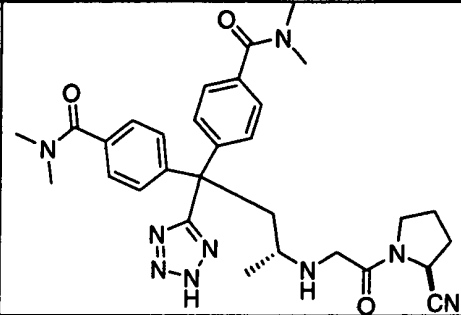
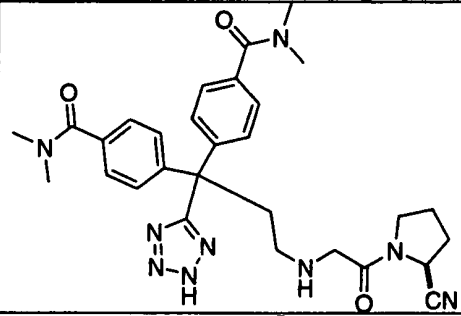
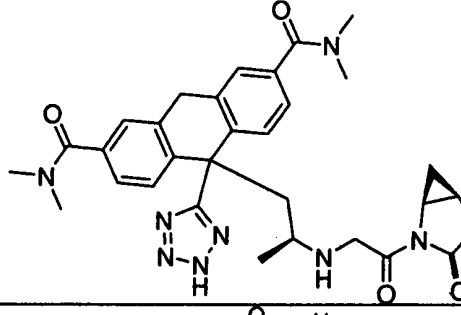
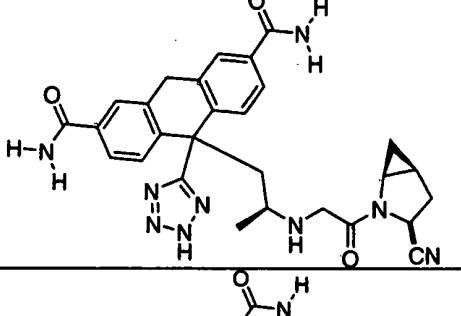
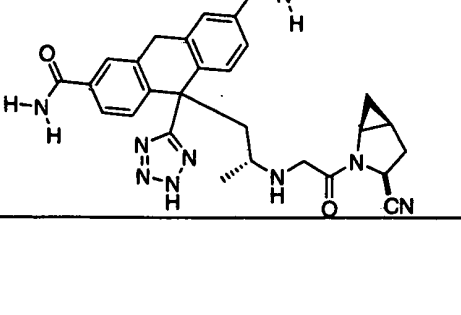
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1088	928	89	
1089	929	89	
1090	1301	2	
1091	1302	2	
1092	1303	2	
1093	1304	2	

Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1094	1305	2	
1095	1306	2	
1096	1307	2	
1097	1308	2	
1098	1309	2	
1099	1351	2	

Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Pre- parativo	Produto
1100	1352	2	
1101	1353	2	
1102	1354	2	
1103	1355	2	
1104	1356	2	

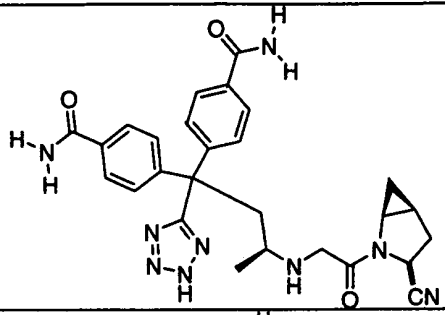
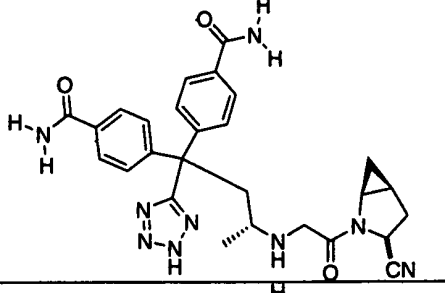
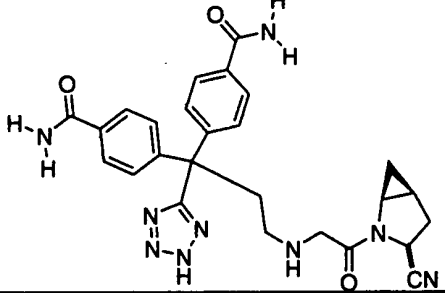
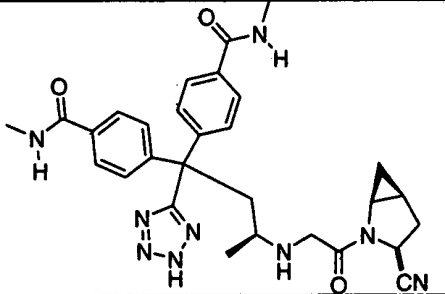
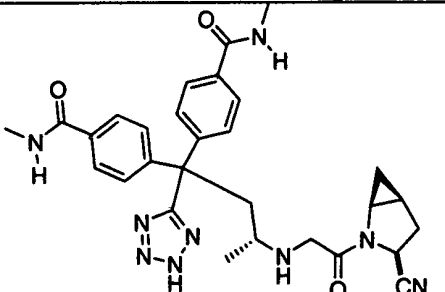
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1105	1357	2	
1106	1358	2	
1107	1359	2	
1108	1401	2	
1109	1402	2	

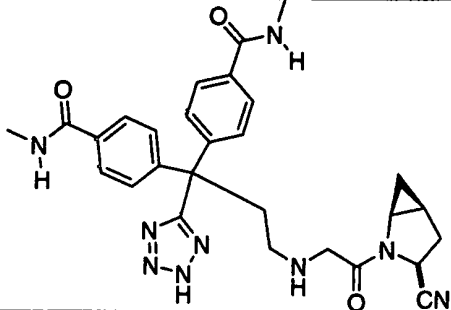
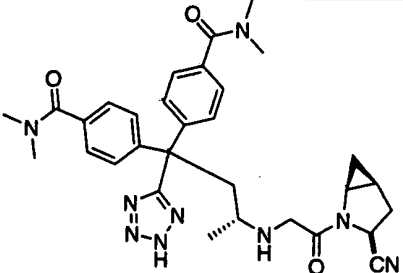
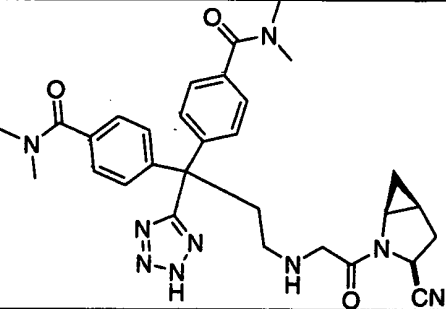
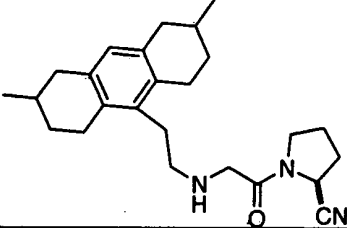
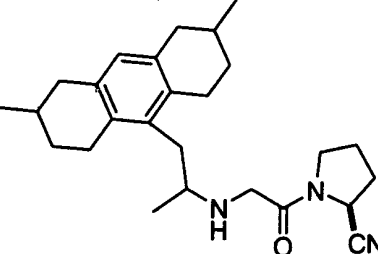
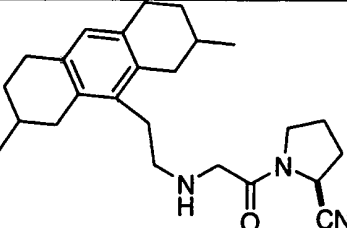
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1110	1403	2	
1111	1404	2	
1112	1405	2	
1113	1406	2	
1114	1407	2	

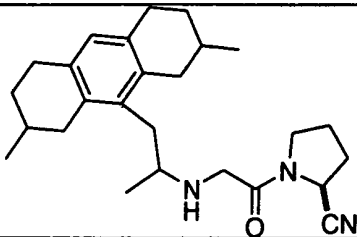
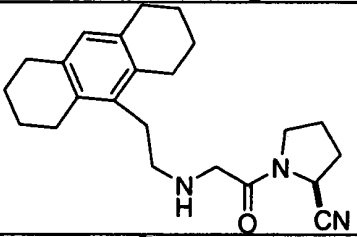
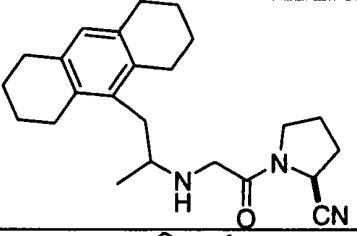
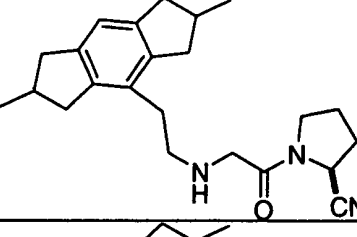
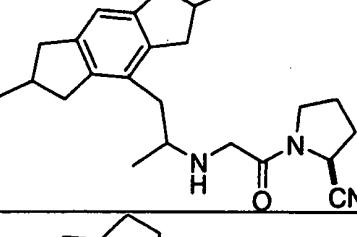
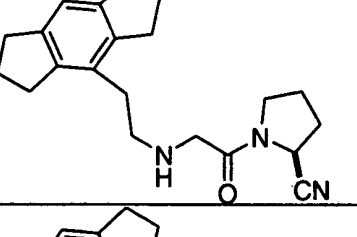
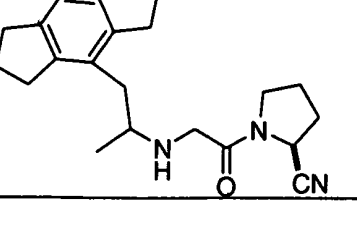
Exemplo	Exemplo Pre-parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1115	1408	2	
1116	1409	2	
1117	1301	89	
1118	1302	89	
1119	1303	89	

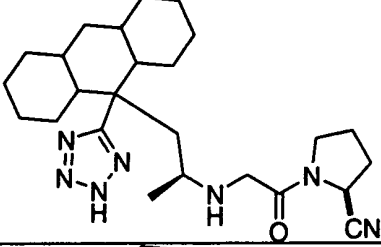
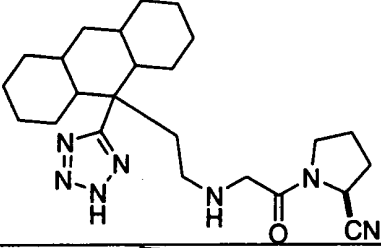
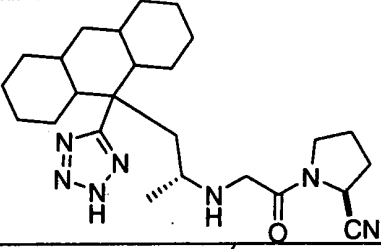
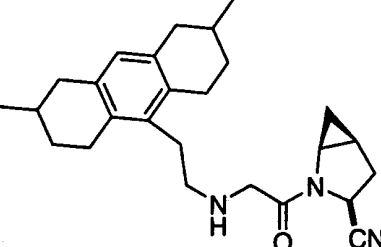
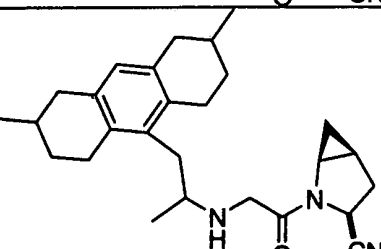
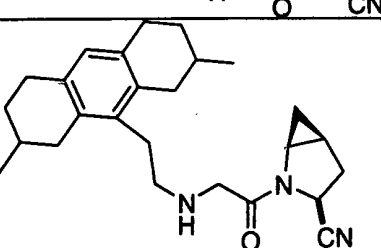
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1120	1304	89	
1121	1305	89	
1122	1306	89	
1123	1307	89	
1124	1308	89	
1125	1309	89	

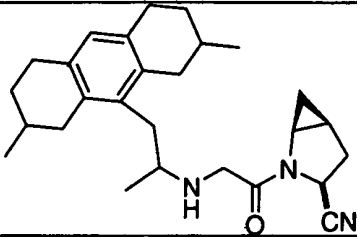
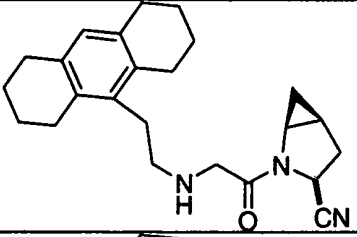
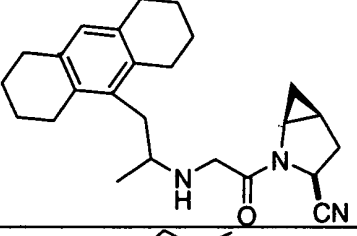
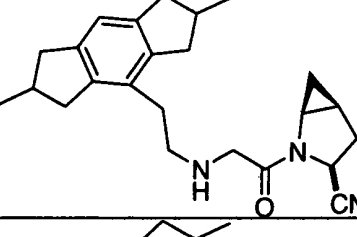
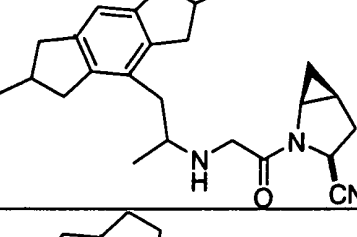
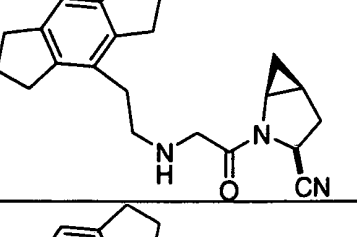
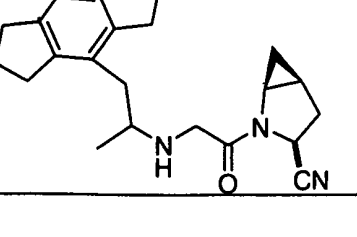
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1126	1351	89	
1127	1352	89	
1128	1353	89	
1129	1354	89	
1130	1355	89	

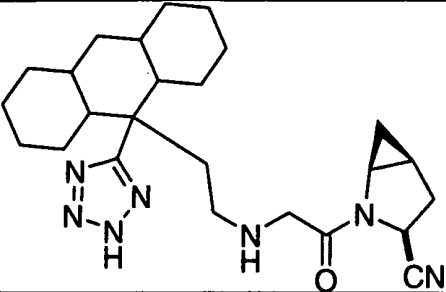
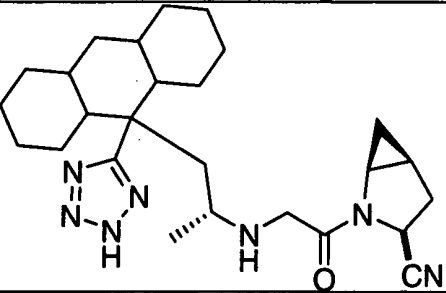
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1136	1402	89	
1137	1403	89	
1138	1404	89	
1139	1405	89	
1140	1406	89	

Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1141	1407	89	
1142	1408	89	
1143	1409	89	
1144	1450 Etapa K	2	
1145	1450 Etapa O	2	
1146	1451 Etapa F	2	

Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1147	1451 Etapa J	2	
1148	1452 Etapa F	2	
1149	1452 Etapa J	2	
1150	1453 Etapa J	2	
1151	1453 Etapa M	2	
1152	1454 Etapa I	2	
1153	1454 Etapa L	2	

Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1154	1500	2	
1155	1501	2	
1156	1502	2	
1157	1450 Etapa K	89	
1158	1450 Etapa O	89	
1159	1451 Etapa F	89	

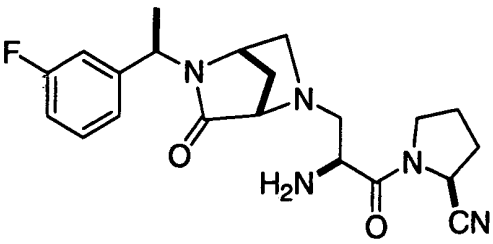
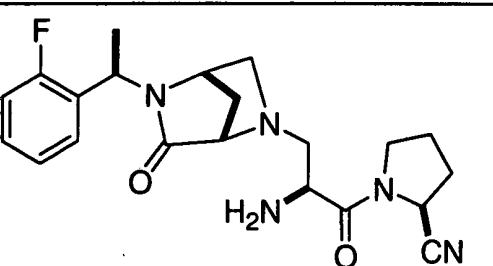
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1160	1451 Etapa J	89	
1161	1452 Etapa F	89	
1162	1452 Etapa J	89	
1163	1453 Etapa J	89	
1164	1453 Etapa M	89	
1165	1454 Etapa I	89	
1166	1454 Etapa L	89	

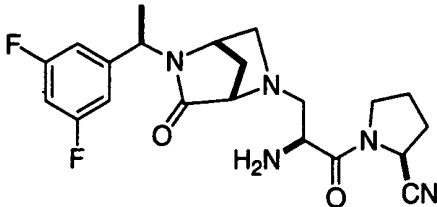
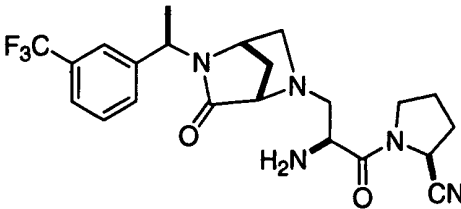
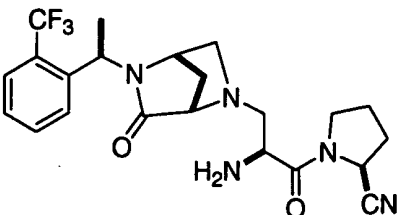
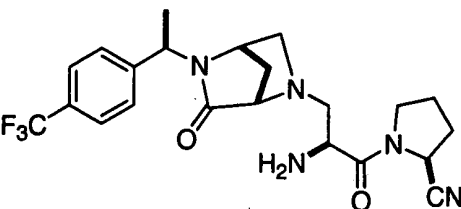
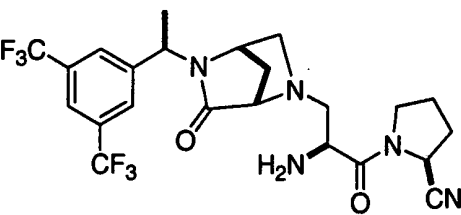
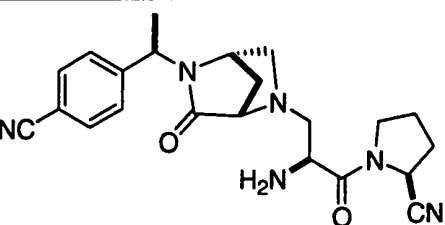
Exemplo	Exemplo Pre- parativo	Exemplo Preparativo	Produto
1167	1500	89	
1168	1501	89	

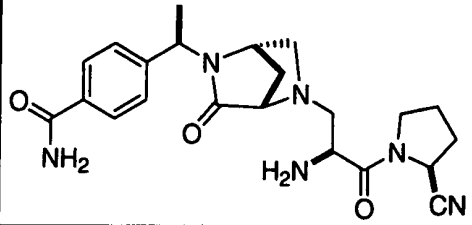
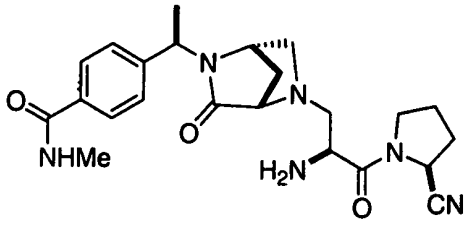
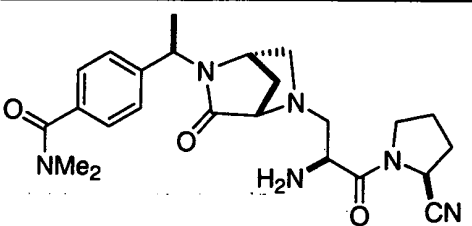
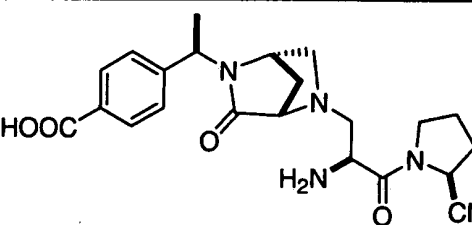
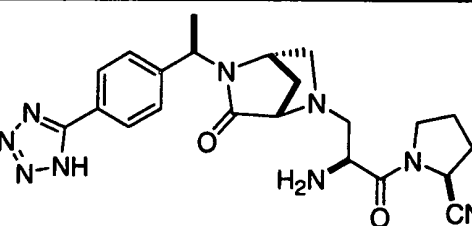
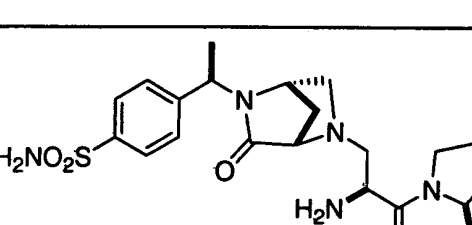
Exemplos 1169-1499 foram excluídos intencionalmente.

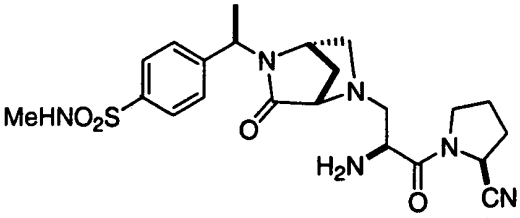
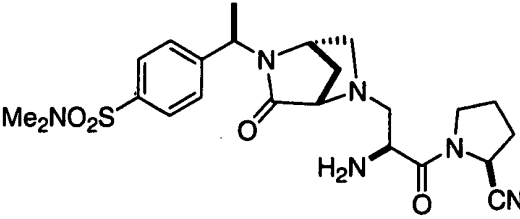
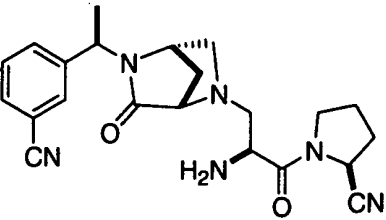
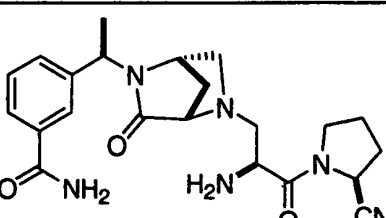
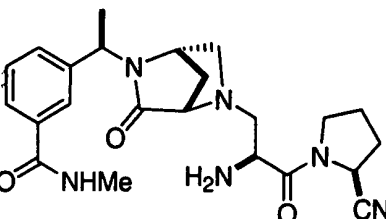
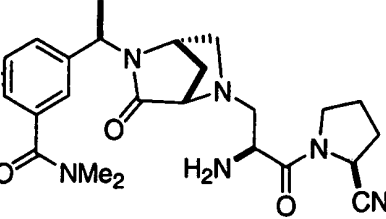
Exemplo 1500-1709

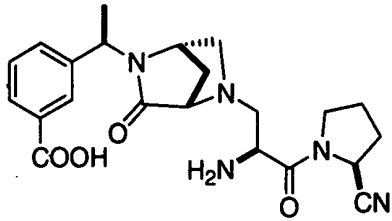
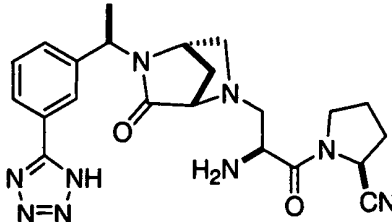
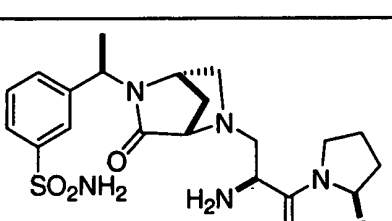
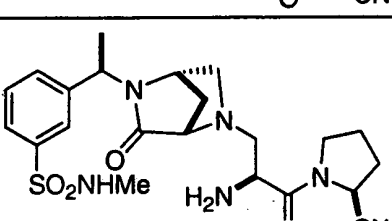
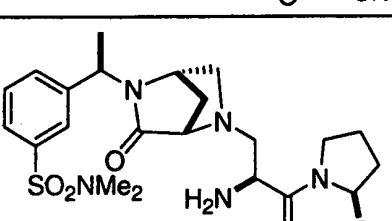
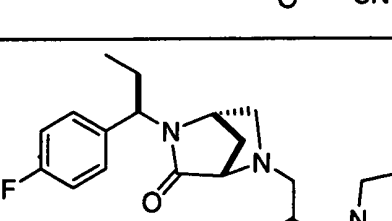
- Se fosse seguir um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo Preparativo 48, exceto usando os compostos dos Exemplos 5 Preparativos como indicados na Tabela abaixo, obtería-se o produto de amina desejado.

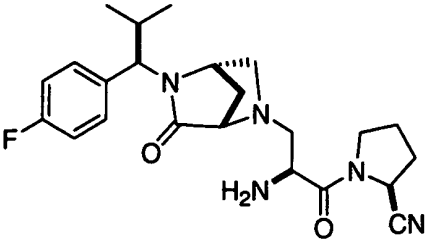
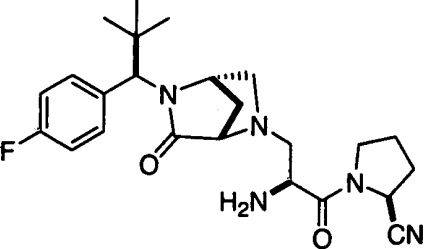
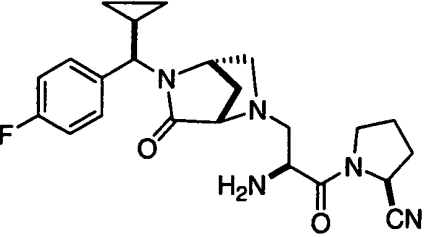
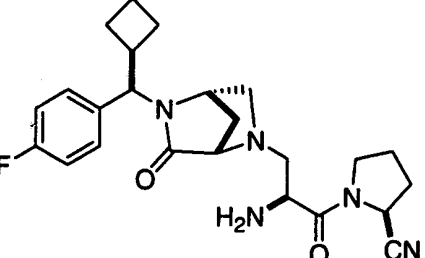
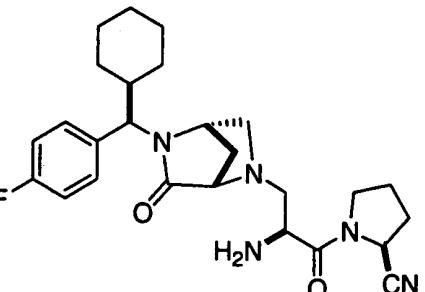
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1500	1000	
1501	1001	

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1502	1002	
1503	1003	
1504	1004	
1505	1005	
1506	1006	
1507	1007	

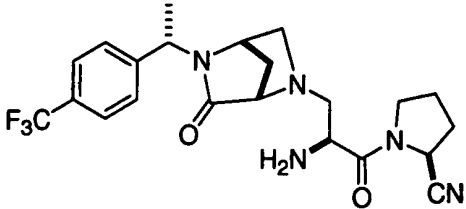
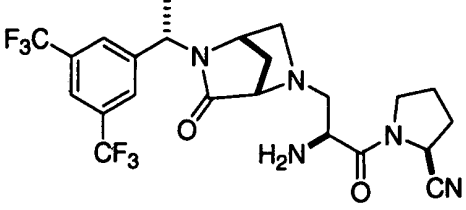
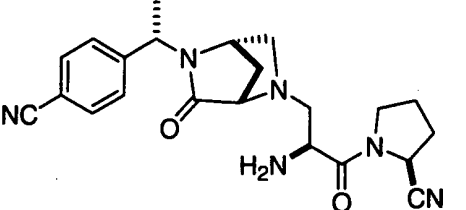
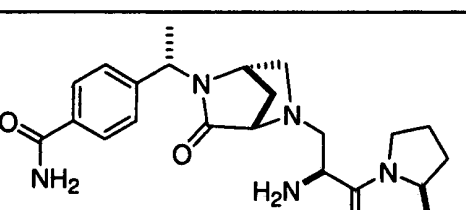
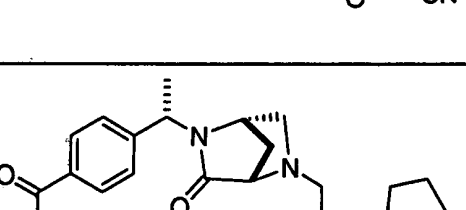
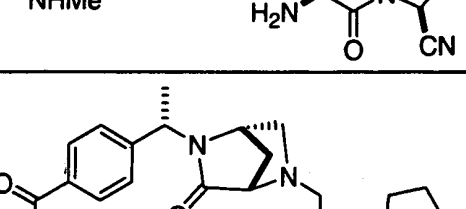
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1508	1008	
1509	1009	
1510	1010	
1511	1011	
1512	1012	
1513	1013	

Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1514	1014	
1515	1015	
1516	1016	
1517	1017	
1518	1018	
1519	1019	

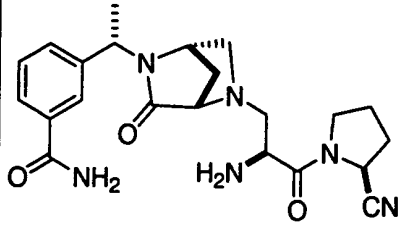
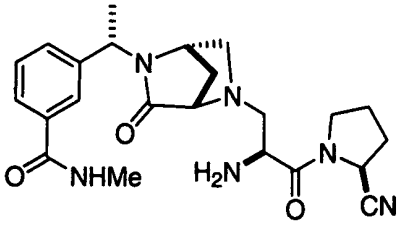
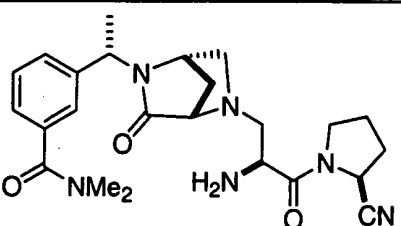
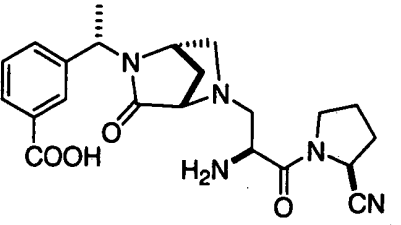
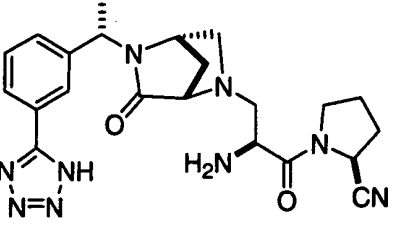
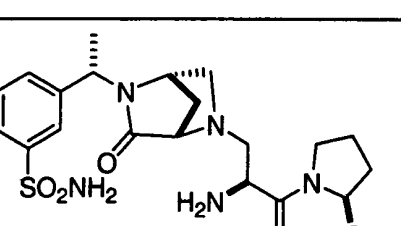
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1520	1020	
1521	1021	
1522	1022	
1523	1023	
1524	1024	
1525	1025	

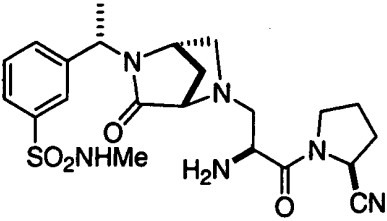
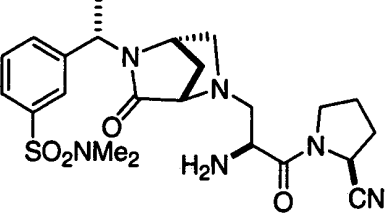
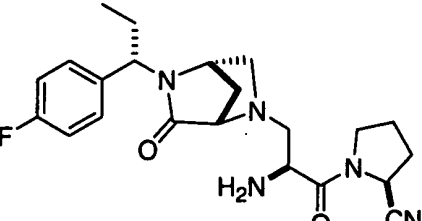
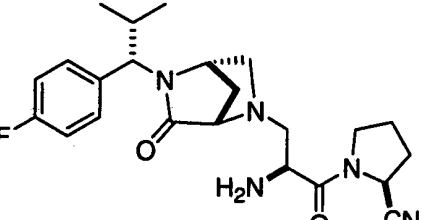
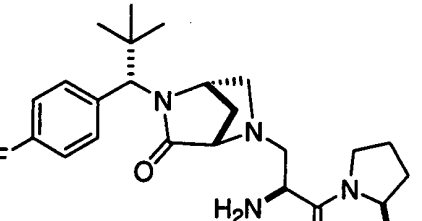
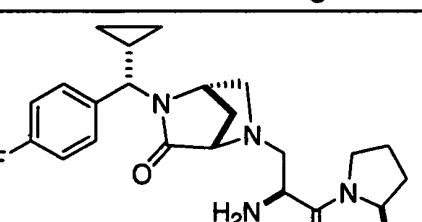
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1526	1026	 <chem>CC(C)C12C(=O)N(C1CC2)CC(=O)NCC(=O)N3CCCC3C#N</chem>
1527	1027	 <chem>CC(C)(C)C12C(=O)N(C1CC2)CC(=O)NCC(=O)N3CCCC3C#N</chem>
1528	1028	 <chem>C1CC1C12C(=O)N(C1CC2)CC(=O)NCC(=O)N3CCCC3C#N</chem>
1529	1029	 <chem>C1CCC1C12C(=O)N(C1CC2)CC(=O)NCC(=O)N3CCCC3C#N</chem>
1530	1030	 <chem>C1CCCCC1C12C(=O)N(C1CC2)CC(=O)NCC(=O)N3CCCC3C#N</chem>

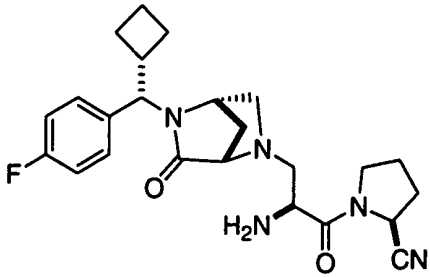
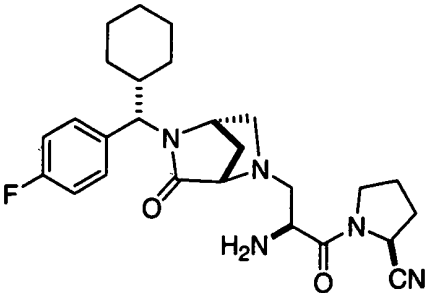
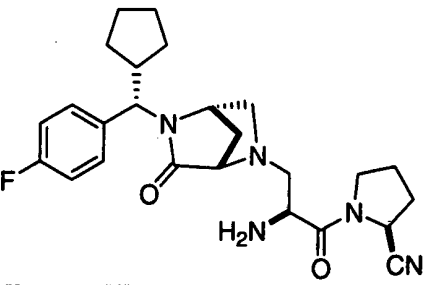
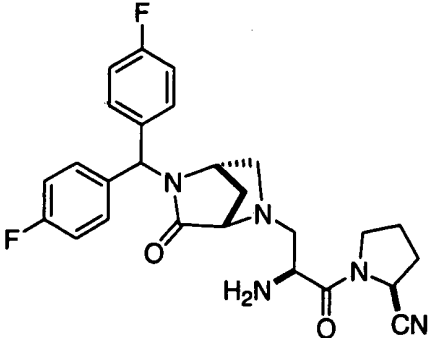
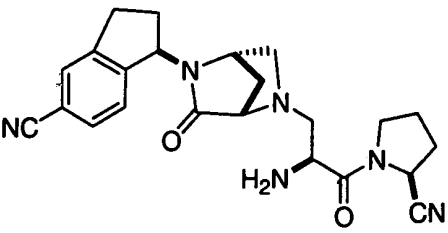
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1531	1031	
1532	1032	
1533	1033	
1534	1034	
1535	1035	
1536	1036	

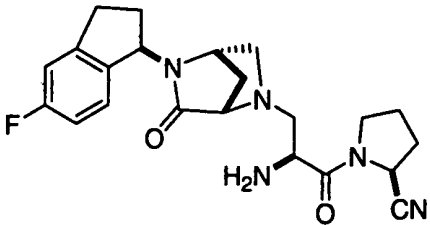
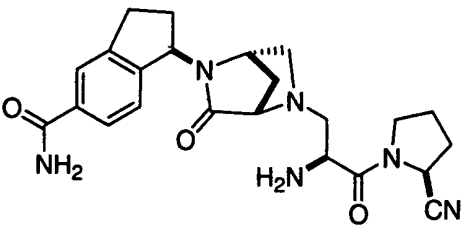
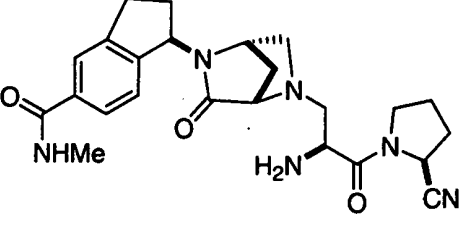
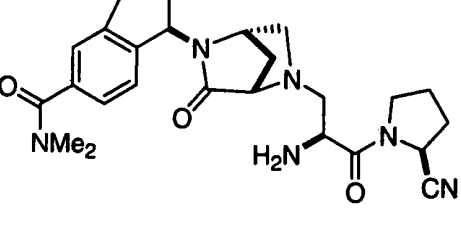
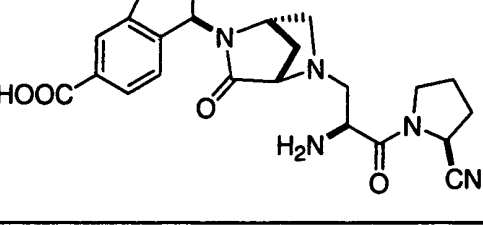
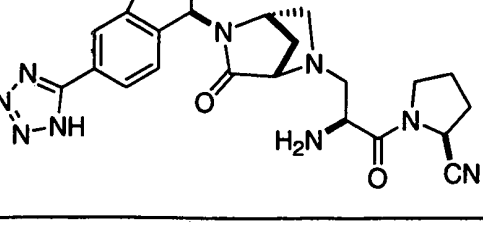
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1537	1037	
1538	1038	
1539	1039	
1540	1040	
1541	1041	
1542	1042	

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1543	1043	
1544	1044	
1545	1045	
1546	1046	
1547	1047	
1548	1048	

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1549	1049	
1550	1050	
1551	1051	
1552	1052	
1553	1053	
1554	1054	

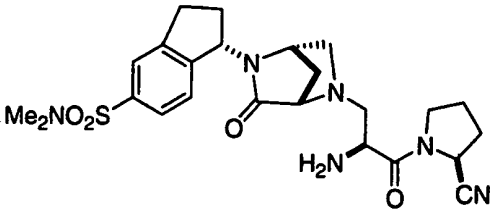
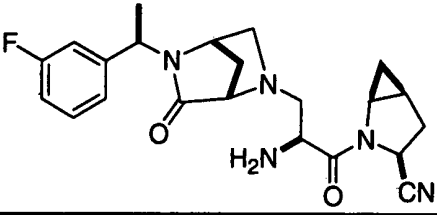
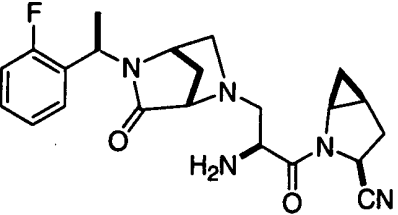
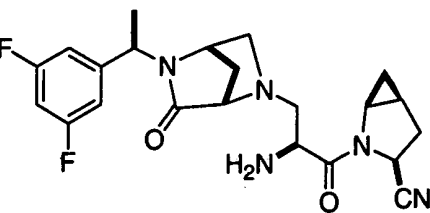
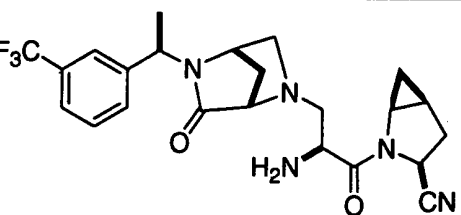
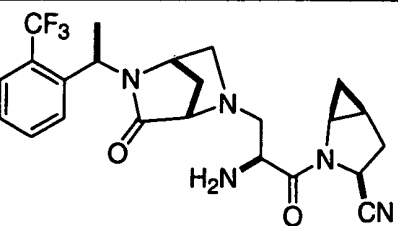
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1555	1055	
1556	1056	
1557	1057	
1558	1058	
1559	1059	
1560	1060	

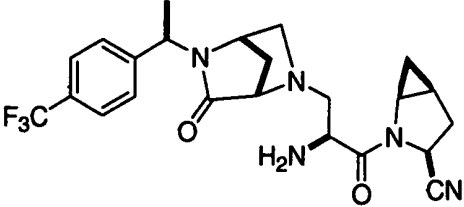
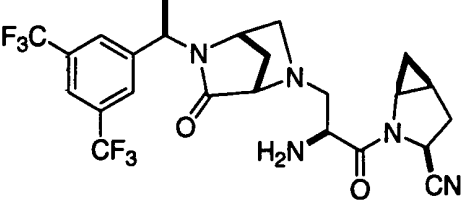
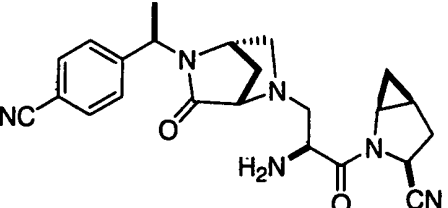
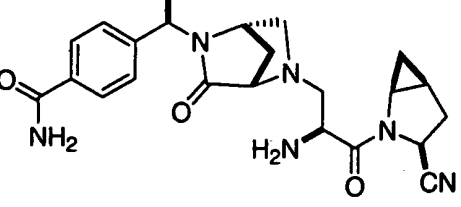
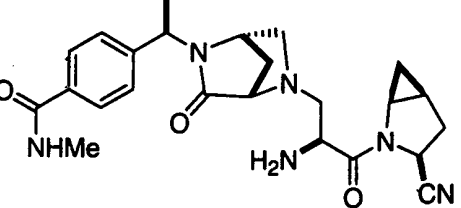
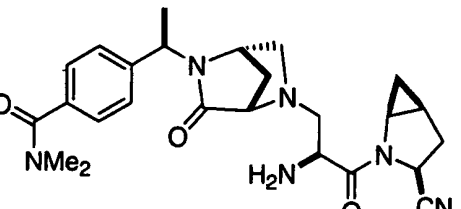
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1561	1061	
1562	1062	
1563	1063	
1564	1064	
1565	1065	

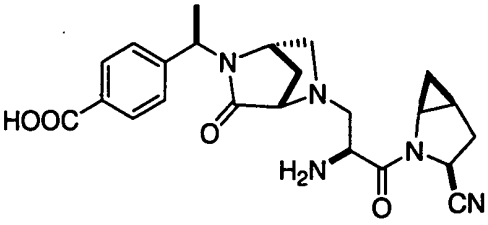
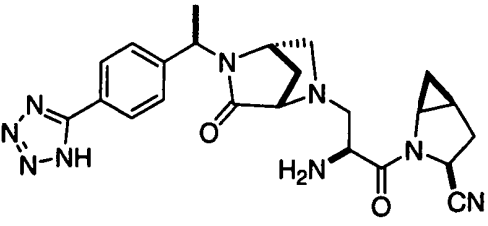
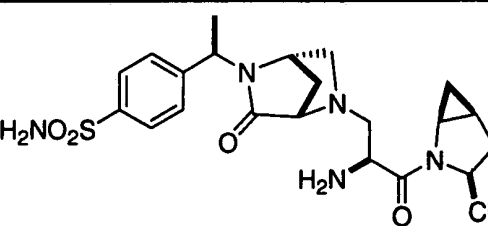
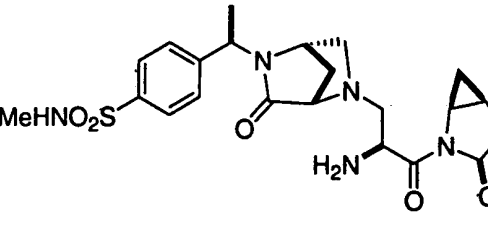
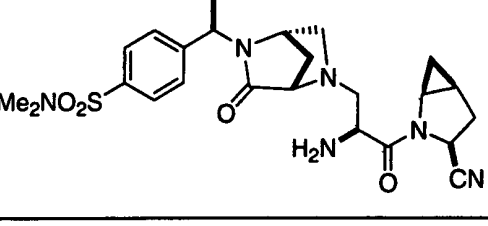
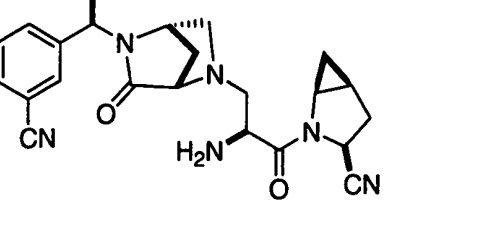
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1566	1066	
1567	1067	
1568	1068	
1569	1069	
1570	1070	
1571	1071	

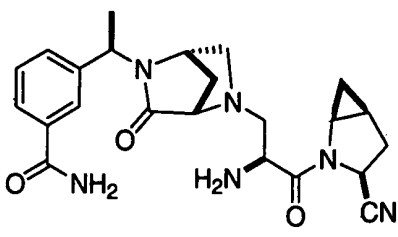
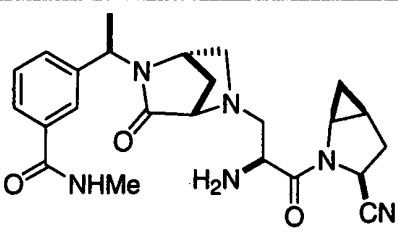
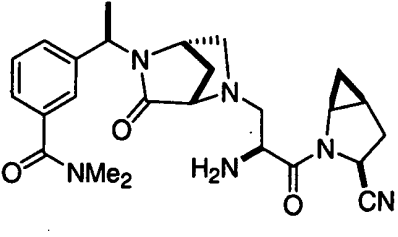
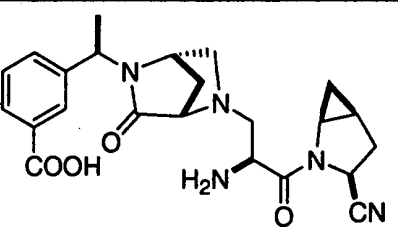
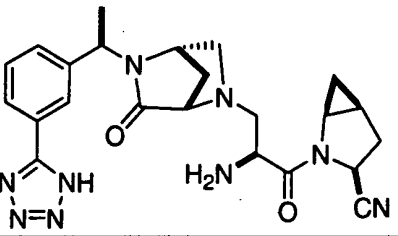
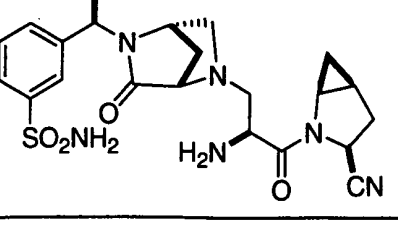
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1572	1072	
1573	1073	
1574	1074	
1575	1075	
1576	1076	
1577	1077	

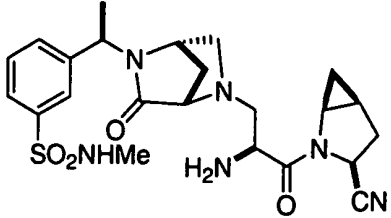
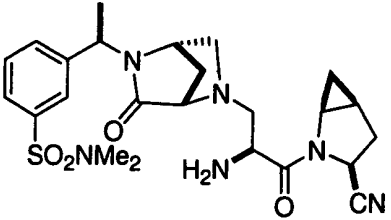
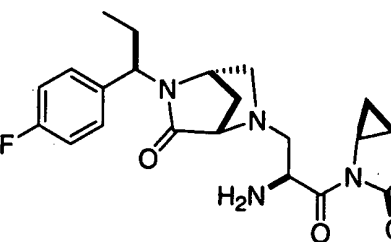
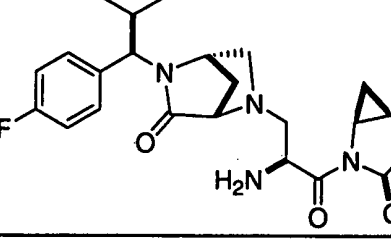
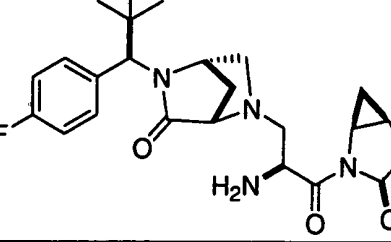
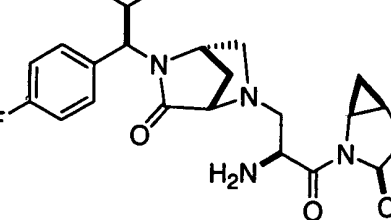
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1578	1078	
1579	1079	
1580	1080	
1581	1081	
1582	1082	
1583	1083	

Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1584	1084	
1585	1085	
1586	1086	
1587	1087	
1588	1088	
1589	1089	

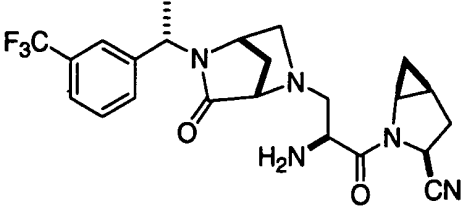
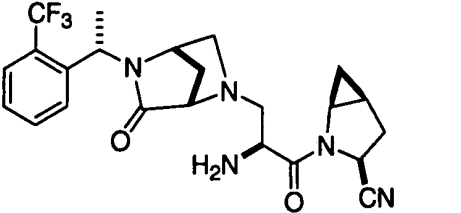
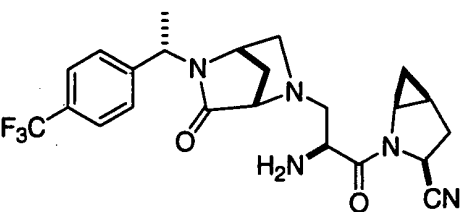
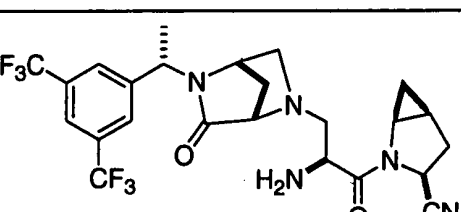
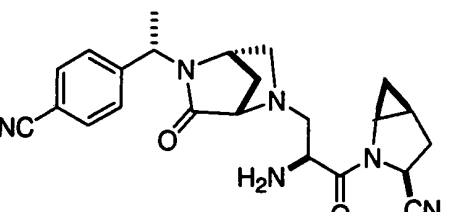
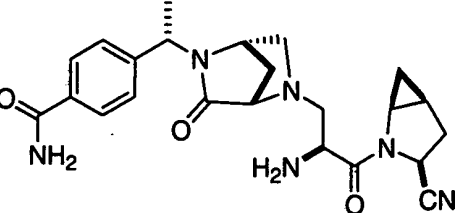
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1590	1090	
1591	1091	
1592	1092	
1593	1093	
1594	1094	
1595	1095	

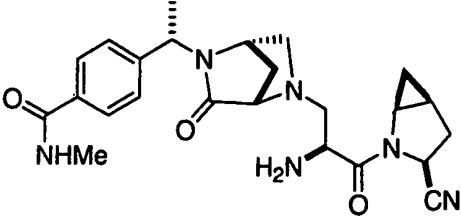
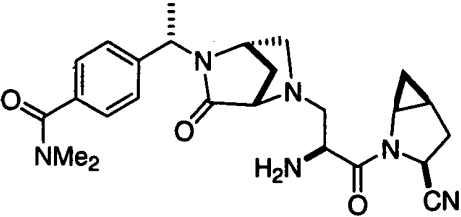
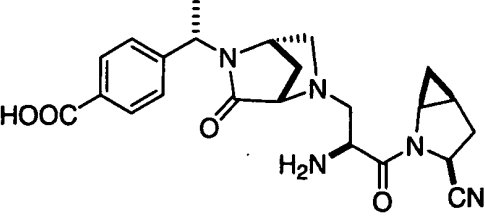
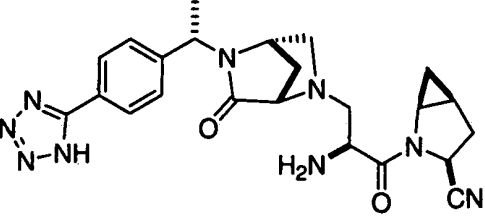
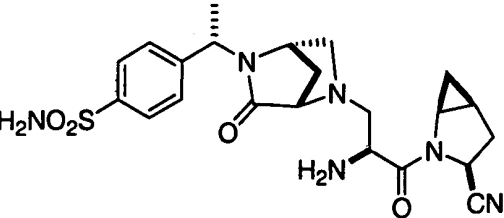
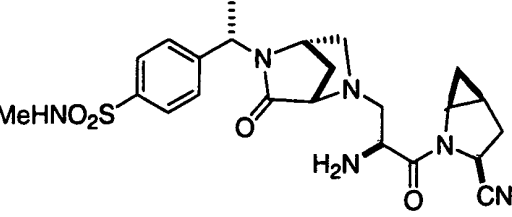
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1596	1096	
1597	1097	
1598	1098	
1599	1099	
1600	1100	
1601	1101	

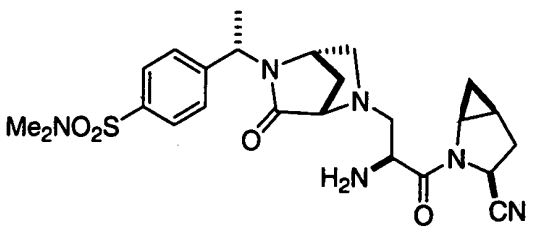
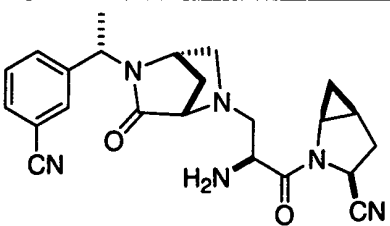
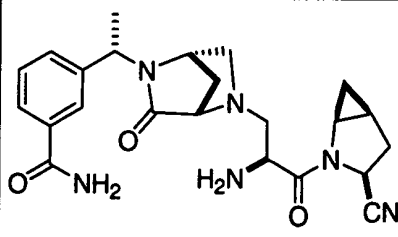
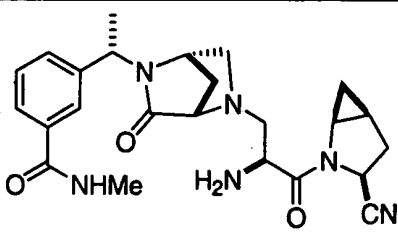
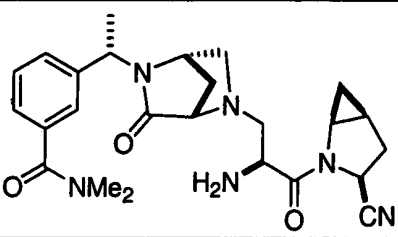
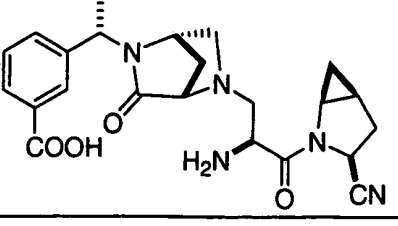
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1602	1102	
1603	1103	
1604	1104	
1605	1105	
1606	1106	
1607	1107	

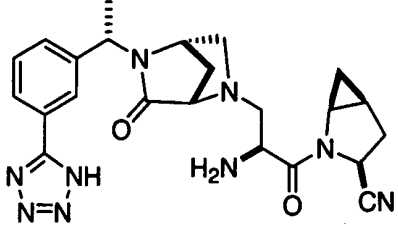
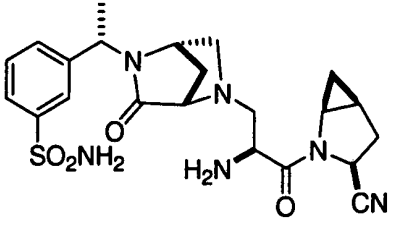
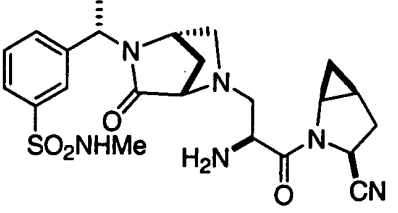
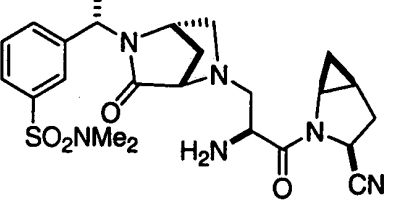
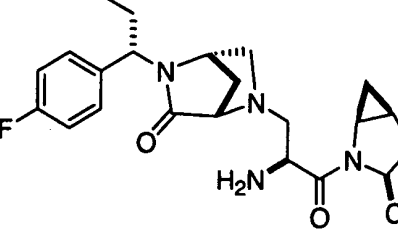
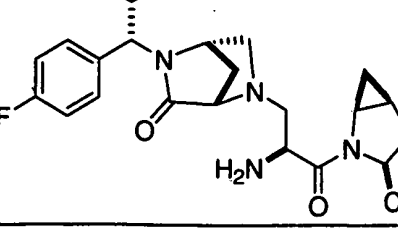
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1608	1108	
1609	1109	
1610	1110	
1611	1111	
1612	1112	
1613	1113	

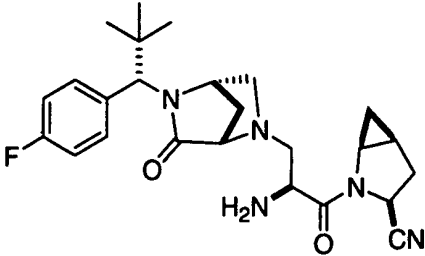
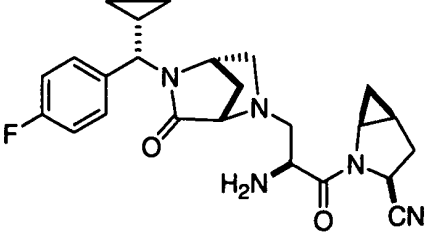
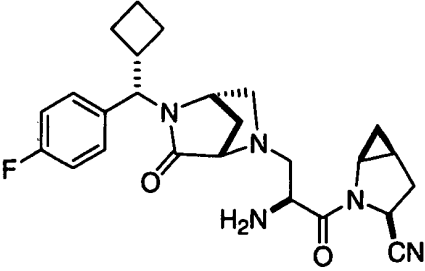
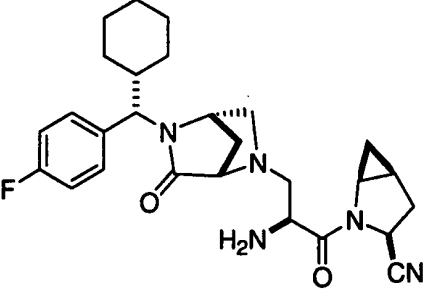
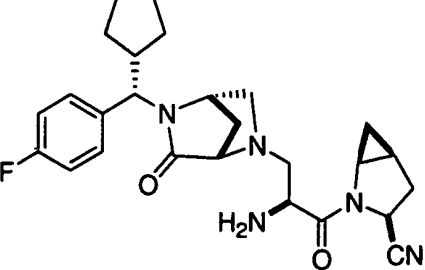
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1614	1114	
1615	1115	
1616	1116	
1617	1117	
1618	1118	
1619	1119	

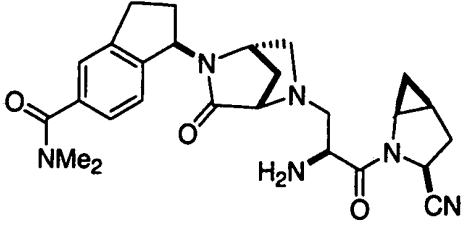
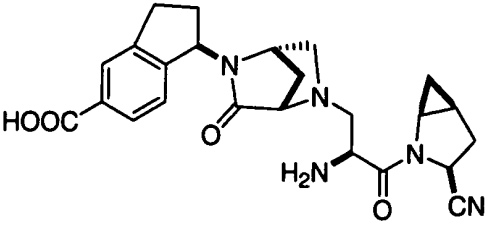
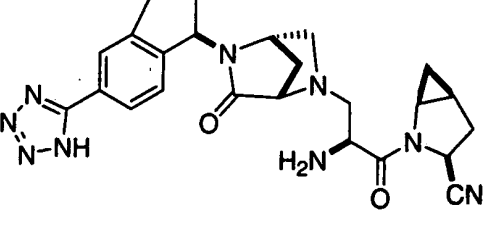
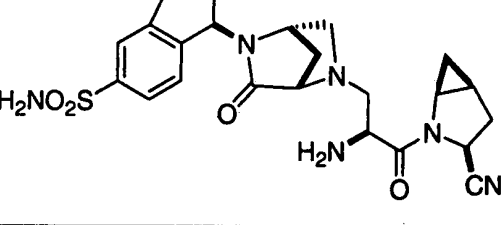
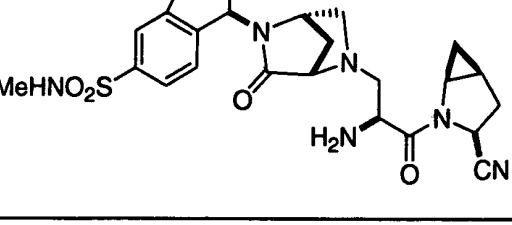
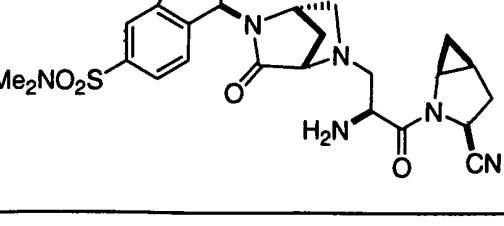
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1620	1120	
1621	1121	
1622	1122	
1623	1123	
1624	1124	
1625	1125	

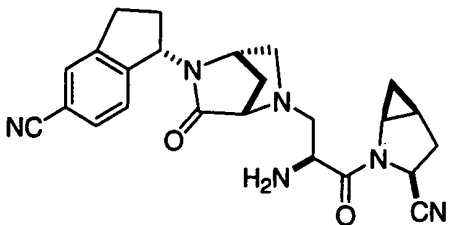
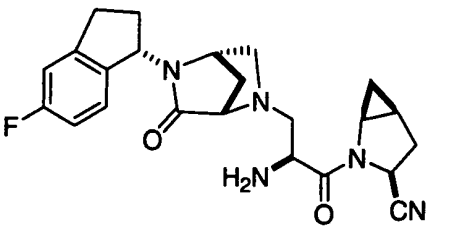
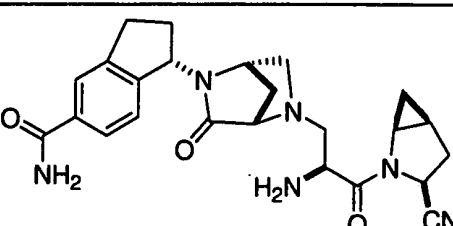
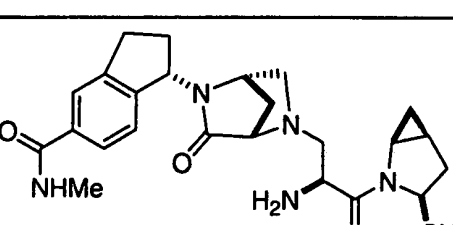
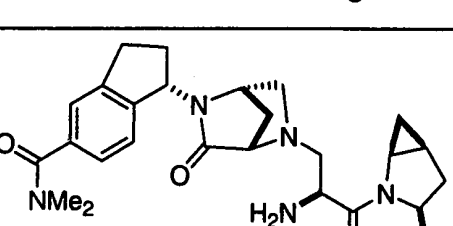
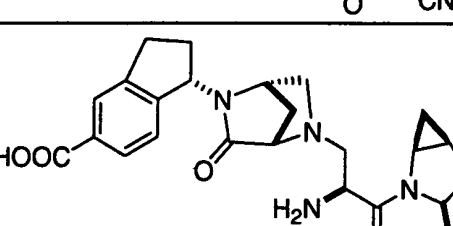
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1626	1126	
1627	1127	
1628	1128	
1629	1129	
1630	1130	
1631	1131	

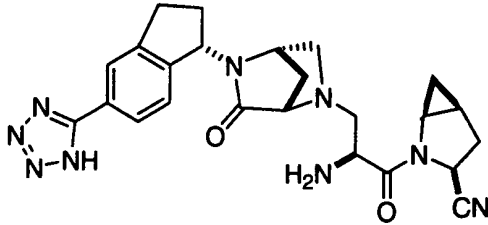
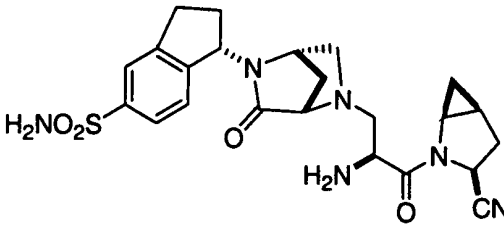
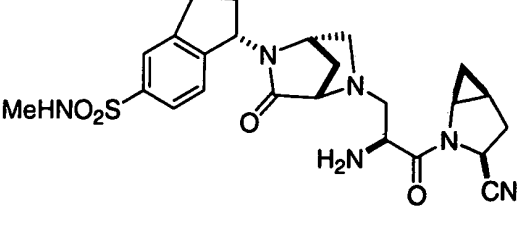
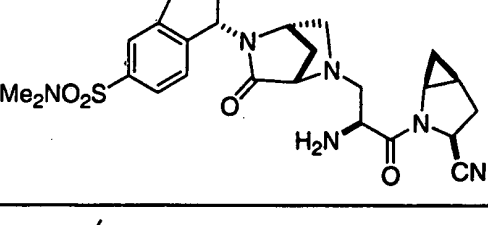
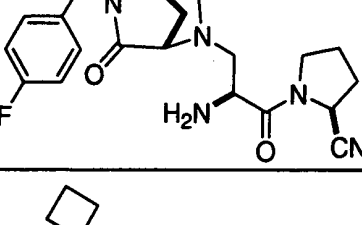
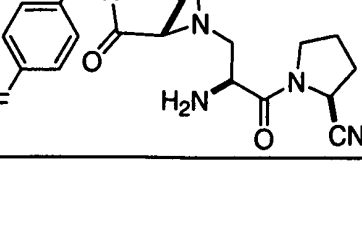
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1632	1132	
1633	1133	
1634	1134	
1635	1135	
1636	1136	
1637	1137	

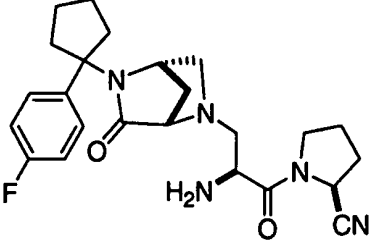
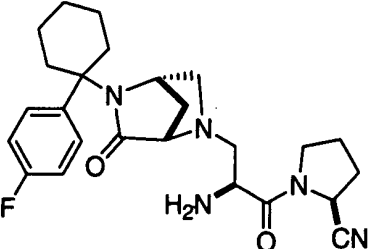
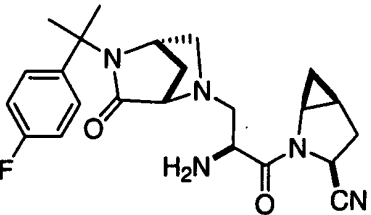
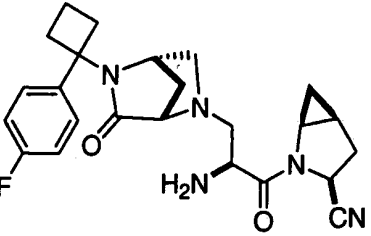
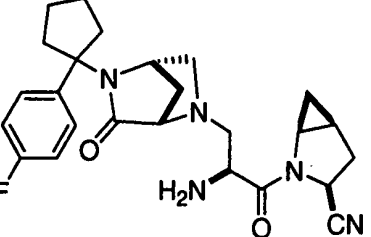
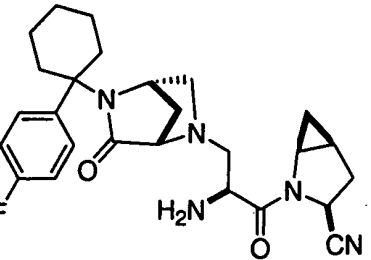
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1638	1138	
1639	1139	
1640	1140	
1641	1141	
1642	1142	
1643	1143	

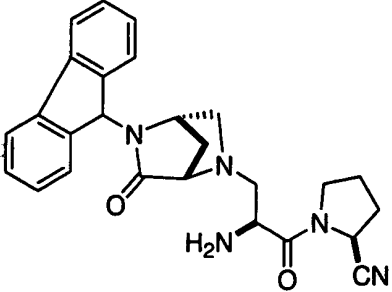
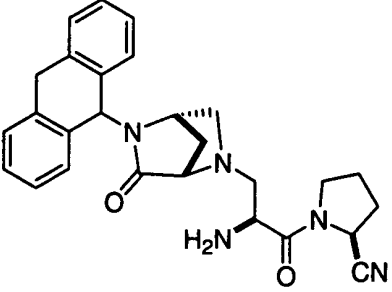
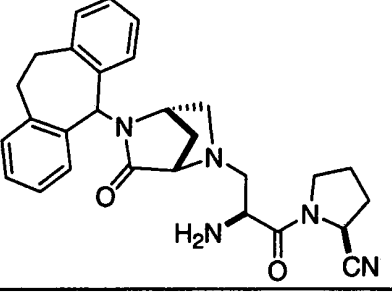
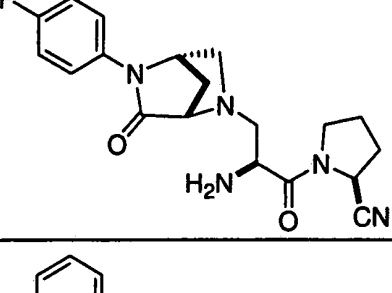
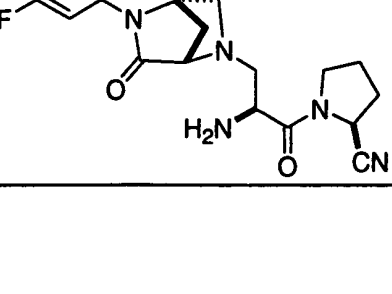
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1644	1144	
1645	1145	
1646	1146	
1647	1147	
1648	1148	

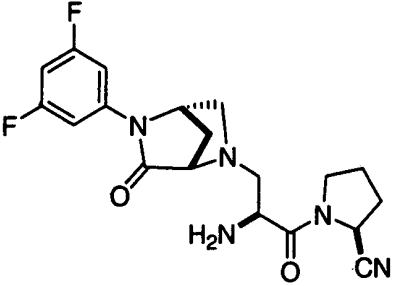
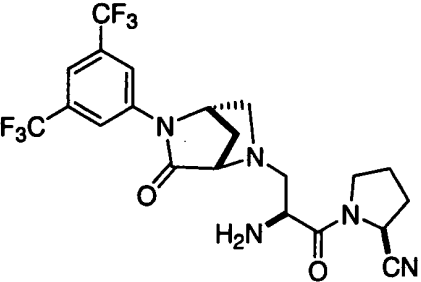
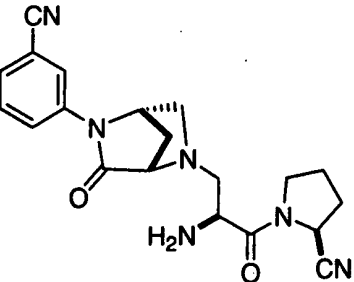
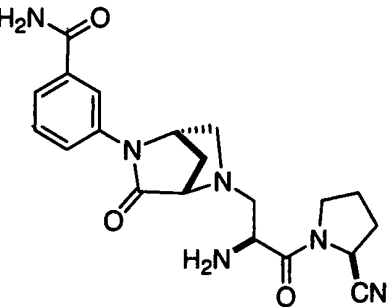
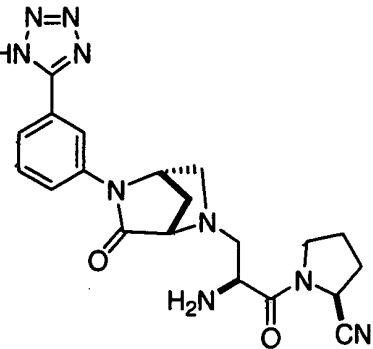
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1654	1154	
1655	1155	
1656	1156	
1657	1157	
1658	1158	
1659	1159	

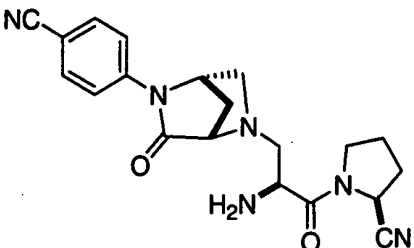
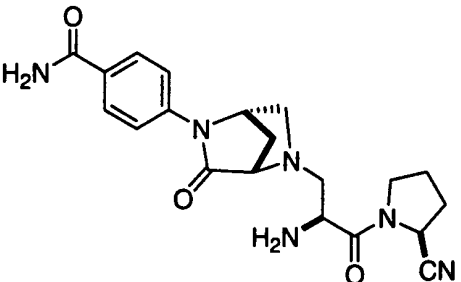
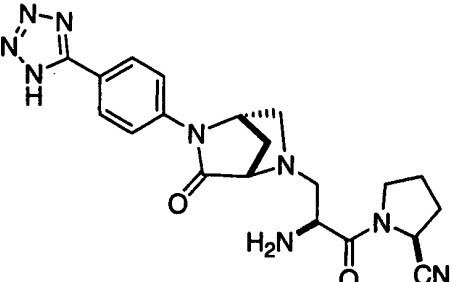
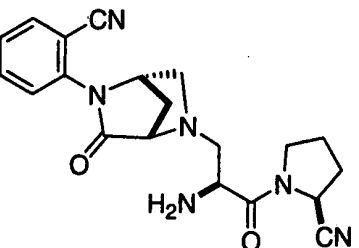
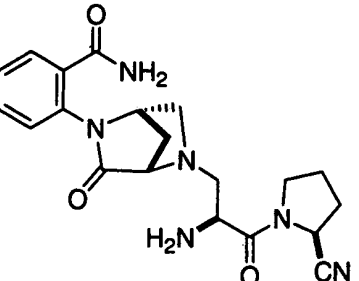
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1660	1160	
1661	1161	
1662	1162	
1663	1163	
1664	1164	
1665	1165	

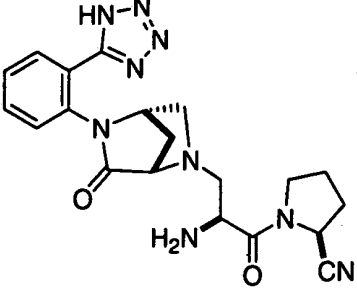
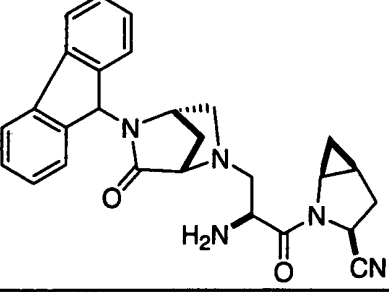
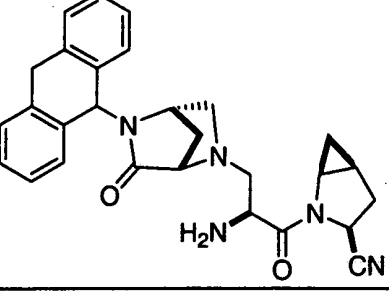
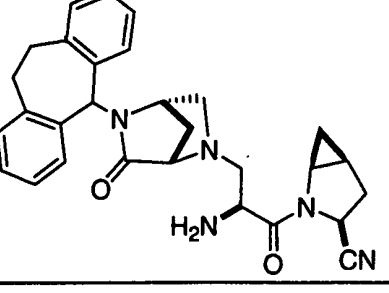
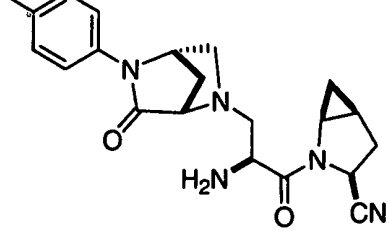
Exemplo	Composto Exemplo Preparativo	Produto
1666	1166	
1667	1167	
1668	1168	
1669	1169	
1670	1170	
1671	1171	

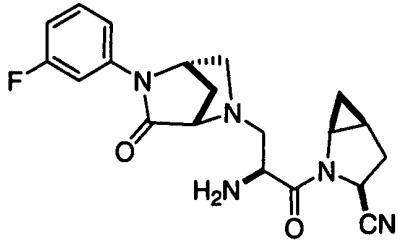
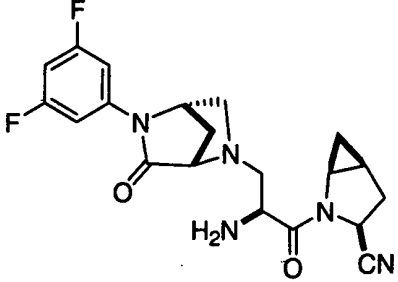
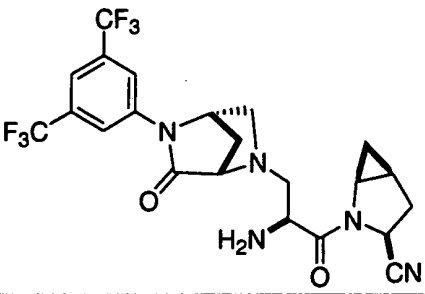
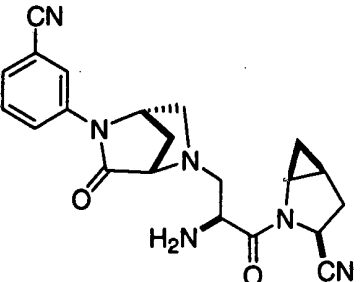
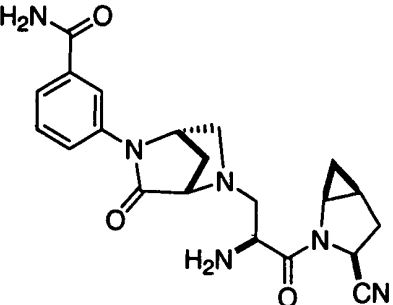
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1672	1172	
1673	1173	
1674	1174	
1675	1175	
1676	1176	
1677	1177	

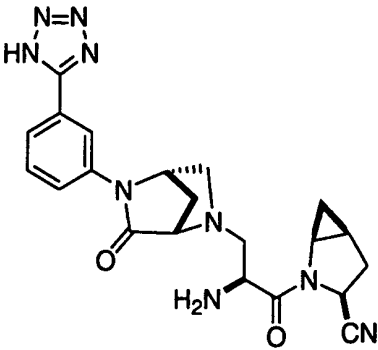
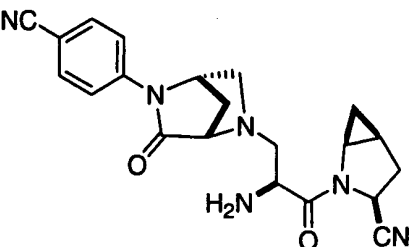
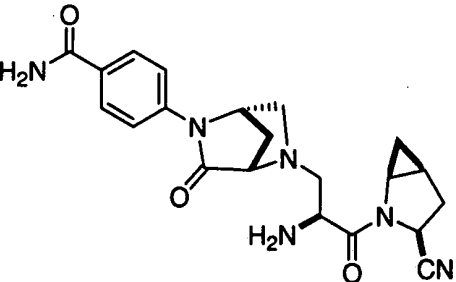
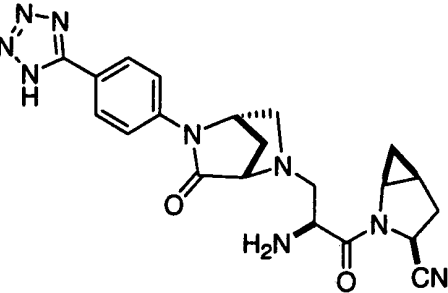
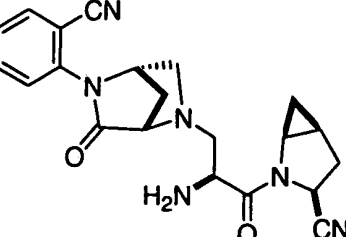
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1678	1178	
1679	1179	
1680	1180	
1681	1181	
1682	1182	

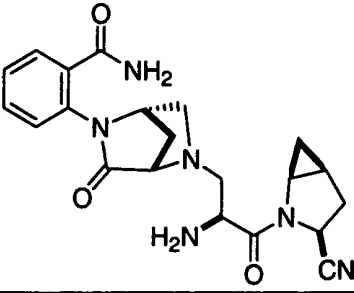
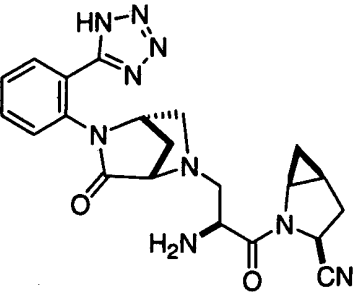
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1683	1183	
1684	1184	
1685	1185	
1686	1186	
1687	1187	

Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1688	1188	
1689	1189	
1690	1190	
1691	1191	
1692	1192	

Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1693	1193	
1694	1194	
1695	1195	
1696	1196	
1697	1197	

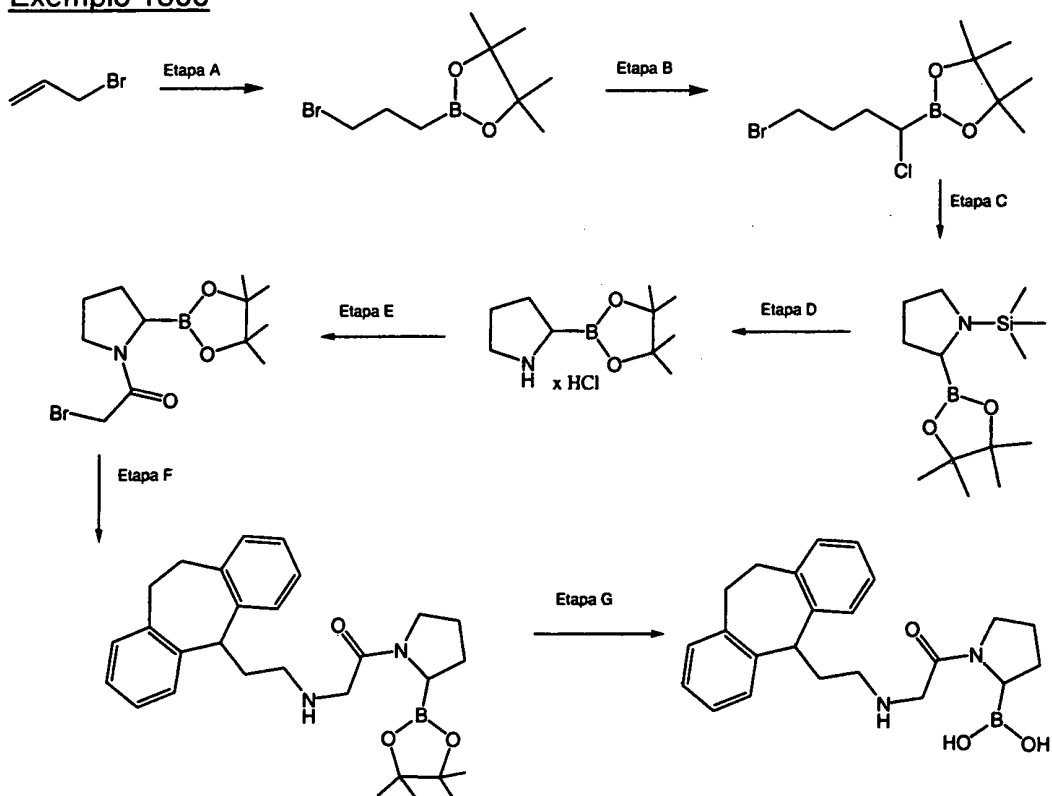
Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1698	1198	
1699	1199	
1700	1200	
1701	1201	
1702	1202	

Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1703	1203	
1704	1204	
1705	1205	
1706	1206	
1707	1207	

Exemplo	Composto Exemplo Prepara- tivo	Produto
1708	1208	
1709	1209	

Exemplos 1710-1799 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo 1800



Etapa A

5

Se fosse tratar brometo de alila com 1,0 eq. de borano de cate-

col, aquecer a mistura a 100° C, destilar a pressão reduzida, tratar o intermediário com 2,0 eq. de pinacol em THF a 0° C e temperatura ambiente, evaporar, dissolver em hexano e remover pinacol por filtração, destilar em pressão reduzida, obtería-se o composto do título.

5 Etapa B

Se fosse dissolver cloreto de metileno (1,0 eq.) em THF e depois lentamente adicionar nBuLi a 1,54N em hexano (1,1 eq.) a -100° C, e depois adicionar o composto do título da Etapa A acima (1,0 eq.), dissolvido em THF, esfriado para o ponto de congelamento da solução à mistura de reação, seguido adicionando uma suspensão de cloreto de zinco (0,55 eq.) em THF, esfriada para 0° C, em várias porções à mistura de reação, subsequente deixando a mistura lentamente aquecer-se para temperatura ambiente e agitar durante a noite, depois, após evaporação do solvente e redissolver o resíduo em hexano e lavar com água, descartar material insolúvel, secar (MgSO₄) e evaporar o solvente, seguido por destilação, obtería-se o composto do título.

Etapa C

Se fosse tratar uma solução de LiHMDS preparada fresca em THF com 1 eq. do composto do título da Etapa B a -78° C, obtería-se após agitar durante a noite em TA, filtração do precipitante e destilação do filtrado, o composto do título como um óleo.

Etapa D

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa C com 3 eq. de uma solução a HCl a 4M em dioxano a -78°C, obtería-se após agitar durante 1 hora em TA e evaporação do solvente, o composto do título como um sal de HCl.

Etapa E

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa D com brometo de bromo acetila como descrito no Exemplo 1, obtería-se o composto do título.

Etapa F

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa E com o

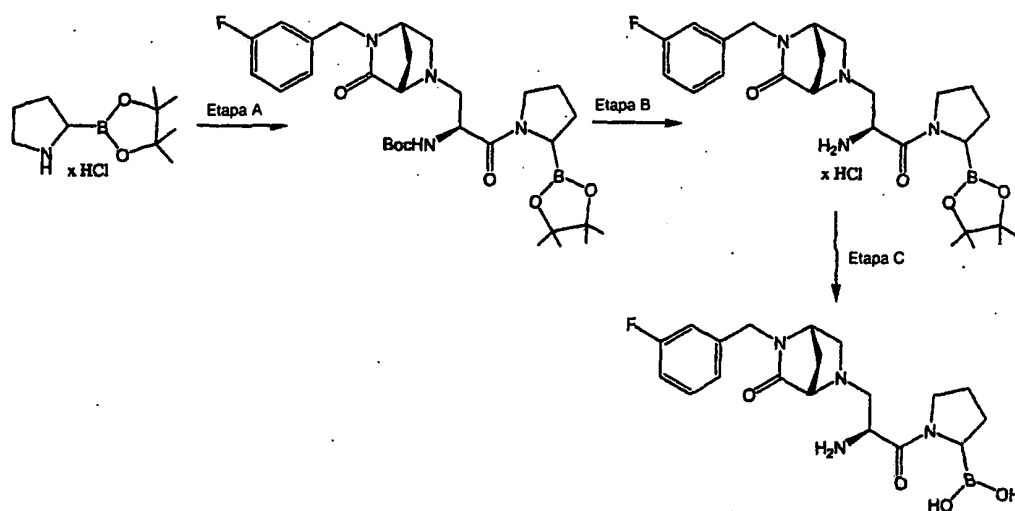
composto do título do Exemplo Preparativo 15 como descrito no Exemplo 1, obter-se-ia o composto do título.

Etapa G

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa F com 6,0 eq. de dietanolamina em THF em temperatura ambiente, adicionar Et₂O à mistura, separar o precipitado através de filtração, dissolver o sólido em um solvente apropriado e adicionar Dowex AG 50-X8, filtrar e evaporar o filtrado, obter-se-ia o composto do título.

Exemplos 1801-1849 foram excluídos intencionalmente.

10 Exemplo 1850



Etapa A

Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 92 com o composto do título do Exemplo 1800, Etapa D, como descrito no Exemplo Preparativo 93, obter-se-ia o composto do título.

15 Etapa B

Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo 48, obter-se-ia o composto do título. Se fosse usar uma separação de HPLC de fase reversa (coluna de HPLC de C18 de 5-µm Nucleosil, acetonitrila:H₂O: 0,1 % de TFA), poder-se-ia obter os diastereômeros individuais.

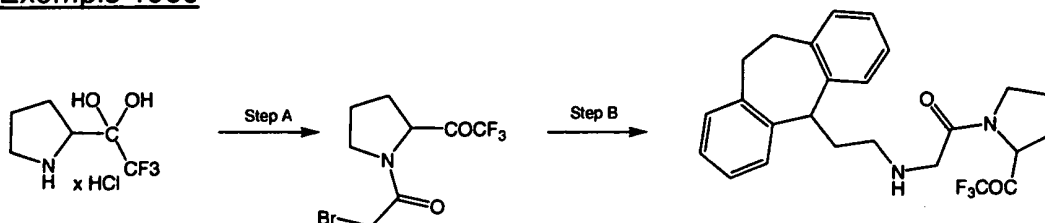
Etapa C

Se fosse tratar o composto do título acima da Etapa B com 6,0

eq. de dietanolamina em THF em temperatura ambiente, adicionar Et₂O à mistura, separar o precipitado através de filtração, dissolver o sólido em um solvente apropriado e adicionar Dowex AG 50-X8, filtrar e evaporar o filtrado, obterá-se o composto do título.

5 Exemplos 1851-1899 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo 1900



Etapa A

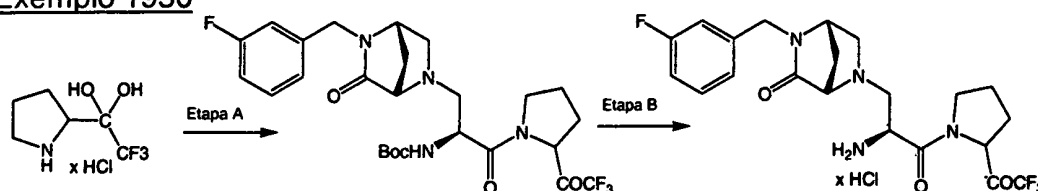
10 Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 130 com brometo de bromoacetila como descrito no Exemplo Preparativo 1, obterá-se o composto do título.

Etapa B

15 Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima com o composto do título do Exemplo Preparativo 15 como descrito no Exemplo 1, obterá-se o composto do título.

Exemplos 1901-1949 foram excluídos intencionalmente.

Exemplo 1950



Etapa A

20 Se fosse tratar o composto do título do Exemplo Preparativo 130 com o composto do título do Exemplo Preparativo 92 como descrito no Exemplo Preparativo 93, obterá-se o composto do título.

Etapa B

25 Se fosse tratar o composto do título da Etapa A acima como descrito no Exemplo 48, obterá-se o composto do título.

Ensaio para Determinar Inibição de DP-IV

A atividade inibidora dos compostos contra DPP-IV pode ser de-

terminada por sistemas de ensaio *in vitro* que são bem estabelecidos na técnica. Os resultados de ensaio dados na Tabela 5 foram obtido de acordo com o processo a seguir, empregando uma versão modificada do ensaio descrito por Leiting et al., em um artigo intitulado "Catalytic properties and inhibition of proline-specific dipeptidyl peptidases II, IV and VII" em *Biochem. J.* Vol. 371, páginas 525-532 (2003):

Atividade de DPP-IV foi determinada fluorometricamente com Gly-Pro-AMC (onde AMC representa 7-amido-4-metilcumarina, Bachem AG, Suíça) como substrato. A mistura de reação continha 10 µl de 1 ng/µl de DPP-IV (R&D Systems GmbH, Alemanha) e 80 µl de tampão de Tris/HCl a 25 mM, pH 8,0. Os compostos foram providos como soluções de matéria-prima de DMSO e diluídos em tampão de ensaio em uma concentração máxima de DMSO de 1 % no ensaio. Antes do começo da reação, a mistura foi incubada por 30 min em temperatura ambiente. A reação foi iniciada mediante adição de 10 µl de 100 µM de solução de substrato.

A intensidade de fluorescência foi medida em comprimentos de onda de excitação e de emissão de 355 e 460 nm, respectivamente, em uma Placa de Multi cavidades de FluoStar Galaxy (BMG Labtech, Alemanha). Fluorescência foi determinada 3 e 4 minutos após o começo da reação e aumento na fluorescência foi usado para determinação da atividade enzimática. Valores de IC(50) dos compostos testados foram determinados por meio de representação gráfica da atividade enzimática versus concentração de composto de teste e determinando a concentração de composto de teste rendendo uma inibição de 50 % da atividade enzimática.

Valores de K(i) foram calculados usando a equação de Michaelis-Menten para inibição competitiva:

$$IC(50) = K(i) (1 + [S]/K_m)$$

Como exposto na Tabela A, K(i) para cada composto corresponde a K(i) < 6 nM, B é K(i) 6-50 nM, C é K(i) de 51-500 nM e D é K(i) de 0,5-30 µM.

Tabela A

Dados da Atividade para Inibição de DPP-IV

Exemplo	Atividade (K(i))	Exemplo	Atividade (K(i))	Exemplo	Atividade (K(i))	Exemplo	Atividade (K(i))
1	C	21	C	41	B	61	A
2	D	22	A	42	C	62	A
3	D	23	B	43	A	63	A
4	D	24	A	44	A	64	A
5	D	25	B	45	B	65	B
6	C	26	C	46	D	66	B
7	C	27	A	47	A	67	A
8	C	28	A	48	A	68	B
9	C	29	A	49	A	69	B
10	C	30	A	50	B	70	B
11	C	31	B	51	A	71	B
12	C	32	A	52	A	72	A
13	C	33	A	53	A	73	B
14	D	34	A	54	A	74	C
15	D	35	A	55	A	75	C
16	C	36	B	56	A	76	B
17	B	37	B	57	A	77	A
18	A	38	B	58	A	78	B
19	B	39	B	59	A		
20	C	40	D	60	A		

- Todas as patentes, pedidos de patente e referências publicados citados aqui são por este meio incorporados por referência em sua totalidade. Embora esta invenção tenha sido particularmente mostrada e descrita com referências às modalidades preferidas desta, será entendido por aqueles versados na técnica que várias alterações em forma e detalhes podem ser feitas sem divergir do escopo da invenção abrangido pelas reivindicações em anexo.
- 5

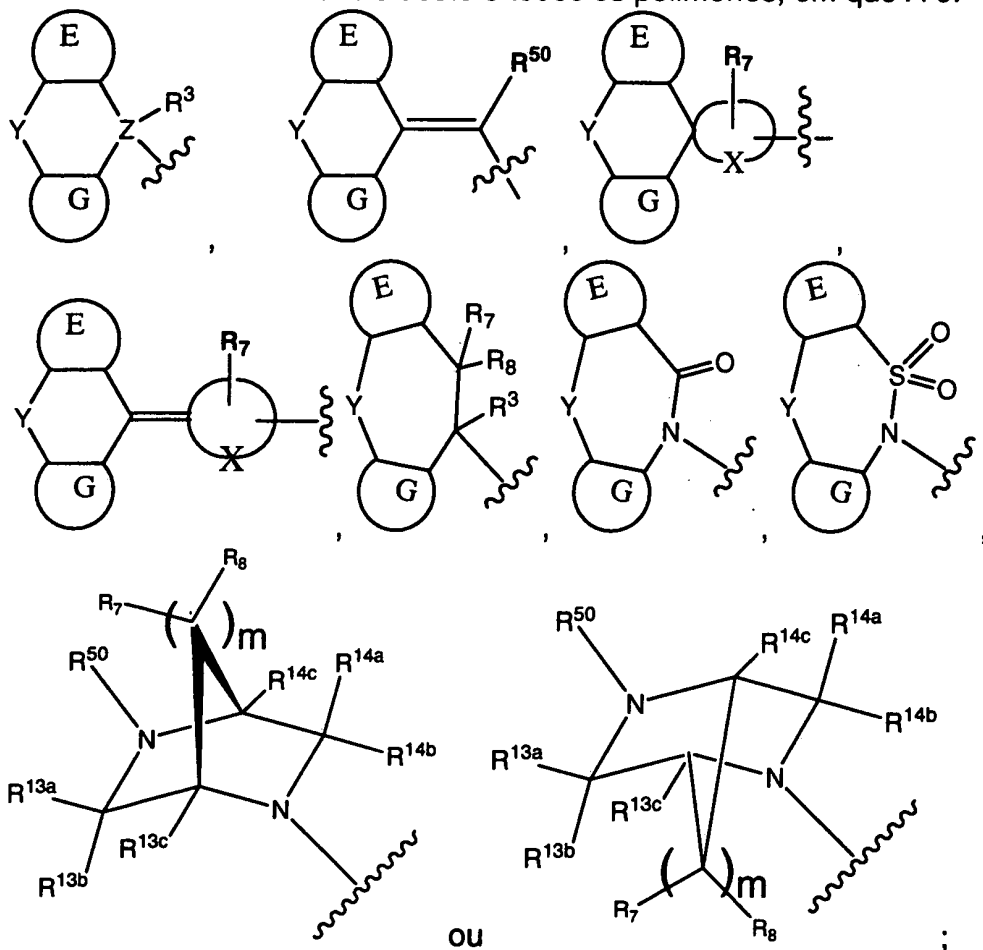
REIVINDICAÇÕES

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

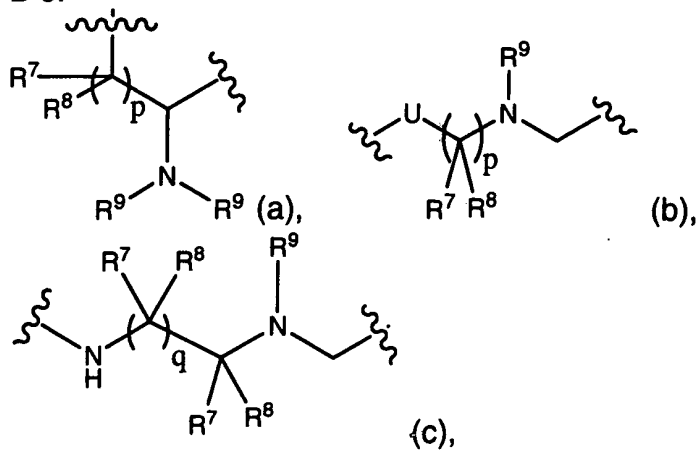
(I):

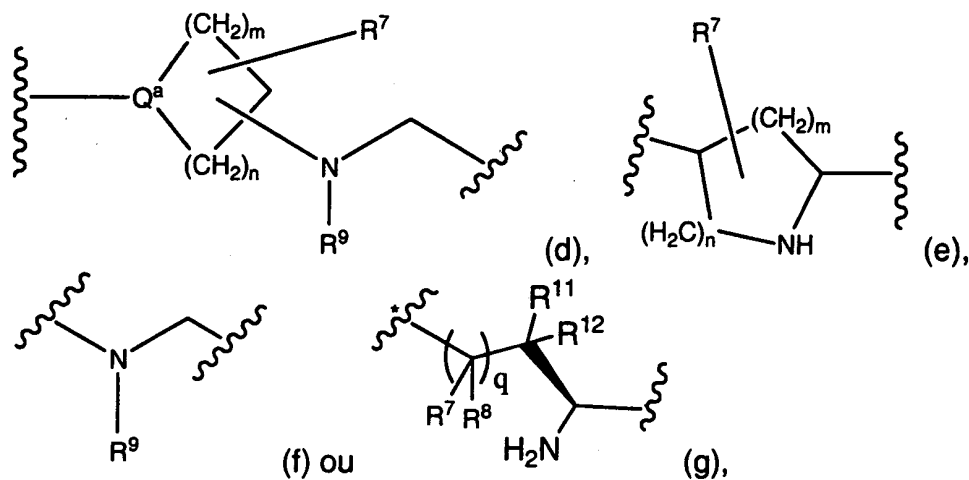
A-B-D (I)

e todos os estereoisômeros, diastereômeros, misturas racêmicas e sais farmacologicamente aceitáveis deste e todos os polimorfos; em que A é:

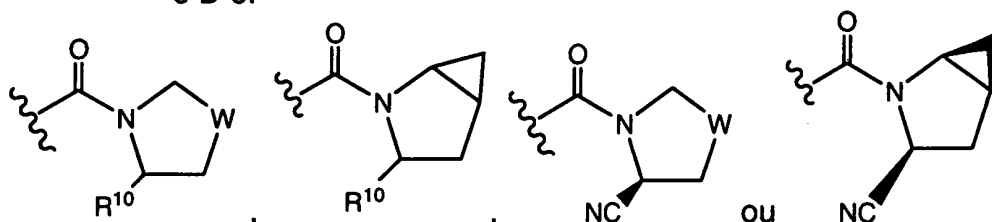


B é:





e D é:



em que

E e G são independentemente arila de 6 membros, ou heteroarila de 5 membros ou heteroarila de 6 membros;

5 E pode ser substituído com um ou mais grupos R^1 ;

G pode ser substituído com um ou mais grupos R^2 ;

X e Y são divalentes e são cada um independentemente: uma ligação, CR^4R^5 , O, NR^4 , S, S=O, $S(=O)_2$, C(=O), $(C=O)N(R^4)$, $S(=O)_2N(R^4)$,
 10 $C=N-OR^4$, $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$, $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$, $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$,
 $-C(R^4)=C(R^5)-$, $-C(R^4R^5)NR^4-$, $-C(R^4R^5)O-$, $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$,
 $-(C=O)O-$, $-(C=NR^a)N(R^4)-$, $-(C=NR^a)-$, $N(C=O)NR^4NR^5$, $N(C=O)R^4$,
 $N(C=O)OR^4$, $NS(=O)_2NR^4NR^5$, $NS(=O)_2R^4$; ou arila, heteroarila, cicloalquila ou anel heterocíclico todos destes podendo ser opcionalmente substituídos;

15 R^1 e R^2 são cada um independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN, SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$,
 (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $(C_0-$
 20 $C_6)$ -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil-

$C(O)OR^4$, $S(O)_t(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -
 alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4 -
 $SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, ciclo-
 5 alquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloal-
 quila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alco-
 xialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, hete-
 rocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila,
 heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas
 10 destas podem ser opcionalmente substituídas;

R^3 está ausente ou é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 ,
 CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H ,
 $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil-
 15 $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $(C_0$ -
 $C_6)$ -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t(C_0-C_6)$ -alquil-
 $C(O)OR^4$, $S(O)_t(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -
 alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4 -
 20 $SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, ciclo-
 alquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterociclila, heterocicloalqui-
 lalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroa-
 rilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloal-
 quilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila,
 25 alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e amino-
 alquila todas destas podem ser opcionalmente substituídas;

R^a é hidrogênio, CN , NO_2 , alquila, haloalquila, $S(O)_tNR^4R^5$,
 $S(O)_tR^4$, $C(O)OR^4$, $C(O)R^4$ ou $C(O)NR^4R^5$; cada ocorrência de R^4 , R^5 , R^{20} e
 R^{21} sendo cada uma independentemente: hidrogênio, alquila, cicloalquila,
 30 cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila,
 alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila ou aminoalquila, em
 que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila,

heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas, ou R^4 e R^5 , quando considerados junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, completam um anel de 3 a 8 membros contendo átomos de carbono e podem opcionalmente conter um heteroátomo selecionado de O, S, ou NR^{50} e o anel de 3 a 8 membros pode ser opcionalmente substituído;

R^{50} é, em cada ocorrência, R^{20} , CN , NO_2 , $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

em cada ocorrência R^7 e R^8 são cada um independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas;

R^9 é H ou C_{1-6} alquila;

R^{10} é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil-

$C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4$ -(C_0-C_6)-alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, $B(OH)_2$, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas;

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4$ -(C_0-C_6)-alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas;

R^{13a} e R^{13b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são $=O$;

R^{14a} e R^{14b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são $=O$;

R^{13c} e R^{14c} são cada um independentemente R^5 ;

Q^a é CH ou N ;

U é $-C(O)-$, $-C(=NR^4)-$, $-(CR^4R^5)_p$, NR^{50} , $S(=O)_2$, $C(=O)$, $(C=O)N(R^4)$, $N(R^4)(C=O)$, $S(=O)_2N(R^4)$, $N(R^4)S(=O)_2$, $C=N-OR^4$, $-C(R^4)=C(R^5)-$, $-C(R^4R^5)_pNR^{50}-$, $N(R^{50})C(R^4R^5)_p-$, $-O-C(R^4R^5)-$, $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$, $-(C=O)O-$, $-(C=NR^a)N(R^4)-$, $-(C=NR^a)-$, $N(C=O)NR^4$, NR^5 , $N(C=O)R^4$, $N(C=O)OR^4$, $NS(=O)_2NR^4NR^5$, $NS(=O)_2R^4$, ou uma arila opcionalmente substituída, heteroarila, cicloalquila ou anel heterocíclico todos destes podem ser opcionalmente substituídos;

W é $-CH_2-$, $-S-$, $-CHF-$ ou $-CF_2-$;

Z é C ou N;

10 m é 1 ou 2;

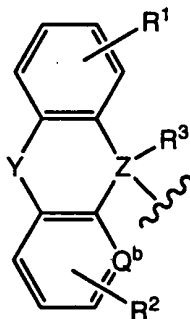
n é 0, 1 ou 2;

p é 0 a 6;

q é 0 a 6; e

t é 0, 1 ou 2,

15 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A é



no qual:

Q^b é CH ou N; e

R^1 e R^2 são independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil-

NR⁴-C(O)OR⁴, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-SO₂NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-SO₂R⁴, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alco-
 5 xialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser opcionalmente substituídas.

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

R¹ é -H, -F, -Cl, -CONR⁴R⁵, -CO₂H, -CN ou -SO₂NR⁴R⁵;

R² é -H, -F, -Cl, -CONR⁴R⁵, -CO₂H, -CN ou -SO₂NR⁴R⁵;

R³ está ausente ou é -H, -OH, -CO₂H, -CN, -CONR⁴R⁵, R⁵, arila, NH(C=O)R⁴, NH(SO₂)R⁴ ou heteroarila;

15 em cada ocorrência R⁴, R⁵, R²⁰ e R²¹ são cada um independentemente: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquini-
 20 la, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas, ou R⁴ e R⁵, quando considerados junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, completam um anel de 3 a 8 membros contendo átomos de carbono e podem opcionalmente conter um heteroátomo selecionado de O, S, ou NR⁵⁰ e o anel de 3 a 8 membros pode ser op-
 25 cionalmente substituído;

R⁵⁰ é, em cada ocorrência, selecionado do grupo que consiste em R⁴ opcionalmente substituído ou insubstituído, CN, NO₂, S(O)_iNR²⁰R²¹, S(O)_iR²⁰, C(O)OR²⁰, C(O)R²⁰, C(=NR^a)NR²⁰R²¹, C(=NR²⁰)NR²¹R^a, C(=NOR²⁰)R²¹ ou C(O)NR²⁰R²¹;

30 em cada ocorrência R⁷ e R⁸ são cada um independentemente: halogênio, CF₃, COR⁴, OR⁴, NR⁴R⁵, NO₂, CN, SO₂OR⁴, CO₂R⁴, CONR⁴R⁵, CO₂H, SO₂NR⁴R⁵, S(O)_iR⁴, SO₃H, OC(O)R⁴, OC(O)NR⁴R⁵, NR⁴C(O)R⁵,

$\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(=NR}^a\text{)NHR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(=NR}^4\text{)NHR}^a$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{C(=NR}^4\text{)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)OR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)-NH-CN}$, $\text{O-(C}_0\text{-C}_6\text{)-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6\text{)-alquil-C(O)OR}^4$, $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6\text{)-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{-(C}_0\text{-C}_6\text{)-alquil-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)OR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-SO}_2\text{R}^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser opcionalmente substituídas;

R^9 é -H ou C_{1-6} alquila;
 R^{10} é -H ou -CN
 U é $-\text{CH}_2$ ou $-\text{C(O)-}$;
 W é $-\text{CH}_2-$, $-\text{S-}$ ou $-\text{CF}_2-$
 Y é $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$;
 Z é C ou N;
 m é 1, 2;
 n é 0, 1 ou 2;
 p é 0, 1 ou 2;
 q é 0 a 6; e
 t é 0, 1 ou 2.

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

R^3 é -H, -OH, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, -CN, $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, R^5 , arila, NH(C=O)R^4 , $\text{NH(SO}_2\text{)R}^4$ e heteroarila.

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

R^1 e R^2 são cada um independentemente -F, -Cl, ou $-\text{CONR}^4\text{R}^5$;
 R^3 é $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, tetrazolila ou oxadiazolonila;

R^4 e R^5 são cada um independentemente -H ou alquila ou quando considerados junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, completam um anel de 3-8 membros contendo átomos de carbono e podem opcionalmente conter um heteroátomo selecionado de O, S ou NR^{50} ; e

5 Z é C.

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

B é estrutura (b);

Q^b é CH ;

10 U é $(-CH_2-)_p$;

p é 1;

R^7 e R^8 são cada um independentemente H ou alquila; e

R^9 é H.

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

15 Z é C;

B é estrutura (b), (c) ou (d);

Q^a é N;

U é $(-CH_2-)_p$; e

20 p é de 1 a 3 e q é 2.

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

Z é N; e

B é estrutura (b).

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

Y é $-CH_2-CH_2-$; e

B é estrutura (a) ou (b).

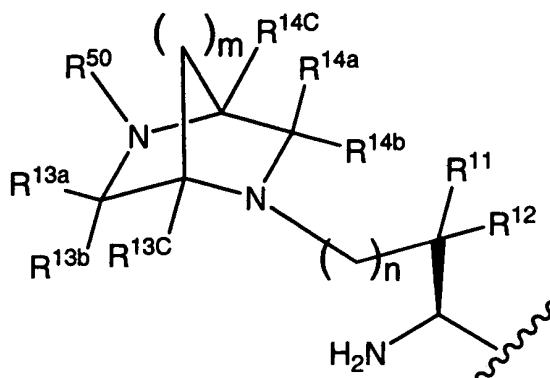
10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

30 R^{10} é -CN.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que:

A-B é



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

5

m é 1; e

R^{11} , R^{12} , R^{13a} , R^{13b} , R^{13c} , R^{14a} , R^{14b} e R^{14c} são cada um independentemente H.

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

10

R^{50} é uma alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $S(O)_2R^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

m é 1; e

15

n é 0.

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

R^{50} é um $PhCH_2$ - opcionalmente substituído, (*R*)- $Ph-CH(Me)$ - opcionalmente substituído, (*S*)- $Ph-CH(Me)$ - opcionalmente substituído ou $Ph-C(Me)_2$ - opcionalmente substituído.

20

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

m é 1;

R^{14a} e R^{14b} são juntos =O; e

25

R^{13a} e R^{13b} são cada um independentemente H.

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

R^{50} é uma alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $S(O)_2R^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

m é 1; e

n é 0.

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

m é 1;

R^{13a} e R^{13b} são juntos $=O$; e

R^{14a} e R^{14b} são cada um independentemente H.

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

R^{50} é arilalquila opcionalmente substituída ou heteroarilalquila opcionalmente substituída;

m é 1; e

n é 0.

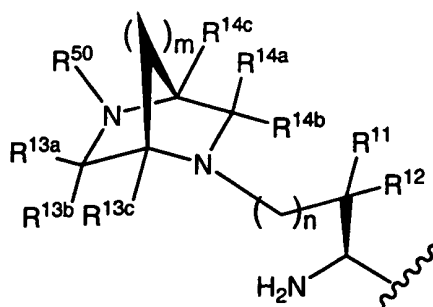
19. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que:

R^{50} é um $PhCH_2$ - opcionalmente substituído, (*R*)- $Ph-CH(Me)$ - opcionalmente substituído, (*S*)- $Ph-CH(Me)$ - opcionalmente substituído ou $Ph-C(Me)_2$ - opcionalmente substituído.

20. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A é uma porção tricíclica farmaceuticamente aceitável.

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

A-B é



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

R^{13a} e R^{13b} são cada um H ou juntos são =O;

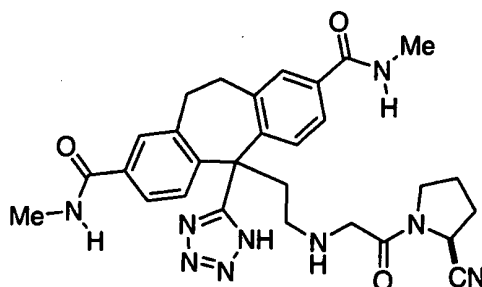
R^{14a} e R^{14b} são cada um H ou juntos são =O;

5 R^{13c} e R^{14c} são cada um independentemente selecionados de H e alquila;

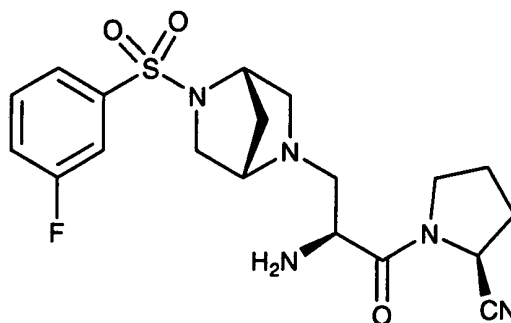
m é 1; e

R^{50} é benzila substituída incluindo um substituinte selecionado do grupo consistindo em -CONH₂, -F, -Cl, -CN, H e alquila.

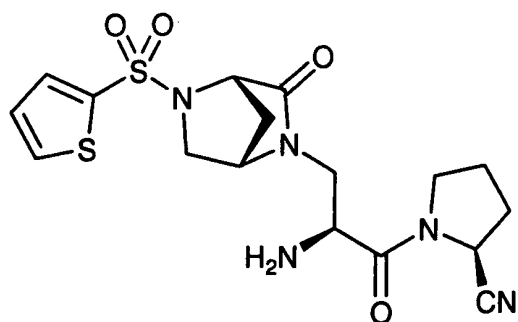
10 23. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:



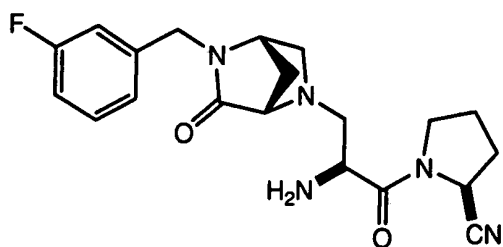
24. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:



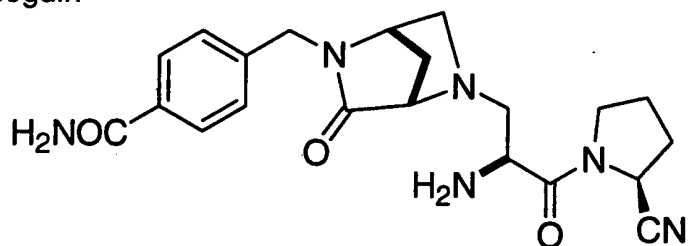
15 25. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:



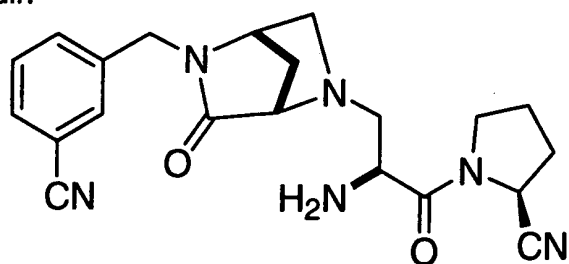
26. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:



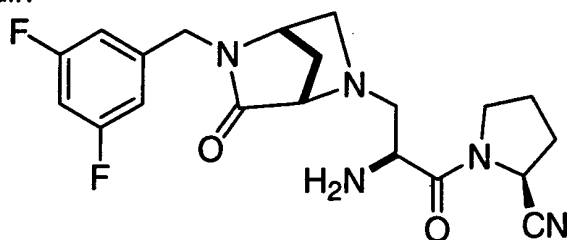
27. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:



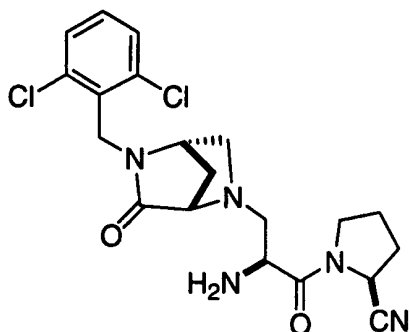
5 28. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:



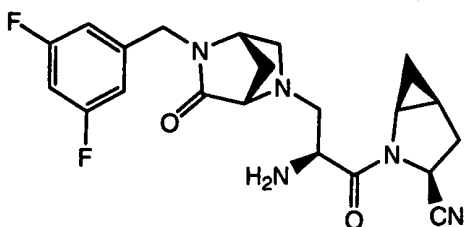
29. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:



30. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com fórmula a seguir:

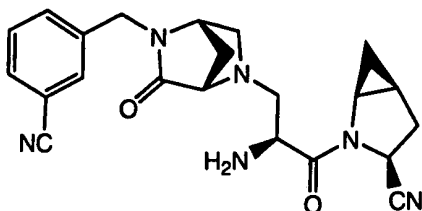


31. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com fórmula a seguir:

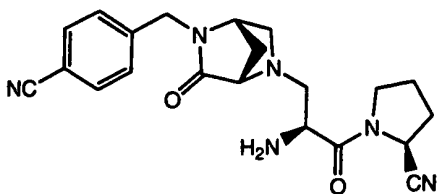


5

32. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com fórmula a seguir:

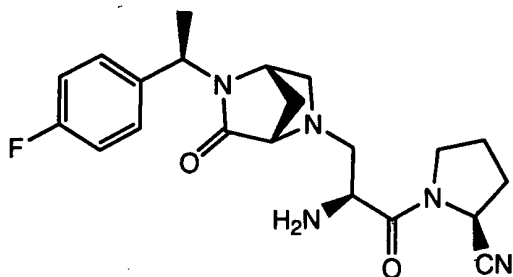


33. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com fórmula a seguir:

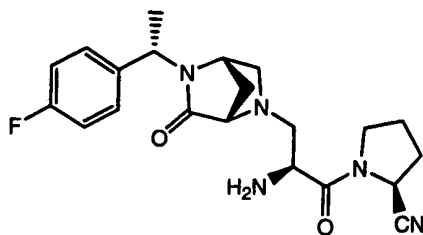


34. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com fórmula a seguir:

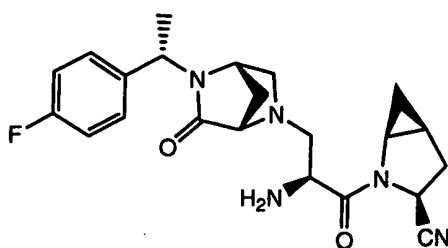
10



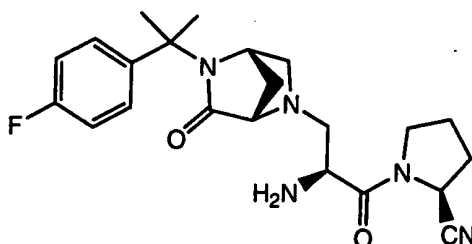
35. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com fórmula a seguir:



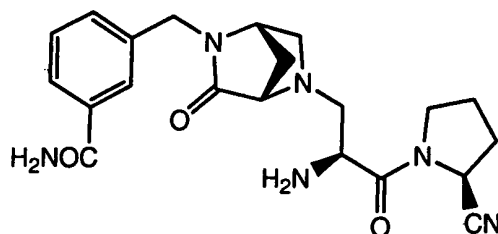
36. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com fórmula a seguir:



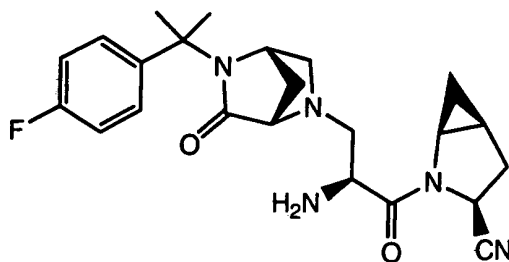
5 37. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com fórmula a seguir:



38. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com fórmula a seguir:

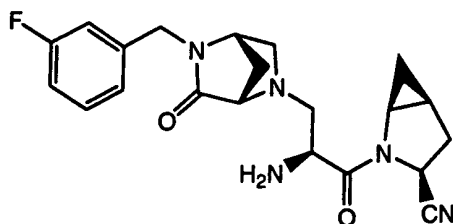


10 39. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com fórmula a seguir:

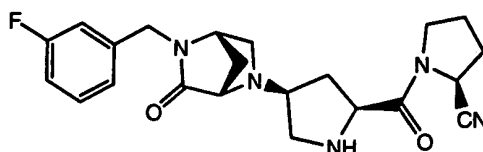


40. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com

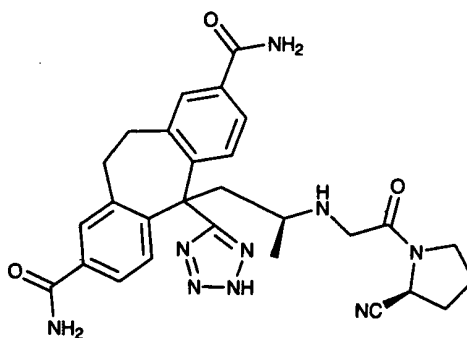
fórmula a seguir:



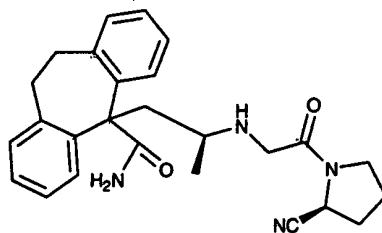
41. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com fórmula a seguir:



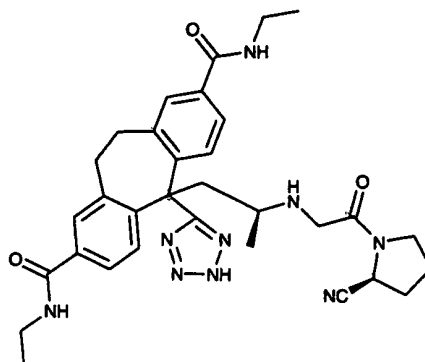
42. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a
5 fórmula a seguir:



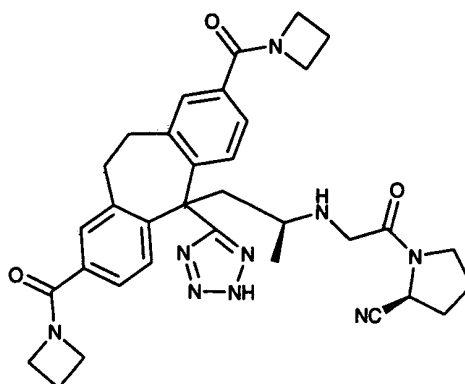
43. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:



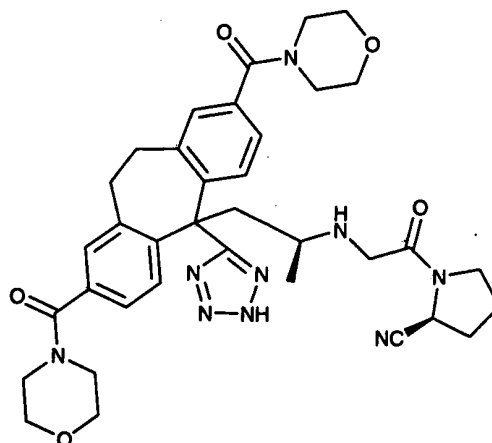
44. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:



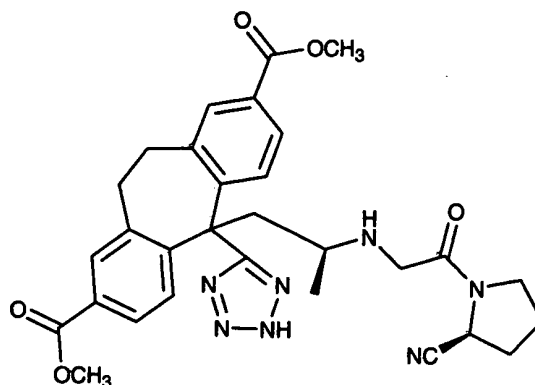
45. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:



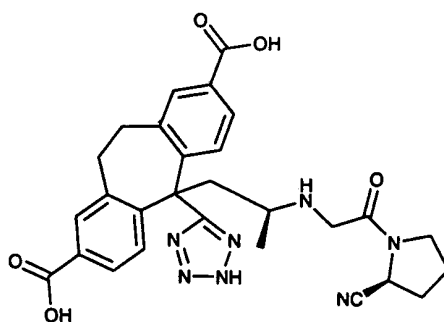
46. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:



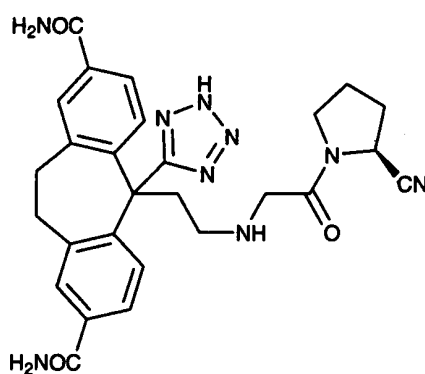
5 47. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:



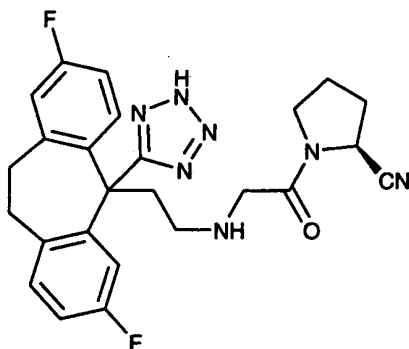
48. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:



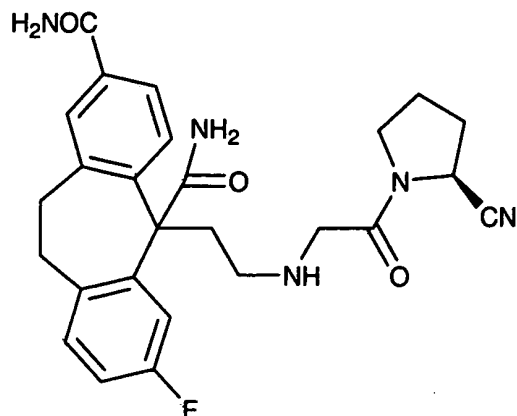
49. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:



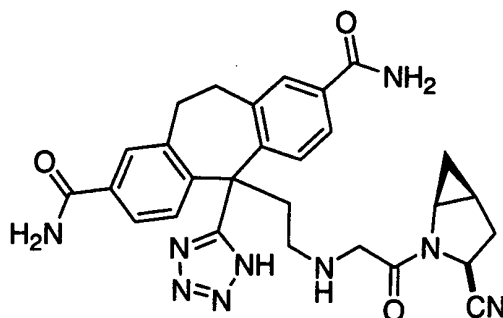
50. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:



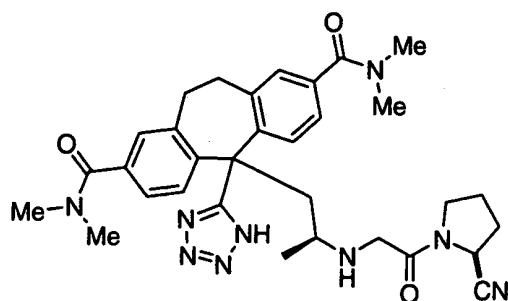
51. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:



52. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:

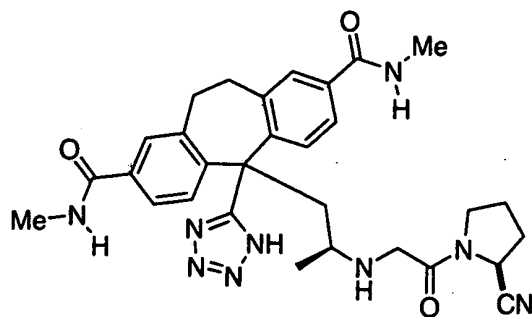


53. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:

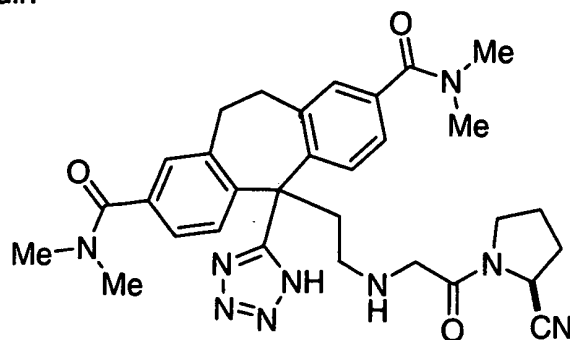


5

54. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:

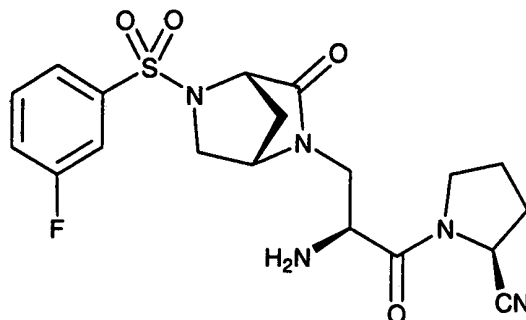


55. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a fórmula a seguir:



56. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a

fórmula a seguir:

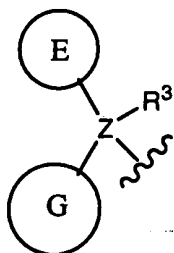


57. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I):

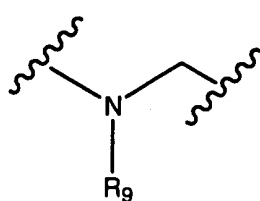
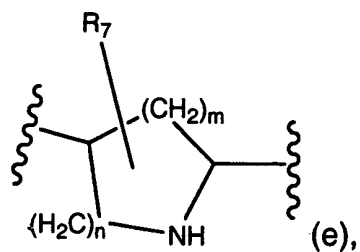
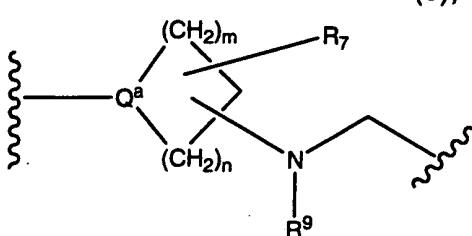
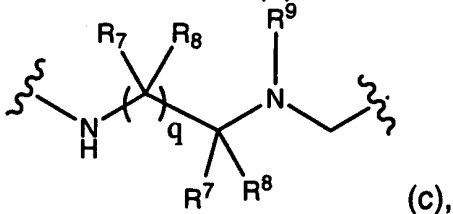
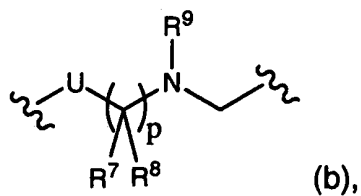
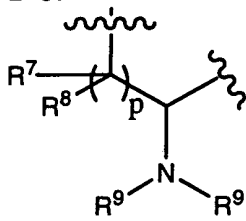
A-B-D (I)

5

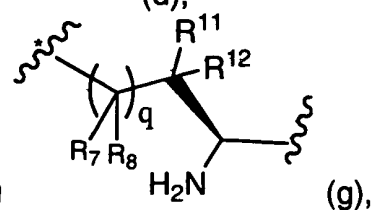
A é:



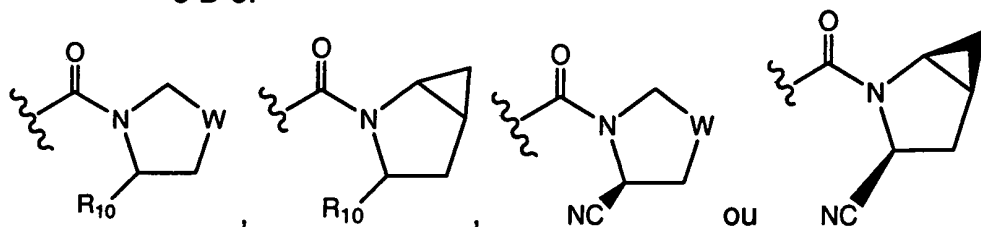
B é:



(f) ou



e D é:



em que

E e G são independentemente selecionados de arila de 6 mem-
 bros, heteroarila de 5 membros, heteroarila de 6 membros e anéis carbocí-
 clicos ou heterocíclicos de 5-6 membros saturado ou parcialmente saturado;

E pode ser substituído com um ou mais grupos R^1 ;

G pode ser substituído com um ou mais grupos R^2 ;

R^1 e R^2 são independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 ,
 NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$,
 SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil-
 $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $(C_0-$
 $C_6)$ -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil-
 $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)-$
 $alquil-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4-
 $SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, ciclo-
 alquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloal-
 quila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alco-
 xialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, hete-
 rocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila,
 heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcóxialquila e aminoalquila são to-
 das opcionalmente substituídas;

R^3 está ausente ou é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 ,
 CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H ,
 $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil-

5 NR⁴-C(O)OR⁴, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-SO₂NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-SO₂R⁴, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alco-
xialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, hete-
10 rocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas;

R^a é hidrogênio, CN, NO₂, alquila, haloalquila, S(O)_iNR⁴R⁵, S(O)_iR⁴, C(O)OR⁴, C(O)R⁴ ou C(O)NR⁴R⁵;

em cada ocorrência R^4 , R^5 , R^{20} e R^{21} são cada um independentemente: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquini-
la, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila são todas
opcionalmente substituídas, ou R^4 e R^5 quando considerados junto com o
nitrogênio ao qual eles estão ligados completam um anel de 3 a 8 membros
contendo átomos de carbono e podem ser opcionalmente contendo um hete-
roátomo selecionado de O, S, ou NR^{50} e o anel de 3 a 8 membros pode ser
opcionalmente substituído;

R^{50} é, em cada ocorrência, R^{20} , CN, NO_2 , $S(O)_iR^{20}R^{21}$, $S(O)_iR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

em cada ocorrência R^7 e R^8 são cada um independentemente:

30 halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, $\{C_0-$

- C_6)-alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4-
 5 $C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila,
 10 alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser opcionalmente substituídas;

R^9 é H ou C_{1-6} alquila;

- R^{10} é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 ,
 15 CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil-
 20 $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, $B(OH)_2$, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alqui-
 25 nila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser opcionalmente substituídas;

- 30 R^{11} e R^{12} são cada um independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$,

- (C₀-C₆)-alquil-C(=NR^a)NHR⁴, (C₀-C₆)-alquil-C(=NR⁴)NHR^a, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴C(=NR⁴)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)OR⁴, (C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)-NH-CN, O-(C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, S(O)_t-(C₀-C₆)-alquil-C(O)OR⁴, S(O)_t-(C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴-(C₀-C₆)-alquil-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)OR⁴, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-SO₂NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-SO₂R⁴, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser opcionalmente substituídas;

R^{13a} e R^{13b} são cada um independentemente R⁵ ou juntos são =O;

R^{14a} e R^{14b} são cada um independentemente R⁵ ou juntos são =O;

R^{13c} e R^{14c} são cada um independentemente R⁵;

Q^a é CH ou N;

- U é -C(O)-, -C(=NR⁴)-, -(CR⁴R⁵)_p, NR⁵⁰, S(=O)₂, C(=O), (C=O)N(R⁴), N(R⁴)(C=O), S(=O)₂N(R⁴), N(R⁴)S(=O)₂, C=N-OR⁴, -C(R⁴)=C(R⁵)-, -C(R⁴R⁵)_pNR⁵⁰-, N(R⁵⁰)C(R⁴R⁵)_p-, -O-C(R⁴R⁵)-, -C(R⁴R⁵)S(=O)_t-, -(C=O)O-, -(C=NR^a)N(R⁴)-, -(C=NR^a)-, N(C=O)NR⁴ NR⁵, N(C=O)R⁴, N(C=O)OR⁴, NS(=O)₂NR⁴ NR⁵, NS(=O)₂R⁴, ou uma arila opcionalmente substituída, heteroarila, cicloalquila ou anel heterocíclico todos destes podendo ser opcionalmente substituídos;

W é -CH₂-, -S-, -CHF- ou -CF₂-;

Z é C ou N;

m é 1 ou 2;

n é 0, 1 ou 2;

p é 0 a 6;

q é 0 a 6; e

t é 0, 1 ou 2

em que: quando E e G ou forem ambos fenila:

(1) pelo menos um de R^1 ou R^2 está presente e é:

CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$,

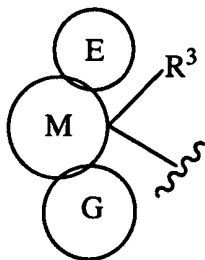
- 5 CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$,
 $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, $(C_0-$
 $C_6)$ -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil-
 $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-$
 (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 10 $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4-
 $C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, $(C_0-$
 $C_6)$ -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, (C_{5-20}) alquila,
 15 cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila,
 haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas; e em que OR^4 é alcóxi, OR^4 é (C_{5-20}) alcóxi;
- 20 ou (2) e quando B for (b) R^7 e R^8 não são selecionados de hidrogênio, hidróxi, hidroximetila e fenila; ou (3) e quando B for (b) ou (f), R^9 é: C_{1-6} alquila.

58. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I):

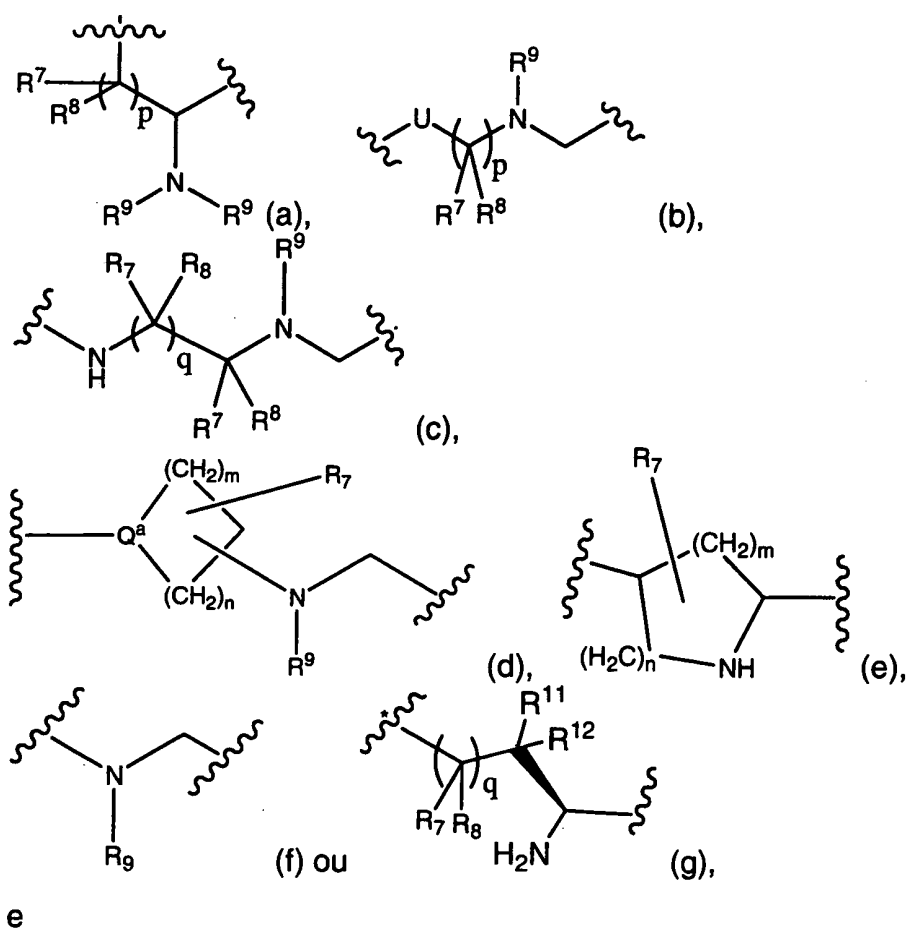
A-B-D (I)

25

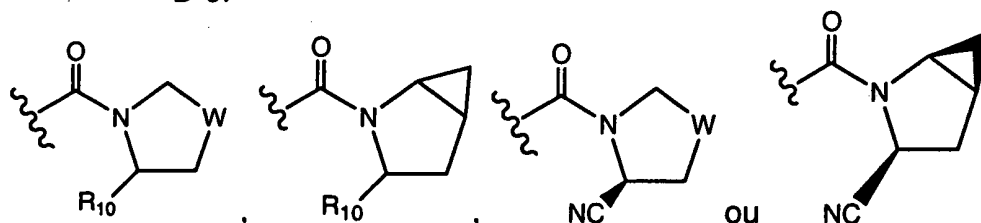
A é:



B é:



D é:



em que

- 5 E, G e M incluem um sistema de três anéis em que M compartilha dois átomos de carbono com cada um de E e G;

E, G e M são independentemente selecionados de anéis carbocíclicos ou heterocíclicos de 5-7 membros saturado ou parcialmente saturado e anéis aromáticos ou heteroaromáticos de 5-6 membros;

E pode ser substituído com um ou mais grupos R^1 ;

- 10 G pode ser substituído com um ou mais grupos R^2 ;

R^1 e R^2 são independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_iR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil-

- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil-
 $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $(C_0-$
 $C_6)$ -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil-
 $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)-$
5 alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4-
 $SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, ciclo-
alquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloal-
quila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alco-
10 xialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, hete-
rocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila,
heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são to-
das opcionalmente substituídas;

- R^3 está ausente ou é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 ,
15 CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H ,
 $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil-
 $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $(C_0-$
 $C_6)$ -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil-
20 $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)-$
alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil-
 $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- NR^4-
 $SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, ciclo-
alquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloal-
25 quila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alco-
xialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, hete-
rocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila,
heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são to-
das opcionalmente substituídas;

- 30 R^a é hidrogênio, CN , NO_2 , alquila, haloalquila, $S(O)_tNR^4R^5$,
 $S(O)_tR^4$, $C(O)OR^4$, $C(O)R^4$ ou $C(O)NR^4R^5$;

em cada ocorrência R^4 , R^5 , R^{20} e R^{21} são cada um independen-

- temente: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquini-
 5 la, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas, ou R^4 e R^5 quando considerados junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados completam um anel de 3 a 8 membros contendo átomos de carbono e podem ser opcionalmente contendo um heteroátomo selecionado de O, S, ou NR^{50} e o anel de 3 a 8 membros pode ser
 10 opcionalmente substituído;

R^{50} é, em cada ocorrência, R^{20} , CN , NO_2 , $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

- em cada ocorrência R^7 e R^8 são cada um independentemente:
 15 halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t$ -
 20 (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser opcionalmente substituídas;
 25

- 30 R^9 é H ou C_{1-6} alquila;

R^{10} é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$,

- $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, $B(OH)_2$, CHO , $C(O)CF_3$, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser opcionalmente substituídas;
- 15 R^{11} e R^{12} são cada um independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila todas podem ser opcionalmente substituídas;
- 25 R^{13a} e R^{13b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são $=O$;
- 30

R^{14a} e R^{14b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são =O;

R^{13c} e R^{14c} são cada um independentemente R^5 ;

Q^a é CH ou N;

- 5 U é -C(O)-, -C(=NR⁴)-, -(CR⁴R⁵)-_p, NR⁵⁰, S(=O)₂, C(=O), (C=O)N(R⁴), N(R⁴)(C=O), S(=O)₂N(R⁴), N(R⁴)S(=O)₂, C=N-OR⁴, -C(R⁴)=C(R⁵)-, -C(R⁴R⁵)_pNR⁵⁰-, N(R⁵⁰)C(R⁴R⁵)_p-, -O-C(R⁴R⁵)-, -C(R⁴R⁵)S(=O)_t-, -(C=O)O-, -(C=NR^a)N(R⁴)-, -(C=NR^a)-, N(C=O)NR⁴ NR⁵, N(C=O)R⁴, N(C=O)OR⁴, NS(=O)₂NR⁴ NR⁵, NS(=O)₂R⁴, ou uma arila opcionalmente substituída, heteroarila, cicloalquila ou anel heterocíclico todos
- 10 destes podendo ser opcionalmente substituídos;

W é -CH₂-, -S-, -CHF- ou -CF₂-;

Z é C ou N;

m é 1 ou 2;

- 15 n é 0, 1 ou 2;

p é 0 a 6;

q é 0 a 6; e

t é 0, 1 ou 2

em que: quando E e G ou ambos forem fenila:

- 20 (1) pelo menos um de R¹ ou R² está presente e é:

- CF₃, COR⁴, OR⁴, NR⁴R⁵, NO₂, CN, SO₂OR⁴, CO₂R⁴, CONR⁴R⁵, CO₂H, SO₂NR⁴R⁵, S(O)_tR⁴, SO₃H, OC(O)R⁴, OC(O)NR⁴R⁵, NR⁴C(O)R⁵, NR⁴CO₂R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(=NR^a)NHR⁴, (C₀-C₆)-alquil-C(=NR⁴)NHR^a, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴C(=NR⁴)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)OR⁴, (C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)-NH-CN, O-(C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, S(O)_t-(C₀-C₆)-alquil-C(O)OR⁴, S(O)_t-(C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-C(O)NR⁴-(C₀-C₆)-alquil-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)OR⁴, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-C(O)-NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-SO₂NR⁴R⁵, (C₀-C₆)-alquil-NR⁴-SO₂R⁴, hidrogênio, (C₅-20)alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloal-

quila, cicloalquilquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alco-xialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas; e em que OR^4 é alcóxi, OR^4 é (C_{5-20}) alcóxi;

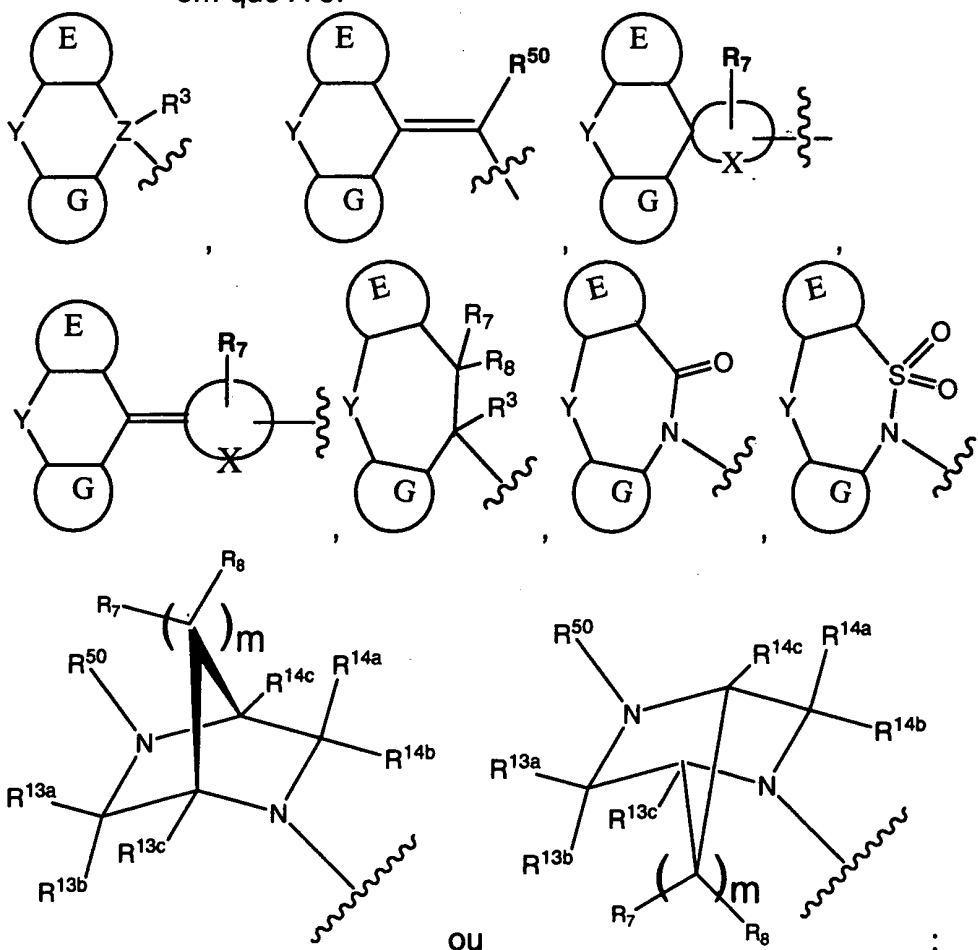
- 5 ou (2) e quando B for (b) R^7 e R^8 não são selecionados de hidrogênio, hidró-xi, hidroximetila e fenila; ou (3) e quando B for (b) ou (f), R^9 é: C_{1-6} alquila.

59. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de com-preender um composto da fórmula (I)

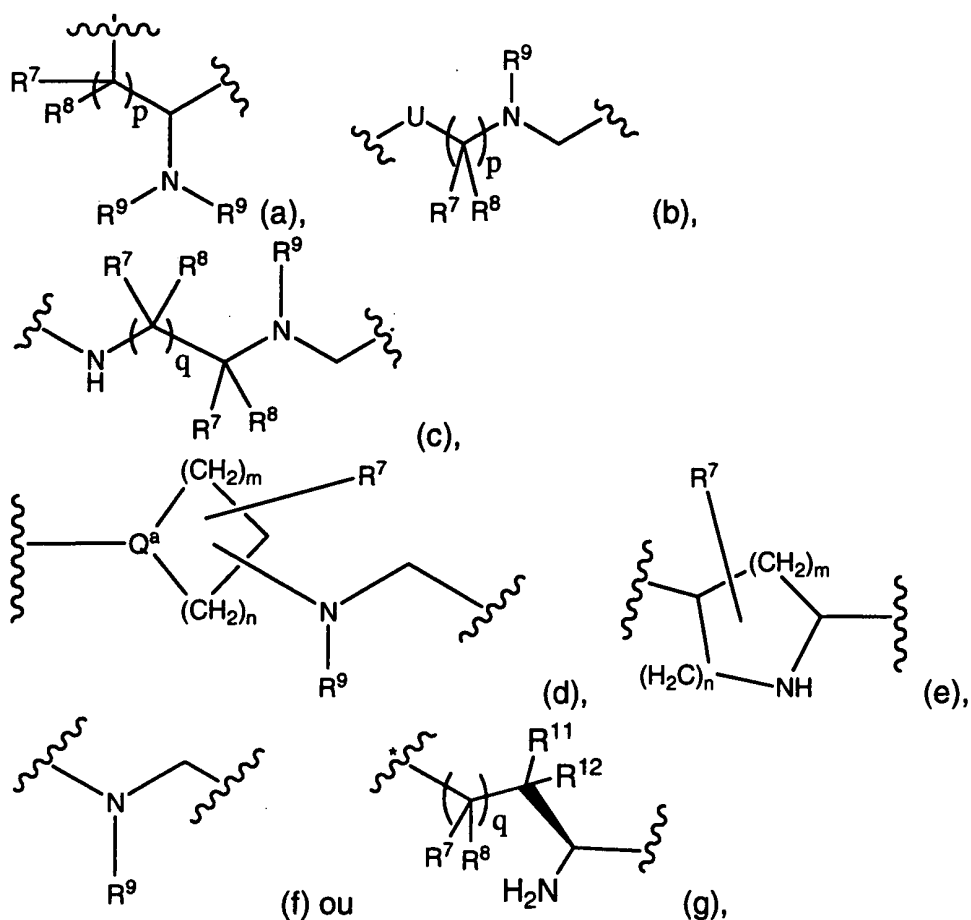
A-B-D (I)

- 10 e todos os estereoisômeros, diastereômeros, misturas racêmicas e sais farmaceuticamente aceitáveis deste e todos os polimorfos;

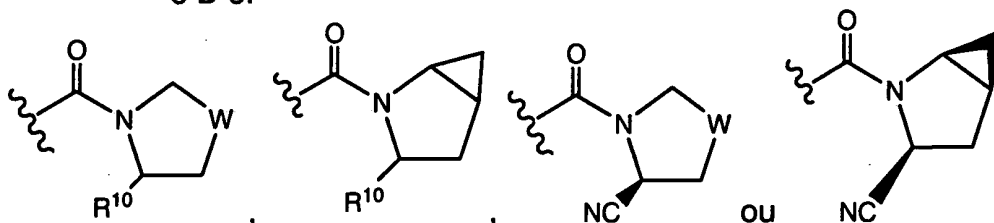
em que A é:



B é:



e D é:



em que

E e G são independentemente arila de 6 membros, ou heteroarila de 5 membros ou heteroarila de 6 membros;

5 E pode ser substituído com um ou mais grupos R^1 ;

G pode ser substituído com um ou mais grupos R^2 ;

X e Y são divalentes e são cada um independentemente: uma ligação, CR^4R^5 , O, NR^4 , S, S=O, $S(=O)_2$, C(=O), $(C=O)N(R^4)$, $S(=O)_2N(R^4)$, $C=N-OR^4$, $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$, $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$, $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$, $-C(R^4)=C(R^5)-$, $-C(R^4R^5)NR^4-$, $-C(R^4R^5)O-$, $-C(R^4R^5)S(=O)-$, $-(C=O)O-$, $-(C=NR^a)N(R^4)-$, $-(C=NR^a)-$, $N(C=O)NR^4$, NR^5 , $N(C=O)R^4$, $N(C=O)OR^4$, $NS(=O)_2NR^4$, NR^5 , $NS(=O)_2R^4$; ou arila, heteroarila, cicloalquila

ou anel heterocíclico todos destes podendo ser opcionalmente substituídos;

R^1 e R^2 são cada um independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$,
 5 (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$,
 10 (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alco-
 15 xialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alco-
 20 xialquila e aminoalquila todas destas podem ser opcionalmente substituídas;

R^3 está ausente ou é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H ,
 20 $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$,
 25 (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alco-
 30 xialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alco-
 35 xialquila e aminoalquila todas destas podem ser opcionalmente substituídas;

destas podem ser opcionalmente substituídas;

- R^a é hidrogênio, CN, NO_2 , alquila, haloalquila, $\text{S(O)}_t\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{S(O)}_t\text{R}^4$, C(O)OR^4 , C(O)R^4 ou $\text{C(O)NR}^4\text{R}^5$; em cada ocorrência R^4 , R^5 , R^{20} e R^{21} são cada um independentemente: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquini-
 5 alquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas, ou R^4 e R^5 quan-
 10 do considerados junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados completam um anel de 3 a 8 membros contendo átomos de carbono e podem opcionalmente conter um heteroátomo selecionado de O, S, ou NR^{50} e o anel de 3 a 8 membros pode ser opcionalmente substituído;

- R^{50} é, em cada ocorrência, R^{20} , CN, NO_2 , $\text{S(O)}_t\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$,
 15 $\text{S(O)}_t\text{R}^{20}$, C(O)OR^{20} , $\text{C(O)R}^{20}\text{C(=NR}^a\text{)NR}^{20}\text{R}^{21}$, $\text{C(=NR}^{20}\text{)NR}^{21}\text{R}^a$, $\text{C(=NOR}^{20}\text{)R}^{21}$ ou $\text{C(O)NR}^{20}\text{R}^{21}$;

- em cada ocorrência R^7 e R^8 são cada um independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN, SO_2OR^4 , CO_2R^4 , CONR^4R^5 , CO_2H , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{S(O)}_t\text{R}^4$, SO_3H , OC(O)R^4 , $\text{OC(O)NR}^4\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C(O)R}^5$,
 20 $\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(=NR}^a\text{)NHR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(=NR}^4\text{)NHR}^a$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{C(=NR}^4\text{)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)OR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)-NH-CN}$, $\text{O-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)OR}^4$, $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-C(O)NR}^4\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)OR}^4$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-C(O)-NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquil-NR}^4\text{-SO}_2\text{R}^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas;
 25
 30

R^9 é H ou C_{1-6} alquila;

R^{10} é halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, $B(OH)_2$, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são todas opcionalmente substituídas;

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente: halogênio, CF_3 , COR^4 , OR^4 , NR^4R^5 , NO_2 , CN , SO_2OR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, CO_2H , $SO_2NR^4R^5$, $S(O)_tR^4$, SO_3H , $OC(O)R^4$, $OC(O)NR^4R^5$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4CO_2R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^a)NHR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(=NR^4)NHR^a$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)-NH-CN$, $O-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)OR^4$, $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquil- $C(O)NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- NR^4R^5 , (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)OR^4$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2NR^4R^5$, (C_0-C_6) -alquil- $NR^4-SO_2R^4$, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, haloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila ou aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, alcoxialquila e aminoalquila são to-

das opcionalmente substituídas;

R^{13a} e R^{13b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são $=O$;

5 R^{14a} e R^{14b} são cada um independentemente R^5 ou juntos são $=O$;

R^{13c} e R^{14c} são cada um independentemente R^5 ;

Q^a é CH ou N;

10 U é $-C(O)-$, $-C(=NR^4)-$, $-(CR^4R^5)_p$, NR^{50} , $S(=O)_2$, $C(=O)$, $(C=O)N(R^4)$, $N(R^4)(C=O)$, $S(=O)_2N(R^4)$, $N(R^4)S(=O)_2$, $C=N-OR^4$, $-C(R^4)=C(R^5)-$, $-C(R^4R^5)_pNR^{50}-$, $N(R^{50})C(R^4R^5)_p-$, $-O-C(R^4R^5)-$, $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$, $-(C=O)O-$, $-(C=NR^a)N(R^4)-$, $-(C=NR^a)-$, $N(C=O)NR^4$, NR^5 , $N(C=O)R^4$, $N(C=O)OR^4$, $NS(=O)_2NR^4$, NR^5 , $NS(=O)_2R^4$, ou uma arila opcionalmente substituída, heteroarila, cicloalquila ou anel heterocíclico todos destes podendo ser opcionalmente substituídos;

15 W é $-CH_2-$, $-S-$, $-CHF-$ ou $-CF_2-$;

Z é C ou N;

m é 1 ou 2;

n é 0, 1 ou 2;

p é 0 a 6;

20 q é 0 a 6; e

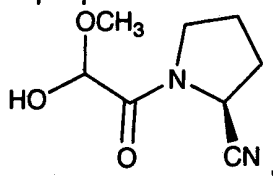
t é 0, 1 ou 2.

60. Composição de acordo com a reivindicação 59, caracterizada pelo fato de que também compreende um ou mais compostos de fármacos adicionais.

25 61. Composição de acordo com a reivindicação 59, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um composto de fármaco selecionado do grupo que consiste em vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, troglitazona, pioglitazona, edagliptazona, rosiglitazona, muraglitazar, tesaglitazar, genfibrozil, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, metformina, fenformina, exenatida, acetato de pramlintida, tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida, 30 meglitinida, repaglinida, acarbose, miglitol, lovastatina, sinvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, rosuvastatina,

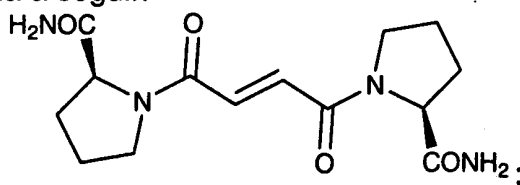
colestiramina, colestipol, álcool de nicotila, ácido nicotínico, beta-sitosterol, ezetimiba, avasimibe, probucol, GW-501516, fenfluramina, dexfenfluramina, fentemina, sibutramina oulistat, aspirina, azalfidina, azalfidina, enalapril, lisinopril, captopril, quinapril, tandolapril, losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, eprosartan, neprilisina, tegaserod, cisaprida, norcisaprida, renzaprida, zacoprida, mosaprida, prucaloprida, buspirona, cilansetron, ramosetron, azasetron, ondansetron, EPO, rimonabanto SLV-319, MCC-555 e KRP-297.

62. Processo para preparar um composto da fórmula a seguir:

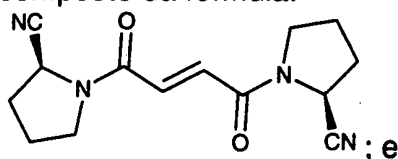


10 caracterizado pelo fato de que compreende

(a) acoplar prolinamida com fumarilcloreto para fornecer um composto da fórmula a seguir:



(b) desidratar as carboxamidas do composto da etapa (a) para ciano para fornecer um composto da fórmula:



15 (c) clivar a ligação de C=C com um agente oxidante
ou:

(1) na presença de metanol, e depois adicionar um agente redutor à mistura de reação, ou

(2) e reagir os produtos de clivagem com um agente redutor e
20 subsequêntemente adicionar metanol à mistura de produto de clivagem.

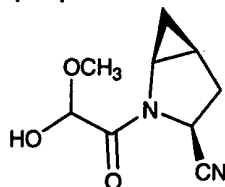
63. Processo de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de que a etapa de redução (b) é executada usando oxalilcloreto e piridina em DMF, ou (2) com TFAA em CH₂Cl₂.

64. Processo de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de que a etapa de clivagem (c) é executada com ozônio.

65. Processo de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de que o agente redutor na etapa (c)(1) ou (c)(2) é dimetilsulfeto.

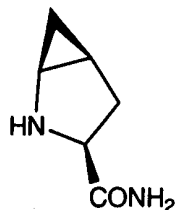
5

66. Processo para preparar um composto da fórmula a seguir:

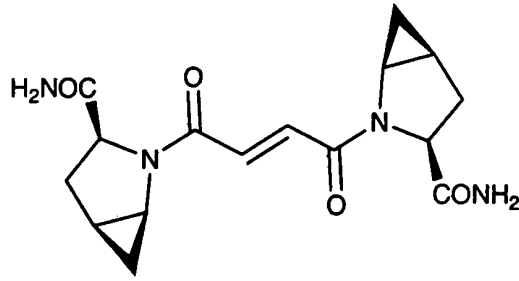


caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) acoplar um composto da fórmula:

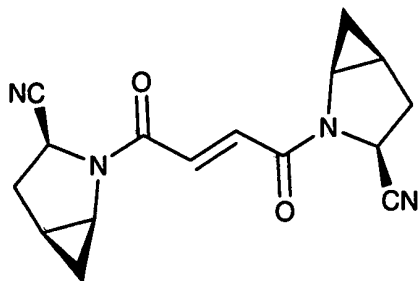


com cloreto de fumarila para fornecer um composto da fórmula



;

10 (b) desidratar a carboxamida no composto da etapa (a) para fornecer um composto da fórmula:



; e

(c) clivar a ligação de C=C com um agente oxidante

ou:

(1) na presença de metanol, e depois adicionar um agente redutor à mistura de reação,

ou

(2) e reagir os produtos de clivagem com um agente redutor e subseqüentemente adicionar metanol à mistura de produto de clivagem.

67. Processo de acordo com a reivindicação 66, caracterizado pelo fato de que a etapa de redução (b) é executada usando oxalilcloreto e piridina em DMF, ou com TFAA em CH_2Cl_2 .

68. Processo de acordo com a reivindicação 66, caracterizado pelo fato de que a etapa de clivagem (c) é executada com ozônio.

69. Processo de acordo com a reivindicação 66, caracterizado pelo fato de que o agente redutor na etapa (c)(1) ou (c)(2) é dimetilsulfeto.

70. Método para tratar doenças mediadas por DPP-IV, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

71. Método de acordo com a reivindicação 70, caracterizado pelo fato de que o composto é usado para inibir a enzima de clivagem pós-prolina DPP-IV para o tratamento de uma doença selecionada do grupo que consiste em Diabetes Tipo II (Tipo-2), hiperglicemia, baixa tolerância à glicose, resistência à insulina, obesidade, distúrbios de lipídio, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, níveis baixos de HDL, níveis altos de LDL, aterosclerose, restenose vascular, síndrome de intestino irritável, doença inflamatória do intestino, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, condições inflamatórias, pancreatite, obesidade abdominal, distúrbios renais, doença neurodegenerativa, ansiedade, neurose de ansiedade, distúrbio de depressão principal, abuso de fármaco, vício de álcool, diabetes Tipo 1, retinopatia, nefropatia, neuropatia, cataratas, glaucoma, glomerulosclerose, ulcerações no pé e colite ulcerativa, Síndrome X, motilidade gastrointestinal alterada, anorexia nervosa, hiperandrogenismo ovariano, síndrome ovariana policística, deficiência de hormônio de crescimento, fragilidade de envelhecimento, neutropenia, distúrbios neuronais, invasão de tumor e metástase, hipertrofia prostática benigna, gengivite, hipertensão, osteoporose, lesão intestinal, imunossupressão, infecção de HIV, hematopoiese, hipertrofia prostática benigna, e motilidade espermática/contracepção mas-

culina.

72. Método para impedir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste em uma doença cardíaca precoce, doenças ou danos cardiovasculares precoces, doenças ou danos renais, parada cardíaca, e
- 5 parada cardíaca associada a doenças, caracterizado pelo fato de que compreende administrar o composto como definido na reivindicação 1.

73. Método de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato de que a dita condição é selecionada do grupo que consiste em doenças ou danos cardiovasculares, hipertrofia cardíaca, remodelagem cardíaca após infartação do miocárdio, congestão pulmonar, fibrose cardíaca em
- 10 cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica, cardiomiopatia, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica, hipertrofia mesangliar, cardiomiopatia diabética, hipertrofia ventricular esquerda ou direita, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina pectoris, reoclusão de desvio cardíaco, claudicação intermitente, disfunção diastólica, disfunção sistólica, miopatia diabética, prevenção
- 15 de acidente vascular cerebral em parada cardíaca congestiva, engrossamento medial hipertrófico em artérias e/ou vasos grandes, hipertrofia de vasculatura mesentérica, arterosclerose, arterosclerose em pacientes mamíferos com hipertensão de diabetes, e combinações das mesmas.

- 20 74. Método de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato de que a dita condição é selecionada do grupo que consiste em doenças ou danos renais, hiperfiltração renal, proteinúria em doença renal crônica, arteriopatia renal como consequência de hipertensão, nefrosclerose, nefrosclerose hipertensiva, hipertrofia mesangliar, e combinações das mesmas.
- 25 mas.

75. Método de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato de que a dita condição é parada cardíaca a ser tratada como secundária à cardiomiopatia dilatada idiopática e/ou doença isquêmica coronária.

76. Método para prevenir ou tratar uma condição selecionada do
- 30 grupo que consiste em distúrbios neurodegenerativos, distúrbios cognitivos e para melhorar memória (ambos em curto prazo e a longo prazo) e habilidade de aprendizagem, caracterizado pelo fato de que compreende administrar o

composto como definido na reivindicação 1.

77. Método de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que o distúrbio neurodegenerativo é selecionado do grupo que consiste em demência, demência senil, esquizofrenia, prejuízo cognitivo moderado, demência relacionada a Alzheimer, coréias de Huntington, discinesia tardia, hipercinesias, mania, doença de Parkinson, síndrome de Steel-Richard, síndrome de Down, miastenia grave, trauma de nervo e de cérebro, amiloidose vascular, hemorragia cerebral I com amiloidose, inflamação do cérebro, ataxia de Friedrich, distúrbios de confusão agudos, distúrbios de confusão agudos com necrocitose apoptótica, esclerose lateral amiotrófica, glaucoma, doença de Alzheimer, e combinações dos mesmos.

78. Método de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que os ditos distúrbios cognitivos são selecionados do grupo que consiste em déficits cognitivos associados à esquizofrenia, prejuízo de memória induzido pela idade, déficits cognitivos associado à psicose, prejuízo cognitivo associado à diabetes, déficits cognitivos associados a pós-acidente vascular cerebral, defeitos de memória associados à hipoxia, déficits cognitivos e de atenção associados à demência senil, distúrbios de déficits de atenção, problemas de memória associados à prejuízo cognitivo moderado, função cognitiva prejudicada associada à demência vascular, problemas cognitivos associado a tumores cerebrais, doença de Pick, déficits cognitivos devido a autismo, déficits cognitivos pós terapia eletroconvulsiva, déficits cognitivos associados à lesão de cérebro traumática, distúrbios amnésicos, delírios, deficiência de vitamina, demências, função cognitiva prejudicada associada à doença de Parkinson, distúrbios de déficit de atenção e combinações dos mesmos.

79. Método de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que a prevenção de prejuízo de memória é como um resultado de uma condição selecionada do grupo que consiste em doença de Alzheimer, doença de Creutzfeld-Jakob, doença de Pick, doença de Huntington, AIDS, lesão cerebral, aneurisma cerebral, epilepsia, acidente vascular cerebral, exposição a toxicante, retardamento mental em crianças, doença de Hun-

tington, e combinações das mesmas.

80. Processo de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que a dita melhora de memória compreende melhorar a velocidade de aprendizagem e potencial em contextos educacionais e de reabilitação.

81. Método para prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste em estimular uma resposta imune em um indivíduo tendo ou em risco de ter câncer em que o câncer é selecionado do grupo que consiste em carcinomas de células basais incluindo cânceres do trato binário, bexiga, sistema urinário, osso, cérebro, mama, cervical, endometrial, ovariano, uterino, coriocarcinoma, sistema nervoso central, cânceres de cólon e retais, câncer de tecido conjuntivo, câncer do sistema digestivo, esofágico, gástrico, estômago, laringe, fígado, cânceres pancreáticos, colorretais, renais; cânceres do sistema urinário; cânceres de olho, cabeça e pescoço, cavidade oral, pele, próstata; cânceres do trato biliar, testicular, tireóide; intra-neoplasma epitelial, leucemia, leucemia mielóide aguda, leucemia linfóide aguda, leucemia mielóide crônica, leucemia linfóide crônica; e outros cânceres do sistema respiratório, célula pulmonar, pulmão de célula pequena, pulmão de célula não-pequena; linfoma, linfoma de Hodgkin, linfoma de Não-Hodgkin; melanoma, mieloma, neuroblastoma, retinoblastoma, fibrossarcoma (sarcoma de osso ou tecido conjuntivo), rabdomiossarcoma; e outros cânceres incluindo condições neoplásicas, tumores de células adiposas, carcinomas de células adiposas, lipossarcoma, carcinomas de células basais, e combinações dos mesmos, caracterizado pelo fato de que compreende administrar o composto como definido na reivindicação 1.

82. Método para prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste no tratamento ou profilaxia de doenças inflamatórias crônicas selecionadas do grupo que consiste em distúrbios auto-imunes, artrite reumatóide, lúpus sistêmico eritematoso, esclerose múltipla, psoríase, alergias, asma, e combinações das mesmas, caracterizado pelo fato de que compreende administrar o composto como definido na reivindicação 1.

83. Método para prevenir ou tratar uma condição selecionada do

grupo que consiste no tratamento de dor, dor neuropática, dor reumatóide, dor de osteoartrite, adjunto de anestesia em pacientes mamíferos passando por cirurgia, dor crônica em câncer avançado, tratamento de diarreia refratária, dor biliar causada por cálculos biliares, e combinações das mesmas, caracterizado pelo fato de que compreende administrar o composto como definido na reivindicação 1.

84. Método para prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste no tratamento de pacientes mamíferos passando por transplantação de ilhota/pâncreas, para a prevenção ou o retardo de rejeição de transplante, ou rejeição de aloenxerto em transplantação, para melhorar função pancreática aumentando o número e tamanho das células pancreáticas beta no tratamento de pacientes de diabetes Tipo 1, para melhorar função pancreática aumentando o número e tamanho das células pancreáticas beta, e combinações das mesmas, caracterizado pelo fato de que compreende administrar o composto como definido na reivindicação 1.

85. Método para prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste no tratamento de pacientes mamíferos com acne, distúrbios de pele, escleroderma, micoses, ansiedade, neurose de ansiedade, distúrbio de depressão principal, abuso de fármaco, vício de álcool, insônia, fadiga crônica, apnéia de sono; anorexia nervosa; epilepsia; enxaqueca; encefalomielite, osteoartrite, osteoporose, osteoporose induzida por calcitonina, disfunção sexual masculina e feminina, infertilidade, diabetes Tipo 1, imunossupressão, infecção de HIV, hematopoiese, anemia, para redução de peso, e combinações das mesmas, caracterizado pelo fato de que compreende administrar o composto como definido na reivindicação 1.

86. Método para prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste em (i) infecções bacterianas selecionadas do grupo que consiste em *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, infecção de *Clostridium difficile*, *Legionella*, *Pneumococcus*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Neisseria*, *Shigella*, *Salmonella*, *Listeria*, *Pasteurella*, *Streptobacillus*, *Spirillum*, *Treponema*, *Actinomyces*, *Borrelia*, *Corynebacterium*, *Nocardia*, *Gardnerella*, *Campylobacter*, *Spiro-*

chaeta, *Proteus*, *Bacteriodes*, *Helicobacter pylori*, e infecção de antraz; (ii) infecção micobacteriana selecionada do grupo que consiste em tuberculose e lepra; (iii) infecções virais selecionadas do grupo que consiste em HIV, vírus do herpes simples 1, vírus do herpes simples 2, Citomegalovírus, vírus da hepatite A, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, vírus do papiloma humano, vírus de Epstein Barr, rotavírus, adenovírus, vírus de influenza A, vírus sincicial respiratório, zóster vírus de varicela, varíola pequena, varíola de macaco e SARS; (iv) infecções fúngicas selecionadas do grupo que consiste em candidíase, lombriga, histoplasmose, blastomicose, paracoccidiodomicose, criptococose, aspergilose, cromomicose, infecções de micetoma, pseudallesqueriose, infecção de *Tinea versicolor*; (v) infecções de parasita selecionadas do grupo que consiste em amebíase, *Trypanosoma cruzi*, Fasciolíase, Leishmaníase, Plasmódio, Oncocercíase, Paragonimíase, *Trypanosoma brucei*, Pneumociste, *Trichomonas vaginalis*, Taenia, Himenolepíase, Equinococo, Esquistossomíase, neurocisticerose, *Necator americanus* e *Trichuris trichuria*; e combinações dos mesmos, caracterizado pelo fato de que compreende administrar o composto como definido na reivindicação 1.

87. Uso do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para tratar doenças mediadas por DPP-IV.

88. Uso de acordo com a reivindicação 87, caracterizado pelo fato de que o composto é usado para inibir a enzima de clivagem pós-prolina DPP-IV para o tratamento de uma doença selecionada do grupo que consiste em Diabetes Tipo II (Tipo-2), hiperglicemia, baixa tolerância à glicose, resistência à insulina, obesidade, distúrbios de lipídio, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, níveis baixos de HDL, níveis altos de LDL, aterosclerose, restenose vascular, síndrome de intestino irritável, doença inflamatória do intestino, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, condições inflamatórias, pancreatite, obesidade abdominal, distúrbios renais, doença neurodegenerativa, ansiedade, neurose de ansiedade, distúrbio de depressão principal, abuso de fármaco, vício de álcool, diabetes Tipo 1, retinopatia, nefropatia, neuropatia, cataratas, glaucoma, glomerulos-

clerose, ulcerações no pé e colite ulcerativa, Síndrome X, motilidade gastrointestinal alterada, anorexia nervosa, hiperandrogenismo ovariano, síndrome ovariana policística, deficiência de hormônio de crescimento, fragilidade de envelhecimento, neutropenia, distúrbios neuronais, invasão de tumor e metástase, hipertrofia prostática benigna, gengivite, hipertensão, osteoporose, lesão intestinal, imunossupressão, infecção de HIV, hematopoiese, hipertrofia prostática benigna, e motilidade espermática/contracepção masculina.

89. Uso do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para impedir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste em uma doença cardíaca precoce, doenças ou danos cardiovasculares precoces, doenças ou danos renais, parada cardíaca, e parada cardíaca associada a doenças.

90. Uso de acordo com a reivindicação 89, caracterizado pelo fato de que a dita condição é selecionada do grupo que consiste em doenças ou danos cardiovasculares, hipertrofia cardíaca, remodelagem cardíaca após infartação do miocárdio, congestão pulmonar, fibrose cardíaca em cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica, cardiomiopatia, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica, hipertrofia mesangial, cardiomiopatia diabética, hipertrofia ventricular esquerda ou direita, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina pectoris, reoclusão de desvio cardíaco, claudicação intermitente, disfunção diastólica, disfunção sistólica, miopatia diabética, prevenção de acidente vascular cerebral em parada cardíaca congestiva, engrossamento medial hipertrófico em artérias e/ou vasos grandes, hipertrofia de vasculatura mesentérica, arterosclerose, arterosclerose em pacientes mamíferos com hipertensão de diabetes, e combinações das mesmas.

91. Uso de acordo com a reivindicação 89, caracterizado pelo fato de que a dita condição é selecionada do grupo que consiste em doenças ou danos renais, hiperfiltração renal, proteinúria em doença renal crônica, arteriopatia renal como consequência de hipertensão, nefrosclerose, nefrosclerose hipertensiva, hipertrofia mesangial, e combinações das mesmas.

92. Uso de acordo com a reivindicação 89, caracterizado pelo

fato de que a dita condição é parada cardíaca a ser tratada como secundária à cardiomiopatia dilatada idiopática e/ou doença isquêmica coronária.

93. Uso do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste em distúrbios neurodegenerativos, distúrbios cognitivos e para melhorar memória (ambos em curto prazo e a longo prazo) e habilidade de aprendizagem.

94. Uso de acordo com a reivindicação 93, caracterizado pelo fato de que o distúrbio neurodegenerativo é selecionado do grupo que consiste em demência, demência senil, esquizofrenia, prejuízo cognitivo moderado, demência relacionada a Alzheimer, coréias de Huntington, discinesia tardia, hipercinesias, mania, doença de Parkinson, síndrome de Steel-Richard, síndrome de Down, miastenia grave, trauma de nervo e de cérebro, amiloidose vascular, hemorragia cerebral I com amiloidose, inflamação do cérebro, ataxia de Friedrich, distúrbios de confusão agudos, distúrbios de confusão agudos com necrocitose apoptótica, esclerose lateral amiotrófica, glaucoma, doença de Alzheimer, e combinações dos mesmos.

95. Uso de acordo com a reivindicação 93, caracterizado pelo fato de que os ditos distúrbios cognitivos são selecionados do grupo que consiste em déficits cognitivos associados à esquizofrenia, prejuízo de memória induzido pela idade, déficits cognitivos associado à psicose, prejuízo cognitivo associado à diabetes, déficits cognitivos associados a pós-acidente vascular cerebral, defeitos de memória associados à hipoxia, déficits cognitivos e de atenção associados à demência senil, distúrbios de déficits de atenção, problemas de memória associados à prejuízo cognitivo moderado, função cognitiva prejudicada associada à demência vascular, problemas cognitivos associado a tumores cerebrais, doença de Pick, déficits cognitivos devido a autismo, déficits cognitivos pós terapia eletroconvulsiva, déficits cognitivos associados à lesão de cérebro traumática, distúrbios amnésicos, delírios, deficiência de vitamina, demências, função cognitiva prejudicada associada à doença de Parkinson, distúrbios de déficit de atenção e combinações dos mesmos.

96. Uso de acordo com a reivindicação 93, caracterizado pelo fato de que a prevenção de prejuízo de memória é como um resultado de uma condição selecionada do grupo que consiste em doença de Alzheimer, doença de Creutzfeld-Jakob, doença de Pick, doença de Huntington, AIDS, lesão cerebral, aneurisma cerebral, epilepsia, acidente vascular cerebral, exposição a toxicante, retardamento mental em crianças, doença de Huntington, e combinações das mesmas.

97. Uso de acordo com a reivindicação 93, caracterizado pelo fato de que a dita melhora de memória compreende melhorar a velocidade de aprendizagem e potencial em contextos educacionais e de reabilitação.

98. Uso do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste em estimular uma resposta imune em um indivíduo tendo ou em risco de ter câncer em que o câncer é selecionado do grupo que consiste em carcinomas de células basais incluindo cânceres do trato binário, bexiga, sistema urinário, osso, cérebro, mama, cervical, endometrial, ovariano, uterino, coriocarcinoma, sistema nervoso central, cânceres de cólon e retais, câncer de tecido conjuntivo, câncer do sistema digestivo, esofágico, gástrico, estômago, laringe, fígado, cânceres pancreáticos, colorretais, renais; cânceres do sistema urinário; cânceres de olho, cabeça e pescoço, cavidade oral, pele, próstata; cânceres do trato biliar, testicular, tiróide; intraneoplasma epitelial, leucemia, leucemia mielóide aguda, leucemia linfóide aguda, leucemia mielóide crônica, leucemia linfóide crônica; e outros cânceres do sistema respiratório, célula pulmonar, pulmão de célula pequena, pulmão de célula não-pequena; linfoma, linfoma de Hodgkin, linfoma de Não-Hodgkin; melanoma, mieloma, neuroblastoma, retinoblastoma, fibrossarcoma (sarcoma de osso ou tecido conjuntivo), rabdomiossarcoma; e outros cânceres incluindo condições neoplásicas, tumores de células adiposas, carcinomas de células adiposas, lipossarcoma, carcinomas de células basais, e combinações dos mesmos.

99. Uso do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para prevenir

ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste no tratamento ou profilaxia de doenças inflamatórias crônicas selecionadas do grupo que consiste em distúrbios auto-imunes, artrite reumatóide, lúpus sistêmico eritematoso, esclerose múltipla, psoríase, alergias, asma, e combinações das mesmas.

100. Uso do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste no tratamento de dor, dor neuropática, dor reumatóide, dor de osteoartrite, adjunto de anestesia em pacientes mamíferos passando por cirurgia, dor crônica em câncer avançado, tratamento de diarreia refratária, dor biliar causada por cálculos biliares, e combinações das mesmas.

101. Uso do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste no tratamento de pacientes mamíferos passando por transplantação de ilhota/pâncreas, para a prevenção ou o retardo de rejeição de transplante, ou rejeição de aloenxerto em transplantação, para melhorar função pancreática aumentando o número e tamanho das células pancreáticas beta no tratamento de pacientes de diabetes Tipo 1, para melhorar função pancreática aumentando o número e tamanho das células pancreáticas beta, e combinações das mesmas.

102. Uso do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste no tratamento de pacientes mamíferos com acne, distúrbios de pele, escleroderma, micoses, ansiedade, neurose de ansiedade, distúrbio de depressão principal, abuso de fármaco, vício de álcool, insônia, fadiga crônica, apnéia de sono; anorexia nervosa; epilepsia; enxaqueca; encefalomielite, osteoartrite, osteoporose, osteoporose induzida por calcitonina, disfunção sexual masculina e feminina, infertilidade, diabetes Tipo 1, imunossupressão, infecção de HIV, hematopoiese, anemia, para redução de peso, e combinações das mesmas.

103. Uso do composto como definido na reivindicação 1, carac-

terizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para prevenir ou tratar uma condição selecionada do grupo que consiste em (i) infecções bacterianas selecionadas do grupo que consiste em *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, infecção de *Clostridium difficile*,
5 *Legionella*, *Pneumococcus*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Neisseria*, *Shigella*, *Salmonella*, *Listeria*, *Pasteurella*, *Streptobacillus*, *Spirillum*, *Treponema*, *Actinomyces*, *Borrelia*, *Corynebacterium*, *Nocardia*, *Gardnerella*, *Campylobacter*, *Spirochaeta*, *Proteus*, *Bacterioides*, *Helicobacter pylori*, e infecção de antraz; (ii) infecção micobacteriana selecionada do
10 grupo que consiste em tuberculose e lepra; (iii) infecções virais selecionadas do grupo que consiste em HIV, vírus do herpes simples 1, vírus do herpes simples 2, Citomegalovírus, vírus da hepatite A, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, vírus do papiloma humano, vírus de Epstein Barr, rotavírus, adenovírus, vírus de influenza A, vírus sincicial respiratório, zóster vírus de varicela, varíola pequena, varíola de macaco e SARS; (iv) infecções fúngicas
15 selecionadas do grupo que consiste em candidíase, lombriga, histoplasmo- se, blastomicose, paracoccidioidomicose, criptococose, aspergilose, cromo- micose, infecções de micetoma, pseudallesqueriose, infecção de *Tinea versicolor*; (v) infecções de parasita selecionadas do grupo que consiste em ame-
20 bíase, *Trypanosoma cruzi*, Fasciolíase, Leishmaníase, Plasmódio, Oncocercíase, Paragonimíase, *Trypanosoma brucei*, *Pneumociste*, *Trichomonas vaginalis*, *Taenia*, Himenolepíase, Equinococo, Esquistossomíase, neurocisticercose, *Necator americanus* e *Trichuris trichuria*; e combinações dos mesmos.