

(11) Número de Publicação: **PT 1567488 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 207/26 (2006.01) **C07D 279/02** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 275/02** (2006.01)
C07D 211/76 (2006.01) **A61K 31/4015**
(2006.01)
A61K 31/45 (2006.01) **A61K 31/415** (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.12.03**

(30) Prioridade(s): **2002.12.05 GB 0228410**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.08.31**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.02.21**
005/2007

(73) Titular(es):

GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY
AVENUE GREENFORD MIDDLESEX UB6 0NNGB

(72) Inventor(es):

ALAN NAYLOR	GB
EMMANUEL DEMONT	GB
ANDREW FALLER	GB
DAVID TIMOTHY MACPHERSON	GB
PETER HENRY MILNER	GB

(74) Mandatário:

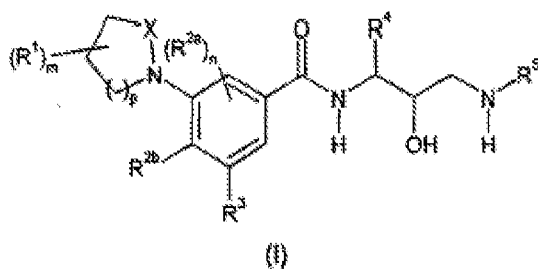
ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS	
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE HIDROXIETILAMINA PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.**

(57) Resumo:

RESUMO**"DERIVADOS DE HIDROXIETILAMINA PARA O TRATAMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER"**

A presente invenção está relacionada com novos compostos de hidroxietilamina de fórmula (I): (I) com actividade inibidora de Asp2 (-secretase, BACE1 ou Memapsina), com processos para a sua preparação, com composições que os contêm e com a sua utilização no tratamento de doenças caracterizadas por níveis elevados de -amilóides ou depósitos de -amilóides, particularmente na doença de Alzheimer.



DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE HIDROXIETILAMINA PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER"

A presente invenção está relacionada com novos compostos de hidroxietilamina com actividade inibidora de Asp2 (β -secretase, BACE1 ou Memapsina), com processos para a sua preparação, com composições que os contêm e com a sua utilização no tratamento de doenças caracterizadas por níveis elevados de β -amilóides ou depósitos de β -amilóides, particularmente na doença de Alzheimer.

A doença de Alzheimer é um distúrbio degenerativo do cérebro no qual a deposição extra-celular de Ab na forma de placas senis representa uma característica patológica chave da doença (Selkoe, D. J. (2001) *Physiological Reviews* **81**: 741-766). A presença das placas senis é acompanhada por uma resposta inflamatória proeminente e perda neuronal. b-amilóides (Ab) existem em formas solúveis e insolúveis, formas fibrilares, e foi identificada uma forma fibrilar específica como a espécie neurotóxica predominante (Vassar, R. e Citron, M. (2000) *Neuron* **27**: 419-422). Além disso foi descrito que a demência está mais intimamente relacionada com os níveis de amilóides solúveis do que com a carga da placa (Naslund, J. et al. (2000) *J. Am. Med. Assoc.* **12**: 1571-1577; Younkin, S. (2001) *Nat. Med.* **1**: 8-19). Sabe-se

que A β é produzida através da clivagem da proteína precursora beta-amilóide (também conhecida como APP) por uma enzima aspartil protease conhecida como Asp2 (também conhecida como β -secretase, BACE1 ou Memapsina) (De Strooper, B. e König, G. (1999) *Nature* **402**: 471-472).

Assim, foi proposto que a inibição da enzima Asp2 reduziria o nível de processamento de APP e consequentemente reduziria os níveis de péptidos A β encontrados no cérebro. Assim, pensa-se também que a inibição da enzima Asp2 seria um alvo terapêutico eficaz no tratamento da doença de Alzheimer.

A APP é clivada por várias enzimas proteolíticas (De Strooper, B. e König, G. (1999) *Nature* **402**: 471-472). As enzimas chave na via amiloidogénica são Asp2(β -secretase) e γ -secretase, ambas proteinases aspárticas e a clivagem de APP por estas enzimas gera A β . A via não-amiloidogénica, α -secretase, que impede a formação de A β mostrou ser catalisada por várias proteinases, sendo a melhor candidata ADAM10, uma desintegrina e metaloproteinase. Foi relatado que Asp1 apresenta actividade tanto de α - como β -secretase *in vitro*. Os padrões de expressão de Asp1 e Asp2 são bastante diferentes, Asp2 é expressa de forma mais elevada no pâncreas e no cérebro enquanto que a expressão de Asp1 ocorre em muitos outros tecidos periféricos. O rato com Asp2 eliminada indica que a falta de Asp2 aboliu a produção de A β e também mostra que neste modelo animal Asp1 endógeno não pode substituir a

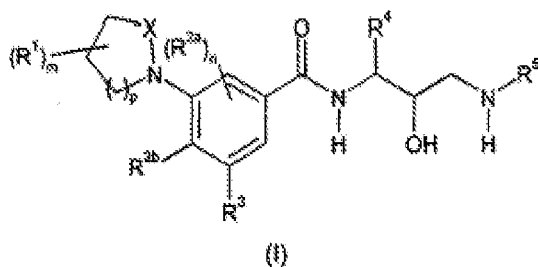
deficiência de Asp2 (Luo, Y. et al. (2001) *Nat Neurosci.* **4**: 231-232; Cai, H. et al. (2001) *Nat Neurosci.* **4**: 233-234; Roberds, S. L. et al. (2001) *Hum. Mol. Genet.* **10**: 1317-1324).

Para que um agente seja terapeuticamente útil no tratamento da doença de Alzheimer é preferível que o referido agente seja um inibidor potente da enzima Asp2, mas deve idealmente ser também selectivo para Asp2 em relação às outras enzimas da família aspartil proteinase, e.g. Catepsina D (Connor, G. E. (1998) *Cathepsin D in Handbook of Proteolytic Enzymes*, Barrett, A. J., Rawlings, N. D., & Woessner, J. F. (Eds) Academic Press London. pp 828-836).

WO 01/70672, WO 02/02512, WO 02/02505, WO 02/02506 e WO 03/040096 (Elan Pharmaceuticals Inc.) descrevem uma série de compostos de hidroxietilamina com actividade de β -secretase que são considerados úteis no tratamento da doença de Alzheimer.

Verificámos a existência de uma nova série de compostos que são potentes inibidores da enzima Asp2, indicando deste modo o potencial para que estes compostos sejam eficazes no tratamento da doença de Alzheimer.

Assim, de acordo com um primeiro aspecto da presente invenção, proporcionamos um composto de fórmula (I):



em que

R^1 representa C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alcenilo, halogéneo, C_{1-6} alcoxi, amino, ciano, hidroxilo, arilo, heteroarilo ou heterociclilo;

R^{2a} representa hidrogénio, C_{1-3} alquilo C_{1-3} alcoxi ou halogéneo;

m e n representam independentemente 0, 1 ou 2;

X representa CO, SO ou SO_2 ;

p representa um número inteiro desde 1 a 3;

R^{2b} representa hidrogénio, C_{1-6} alquilo C_{2-6} alcenilo, halogéneo, C_{1-6} alcoxi, amino, ciano, hidroxilo, arilo, heteroarilo ou heterociclilo;

R^3 representa halogéneo, C_{1-6} alquilo C_{2-6} alcenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C_{1-6}$ alquil-arilo, $-C_{1-6}$ alquil-heteroarilo, $-C_{1-6}$ alquil-heterociclilo, $-C_{2-6}$ alcenil-arilo, $-C_{2-6}$ alcenil-heteroarilo, $-C_{2-6}$ alcenil-hete-

rociclilo, C₃₋₈ cicloalquilo, -C₁₋₆ alquil-C₃₋₈ cicloalquilo, ciano, azido, nitro, -NR⁷R⁸, -NR⁹COR¹⁰, -NR¹¹SO₂R¹², -OR¹³, -SO₂R¹⁴, -SR¹⁵, -C=CR¹⁶, -C₁₋₆ alquil-(CF₂)_qCF₃, -CONR¹⁷R¹⁸, COOR¹⁹, -C₁₋₆ alquil-NR²⁰R²¹ ou -C₁₋₆ alquil-N₃ ou R³ e R^{2b} conjuntamente com o grupo fenilo ao quais estão ligados formam um anel naftilo ou heterocíclico benzofundido ou heterorilo opcionalmente substituído por um ou dois grupos C₁₋₆ alquilo;

R⁴ representa -C₂₋₆ alquinilo, -C₁₋₆ alquil-arilo, -C₁₋₆ alquil-heteroarilo ou -C₁₋₆ alquil-heterociclilo;

R⁵ representa hidrogénio, -C₁₋₁₀ alquilo -C₃₋₁₀ cicloalquilo, -C₃₋₁₀ cicloalcenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁₋₆ alquil-C₃₋₁₀ cicloalquilo, -C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₁₀ alquilo, -C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-arilo, -C₃₋₁₀ cicloalquil-arilo, -C₁₋₆ alquil-aril-heteroarilo, -C(R^aR^b)-CONH-C₁₋₆ alquilo -C(R^cR^d)-CONH-C₃₋₁₀ cicloalquilo -C₁₋₆ alquil-S-C₁₋₆ alquilo, -C₁₋₆ alquil-NR^eR^f, -C₁₋₆ alquil-arilo, C₁₋₆ alquil-heteroarilo, -C₁₋₆ alquil-heterociclil-C₁₋₆ alquil-C₁₋₆ alcoxi-arilo, -C₁₋₆ alquil-C₁₋₆ alcoxi-heteroarilo ou -C₁₋₆ alquil-C₁₋₆ alcoxi-heterociclilo;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ e R²¹ representam independentemente hidrogénio, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alcenilo, C₃₋₈ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁₋₆ alquil-C₃₋₈ cicloalquilo-, C₁₋₆ alquil-arilo, -C₁₋₆ alquil-heteroarilo, -C₁₋₆ alquil-heterociclilo ou -CO-C₁₋₆ alquilo;

R^{11} , R^{12} , R^a , R^c , R^e e R^f representam independentemente hidrogénio, C_{1-6} alquilo ou C_{3-8} cicloalquilo;

R^b e R^d representam independentemente hidrogénio, C_{1-6} alquilo, C_{3-8} cicloalquilo ou $-C_{1-6}$ alquil-SO₂- C_{1-6} alquilo;

q representa 1 a 3;

em que os referidos grupos alquilo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais (e.g., 1, 2 ou 3) grupos halogéneo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcenoxi, C_{3-8} cicloalquilo, amino, ciano ou hidroxilo;

e em que os referidos grupos cicloalquilo, arilo, heteroarilo ou heterociclilo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais (e.g., 1, 2 ou 3) C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alcenilo, C_{2-6} alquinilo, halogéneo, halo C_{1-6} alquilo, -OCF₃, oxo, C_{1-6} alcoxi, $-C_{1-6}$ alcoxi-CN, amino, ciano, nitro, $-NR^{22}COR^{23}$, $-CONR^{22}R^{23}$, $-COOR^{22}$, $-SO_2R^{22}$, $-C_{1-6}$ alquil-NR²²R²³ (em que R^{22} e R^{23} representam independentemente grupos hidrogénio ou C_{1-6} alquilo), $-C_{1-6}$ alquilo- C_{1-6} alcoxi, $-C_{1-6}$ alcanol ou hidroxilo;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou solvato.

Num aspecto particular da presente invenção, proporciona-se um composto de fórmula (I) como definido acima em que:

X representa CO ou SO₂; e

R^{2a} representa hidrogénio, C₁₋₃ alquilo ou halogéneo; e

R³ e R^{2b} conjuntamente com o grupo fenilo ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico benzofundido não substituído ou heteroarilo; e

R⁴ representa -C₁₋₆ alquil-arilo, -C₁₋₆ alquil-heteroarilo ou -C₁₋₆ alquil-heterociclilo; e

R⁵ representa hidrogénio, -C₁₋₁₀ alquilo -C₃₋₈ cicloalquilo, -C₃₋₈ cicloalcenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C₁₋₆ alquil-C₃₋₈ cicloalquilo, -C₁₋₆ alquil-aril-heteroarilo, -C(R^aR^b)-CONH-C₁₋₆ alquilo, -C(R^cR^d)-CONH-C₃₋₈ cicloalquilo, -C₁₋₆ alquil-S-C₁₋₆ alquilo, -C₁₋₆ alquil-NR^eR^f, -C₁₋₆ alquil-arilo, -C₁₋₆ alquil-heteroarilo, -C₁₋₆ alquil-heterociclilo -C₁₋₆ alquil-C₁₋₆ alcoxi-arilo, -C₁₋₆ alquil-C₁₋₆ alcoxi-heteroarilo ou -C₁₋₆ alquil-C₁₋₆ alcoxi-heterociclilo; e

os referidos grupo alquilo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais (e.g., 1, 2 ou 3) grupos halogéneo, C₁₋₆ alcoxi, amino, ciano ou hidroxilo; e

em que os referidos grupos arilo, heteroarilo ou heterocíclico podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais (e.g., 1, 2 ou 3) grupos C₁₋₆ alquilo, halogéneo,

-OCF₃, oxo, C₁₋₆ alcoxi, amino, ciano, nitro, -NR²²COR²³, -C₁₋₆ alquil-NR²²R²³ (em que R²² e R²³ representam independentemente hidrogénio ou C₁₋₆ alquilo), -C₁₋₆ alquil-C₁₋₆ alcoxi, -C₁₋₆ alcanol ou hidroxilo.

As referências a alquilo incluem referências tanto a isómeros alifáticos de cadeia linear como a isómeros alifáticos de cadeia ramificada do alquilo correspondente. Deverá ser entendido que as referências a alcenilo e a alcenoxi deverão ser interpretadas de forma semelhante. Deverá também ser entendido que quando um grupo alcenilo ou alcenoxi está ligado a um átomo de O, N ou S a ligação dupla não está na posição alfa em relação ao referido átomo de O, N ou S.

As referências a cicloalquilo incluem referências a todos os isómeros alicíclicos (incluindo ramificados) do alquilo correspondente. Quando um grupo cicloalquilo está substituído por um ou dois grupos C₁₋₆ alquilo, os referidos grupos cicloalquilo conjuntamente com quaisquer dois grupos alquilo podem formar um grupo cicloalquilo em ponte que inclui biciclo-heptilo, adamantilo, biciclo-octilo e outros semelhantes.

As referências a "arilo" incluem referências a anéis aromáticos carbocíclicos monocíclicos (e.g., fenilo) e anéis aromáticos carbocíclicos bicíclicos (e.g., naftilo) ou anéis carbocíclicos benzofundidos (e.g. C₃₋₈ cicloalquilo fundido com um anel fenilo, como di-hidroindenilo ou tetra-hidronaftalenilo).

As referências a "heteroarilo" incluem referências a anéis aromáticos heterocíclicos mono e bicíclicos contendo 1-4 heteroátomos seleccionados de azoto, oxigénio e enxofre. Os exemplos de anéis aromáticos heterocíclicos monocíclicos incluem e.g., tienilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, tetrazolilo e outros semelhantes. Os exemplos de anéis aromáticos heterocíclicos bicíclicos incluem e.g., quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo e outros semelhantes.

As referências a "heterocicliclo" incluem referências a anéis monocíclicos não aromáticos com 5 a 7 membros seleccionados de azoto, enxofre ou oxigénio. Os exemplos de anéis não aromáticos heterocíclicos incluem e.g., morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, oxatianilo, ditianilo, dioxano, pirrolidinilo, dioxolanilo, oxatiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo e outros semelhantes.

As referências a "anel heteroarilo ou heterociclico benzofundido" incluem quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indazolilo, di-hidroindolilo, benzofuranilo, ben-

zotienilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, di-hidrocromeno, benzotriazolilo, tetra-hidroquinoxalinilo e outros semelhantes.

Preferencialmente, m é 0 ou 1, preferencialmente 0. Quando m representa 1, R^1 é preferencialmente arilo (e.g. fenilo).

Preferencialmente, n é 0 ou 1, mais preferencialmente 1.

Quando n representa 1, R^{2a} is preferencialmente C_{1-3} alcoxi (e.g. metoxi) ou halogéneo (e.g. flúor), mais preferencialmente halogéneo (e.g. flúor).

Quando n representa 1, R^{2a} está preferencialmente na posição orto do anel fenilo.

Quando X representa SO_2 , p é preferencialmente 2 ou 3, mais preferencialmente 2 e quando X representa CO , p é preferencialmente 1 ou 2, mais preferencialmente 1.

Preferencialmente, R^{2b} é:

hidrogénio;

halogéneo (e.g. cloro ou flúor);

C₁₋₆ alquil (e.g. metilo);

C₁₋₆ alcoxi (e.g. metoxi); ou

heterociclilo (e.g. pirrolidinilo) opcionalmente substituído por um grupo oxo (e.g. 2-oxopirrolidin-1-ilo).

Mais preferencialmente, R^{2b} é hidrogénio ou halogéneo (e.g. flúor), mais preferencialmente hidrogénio.

Preferencialmente, R³ representa:

C₁₋₆ alquil (e.g. metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo ou t-butilo), opcionalmente substituído por um ou mais grupos (e.g. 1, 2 ou 3) hidroxilo, halogéneo (e.g. flúor) ou C₁₋₆ alcoxi (e.g. metoxi ou etoxi);

C₂₋₆ alcenilo (e.g. propenilo);

C₃₋₈ cicloalquilo (e.g. ciclopentilo ou ciclo-hexilo);

ciano;

heterociclilo (e.g. piperidinilo, pirrolidinilo ou isotiazolidinilo) opcionalmente substituído por um ou dois grupos oxo;

-NR⁷R⁸;

$-\text{OR}^{13}$;

$-\text{SR}^{15}$; ou

$-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$.

Também preferencialmente, R^3 e R^{2b} conjuntamente com o grupo fenilo ao qual estão ligados, representam indolilo, indazolilo, di-hidroindolilo, benzofuranilo, di-hidrocromenilo, benzotriazolilo, benzimidazolilo ou tetra-hidroquinoxalinilo, opcionalmente substituído por um ou dois grupos C_{1-6} alquilo (e.g. metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo ou pentilo). Mais preferencialmente R^3 e R^{2b} conjuntamente com o grupo fenilo ao qual estão ligados representam benzimidazolilo ou indolilo substituído por um grupo C_{1-6} alquilo (e.g. etilo).

Mais preferencialmente, R^3 representa:

C_{1-6} alquilo (e.g. n-propilo);

$-\text{NR}^7\text{R}^8$;

C_{3-8} cicloalquilo (e.g. ciclopentilo ou ciclo-hexilo);

$-\text{OR}^{13}$; ou

$-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$.

Preferencialmente, R^7 e R^8 representam independentemente:

hidrogénio;

C_{1-6} alquilo (e.g. metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, i-propilo, i-butilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ou $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);

C_{3-8} cicloalquilo (e.g. ciclopentilo ou ciclo-hexilo);

arilo (e.g. fenilo);

$-\text{C}_{1-6}$ alquil- C_{3-8} cicloalquilo (e.g. $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo);

$-\text{C}_{1-6}$ alquil-arilo (e.g. $-\text{CH}_2$ -fenilo ou $-(\text{CH}_2)_2$ -fenilo);
ou

$-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ alquilo (e.g. $-\text{COCH}_3$).

Mais preferencialmente, R^7 representa hidrogénio e R^8 representa C_{1-6} alquilo (particularmente etilo ou isopropilo, especialmente etilo).

Preferencialmente, R^{13} representa C_{1-6} alquilo (e.g. metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-

butilo, sec- butilo ou t-butilo ou pentil) opcionalmente substituído por um grupo hidroxilo ou C₁₋₆ alcoxi (e.g. metoxo), mais preferencialmente R¹³ representa etilo ou i-propilo.

Preferencialmente, R¹⁵ representa C₁₋₆ alquilo (e.g. metilo ou etilo).

Preferencialmente, R¹⁷ e R¹⁸ representam ambos C₁₋₆ alquilo (e.g. ambos representam propilo ou um representa propilo e o outro representa metilo).

Preferencialmente, R⁴ representa -C₁₋₆ alquil-arilo (e.g. benzilo) ou -C₁₋₆ alquil-heteroarilo (e.g. -CH₂-piridinilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo ou -CH₂-pirazolilo) opcionalmente substituído por um ou dois átomos de halogéneo (e.g. cloro ou flúor). Mais preferencialmente, R⁴ representa -C₁₋₆ alquil-arilo (e.g. benzilo) opcionalmente substituído por um ou dois átomos de halogéneo (e.g. cloro ou flúor), mais preferencialmente R⁴ representa benzilo não substituído.

Preferencialmente, R⁵ representa

-C₁₋₁₀ alquilo (e.g. metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo ou n-hexilo) opcionalmente substituído por um ou mais grupos C₁₋₆ alquilo (e.g. metilo), C₁₋₆ alcoxi (e.g. metoxi ou -OCH₂CH(CH₃)₂) ou C₂₋₆ alquenoxi (e.g. -OCH₂C(CH₃)=CH₂);

-C₃₋₁₀ cicloalquilo (e.g. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, biciclo-heptilo, adamantilo ou biciclo-octilo) opcionalmente substituído por um ou mais grupos C₁₋₆ alquilo (e.g. metilo, etilo ou propilo) ou halogéneo (e.g. flúor);

-C₁₋₆ alquil-C₃₋₁₀ cicloalquilo (e.g. -CH₂-ciclo-hexilo ou -CH₂-ciclopropilo);

-arilo (e.g. fenilo, di-hidroindenilo ou tetra-hidronaftalenilo) opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxilo ou C₁₋₆ alcoxi (e.g. metoxi);

-C₁₋₆ alquil-arilo (e.g. benzilo, -etil-fenilo, -etil-naftilo, -propil-fenilo, -C(H)(Me)-fenilo, -C(H)(Et)-fenil-C(Me)(Me)-benzilo ou -C(Me)(Me)-fenilo) opcionalmente substituído por um ou mais grupos halogéneo (e.g. cloro, bromo ou flúor), hidroxilo, -OCF₃, halogenoC₁₋₆ alquilo (e.g. -CH₂CF₃ ou -CF₃), C₁₋₆ alquilo (e.g. metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo ou t-butilo), C₂₋₆ alcenilo (e.g. etenilo), C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ alcoxi (e.g. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi ou metiletoxi), ciano, nitro, -COOR²² (e.g. COOH ou COOMe), -SO₂R²² (e.g. -SO₂Me), -NR²²COR²³ (e.g. NHC(O)CH₃), -C₁₋₆ alquil-NR²²R²³ (e.g. -CH₂N(CH₃)₂), -C₁₋₆ alquil-C₁₋₆ alcoxi (e.g. -CH₂OC(CH₃)₃), -C₁₋₆ alcanol (e.g. -CH₂OH) ou -C₁₋₆ alcoxi-CN (e.g. OCH₂CN);

-C₁₋₆ alquil-heteroarilo (e.g. -CH₂-furanilo, -CH₂-quinolinilo, -CH₂-tiofenilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-benzoimidazolilo, -CH₂-imidazolilo, -CH₂-benzofuranilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-piridinilo, -CH₂-benzotiazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-di-hidrobenzofuranilo, -CH₂-di-hidrobenzodioxinilo ou -CH₂-di-hidrocromenilo) opcionalmente substituído por um ou mais grupos C₁₋₆ alquilo (e.g. metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo ou t-butilo), C₂₋₆ alcenilo (e.g. etenilo ou propenilo), C₂₋₆ alquinilo, halogéneo (e.g. bromo ou cloro), halogenoC₁₋₆ alquilo (e.g. fluoroetilo ou trifluoroetilo), ciano, C₁₋₆ alcoxi (e.g. metoxi), -CONR²²R²³ (e.g. -CONHMe) ou -COOR²² (e.g. -COOMe);

-heterociclilo (e.g. tetra-hidropiranilo ou tetra-hidrotiopiranilo);

-C₁₋₆ alquil-heterociclilo (e.g. -CH₂-tetra-hidropiranilo);

-C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₁₀ alquilo (e.g. -ciclobutil-isopropilo, -ciclobutil-etilo, -ciclobutil-propilo, -ciclopropil-etilo, -ciclopropil-propilo, -ciclopropil-isopropilo, -ciclopropil-t-butilo, -ciclopropil-CH₂CH(CH₃)₂, -ciclopropil-(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -ciclopropil-(CH₂)₂CH(CH₃)₂ ou -ciclopropil-(CH₂)₃CH(CH₃)₂);

-C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-arilo (e.g. -ciclopropil-

CH₂-fenilo) opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogéneo (e.g. cloro;

-C₃₋₁₀ cicloalquil-arilo (e.g. -ciclopropil-fenilo) opcionalmente substituído por um ou mais grupos halogéneo (e.g. cloro, bromo ou flúor), hidroxilo, -OCF₃, halogeno₁₋₆alquilo (e.g. -CH₂CF₃ ou -CF₃), C₁₋₆ alquilo (e.g. metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butil ou t-butil), C₂₋₆ alcenilo (e.g. etenilo), C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ alcoxi (e.g. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi ou metiletoxi), ciano, nitro, -COOR²² (e.g. COOH ou COOMe), -SO₂R²² (e.g. -SO₂Me), -NR²²COR²³ (e.g. NHCOCH₃), -C₁₋₆ alquil-NR²²R²³ (e.g. -CH₂N(CH₃)₂), -C₁₋₆ alquil-C₁₋₆ alcoxi (e.g. -CH₂OC(CH₃)₃), -C₁₋₆ alcanol (e.g. -CH₂OH) ou -C₁₋₆ alcoxi-CN (e.g. OCH₂CN);

-C(R^aR^b)-CONH-C₁₋₆ alquilo (e.g. -C(R^aR^b)-CONH-i-butilo);

-C(R^cR^d)-CONH-C₃₋₁₀ cicloalquilo (e.g. C(R^cR^d)-CONH-ciclo-hexilo);

-C₁₋₆ alquil-S-C₁₋₆ alquilo (e.g. -propil-S-metilo ou -dimetiletil-S-isobutilo); ou

-C₁₋₆ alquil-NR^eR^f (e.g. -dimetilpropil-NR^eR^f).

Mais preferencialmente R⁵ representa:

-C₃₋₁₀ cicloalquilo (e.g. ciclo-hexilo);

-C₁₋₆ alquil-arilo (e.g. benzilo) opcionalmente substituído por um ou mais grupos halogéneo (e.g. cloro, bromo ou flúor), -OCF₃ ou halogenoC₁₋₆ alquilo (e.g. -CF₃);

-C₁₋₆ alquil-heteroarilo (e.g. -CH₂-tienilo, -CH₂-pirazolilo ou -CH₂-isoxazolilo) opcionalmente substituído por um ou mais C₁₋₆ alquilo (e.g. metilo, etilo, isopropilo, propilo ou butilo) ou halogenoC₁₋₆ alquilo (e.g. CH₂CF₃); ou

-heterociclilo (e.g. tetra-hidropiranilo).

Preferencialmente, q representa 1 ou 2.

Preferencialmente, R^a representa hidrogénio ou C₁₋₆ alquilo (metilo).

Preferencialmente, R^b e R^d representam independentemente C₁₋₆ alquilo (e.g. metilo, etilo, propilo ou butilo) ou -C₁₋₆ alquil-SO₂-C₁₋₆ alquilo (e.g. -CH₂CH₂SO₂CH₃) opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxilo.

Preferencialmente, R^c representa hidrogénio ou C₁₋₆ alquilo (metilo).

Preferencialmente, R^e e R^f representam ambos C₁₋₆ alquilo (e.g. metilo).

Os compostos preferidos de acordo com a invenção incluem os exemplos E1-E744 como abaixo apresentado, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Mais compostos preferidos de acordo com a invenção incluem:

Ácido fórmico-5-ciclopentil-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-*N*-[(1*S*,2*R*)-3-{[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluorobenzamida (1:1);

Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-5-[(1-metiletil)amino]benzamida (1:1);

Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-*N*-[(1*S*,2*R*)-3-{[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluoro-5-[(1-metiletil)amino] benzamida (1:1);

Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-*N*-(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)amino]propil]-5-[(1-metiletil)amino]benzamida (1:1);

Ácido fórmico-*N*-((1*S*,2*R*)-1-benzil-3-{[4-fluoro-3-(tri-

fluorometil)benzil]amino}-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida (1:1) ;

3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]benzamida;

Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-*N*-[(1*S*,2*R*)-3-{[(5-etil-3-tienil)metil]-amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]benzamida (1:1); e

Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-*N*-{(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)amino]propil}benzamida (1:1) ou

um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Os compostos de fórmula (I) têm aptidão para formar os seus sais de adição de ácido. Deverá ser entendido que para utilização em fármacos os sais dos compostos de fórmula (I) devem ser farmaceuticamente aceitáveis. Os sais farmaceuticamente aceitáveis adequados serão evidentes para os especialistas na técnica e incluem aqueles descritos em *J. Pharm. Sci.*, 1977, **66**, 1-19, como sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos ou orgânicos e.g., cloridratos, bromidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, benzoatos, citratos, nitratos, succinatos, lactatos, tartaratos, fumaratos, maleatos, 1-

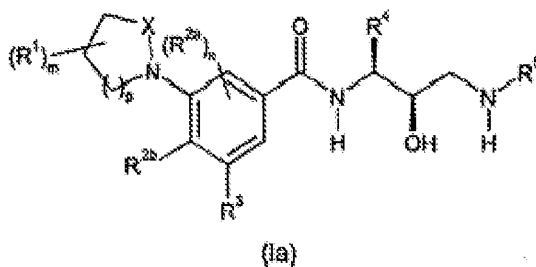
hidroxi-2-naftoatos, palmoatos, metanossulfonatos, p-toluenossulfonatos, naftalenossulfonatos, formatos ou trifluoroacetatos. A presente invenção inclui no seu âmbito todas as formas estequiométricas e não estequiométricas possíveis.

A presente invenção inclui também no seu âmbito os pro-fármacos dos compostos de fórmula (I). Tal como aqui utilizado, o termo "pro-fármaco" significa um composto que é convertido dentro do corpo, e.g., por hidrólise no sangue, para a sua forma activa que tem efeitos médicos. Os pro-fármacos farmacêuticamente aceitáveis estão descritos em T. Higuchi e V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 de A. C. S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987, e em D. Fleisher, S. Ramon e H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996) **19** (2) 115-130. Os ésteres podem estar activos por si próprios e/ou serem hidrolisáveis em condições *in vivo* no corpo humano. Os grupos ésteres hidrolisáveis *in vivo* farmacêuticamente aceitáveis incluem aqueles que se degradam prontamente no corpo humano para deixar o ácido mãe ou o seu sal.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados em forma cristalina ou não cristalina, e, se forem na forma cristalina podem ser opcionalmente solvato, e.g., como o

hidrato. Esta invenção inclui no seu âmbito solvatos estequiométricos (e.g. hidratos) bem como compostos que contêm quantidades variáveis de solvente (e.g. água).

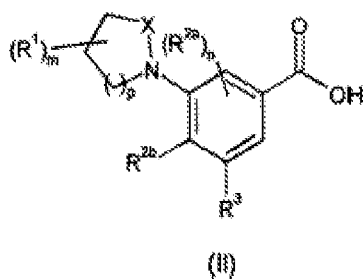
Determinados compostos de fórmula (I) têm aptidão para existir em formas estereoisoméricas (e.g. diastereómeros e enantiómeros) e a invenção abrange cada uma dessas formas estereoisoméricas e as suas misturas incluindo racematos. As diferentes formas estereoisoméricas podem ser separadas umas das outras pelos métodos habituais, ou determinado isómero pode ser obtido por síntese estereoespecífica ou assimétrica. A invenção abrange também quaisquer formas tautoméricas e as suas misturas. Preferencialmente, os compostos de fórmula (I) estão na forma de um enantiómero simples de fórmula (Ia):



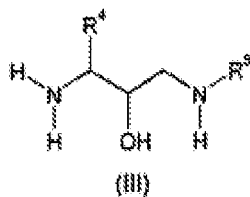
Os compostos de fórmula (I) e os seus sais e solvatos podem ser preparados pela metodologia aqui adiante descrita, que constitui mais um aspecto desta invenção.

Um processo de acordo com a invenção para preparar um composto de fórmula (I) que compreende:

(a) fazer reagir um composto de fórmula (II)

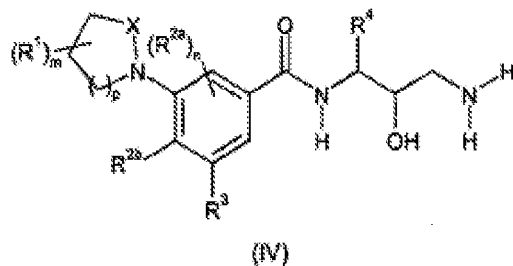


ou um seu derivado activado e opcionalmente protegido em que R^1 , m , X , p , R^{2a} , n , R^{2b} e R^3 são como acima definido, com um composto de fórmula (III)



em que R^4 e R^5 são como acima definido; ou

(b) preparar um composto de fórmula (I) que compreende aaminação redutiva de um composto de fórmula (IV)



em que R^1 , m , X , p , R^{2a} , n , R^{2b} , R^3 e R^4 são como acima definido, com um aldeído ou cetona apropriada; ou

(c) desproteger um composto de fórmula (I) que está protegido; e opcionalmente em seguida

(d) interconversão de compostos de fórmula (I) noutros compostos de fórmula (I).

O processo (a) compreende tipicamente a utilização de carbodiimida solúvel em água, HOBT e uma base adequada como aquilamina terciária ou piridina num solvente adequado como DMF e a uma temperatura adequada, e.g. entre 0°C e a temperatura ambiente.

O processo (b) compreende tipicamente a utilização de boro-hidreto de sódio triacetato na presença de um solvente adequado, como etanol e diclorometano e a uma temperatura adequada, e.g. entre 0°C e a temperatura ambiente.

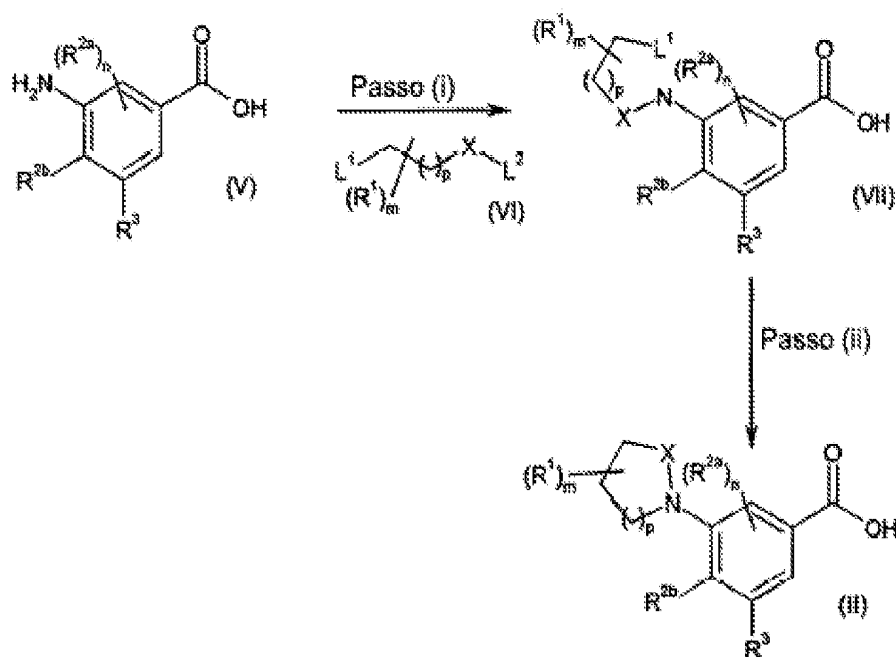
No processo (c), pode encontrar-se exemplos de grupos protectores e dos meios para a sua remoção em T. W. Greene e P. G. M. Wuts "*Protective Groups in Organic Synthesis*" (J. Wiley and Sons, 3rd Ed. 1999). Os grupos protectores amina adequados incluem aril sulfonilo (e.g. tosilo), acilo (e.g. acetilo), carbamoílo (e.g. benziloxi-

carbonilo ou t-butoxicarbonilo) e arilalquilo (e.g. benzilo), que podem ser removidos por hidrólise ou hidrogenólise conforme apropriado. Outros grupos protectores amina adequados incluem trifluoroacetil(-COCF₃) que pode ser removido por hidrólise catalisada. Os grupos protectores hidroxilo adequados seriam grupos baseados em sililo como t-butildimetilsililo, que podem ser removidos utilizando métodos correntes, por exemplo a utilização de um ácido como ácido trifluoroacético ou ácido clorídrico ou uma fonte de fluoreto como fluoreto de tetra n-butilamónio.

O processo (d) pode ser realizado utilizando procedimentos de interconversão tradicionais como epimerização, oxidação, redução, alquilação, substituição aromática, hidrólise de éster, formação de ligação de amida ou remoção e sulfonilação. Um exemplo deste tipo de reacção de interconversão pode incluir a interconversão de um composto of fórmula (I) em que R³ representa um grupo que contém C₂₋₆ alcenilo para um composto de fórmula (I) correspondente em que R³ representa um grupo que contém C₁₋₆ alquilo, utilizando condições de hidrogenação ou redução correntes. Outro exemplo deste tipo de reacção de interconversão pode incluir a interconversão de um composto de fórmula (I) em que R³ representa -C₁₋₆ alquil-N₃ num composto de fórmula (I) em que R³ representa -C₁₋₆ alquil-NH₂, utilizando hidrogenação ou condições de redução correntes. Ainda outro exemplo deste tipo de reacção de interconversão pode incluir a interconversão de um composto

de fórmula (I) em que R^3 representa um grupo nitro num composto de fórmula (I) correspondente em que R^3 representa NH_2 , utilizando condições de hidrogenação ou redução correntes.

Os compostos de fórmula (II) ou os seus derivados activados e opcionalmente protegidos podem ser preparados de acordo com o processo seguinte:



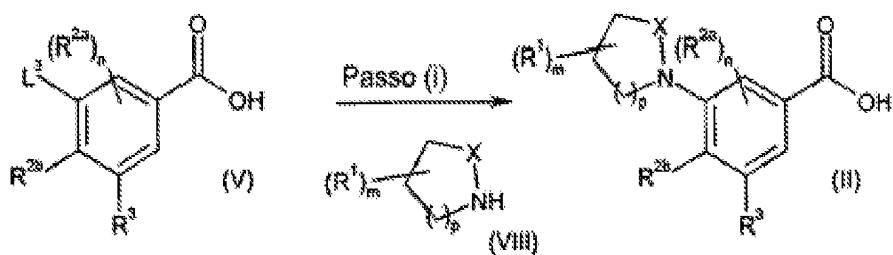
em que R^{2a} , n , R^{2b} , R^3 , p , X , R^1 e m são como definido acima e L^1 e L^2 representam independentemente um grupo de saída adequado como um átomo de halogéneo (e.g., iodo, cloro ou bromo).

O passo (i) compreende tipicamente a utilização

de um solvente adequado como diclorometano e uma base adequada como trietilamina.

O passo (ii) compreende a utilização de hidreto de sódio na presença de um solvente adequado como tetra-hidrofurano sob azoto.

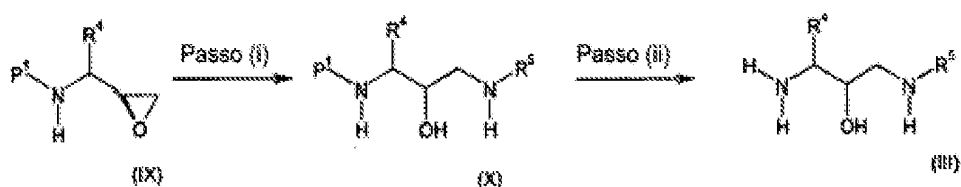
Os compostos de fórmula (II) ou os seus derivados activados e opcionalmente protegidos podem também ser preparados de acordo com o processo seguinte:



em que R^{2a} , n , R^{2b} , R^3 , p , X , R^1 e m são como definido acima e L^3 representa um grupo de saída adequado como um átomo de halogéneo (e.g. iodo, cloro ou bromo).

O passo (i) compreende tipicamente a utilização de carbonato de cézio, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno e um catalisador adequado como tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) em condições adequadas como refluxo sob árgon na presença de um solvente adequado como dioxano.

Os compostos de fórmula (III) podem ser preparados de acordo com o processo seguinte:

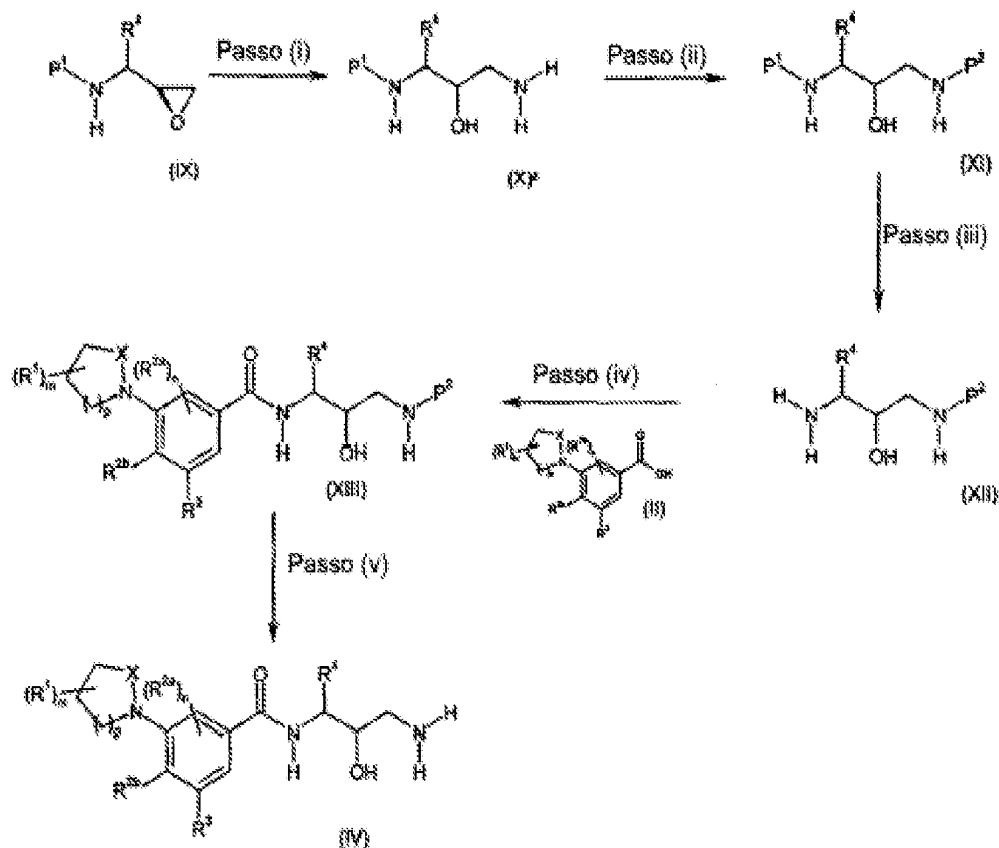


em que R^4 e R^5 são como definido acima e P^1 representa um grupo protector amina adequado, como t-butoxicarbonilo.

O passo (i) compreende tipicamente a reacção de um composto de fórmula (IX) com um composto de fórmula NH_2R^5 na presença de um solvente adequado, e.g. etanol a uma temperatura adequada, e.g. temperatura de refluxo.

O passo (ii) compreende tipicamente a utilização de reacções de desprotecção adequadas como descrito acima para o processo (c), e.g. quando P^1 representa t-butoxicarbonilo, a desprotecção compreende tipicamente a utilização de ácido trifluoroacético na presença de um solvente adequado, comodiclorometano a uma temperatura adequada, e.g., entre $0^\circ C$ e a temperatura ambiente.

Os compostos de fórmula (IV) podem ser preparados de acordo com o processo seguinte:



em que R^1 , m , X , p , R^{2a} , n , R^{2b} , R^3 , R^4 e P^1 são como definido acima e P^2 representa um grupo protector amina diferente de P^1 , como $-\text{COOCH}_2\text{-fenilo}$.

O passo (i) compreende tipicamente a reacção de um composto of fórmula (IX) em amónia aquosa na presença de um solvente adequado, e.g., etanol a uma temperatura adequada, e.g., temperatura de refluxo.

Quando P^2 representa $-\text{COOCH}_2\text{-fenilo}$, o passo (ii) compreende tipicamente a utilização de $\text{ClCOOCH}_2\text{-fenilo}$ na presença de uma base adequada, e.g., trietilamina, um solvente adequado, e.g., dimetilformamida a uma temperatura adequada, e.g., entre 0°C e a temperatura ambiente.

O passo (iii) compreende tipicamente a utilização de reacções de desprotecção adequadas como descrito acima para o processo (c), e.g. quando P^1 representa t-butoxi-carbonilo, a desprotecção compreende tipicamente a utilização de ácido trifluoroacético na presença de um solvente adequado, como diclorometano a uma temperatura adequada, e.g., entre 0°C e a temperatura ambiente.

O passo (iv) compreende tipicamente fazer reagir um composto de fórmula (XII) com um composto de fórmula (II) na presença de carbodiimida solúvel em água e HOBT.

O passo (iv) compreende tipicamente a utilização de reacções de desprotecção adequadas como descrito acima para o processo (c), e.g., quando P^2 representa $-\text{COOCH}_2-$ fenilo, a desprotecção compreende tipicamente a utilização de um catalisador adequado, e.g., paládio na presença de um solvente adequado, e.g., água e etanol e na presença de uma fonte de hidrogénio adequada, e.g., formato de amónio e uma temperatura adequada, e.g., 60°C.

Os compostos de fórmula (V) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por interconversão de compostos de fórmula (V) comercialmente disponíveis.

Os compostos de fórmulas (VI), (VIII) e (IX) são conhecidos ou podem ser preparados de acordo com procedimentos conhecidos.

Noutro aspecto da invenção, proporciona-se um composto of fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou solvato para utilizar como um fármaco, particularmente no tratamento de doentes com doenças caracterizadas por níveis β -amilóides elevados ou depósitos β -amilóides.

De acordo com outro aspecto da invenção, proporciona-se a utilização de um composto of fórmula (I) ou de um seu sal ou solvato fisiologicamente aceitável para o fabrico de um medicamento para o tratamento de doentes com doenças caracterizadas por níveis β -amilóides elevados ou depósitos β -amilóides.

Noutro aspecto ou num aspecto alternativo proporciona-se um método para o tratamento de um ser humano ou de um animal com doenças caracterizadas por níveis β -amilóides elevados ou depósitos β -amilóides, cujo método compreende administrar ao referido ser humano ou animal uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou solvato.

Como outro aspecto da invenção proporciona-se uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou solvato para utilização no tratamento de doenças caracterizadas por níveis β -amilóides elevados ou depósitos β -amilóides.

Os especialistas na técnica deverão compreender que a referência que é aqui feita a tratamento abrange a profilaxia bem como o tratamento de doenças caracterizadas por níveis β -amilóides elevados ou depósitos β -amilóides.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser formulados para administração em qualquer forma conveniente, e a invenção inclui por isso no seu âmbito composições farmacêuticas para utilização na terapêutica de doenças caracterizadas por níveis β -amilóides elevados ou depósitos β -amilóides, compreendendo um composto de fórmula (I) ou um seu sal ou solvato fisiologicamente aceitável, se desejável, com um ou mais diluentes ou veículos fisiologicamente aceitáveis.

Deverá ser compreendido que as doenças caracterizadas por níveis β -amilóides elevados ou depósitos β -amilóides incluem doença de Alzheimer, déficit cognitivo moderado, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditária com β -amiloidose do tipo Dutch, agiopatía cerebral β -amilóide e vários tipos de demências degenerativas, como as associadas com doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva, degeneração basal cortical e tipo de corpo difuso de Lewis da doença de Alzheimer.

Mais preferencialmente, a doença caracterizada por níveis β -amilóides elevados ou depósitos β -amilóides é doença de Alzheimer.

Proporciona-se também um processo para preparar esta formulação farmacêutica que compreende a mistura dos agentes.

Os compostos de fórmula (I) podem ser utilizados em associação com outros agentes terapêuticos. Exemplos adequados de outros agentes terapêuticos poderão ser inibidores de acetilcolino esterase (como tetra-hidroamino-acridina, cloridrato de donepezil e rivastigmina), inibidores de gama secretase, agentes anti-inflamatórios (como inibidores de ciclooxigenase 11), antioxidantes (como Vitamina E e gincolidesor), estatinas ou inibidores de p-glicoproteína (P-gp) (como ciclosporina A, verapamil, tamoxifeno, quinidina, Vitamina E-TGPS, ritonavir, acetato de megestrol, progesterona, rapamicina, 10,11-metanodibenzosuberano, fenotiazinas, derivados de acridina como GF120918, FK506, VX-710, LY335979, PSC-833, GF-102 e 918).

Quando os compostos são utilizados em associação com outros agentes terapêuticos, os compostos podem ser administrados sequencialmente ou simultaneamente por qualquer via conveniente.

Os compostos de acordo com a invenção podem, por exemplo, ser formulados para administração oral, inalada, intranasal, bucal, entérica, parentérica, tópica, sublingual, intratecal ou rectal, preferencialmente para administração oral.

Os comprimidos e cápsulas para administração oral podem conter excipientes convencionais como agentes aglutinantes, por exemplo xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucilagem de amido, celulose ou polivinil pirrolidona; enchimentos, por exemplo, lactose, celulose microcristalina, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio ou sorbitol; lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico, talco, polietileno glicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo, amido de batata, croscamelose de sódio ou glicolato de amido de sódio; ou agentes molhantes como laurilsulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na técnica. As preparações líquidas orais podem ser na forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentadas como um produto seco para constituição com água ou com qualquer outro veículo adequado antes da utilização. Estas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais como agentes de suspensão, por exemplo, xarope de sorbitol, metilcelulose, glucose/ xarope de açúcar, gelatina, hidroximetilcelulose, carboximetilcelulose, gel de estearato de alumínio ou gorduras comestíveis hidrogenadas; agentes de emulsão, por exemplo lecitina, mono-oleato de sorbitano ou acácia; veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo óleo de amêndoa, óleo de coco fraccionado, ésteres oleosos, propileno glicol ou álcool etílico; ou conservantes, por exemplo p-hidroxibenzoatos de metilo ou propilo ou ácido

sórbico. As preparações podem também conter sais tamponantes, aromatizantes, corantes e/ou agentes edulcorantes (e.g. manitol) como apropriado.

Para administração bucal as composições podem tomar a forma de comprimidos ou pastilhas formulados de forma convencional.

Os compostos podem também ser formulados como supositórios, e.g., contendo bases de supositório convencionais como manteiga de cacau ou outros glicéridos.

Os compostos de acordo com a invenção podem também ser formulados para administração parentérica por injeção "bólus" ou perfusão contínua e podem estar apresentados em forma de dosagem unitária, por exemplo ampolas, frascos, perfusões de volume pequeno ou seringas pré-cheias, ou em recipientes de multi-doses com conservante adicionado. As composições podem tomar a forma de soluções, suspensões, ou emulsões em veículos aquosos ou não aquosos, e podem conter agentes de formulação como anti-oxidantes, tampões, agentes antimicrobianos e/ou agentes ajustadores de tonicidade. Em alternativa, o agente activo pode ser em forma de pó para constituição com um veículo adequado, e.g., água estéril isenta de pirogéneo, antes de ser utilizado. A apresentação sólida seca pode ser preparada enchendo um pó estéril assepticamente em embalagens estéreis individuais ou enchendo uma solução estéril assepticamente em cada embalagem e liofilizando.

Quando os compostos da invenção são administrados topicamente pode estar apresentados como um creme, pomada ou penso.

A composição pode conter desde 0,1% a 99% em peso, preferencialmente de 10 a 60% em peso do material activo, dependendo do método de administração.

A dose do composto utilizado no tratamento das patologias anteriormente referidas variará da forma habitual de acordo com a gravidade das patologias, com o peso do doente, e com outros factores semelhantes. No entanto, como indicador geral, as doses unitárias podem ser 0,05 mg até 3000 mg; e estas doses unitárias podem ser administradas mais do que uma vez por dia, por exemplo, duas, três ou quatro vezes por dia (preferencialmente uma ou duas vezes); e esta terapêutica pode alargar-se durante várias semanas, meses ou anos.

Exemplos

Preparação de Intermediários

Descrição 1

Éster metílico do ácido 3-amino-5-nitro-benzóico (D1)

A uma solução de ácido 3-amino-5-nitro-benzóico

(65 g, 357 mmol, 1 equiv.) em MeOH (650 mL) a 0°C adicionou-se gota a gota SOCl_2 (39 mL, 536 mmol, 1,5 equiv.). Deixou-se a solução resultante aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 16 horas. Adicionou-se gota a gota mais uma porção de SOCl_2 (10 mL, 137 mmol, 0,4 equiv.) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas, a 50°C durante 2 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , foi seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo sólido foi triturado com AcOEt/iso-hexano para dar éster metílico do ácido 3-amino-5-nitro-benzóico (D1) (55 g, 78%) como um sólido amarelo claro.

Descrição 2

Éster metílico do ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-nitro-benzóico (D2)

A uma solução de éster metílico do ácido 3-amino-5-nitro-benzóico (D1) (38 g, 194 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (350 mL) adicionou-se gota a gota NEt_3 (32 mL, 230 mmol, 1,2 equiv.) seguido por cloreto de 4-clorobutirilo (24,7 mL, 220 mmol, 1,13 equiv.) durante 20 minutos. A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 30 minutos. A fase orgânica foi então lavada com solução aquosa de HCl 2 N, seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com iso-

hexano e Et₂O para dar éster metílico do ácido 3-(4-clorobutanoilamino)-5-nitro-benzóico D2 (56 g, 96%) como um sólido castanho.

Descrição 3

Éster metílico do ácido 3-(5-cloro-pentanoilamino)-5-nitro-benzóico (D3)

Adicionou-se cloreto de 5-clorovalerilo (2,64 g, 17 mmol, 1,1 equiv.) em CH₂Cl₂ (5 mL) durante 2 minutos a uma solução com agitação de éster metílico do ácido 3-amino-5-nitro-benzóico (D1) (3 g, 15,3 mmol, 1 equiv.) e NEt₃ (2,6 mL, 18 mmol, 1,2 equiv.) em CH₂Cl₂ (30 mL). A mistura resultante foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e em seguida foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com CH₂Cl₂ para dar éster metílico do ácido 3-(5-cloropentanoilamino)-5-nitro-benzóico D3 (6 g, 112%) como um óleo castanho.

Descrição 4a

Éster metílico do ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D4a)

Carregou-se um balão com éster metílico do ácido 3-nitro-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B27) (5 g, 19 mmol, 1 equiv.), paládio a 10% sobre carvão (50% molhado,

750 mg, 7,5% p/p), NH_4COOH (11,9 g, 190 mmol, 10 equiv.) H_2O (30 mL) e MeOH (60 mL). A mistura resultante foi agitada a 50°C durante 1,5 horas, foi arrefecida até à temperatura ambiente e o catalisador foi separado por filtração através de uma camada de celite. A maior parte de MeOH foi removida em vácuo e o resíduo foi diluído com solução aquosa saturada de NaHCO_3 . A fase aquosa foi extraída duas vezes com AcOEt . As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 e concentradas em vácuo para dar um sólido esbranquiçado. o catalisador foi então lavado três vezes com DMF e as fases orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. O resíduo foi combinado com o material obtido previamente e foi triturado com Et_2O para dar éster metílico do ácido amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D4a) (3,9 g, 88%) como um sólido branco que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

Descrição 4a (Procedimento Alternativo)

Éster metílico do ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D4a)

A uma solução de ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D6) (2,2 g, 10 mmol, 1 equiv.) em $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ (1: 1, 20 mL) adicionou-se cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (2,3 g, 12 mmol, 1,2 equiv.), DMAP (112 mg, 1 mmol, 0,1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e em seguida foi diluída com AcOEt . A fase orgânica

foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , foi seca sobre MgSO_4 e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com Et_2O para dar éster metílico do ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D4a) (1,6 g, 68%) como um sólido branco.

Descrição 4b

Éster metílico do ácido 3-amino-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzóico (D4b)

A Descrição 4b foi preparada de fórmula análoga à da Descrição 4a a partir de éster metílico do ácido 3-nitro-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzóico (B82).

Descrição 5

Ácido 3-bromo-5-nitro-benzóico (D5)

A uma solução de ácido 3-amino-5-nitro-benzóico (17,6 g, 96,6 mmol, 1 equiv.) em solução aquosa a 48% de HBr (180 mL) a 0°C adicionou-se em porções NaNO_2 (8,67 g, 126 mmol, 1,3 equiv.) durante 20 minutos. A temperatura foi mantida abaixo de 8°C durante esta adição. A mistura resultante foi então adicionada a uma suspensão de CuBr (9,7 g, 67,6 mmol, 0,7 equiv.) em solução aquosa a 48% de HBr (50 mL) a 65°C durante 40 minutos. A temperatura foi mantida acima de 60°C durante a adição. A mistura resultante foi agitada a 70°C durante 45 minutos, foi

arrefecida até à temperatura ambiente e foi diluída com 1L de água. A fase aquosa foi extraída três vezes com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com H₂O, foram secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo para dar ácido 3-bromo-5-nitro-benzóico (D5) (21 g, 88%) como um sólido castanho. [M-H]⁻ = 245,7, TR = 2,82 minutos

Descrição 6

Ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D6)

A uma solução de ácido 3-nitro-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A27) (4 g, 16 mmol, 1 equiv.) em MeOH/H₂O (9:1, 40 mL) adicionou-se paládio a 10% sobre carvão (50% molhado, 800 mg, 0,1 equiv. p/p). A mistura resultante foi agitada durante 6 horas a pressão atmosférica sob uma atmosfera de hidrogénio. O catalisador foi removido por filtração através de uma camada de celite e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi seco a 60°C em vácuo durante 16 horas para dar ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D6) (3,34 g, 15,2 mmol, 95%) como um sólido castanho claro. [M-H]⁻ = 218,8, TR = 1,86 minutos

Descrição 7

Ácido 3-bromo-5-iodo-benzóico (D7)

A Descrição 7 está comercialmente disponível de Avocado Research Chemicals Ltd.

Descrição 8a**Éster metílico do ácido 3-bromo-5-iodo-benzóico (D8a)**

A uma solução de ácido 3-bromo-5-iodo-benzóico (D7) (14,6 g, 44,7 mmol, 1 equiv.) em MeOH (150 mL) a 0°C adicionou-se SOCl₂ (3,9 mL, 53,6 mmol, 1,2 equiv.). A solução resultante foi aquecida a refluxo durante 2 horas, foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com AcOEt e foi lavado duas vezes com solução aquosa de NaOH 2 N e em seguida com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, foi seco sobre MgSO₄ e concentrado em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-bromo-5-iodo-benzóico (D8a) (14,8 g, 97%) como um sólido castanho claro.

Descrição 8b**Éster *terc*-butílico do ácido 3-bromo-5-iodo-benzóico (D8b)**

A uma solução de ácido 3-bromo-5-iodo-benzóico (D7) (50 g, 153 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (500 mL) adicionou-se cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (30,8 g, 160 mmol, 1,05 equiv.), DMAP (14 g, 114 mmol, 0,75 equiv.) e *terc*-butanol (90 mL, 917 mmol, 6 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. Adicionou-se então DMAP (4,67 g,

38 mmol, 0,25 equiv,) e a solução foi agitada durante mais 24 horas e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e lavado sequencialmente com solução aquosa de HCl 2 N, solução aquosa de NaOH 1 N e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre MgSO_4 e concentrado em vácuo para dar éster *terc*-butílico do ácido 3-bromo-5-iodo-benzóico (D8b) (50,6 g, 86%) como um sólido castanho.

Descrição 8b (Procedimento Alternativo)

Éster *terc*-butílico do ácido 3-bromo-5-iodo-benzóico (D8b)

A uma solução de ácido 3-bromo-5-iodo-benzóico (D7) (50 g, 153 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (500 mL) adicionou-se cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (30,8 g, 160 mmol, 1,05 equiv), DMAP (14 g, 114 mmol, 0,75 equiv.) e *terc*-butanol (90 mL, 917 mmol, 6 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 38 horas e em seguida adicionou-se DMAP (4,67 g, 38 mmol, 0,25 equiv.), e a solução foi agitada durante mais 24 horas e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com AcOEt e lavado sequencialmente com solução aquosa de HCl 2 N, solução aquosa de NaOH e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre MgSO_4 e concentrado em vácuo para dar éster *terc*-butílico do ácido 3-bromo-5-iodo-benzóico (D8b) (50.6 g, 86%) como um sólido castanho.

Descrição 9a**Éster metílico do ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico D9a**

Carregou-se um balão sob azoto com éster metílico do ácido 3-bromo-5-iodo-benzóico (D8a) (14,8 g, 43,4 mmol, 1 equiv.), Cs_2CO_3 (21 g, 65 mmol, 1,5 equiv.), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (794 mg, 0,87 mmol, 0,02 equiv.), Xantphos (1,5 g, 2,6 mmol, 0,06 equiv) e dioxano (150 mL). Adicionou-se então pirrolidin-2-ona (5 mL, 5,54 mmol, 1,5 equiv.) com uma seringa e a mistura resultante foi agitada a 55°C durante 5 dias e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre H_2O e AcOEt e a fase aquosa foi re-extraída com AcOEt. As soluções orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 e concentradas em vácuo para dar um resíduo sólido. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" sobre gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 4/1 a 1/1) deu éster metílico do ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D9a) (6,4 g, 50%) como um sólido branco. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 299.9$, TR = 2,95 minutos

Descrição 9a (Procedimento Alternativo)**Éster metílico do ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D9a)**

A uma solução de éster metílico do ácido 3-bromo-

5-(4-cloro-butanoilamino)-benzóico (D13) (530 mg, 1,6 mmol, 1 equiv.) em THF (5 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NaH (60% em óleo mineral, 64 mg, 1,7 mmol, 1,1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se então H₂O e a mistura resultante foi diluída com AcOEt. As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D9a) (361 mg, 76%) como um sólido amarelo. [M-H]⁻ = 296,3, TR = 2,49.

Descrição 9b

Éster terc-butílico do ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D9b)

Carregou-se um balão sob azoto com éster terc-butílico do ácido bromo-5-iodo-benzóico (D8b) (11,5 g, 30 mmol, 1 equiv.), Cs₂CO₃ (13,7 g, 42 mmol, 1,5 equiv.), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (549 mg, 0,6 mmol, 0,02 equiv.), Xantphos (1,04 g, 1,8 mmol, 0,06 equiv.) e dioxano (100 mL). Adicionou-se então pirrolidin-2-ona (2,5 mL, 33 mmol, 1,1 equiv.) através de uma seringa e a mistura resultante foi agitada a 60°C durante 60 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre H₂O e AcOEt e a fase aquosa foi re-extraída com AcOEt. As soluções orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e foram concentradas em vácuo para dar um resíduo sólido que foi

triturado com Et₂O para dar éster *terc*-butílico do ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D9b) (6,63 g, 65%) como um sólido esbranquiçado. O filtrado foi concentrado em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 4/1 a 1/1) deu mais 1,46 g (14%) de éster *terc*-butílico do ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D9b) como um sólido branco. $[M+H-tBu]^+ = 285,9$, TR = 3,46 minutos

Descrição 10

Éster *terc*-butílico do ácido 3-bromo-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzóico (D10)

Carregou-se um balão sob azoto com éster *terc*-butílico do ácido 3-bromo-5-iodo-benzóico (D8b) (6,42 g, 16,7 mmol, 1 equiv.), Cs₂CO₃ (7,6 g, 23,4 mmol, 1,4 equiv.), tris (dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (307 mg, 0,33 mmol, 0,02 equiv.), Xantphos (578 mg, 1 mmol, 0,06 equiv) e dioxano (120 ml). Adicionou-se então 8-Valerolactano (1,9 mL, 20 mmol, 1,2 equiv.) através de uma seringa e a mistura resultante foi agitada a 60°C durante 40 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre H₂O e AcOEt e a fase aquosa foi re-extraída com AcOEt. As soluções orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e foram concentradas em vácuo. A purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 3/1 a 1/1) deu éster *terc*-butílico do

ácido 3-bromo-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzóico (D10) (4 g, 68%) como um sólido branco. TR = 2,88 minutos

Descrição 11

Éster metílico do ácido 3-bromo-5-nitro-benzóico

A uma solução de ácido 3-bromo-5-nitro-benzóico (D5) (22,3 g, 90,6 mmol, 1 equiv.) em MeOH (300 mL) a 0°C adicionou-se gota a gota SOCl_2 (7,9 mL, 108 mmol, 1,2 equiv.). A solução resultante foi agitada a refluxo durante 4 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com AcOEt, lavado duas vezes com solução aquosa de NaOH 2 N e uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre MgSO_4 e concentrado em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-bromo-5-nitro-benzóico (D11) (22,1 g, 94%) como um sólido castanho claro. TR = 3,18 minutos

Descrição 11 (Procedimento Alternativo)

Éster metílico do ácido 3-bromo-5-nitro-benzóico (D11)

A uma solução arrefecida em gelo de ácido 3-bromo-5-nitro-benzóico (D5) (2,5 g, 10 mmol, 1 equiv.) em MeOH (25 mL) adicionou-se gota a gota SOCl_2 (1 mL, 15 mmol, 1,5 equiv.). A solução resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e em seguida foi agitada a 60°C durante 3 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e

concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e a camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-bromo-5-nitro-benzóico (D11) (2,6 g, 100%) como um sólido amarelo. TR = 3,22 minutos

Descrição 12

Éster metílico do ácido 3-amino-5-bromo-benzóico (D12)

A uma solução de éster metílico do ácido 3-bromo-5-nitro-benzóico (D11) (12,1 g, 46,5 mmol, 1 equiv.) em MeOH (200 mL) adicionou-se SnCl_2 (44 g, 233 mmol, 5 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura de refluxo durante 4 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt arrefecido em gelo e H_2O . A fase aquosa foi basificada com solução aquosa de NaOH 2 N até surgir um precipitado branco, em seguida com solução aquosa de NaOH 12,5 N até este precipitado desaparecer. A temperatura foi mantida abaixo de 10°C durante esta adição. As duas camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre MgSO_4 e concentradas em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-amino-5-bromo-benzóico (D12) (9,9 g, 93%) como um sólido castanho.

Descrição 13**Éster metílico do ácido 3-bromo-5-(4-cloro-butanoilamino)-benzóico (D13)**

A uma solução de éster metílico do ácido 3-amino-5-bromo-benzóico (D12) (460 mg, 2,0 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (10 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NEt_3 (306 μL , 2,2 mmol, 1,1 equiv.) em seguida cloreto de 4-clorobutirilo (247, μL , 2,2 mmol, 1,1 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e em seguida foi diluída com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N, seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-bromo-5-(4-cloro-butanoilamino)-benzóico (D13) (530 mg, 79 %) como um óleo amarelo claro. TR = 2,88 s

Descrição 14**Éster metílico do ácido 3-(3-Cloro-propano-1-sulfonylamino)-5-nitro-benzóico (D14)**

A uma solução de éster metílico do ácido 3-amino-5-nitro-benzóico (D1) (45 g, 229 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (450 mL) adicionou-se piridina (18,5 mL, 229 mmol, 1 equiv.), DMAP (100 mg, 0,8 mmol, catalítico) e cloreto de 3-cloropropanossulfonilo (28 mL, 230 mmol, 1 equiv.). A mistura resultante foi agitada durante 40 horas e em seguida foi diluída com AcOEt. A fase orgânica foi diluída

com solução aquosa de HCl 2 N. O sólido resultante foi filtrado para dar éster metílico do ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-nitro-benzóico (23 g, 32%). O filtrado foi separado e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com AcOEt e iso-hexano para dar mais 50 g (65%) de éster metílico do ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-nitro-benzóico (D14) como um sólido castanho claro. [M-H]⁻ = 334,9, TR = 3,11 minutos

Descrição 15

Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-nitro-benzóico (D15)

A uma solução de éster metílico do ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-nitro-benzóico (D14) (73 g, 217 mmol, 1 equiv.) em EtOH (600 mL) adicionou-se Et₃N (60 mL, 430 mmol, 2 equiv.) e a mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 3 horas, foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt, lavado com solução aquosa de HCl 2 N, seco sobre MgSO₄ e concentrado em vácuo. O resíduo foi triturado com iso-hexano e AcOEt para dar éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-nitro-benzóico (D15) (58 g, 88%) como um sólido castanho claro. [M+H+NH₃]⁺ = 318,0, TR = 2,78 minutos

Descrição 15 (Procedimento Alternativo)**Éster metílico do ácido 3-(1,1-Dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-nitro-benzóico (D15)**

Um balão de 50 mL foi carregado sob azoto com éster metílico do ácido 3-bromo-5-nitro-benzóico (D11) (1 g, 3,8 mmol, 1 equiv.), Cs₂CO₃ (536 mg, 4,4 mmol, 1,2 equiv.) tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (5 mg, 0,0055 mmol, 0.0154 equiv.), Xantphos (10 mg, 0,014 mmol, 0,04 equiv) e tolueno (15 mL). Adicionou-se então 1,1-dióxido de isotiazolidina (D22a) (536 mg, 4,4 mmol, 1,1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada a 90°C durante 16 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi diluída com H₂O e AcOEt. As camadas foram separadas, a fase aquosa foi diluída com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e foi extraída com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-nitro-benzóico (D15) (187 mg, 16%) como um sólido amarelo. [M+H+NH₃]⁺ = 318,0, TR = 2,81 minutos

Descrição 16**Éster metílico do ácido 3-amino-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-benzóico (D16)**

Um balão foi carregado com éster metílico do

ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-nitro-benzóico (D15) (25 g, 83 mmol, 1 equiv.) e paládio a 10% (0) sobre carvão (50% molhado, 5 g, 10% p/p) e EtOH (500 mL). A suspensão resultante foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio (pressão atmosférica) durante 4 horas e o catalisador foi separado por filtração através de uma camada de celite. O catalisador foi lavado três vezes com DMF e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e foi filtrado outra vez através de celite a fim de remover o catalisador residual. A fase orgânica foi concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado Et₂O para dar éster metílico do ácido 3-amino-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-benzóico (D16) (18 g, 80%) como um sólido castanho claro. [M+H]⁺ = 271,0, TR = 2,16 minutos

Descrição 17

Éster *terc*-butílico do ácido 3-bromo-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-benzóico (D17)

Carregou-se um balão sob azoto com éster *terc*-butílico do ácido 3-bromo-5-iodo-benzóico D8b (1 g, 2,6 mmol, 1 equiv.), Cs₂CO₃ (1,26 g, 3,9 mmol, 1,5 equiv.), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (12 mg, 0,013 mmol, 0.005 equiv.), Xantphos (22 mg, 0,038 mmol, 0,015 equiv.) e tolueno (20 mL). Adicionou-se então 1,1-dióxido de isotiazolidina (D22a) (350 mg, 2,9 mmol, 1,1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada a 100°C durante 16 horas e

em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi diluída com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , seca sobre MgSO_4 e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com Et_2O para dar éster *terc*-butílico do ácido 3-bromo-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-benzóico (D17) (350 mg 38%) como um sólido branco.

Descrição 18

Éster *terc*-butílico do ácido 3-bromo-5-(1,1-dioxo-1/⁶-[1,2]tiazinan-2-il)-benzóico (D18)

A Descrição 18 foi preparada de uma forma análoga à da Descrição 17b a partir de éster *terc*-butílico do ácido 3-bromo-5-iodo-benzóico (D8b) (5,2 g, 13,6 mmol) e 1,1-dióxido de [1,2]tiazinano (D22b) que deu o composto em epígrafe (D18) (1,8 g, 34%) como um sólido amarelo claro. $[\text{M}+\text{H}-\text{terc-Bu}]^+ = 335,9$, TR = 3,26 minutos

Descrição 19

Éster metílico do ácido 3-bromo-5-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-benzóico (D19)

A uma solução de éster metílico do ácido 3-amino-5-bromo-benzóico (D12) (2,3 g, 10 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (30 mL) adicionou-se gota a gota piridina (1,6 mL, 20 mmol, 2 equiv.), DMAP (320 mg, 2,5 mmol, 2,5 equiv) e cloreto de

3-clorossulfonilo (1,46 mL, 12 mmol, 1,2 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e a fase orgânica foi lavada sequencialmente com solução aquosa de HCl 2 N, solução aquosa saturada de NaHCO₃ e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-bromo-5-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-benzóico (D19) (3,36 g, 91%) como um sólido vermelho. [M-H]⁻ = 369,9, TR = 3,25 minutos

Descrição 20

Cloreto de 4-cloro-1-butanossulfonilo (D20)

A uma mistura de 2,2-dióxido de [1,2]oxatiano (D23) (50 g, 367 mmol, 1 equiv.) e SOCl₂ (29 mL, 401 mmol, 1,1 equiv.) adicionou-se DMF (4 mL, 51,6 mmol, 0,14 equiv.). A mistura resultante foi agitada sob azoto a 70°C durante 3 dias. Adicionou-se uma segunda porção de SOCl₂ (10 mL, 137 mmol, 0,37 equiv.). A mistura foi agitada a 70°C durante mais 3 dias e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com tolueno e em seguida foi concentrado em vácuo. Este procedimento foi repetido e o resíduo foi seco sob vácuo durante 16 horas para dar cloreto de 4-cloro-1-butanossulfonilo em bruto (D20) (63 g, 90%).

Descrição 21a**3-Cloro-1-propanossulfonamida (D21a)**

A uma solução arrefecida em gelo de cloreto de 3-cloro-1-propanossulfonilo (*Chem. Pharm. Bull*, **40** (1), 75-84, 1999) (30 mL, 250 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (150 mL) adicionou-se lentamente solução de amónia aquosa (32%, 30 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e adicionou-se H_2O (20 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo para dar 3-cloro-1-propanossulfonamida em bruto (D21a) (27 g, 69%) como um sólido branco *Chem. Pharm. Bull*, **40**(1), 75-84, 1999].

Descrição 21b**3-Cloro-1-butanossulfonamida (D21 b)**

A uma solução arrefecida em gelo de cloreto de 4-cloro-1-butanossulfonilo (D20) (43 g, 225 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (350 mL) adicionou-se lentamente solução aquosa de amónia (25%, 140 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com AcOEt e lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo para dar 3-cloro-1-butanossulfonamida em bruto (D21b) (31g, 88%).

Descrição 22a**1,1-dióxido de isotiazolidina (D22a)**

A uma solução de 3-cloro-1-propanossulfonamida (D21a) (27 g, 170 mmol, 1 equiv.) em EtOH (250 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NaOEt (11,7 g, 170 mmol, 1 equiv.). A mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 5 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi concentrada em vácuo. O sólido residual foi extraído com CH₂Cl₂ e os extractos foram concentrados em vácuo para dar 1,1-dióxido de isotiazolidina (D22a) (20 g, 100%).

Descrição 22b**1,1-dióxido de [1,2]tiazinano (D22b)**

A uma solução de 3-cloro-1-butanossulfonamida (D21b) (31 g, 200mmol, 1 equiv.) em EtOH (500 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NaOEt (14,9 g, 220 mmol, 1,1 equiv.). A mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 5 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi concentrada em vácuo. O sólido residual foi extraído com CH₂Cl₂ e os extractos foram concentrados em vácuo. O sólido residual foi triturado com Et₂O para dar 1,1-dióxido de [1,2] tiazinano (D22b) (18,7 g, 69%) como um sólido castanho claro.

Descrição 23**Ácido 4-cloro-3,5-dinitrobenzóico (D23)**

A Descrição 23 está comercialmente disponível de Sigma-Aldrich Company.

Descrição 24**Ácido 4-metoxi-3,5-dinitro-benzóico (D24)**

A uma solução de KOH (1,12 g, 20 mmol, 1 equiv.) em MeOH (20 mL) a 0°C adicionou-se em porções ácido 4-cloro-3,5-dinitrobenzóico (D23) (4,93 g, 20 mmol, 1 equiv.). A mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 1 hora e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. Adicionou-se uma segunda porção de KOH (1,12 g, 20 mmol, 1 equiv.) e a mistura foi aquecida a refluxo durante 90 minutos, foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi diluída com H₂O. A fase aquosa foi acidificada para pH 1 e foi extraída com AcOEt. A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e foi concentrada em vácuo para dar ácido 4-metoxi-3,5-dinitro-benzóico em bruto (D24) (4,49 g, 93%) como um sólido castanho claro.

Descrição 25**Éster metílico do ácido 4-metoxi-3,5-dinitro-benzóico (D25)**

A uma solução de ácido 4-metoxi-3,5-dinitro-benzóico em bruto (D24) (4,43 g, 17,3 mmol, 1 equiv.) em MeOH (60 mL) adicionou-se H₂SO₄ concentrado (4 mL). A mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 3 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre H₂O e AcOEt. As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, foi seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 85/15) deu éster metílico do ácido 4-metoxi-3,5-dinitro-benzóico (D25) (2,84 g, 65%) como um sólido esbranquiçado.

As descrições seguintes foram preparadas de forma análoga à da Descrição 25 a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis:

Descrição	Material de partida
Éster metílico do ácido 4-cloro-3,5-dinitro-benzóico	D24a
Éster metílico do ácido 3-amino-4-cloro-benzóico (D27c)	D26

Descrição 27a

Éster metílico do ácido 3,5-diamino-4-cloro-benzóico (D27a)

Uma mistura de éster metílico do ácido 4-cloro-3,5-dinitro-benzóico (D25a) (2,6 g, 10 mmol, 1 equiv.) e SnCl_2 (18,95 g, 100 mmol, 10 equiv.) em MeOH (80 mL) foi aquecida a refluxo durante 1 hora, arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt solução aquosa de NaOH 2 N. A fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com 1:1 Et_2O /iso-hexano para dar éster metílico do ácido 3,5-diamino-4-clorobenzóico (D27a) (1,56 g, 78%) como um sólido cor-de-laranja claro.

A Descrição seguinte foi preparada de uma forma análoga à da Descrição 27a (utilizando 5 equivalentes de SnCl_2 para nitroarilos e 10 equivalentes para bis nitroarilos) a partir do material de partida indicado na tabela abaixo:

Descrição	Material de partida
Éster metílico do ácido 3,5-diamino-4-metoxi-benzóico (D27b)	D25b

Descrição 28c

Éster metílico do ácido 4-cloro-3-(4-clorobutanoilamino)-benzóico (D28c)

Adicionou-se cloreto de 4-clorobutirilo (2,82 g,

20 mmol, 2,0 equiv.) em CH_2Cl_2 (5 mL) durante 2 minutos a uma solução com agitação de éster metílico do ácido 3-amino-4-cloro-benzóico (D27c) (1,66 g, 10 mmol, 1 equiv.) e NEt_3 (2,22 g, 22 mmol, 2,2 equiv.) em CH_2Cl_2 (40 mL). A mistura resultante foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e em seguida foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N, seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado CH_2Cl_2 para dar éster metílico do ácido 4-cloro-3-(4-cloro-butanoilamino)-benzóico (D28c) (1,81 g, 48%) como um sólido cor-de-rosa claro.

As Descrições seguintes foram preparadas de uma forma análoga à do processo descrito em D28c a partir do material de partida indicado na tabela abaixo:

Descrição	Precursor
Éster metílico do ácido 4-(cloro-3,5-bis-(4-cloro-butanoilamino)benzóico (D28a)	D27a
Éster metílico do ácido 3,5-bis-(4-cloro-butanoilamino)-4-metoxi-benzóico (D28b)	D27b

Descrição 30

Éster *terc*-butílico do ácido (benzil-etil-amino)-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D30)

Carregou-se um balão sob azoto com éster *terc*-butílico do ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D9b) (4,6 g, 13 mmol, 1 equiv.), *terc*-butóxido de

sódio (1,9 g, 19,5 mmol, 1,5 equiv.), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (395 mg, 0,65 mmol, 0,05 equiv.), 2-(diciclo-hexilfosfino)bifenilo (341 mg, 0,97 mmol, 0,075 equiv.) e tolueno (100 mL). Adicionou-se então N-etilbenzilamina (2,9 mL, 19,5 mmol, 1,5 equiv.) através de uma seringa e a mistura resultante foi agitada a 90°C durante 2 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi diluída com H₂O e AcOEt. As camadas foram separadas, a fase aquosa foi diluída com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraída com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 1/2) deu éster *terc*-butílico do ácido (benzil-etil-amino)-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D30) (3 g, 60%) como um sólido branco. $[M+H]^+ = 395,0$, TR = 3,70 minutos

Descrições 31-35 (D31-D35)

As descrições 31-35 foram preparadas de uma forma análoga à de D30 a partir do brometo de arilo e materiais de partida amina enumerados na tabela abaixo:

Descrição	Brometo de arilo	Amina	$[M+H]^+$	TR (min)
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido (benzil-metil-amino)-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzóico (D31)	D9b		381,1	3,59

(continuação)

Descrição	Brometo de arilo	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido (benzil-metil-amino)-(2-oxo-piperidin-1-il)benzóico (D32)	D10		395,2	3,51
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido (benzil-etil-amino)-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzóico (D33)	D10			
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido (benzil-metil-amino)-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-benzóico (D34)	D17		417,1	3,51
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido (benzil-etil-amino)-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -[1,2]tiazinan-2-il)-benzóico (D35)	D18		445,2	3,82

Descrição 36

Ácido 3-hidroxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D36)

A uma solução de ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D6) (280 mg, 1,25 mmol, 1 equiv.) numa mistura de solução aquosa de HCl 2 N (2,5 mL) e MeOH (5 mL) a 0°C adicionou-se em porções NaN₃ (190 mg, 2,75

mmol, 2,2 equiv.) durante 20 minutos. Adicionou-se H₂O (5 mL) e a mistura resultante foi aquecida a 90°C durante 1 hora e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi diluída com AcOEt. As duas camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída duas vezes com AcOEt (20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (20 mL), secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo para dar um produto em bruto que foi triturado com Et₂O/MeOH para dar ácido 3-hidroxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D36) (110 mg, 40%) como um sólido acastanhado claro.

Descrição 37

Éster metílico do ácido 3-hidroxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D37)

Aqueceu-se ácido 3-hidroxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D36) (400 mg, 1,72 mmol, 1 equiv.) a temperatura de refluxo numa mistura de MeOH (20 mL) e H₂SO₄ concentrado (4 gotas) durante 7 horas. A solução foi então arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-hidroxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D37) (300 mg, 74%) como um sólido castanho claro.

Descrição 37 (Procedimento alternativo)

Éster metílico do ácido 3-hidroxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D37)

Dissolveu-se éster metílico do ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D4a) (1,50 g, 6,4 mmol, 1 equiv.) numa mistura de solução aquosa de HCl 2 N (25 mL) e MeOH (50 mL) a 0°C e tratou-se com porções de NaN₃ (950 mg, 13,8 mmol, 2,2 equiv.) durante 20 minutos. Adicionou-se H₂O (50 mL) e a mistura resultante foi aquecida até 90°C durante 45 minutos e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi diluída com Et₂O (300 mL). As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-hidroxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D37) (1,0 g, 67%) como um sólido acastanhado.

Descrição 38

Éster metílico do ácido 3-(3-benziloxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D38)

Uma solução de éster metílico do ácido 3-hidroxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzóico (D37) (300 mg, 1,28 mmol, 1 equiv.), 3-benziloxipropan-1-ol (0,28 mL, 1,79 mmol, 1,4 equiv.) e trifetil fosfina (470 mg, 1,79 mmol, 1,4 equiv.) em THF (10 mL) à temperatura ambiente foi tratada com gotas de DEAD (0,282 mL, 1,79 mmol, 1,4 equiv.). A mistura foi agitada durante 16 horas à temperatura ambiente e em seguida foi concentrada em vácuo. A purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (acetato de etilo/iso-hexano: 1/4 a 1/1) deu éster metílico do ácido 3-

(3-benziloxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D38).

Descrição 39

A Descrição 39 foi preparada de uma forma análoga à da Descrição 38 a partir da Descrição 37 utilizando o álcool apropriado indicado na tabela abaixo:

Descrição	Álcool
Éster metílico do ácido 3-(2-benziloxi-etoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D39)	

Descrição 40

Ácido 3-(2-benziloxi-etoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D40)

A Descrição 40 foi preparada por saponificação da Descrição 39 de acordo com procedimentos conhecidos.

Descrição 41

Éster metílico do ácido 3-(1,1-Dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-hidroxi-benzóico (D41)

1-[3-Amino-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-fenil]-propan-1-ona (D16) (1,0 g, 3,7 mmol, 1 equiv.) dissolvida numa mistura de solução aquosa de HCl 2 N (15

mL) e MeOH (30 mL) foi agitada a 0°C e tratada com porções de nitrito de sódio (550 mg, 8,0 mmol, 2,2 equiv.) durante 20 minutos. Adicionou-se H₂O (50 mL) e a mistura resultante foi aquecida a 90°C durante 45 minutos, arrefecida, e diluída com Et₂O (300 mL). As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-hidroxi-benzóico (D41) (800 mg, 80%) como um óleo castanho.

Descrição 41 (Procedimento Alternativo)

Éster metílico do ácido 3-(1,1-Dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-hidroxi-benzóico (D41)

Uma mistura de éster metílico do ácido 3-benziloxi-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-benzóico (D54) (4,5 g, 12,5 mmol, 1 equiv.), NH₄COOH (7,7 g, 125 mmol, 10 equiv.) e Pd a 10% sobre carvão (50% molhado, 1,0 g, 11 % p/p) em MeOH (150 mL) e H₂O (10 mL) foi aquecida a 50°C durante 2 horas. A mistura reaccional arrefecida foi filtrada através de uma camada de celite e foi concentrada em vácuo. Adicionou-se H₂O (100 mL) ao filtrado que foi então extraído com AcOEt (150 mL). A solução orgânica foi seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi cristalizado a partir de Et₂O para dar éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-hidroxi-benzóico (D41) (2,6 g, 77%) como um sólido branco.

Descrição 42**Éster dimetílico do ácido 5-hidroxi-isoftálico(D42)**

A Descrição 42 está comercialmente disponível de Sigma-Aldrich Company.

Descrição 43**Éster dimetílico do ácido 5-Etoxi-isoftálico(D43)**

Adicionou-se K_2CO_3 (31,6 g, 223 mmol, 2,23 equiv.) e iodoetano (17,8 mL, 230 mmol, 2,3 equiv.) a uma solução de éster dimetílico do ácido 5-hidroxi-isoftálico(D42) (21 g, 100 mmol, 1 equiv.) em acetona (500 mL) à temperatura ambiente. A solução resultante foi aquecida a refluxo durante 16 horas em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre H_2O e $AcOEt$. A fase aquosa foi extraída com $AcOEt$ e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa de $NaOH$ 2 N solução aquosa saturada de cloreto de sódio, foram secas sobre $MgSO_4$ e concentradas em vácuo para dar éster dimetílico do ácido 5-etoxi-isoftálico(D43) (23 g, 96%) como um sólido branco. TR = 3,13 minutos

Descrição 44**Éster dimetílico do ácido 5-benziloxi-isoftálico(D44)**

Adicionou-se K_2CO_3 (21 g, 153 mmol, 2 equiv.) e brometo de benzilo (11 mL, 92 mmol, 1.2 equiv.) a uma solução de éster dimetílico do ácido 5-hidroxi-isoftálico(D42) (16,1 g, 76,7 mmol, 1 equiv.) em acetona (400 mL) à temperatura ambiente. A solução resultante foi aquecida a refluxo durante 18 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre H_2O e AcOEt. A fase aquosa foi extraída com AcOEt e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa de NaOH 2 N e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre $MgSO_4$ e concentradas em vácuo para dar éster dimetílico do ácido 5-benziloxi-isoftálico(D44) (24,2 g, 105%) como um sólido branco. $[M+H]^+ = 301,0$, TR = 3,50 minutos

Descrição 45

Éster monometílico do ácido 5-etoxi-isoftálico(D45)

A uma solução de éster dimetílico do ácido 5-etoxi-isoftálico(D43) (22 g, 92,4 mmol, 1 equiv.) em MeOH (440 mL) adicionou-se solução aquosa de NaOH 1 N (87,8 mL, 87,8 mmol, 0,95 equiv.) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 17 horas. A maior parte do MeOH foi removido em vácuo e o resíduo foi partilhado entre AcOEt e solução aquosa de NaOH 1 N. A camada aquosa foi extraída com AcOEt, acidificada para pH 1 e re-extraída com AcOEt. O segundo extracto orgânico foi seco sobre $MgSO_4$ e concentrado em vácuo para dar éster monometílico do ácido

5-etoxi-isoftálico(D45) (17 g, 82%) como um sólido branco.

$[M+H+NH_3]^+ = 242,0$, TR = 2,79 minutos

Descrição 46

Éster monometílico do ácido 5-Benziloxi-isoftálico(D46)

A uma solução de éster dimetílico do ácido 5-benziloxi-isoftálico(D44) (24 g, 80 mmol, 1 equiv.) em MeOH (300 mL) adicionou-se solução aquosa de NaOH 1 N (76 mL, 76 mmol, 0,95 equiv.) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 17 horas. Adicionou-se uma segunda porção de solução aquosa de NaOH 1 N (15 mL, 15 mmol, 0,2 equiv.) e a solução foi agitada durante mais 6 horas. A maior parte do MeOH foi removida em vácuo e o resíduo foi partilhado entre AcOEt e solução aquosa de NaOH 1 N. A camada aquosa foi extraída com AcOEt, acidificada para pH 1 e re-extraída com AcOEt. O segundo extracto orgânico foi seco sobre $MgSO_4$ e concentrado em vácuo. O resíduo foi triturado com Et_2O para dar éster monometílico do ácido 5-benziloxi-isoftálico(D46) (15,5 g, 68%) como um sólido branco. $[M+H]^+ = 2,86,0$, TR = 3,32 minutos

Descrição 47

Éster metílico do ácido 3-benziloxycarbonilamino-5-etoxi-benzóico (D47)

Adicionou-se NEt_3 (14,2 mL, 102 mmol, 1,3 equiv.) e difenilfosforil azida (22 mL, 102 mmol, 1,3 equiv.) a uma suspensão de éster monometílico do ácido 5-etoxi-isoftálico(D45) (17,6 g, 78,6 mmol, 1 equiv.) em tolueno (250 mL) e a mistura foi aquecida a 80°C durante 3 horas. Adicionou-se álcool benzílico (12 mL, 118 mmol, 1,5 equiv.) e a mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 4 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt (300 mL) e a solução resultante foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N (100 mL) seguida por solução aquosa saturada de NaHCO_3 (100 mL), seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com Et_2O para dar éster metílico do ácido 3-benziloxicarbonilamino-5-etoxi-benzóico (D47) (15 g, 62%) como um sólido branco. $[\text{M}-\text{H}]^- = 328,1$, TR = 3,46 minutos

Descrição 48

Éster metílico do ácido 3-benziloxi-5-(2-trimetilsilanil-etoxicarbonilamino)-benzóico (D48)

Adicionou-se NEt_3 (8,2 g, 81 mmol, 1,5 equiv.) e difenilfosforil azida (22,3 g, 81 mmol, 1,5 equiv.) a uma suspensão de éster monometílico do ácido 5-benziloxi-isoftálico(D46) (15,5 g, 54,2 mmol, 1 equiv.) em tolueno (120 mL) e a mistura resultante foi aquecida a 80°C durante 3 horas. Adicionou-se 2-trimetilsililetanol (12,7 g, 108 mmol, 2 equiv.) e a mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 4 horas, foi arrefecida até à temperatura

ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (300 mL) e a solução resultante foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N (100 mL) seguida por solução aquosa saturada de NaHCO₃ (100 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com Et₂O e *iso*-hexano para dar éster metílico do ácido 3-benziloxi-5-(2-trimetilsilanil-etoxycarbonilamino)-benzóico (D48) (8,5 g, 40%) como um sólido branco.

Descrição 49

Éster metílico do ácido 3-amino-5-etoxi-benzóico (D49)

Uma mistura de éster metílico do ácido 3-benziloxycarbonilamino-5-etoxi-benzóico (D47) (15 g, 45,5 mmol, 1 equiv.), paládio a 10% sobre carvão (50% molhado, 1,5 g, 5% p/p) e NH₄COOH (15 g, 455 mmol, 10 equiv.) H₂O (50 mL) e MeOH (200 mL) foi agitada a 50°C durante 2 horas. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e o catalisador foi separado por filtração através de uma camada de celite. A maior parte do MeOH foi removida em vácuo e o resíduo foi partilhado entre solução aquosa saturada de NaHCO₃ e AcOEt. A fase aquosa foi re-extraída com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-amino-5-etoxi-benzóico (D49) (8,8 g, 99%) como um sólido verde claro que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. [M+H]⁺ = 196,1, TR = 2,49 minutos

Descrição 50**Cloridrato de éster metílico do ácido 3-amino-5-benziloxi-benzóico (D50)**

Éster metílico do ácido 3-benziloxi-5-(2-trimetilsilanil-etoxycarbonilamino)-benzóico (D48) (8,5 g, 21,2 mmol, 1 equiv.) em THF (40 mL) foi tratado com fluoreto de tetrabutyl amônio 1 M em THF (40 mL, 40 mmol, 1,9 equiv.) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt (200 mL) e lavado com H₂O (20 0mL) em seguida foi seco sobre MgSO₄ e concentrado em vácuo. O resíduo foi redissolvido em Et₂O/EtOAc e tratado com HCl 2 N em Et₂O para dar, após filtração, cloridrato de éster metílico do ácido 3-amino-5-benziloxi-benzóico (D50) (5,0 g, 80%) como um sólido branco.

Descrição 51**Éster metílico do ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-etoxi-benzóico (D51)**

Éster metílico do ácido 3-amino-5-etoxi-benzóico (D49) (4,0 g, 20,5 mmol, 1 equiv.) foi suspenso em CH₂Cl₂ (40 mL) e foi tratado à temperatura ambiente com NEt₃ (2,32 g, 23mmol, 1,1 equiv.). A solução resultante foi arrefecida até 0°C e adicionou-se gota a gota cloreto de 4-

clorobutirilo (3,1 g, 22 mmol, 1,1 equiv.). A mistura resultante foi agitada a 0°C durante 3 horas e em seguida deixou-se aquecer até à temperatura ambiente. A solução foi então lavada com solução aquosa de HCl 2 N, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-etoxi-benzóico (D51) (7,0 g, 115%) como um óleo castanho.

Descrição 52

Éster metílico do ácido 3-benziloxi-5-(3-cloro-propa-no-1-sulfonilamino)-benzóico (D52)

Uma suspensão de cloridrato de éster metílico do ácido 3-amino-5-benziloxi-benzóico (D50) (5,0 g, 17 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (100 mL) foi tratada com DMAP (400 mg, 3,2 mmol) e piridina (3,5 g, 44 mmol, 2,6 equiv.) seguido por cloreto de 3-cloropropanossulfonilo (3,54 g, 20 mmol, 1,2 equiv.) gota a gota à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 16 horas e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt (200 mL) e a solução resultante foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N (100 mL) seguida por solução aquosa saturada de NaHCO₃ (100 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-benziloxi-5-(3-cloro-propa-no-1-sulfonilamino)-benzóico (D52) (6,0 g, 97%) como um sólido cor-de-rosa claro. [M+H]⁺ = 366,1, TR = 2,34 minutos

Descrição 53**Éster metílico do ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-etoxi-benzóico (D53)**

Uma suspensão de éster metílico do ácido 3-amino-5-etoxi-benzóico (D49) (4,0 g, 20,5 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (100 mL) foi tratada gota a gota com DMAP (400 mg, 3,2 mmol,) e piridina (1,74 g, 22 mmol, 1,1 equiv.) seguida por cloreto de 3-cloropropanossulfonilo (3,89 g, 22 mmol, 1,1 equiv.). A mistura resultante foi agitada durante 16 horas e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt (200 mL) e a solução resultante foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N (100 mL) seguida por solução aquosa de NaHCO_3 (100 mL), em seguida foi seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-etoxi-benzóico (D53) (6,7 g, 98%) como um sólido cor-de-laranja claro.

Descrição 54**Éster metílico do ácido 3-benziloxi-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-benzóico (D54)**

Uma solução de éster metílico do ácido 3-benziloxi-5-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-benzóico (D52) (6,0 g, 17 mmol, 1 equiv.) em EtOH (80 mL) foi tratada com NEt_3 (3,4 g, 34 mmol, 2 equiv.). A mistura

resultante foi aquecida a refluxo durante 6 h, arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-benziloxi-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-benzóico (D54) (4,5 g, 74%) como um sólido cor-de-rosa claro.

Descrição 55

Éster dimetílico do ácido 5-dimetiltiocarbamoiloxi-isoftálico (D55)

A uma solução de éster dimetílico do ácido 5-hidroxii-softálico(D42) (21 g, 100 mmol, 1 equiv.) em DMF (300 mL) à temperatura ambiente adicionou-se DABCO (14,6 g, 130 mmol, 1,3 equiv.) seguido por cloreto de dimetiltiocarbamoílo (14,8 g, 120 mmol, 1,2 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e a 60°C durante 2 horas, em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e H₂O e a fase aquosa foi re-extraída com AcOEt. A solução orgânica combinada foi lavada sequencialmente com solução aquosa de ácido cítrico a 5%, solução aquosa de NaOH 2 N e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, em seguida foi seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster dimetílico do ácido 5-dimetiltiocarbamoiloxi-isoftálico(D55) (23,5 g, 79%) como um sólido amarelo claro. $[M+H]^+ = 298,0$, TR = 3,06 minutos

Descrição 56**Éster dimetílico do ácido 5-dimetilcarbamoilsulfanil-isoftálico (D56)**

Éster dimetílico do ácido 5-dimetiltiocarbamoiloxi-isoftálico (D55) (15,5 g, 52,2 mmol, 1 equiv.) foi agitado a 200°C durante 24 horas sob azoto e em seguida foi arrefecido até à temperatura ambiente. A purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 4/1 em seguida 3/1) deu éster dimetílico do ácido 5-dimetilcarbamoilsulfanil-isoftálico (D56) (7.0 g, 45%) e recuperou éster dimetílico do ácido 5-dimetiltiocarbamoiloxi-isoftálico (D55) (2,77 g, 18%), ambos como sólidos brancos. $[M+H]^+ = 298,0$, TR = 2,92 minutos

Descrição 57**Éster monometílico do ácido 5-dimetilcarbamoilsulfanil-isoftálico (D57)**

A uma solução de éster dimetílico do ácido 5-dimetilcarbamoilsulfanil-isoftálico (D56) (6 g, 20,2 mmol, 1 equiv.) em THF (100mL) à temperatura ambiente adicionou-se solução aquosa de NaOH 2 N (9,6 mL, 19,2 mmol, 0,95 equiv.). A mistura resultante foi agitada durante 11 horas e em seguida foi partilhada entre AcOEt e H₂O. As duas camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt. Após acidificação para pH 1, a fase aquosa foi

extraída duas vezes com AcOEt. A solução orgânica foi seca sobre MgSO_4 em seguida foi concentrada em vácuo para dar éster monometílico do ácido 5-dimetilcarbamoilsulfanil-isoftálico (D57) (4,54 g, 79%) como um sólido branco.

Descrição 58

Éster metílico do ácido *terc*-butoxicarbonilamino-dimetilcarbamoilsulfanil-benzóico (D58)

A uma solução de éster monometílico do ácido 5-dimetilcarbamoilsulfanil-isoftálico em bruto (D57) (4,56 g, 16,1 mmol, 1 equiv.) em tolueno (100 mL) adicionou-se trietilamina (6,7 mL, 48 mmol, 3 equiv.) e difenilfosforil azida (5,2 mL, 24 mmol, 1,5 equiv.). A mistura resultante foi agitada sob azoto a 80°C durante 3 horas e em seguida adicionou-se *terc*-butanol (4,6 mL, 48 mmol, 3 equiv.). A solução foi agitada a 80°C durante mais 16 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O produto em bruto foi dissolvido em AcOEt e a solução resultante foi lavada sequencialmente com solução aquosa de NaOH 2 N, solução aquosa de HCl 2 N e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. A purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 3/1 a 6/4) deu éster metílico do ácido *terc*-butoxicarbonilamino-dimetilcarbamoilsulfanil-benzóico (D58) (2,24 g, 40%) como um sólido branco.

Descrição 59**Ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-5-mercapto-benzóico (D59)**

A uma solução de éster metílico do ácido terc-butoxicarbonilamino-dimetilcarbamoilsulfanil-benzóico (D58) (2,24 g, 6,3 mmol, 1 equiv.) em MeOH (30 mL) e H₂O (23 mL) adicionou-se solução aquosa de NaOH 2 N (7 mL, 14mmol, 2,2 equiv.). A mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 3 horas e em seguida arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e solução aquosa de NaOH 1 N. A fase aquosa foi acidificada para pH 1 e extraída duas vezes com AcOEt. As soluções orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e em seguida concentradas em vácuo para dar ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-5-mercapto-benzóico (D59) (1,54 g, 90%) como um sólido branco.

Descrição 60**Éster metílico do ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-5-metilsulfanil-benzóico (D60)**

A uma solução de ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-5-mercapto-benzóico (D59) (0,68 g, 2,52 mmol, 1 equiv.) em acetona (15 mL) adicionou-se K₂CO₃ (3,5 g, 25,3 mmol, 10 equiv.) e iodometano (473 µL, 7,59 mmol, 3 equiv.). A mistura resultante foi agitada a 50°C durante 2

horas, arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e H₂O. A camada orgânica foi lavada com H₂O e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 85/15) deu éster metílico do ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-metilsulfanil-benzóico (D60) (0,47 g, 63%) como um sólido branco. [M-H]⁻ = 296,1, TR = 3,51 minutos

Descrição 61

Éster etílico do ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-etilsulfanil-benzóico (D61)

A Descrição 61 foi obtida a partir de 0,68 g (2,53 mmol) de éster metílico do ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-metilsulfanil-benzóico (D59) e iodoetano utilizando o procedimento utilizado na Descrição 60, que deu o composto em epígrafe (D61) (0,58 g, 71%) como um sólido branco. [M-H]⁻ = 324,2, TR = 3,79 minutos

Descrição 62

Cloridrato de éster metílico do ácido 3-amino-5-metilsulfanil-benzóico (D62)

Éster metílico do ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-metilsulfanil-benzóico (D60) (0,54 g, 1,82 mmol,

1 equiv.) foi dissolvido em dioxano (2 mL) e adicionou-se HCl 4 M em dioxano (16 mmol, 4 mL, 8,8 equiv.). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas permitindo que o sal cloridrato da amina se precipitasse. Este precipitado foi separado por filtração, lavado com Et₂O e seco dando cloridrato de éster metílico do ácido 3-amino-5-etilsulfanil-benzóico (D62) (0,224 g, 52%). [M+H]⁺ = 198,1, TR = 2,68 minutos

Descrição 63

Cloridrato de éster etílico do ácido 3-amino-5-etilsulfanil-benzóico (D63)

A Descrição 63 foi preparada a partir de 0,57 g (1,75 mmol) de éster etílico do ácido 3-*terc*-butoxi-carbonilamino-5-etilsulfanil-benzóico (D61) de uma forma análoga à descrita na Descrição 62 que deu 0,335 g (73%) de cloridrato de éster etílico do ácido 3-amino-5-etilsulfanil-benzóico (D63) como um sólido branco. [M+H]⁺ = 226,1, TR = 3,13 minutos

Descrição 64

Éster metílico do ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-etilsulfanil-benzóico (D64)

A uma solução de cloridrato de éster metílico do

ácido 3-amino-5-metilsulfanil-benzóico (D62) (0,13 g, 0,556 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 seco (2 mL) a 0°C adicionou-se NEt_3 (193 mL, 1,39 mmol, 2,5 equiv.) e em seguida adicionou-se gota a gota cloreto de 4-clorobutirilo (69 mL, 0,612 mmol, 1,1 equiv.), durante 2 minutos. A solução resultante foi agitada a 0°C durante 15 minutos e em seguida à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução foi então diluída com AcOEt , lavada sequencialmente com solução aquosa de HCl 2 N, solução aquosa saturada de NaHCO_3 e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-metilsulfanil-benzóico (D64) (173 mg, 103%) como cristais amarelos claros. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 302,0$, TR = 3,20 minutos

Descrição 65

Éster etílico do ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-etilsulfanil-benzóico (D65)

A Descrição 65 foi preparada a partir de 140 mg (0,535 mmol) de cloridrato de éster etílico do ácido 3-amino-5-etilsulfanil-benzóico (D63) de uma forma análoga à descrita na Descrição 64 que deu 182 mg (103%) de éster etílico do ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-etilsulfanil-benzóico (D65) como cristais amarelos claros. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 330,0$, TR = 3,51 minutos

Descrição 66**Éster metílico do ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonil-amino)-5-metilsulfanil-benzóico (D66)**

A uma solução de cloridrato de éster metílico do ácido 3-amino-5-metilsulfanil-benzóico (D62) (130 mg, 0,556 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (2 mL) adicionou-se piridina (142 mL, 1,75 mmol, 3 equiv.), DMAP (6,8 mg, 0,056 mmol, 0,1 equiv.) e em seguida cloreto de 3-cloropropanossulfonilo (71 µL, 0,584 mmol, 1,05 equiv.) gota a gota durante 2 minutos. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, diluída com AcOEt, lavada sequencialmente com solução aquosa de HCl 2 N, solução aquosa saturada de NaHCO₃ e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-metilsulfanil-benzóico (D66) (196 mg, 104%) como cristais castanhos claros. [M-H]⁺ = 336,0 TR = 3,20 minutos

Descrição 67**Éster etílico do ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonil-amino)-5-etilsulfanil-benzóico (D67)**

A Descrição 67 foi preparada a partir de 140 mg (0,6 mmol) de cloridrato de éster etílico do ácido 3-amino-

5-etilsulfanil-benzóico (D63) de uma forma análoga à descrita na Descrição 66 que deu 200 mg (102%) de éster etílico do ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-etilsulfanil-benzóico (D67) como cristais castanhos claros. $[M-H]^- = 364,0$, TR = 3,49 minutos

Descrição 68

Éster *terc*-butílico do ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-(E/Z)-propenil-benzóico (D68)

A uma solução de éster *terc*-butílico do ácido 3-bromo-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzóico (D10) (500 mg, 1,4 mmol, 1 equiv.) em DME (14 mL) e H₂O (4 mL) adicionou-se tetrakis (trifenilfosfine)paládio (0) (81 mg, 0,07 mmol, 0,05 equiv.), e a suspensão foi agitada durante 10 minutos. Adicionou-se complexo de 2,4,6-Tripropenilciclotriboroxano-piridina (394 mg, 1,4 mmol, 1 equiv.) e K₂CO₃ (193 mg, 1,4 mmol, 1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada a 90°C durante 1 hora, foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi diluída com AcOEt. As fases orgânicas foram lavadas com H₂O, secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo. A purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 4/1) deu éster *terc*-butílico do ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-(E/Z)-propenil-benzóico (D68) (480 mg, 100%) de aduto como um sólido amarelo claro. $[M+H]^+ = 316,2$, TR = 3,41 minutos

Descrições 69-72

As descrições 69-72 foram preparadas de uma forma análoga à descrita para a Descrição 68 a partir do material de partida brometo de arilo apropriado indicado na tabela abaixo utilizando o complexo de 2,4,6-trialcenilciclotri-boroxano-piridina apropriado como descrito por F. Kerins e D. F.O'Shea em *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 4968-4971:

Descrição	Brometo de arilo	[M+H] ⁺	TR (min)
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -[1,2]tiazinan-2-il)-5-(E/Z)-propenil-benzóico (D69)	D18	(<i>t</i> -Bu) 296,1	3,61
Éster metílico do ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-vinil-benzóico (D70)	D9a		
Éster metílico do ácido 3-isopropenil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D71)	D9a	260,0	2,96
Éster metílico do ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-(E/Z)-propenil-benzóico (D72)	D9a	260,0	2,97

Descrição 73

Éster metílico do ácido 3-ciclopent-2-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico;

Éster metílico do ácido 3-ciclopent-3-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico; e

Éster metílico do ácido 3-ciclopent-1-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D73)

A uma solução de éster metílico do ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D9a) (686 mg, 2,3 mmol, 1 equiv.) em DMF (3 mL) adicionou-se ciclopenteno (409 µl, 4,6 mmol, 2 equiv.), acetato de paládio (II) (26 mg, 0,12 mmol, 0,05 equiv.), tri(o-tolil)fosfina (71 mg, 0,23 mmol, 0,1 equiv.) e trietilamina (969 µl, 7 mmol, 3 equiv.). A mistura resultante foi agitada a 125°C durante 16 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e partilhada entre H₂O e Et₂O. As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada em vácuo para dar uma mistura de éster metílico do ácido 3-ciclopent-2-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico, éster metílico do ácido 3-ciclopent-3-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico e éster metílico do ácido 3-ciclopent-1-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D73) (562 mg, 85%) como um óleo castanho.

Descrição 74

Éster metílico do ácido 3-ciclo-hex-2-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico;

Éster metílico do ácido 3-ciclo-hex-3-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico; e

Éster metílico do ácido 3-ciclo-hex-1-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D74)

A Descrição 74 foi preparada de uma forma análoga à descrita para a Descrição 73 a partir de 686 mg (mmol) de éster metílico do ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D9a) e ciclo-hexeno que deu 207 mg (30%) de éster metílico do ácido 3-ciclo-hex-2-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico, éster metílico do ácido 3-ciclo-hex-3-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico e éster metílico do ácido 3-ciclo-hex-1-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D74) após purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/EtOAc: 5/1)

Descrição 75

Éster terc-butílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-benzóico (D75)

A uma solução de éster terc-butílico do ácido 3-bromo-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-benzóico (D17) (376 mg, 1 mmol, 1 equiv.) em DME (5 mL) e H₂O (5 mL) adicionou-se K₂CO₃ (345 mg, 2,5 mmol, 2,5 equiv.), CuI (8 mg, 0,04 mmol, 0,04 equiv.), trifenil fosfina (21 mg, 0,08

mmol, 0,08 equiv.), paládio a 10% sobre carvão (21 mg, 0,02 mmol, 0,02 equiv.) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Adicionou-se 2-Metil-3-butine-2-ol (254 µL, 2,5 mmol, 2,5 equiv.) e a mistura resultante foi agitada a 80°C durante 16 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. O catalisador foi removido por filtração através de uma camada de celite e o filtrado foi diluído com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N, solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (isohexano/AcOEt: 4/1 a 2/1) deu éster *terc*-butílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-benzóico (D75) (142 mg, 37%) como um óleo incolor que solidificou em descanso.

Descrição 76

Éster *terc*-butílico do ácido 3-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D76)

A Descrição 76 foi preparada utilizando um processo análogo ao descrito para a Descrição 5 a partir de 390 mg de éster *terc*-butílico do ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D9b) que deu 300 mg (76%) de éster *terc*-butílico do ácido 3-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D76) como uma espuma branca.

Descrição 77**Éster monometílico do ácido 5-nitro-isoftálico(D77)**

A Descrição 77 está comercialmente disponível de Sigma-Aldrich Company.

Descrição 78**Éster 1-terc-butílico éster 3-metílico do ácido 5-nitro-isoftálico(D78)**

Uma mistura de éster monometílico do ácido 5-nitro-isoftálico(D77) (5,0 g, 22,2 mmol, 1 equiv.), *terc*-BuOH (8,2 g, 111 mmol, 5 equiv.), EDAC. HCl (4,8 g, 25 mmol, 1,1 equiv.) e DMAP (205 mg, 1,68 mmol, 0,07 equiv.) dissolvida em CH₂Cl₂ (50 mL) foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A mistura foi então diluída com CH₂Cl₂ (50 mL), lavada com solução aquosa de HCl 2 N (50 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster 1-*terc*-butílico éster 3-metílico do ácido 5-nitro-isoftálico(D78) (5,3 g, 85%) como um óleo amarelo claro.

Descrição 79**Éster 1-terc-butílico éster 3-metílico do ácido 5-amino-isoftálico(D79)**

Uma mistura de éster 1-*terc*-butílico éster 3-metílico do ácido 5-nitro-isoftálico(D78) (5,3 g, 19 mmol, 1 equiv.), NH_4COOH (11,9 g, 190 mmol, 10 equiv.) e paládio a 10% sobre carbono (50% molhado, 0,75 g, 7% p/p) em EtOH (50 mL) e H_2O (25 mL) foi aquecida a 50°C durante 30 minutos. Adicionou-se MeOH (20 mL) e a solução resultante foi aquecida a 50°C durante mais uma hora e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi filtrada através de uma camada de celite e concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (100 mL) e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (150 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com iso-hexano para dar éster 1-*terc*-butílico éster 3-metílico do ácido 5-amino-isoftálico(D79) (3,4 g, 71%) como um sólido branco.

Descrição 80

Éster 1-*terc*-butílico éster 3-metílico do ácido 5-(4-cloro-butanoilamino)-isofáltico(D80)

Uma suspensão de éster 1-*terc*-butílico éster 3-metílico do ácido 5-amino-isoftálico(D79) (3,4 g, 13,5 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (25 mL) foi tratada com NEt_3 (2,32 g, 23 mmol, 1,1 equiv.) e foi arrefecida para 0°C. Adicionou-se gota a gota cloreto de 4-clorobutirilo (1,6 g, 15,7 mmol, 1,1 equiv.) e a solução resultante foi agitada a 0°C durante 3 horas e em seguida deixou-se aquecer até à

temperatura ambiente e foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N, seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com iso-hexano e Et_2O para dar éster 1-terc-butílico éster 3-metílico do ácido 5-(4-clorobutanoilamino)-isoftálico(D80) (4.5 g, 94%) como um sólido branco.

Descrição 81

Éster 1-terc-butílico éster 3-metílico do ácido 5-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-isoftálico (D81)

A uma solução de éster 1-terc-butílico éster 3-metílico do ácido 5-amino-isoftálico(D79) (5,0 g, 20 mmol, 1 equiv.), DMAP (0,3 g, 2,46 mmol, 0,12 equiv.) e piridina (1,64 g, 20 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (80 mL) adicionou-se cloreto de 3-cloropropanossulfonilo (2,4 mL, 20 mmol, 1 equiv.) gota a gota. A mistura resultante foi agitada durante 16 horas e em seguida foi diluída com AcOEt (150 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N e solução aquosa saturada de NaHCO_3 , seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo para dar éster 1-terc-butílico éster 3-metílico do ácido 5-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-isoftálico(D81) (7,8 g, 99%) como um sólido cor-de-laranja claro.

Descrição 82

Éster 1-terc-butílico éster 3-metílico do ácido 5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-isoftálico(D82)

Uma mistura de éster 1-*terc*-butílico éster 3-metílico do ácido 5-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-isofáltico(D81) (7,8 g, 20 mmol, 1 equiv.) e NEt₃ (4,0 g, 40 mmol, 2 equiv.) em EtOH (100 mL) foi aquecida a refluxo durante 3 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N e solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster 1-*terc*-butílico éster 3-metílico do ácido 5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-isofáltico(D82) (4.4 g, 62%) como um sólido branco.

Descrição 83

Éster monometílico do ácido 5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-isofáltico(D83)

Uma suspensão de éster 1-*terc*-butílico éster 3-metílico do ácido 5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-isofáltico(D82) (4,4 g, 12,4 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi tratada com TFA (10 mL) e a mistura resultante foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se tolueno (10 mL) e a mistura resultante foi concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com Et₂O para dar éster monometílico do ácido 5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-isofáltico(D83) (3,6 g, 97%) como um sólido branco.

Descrição 84**Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-hidroximetil-benzóico (D84)**

Uma solução de éster monometílico do ácido 5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-isoftálico(D83) (500 mg, 1,67 mmol, 1 equiv.) em THF (30 mL) foi tratada com BH₃-Me₂S (solução 2 M em THF, 1,0 mL, 2 mmol, 1,2 equiv.) e a mistura foi aquecida a refluxo durante 30 minutos e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. Adicionou-se gota a gota MeOH (5 mL) adicionou-se e a mistura resultante foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com AcOEt (100 mL), e a solução resultante foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N (100 mL) e solução saturada de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-hidroximetil-benzóico (D84) (450 mg, 95%) como um óleo límpido incolor.

Descrição 85**Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metanossulfoniloximetil-benzóico (D85)**

Uma solução de ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etoximetil-benzóico (D84) (400 mg, 1,4 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (20 mL) foi tratada com NEt₃ (303 mg, 3,0 mmol, 2,1 equiv.) e anidrido metanossulfónico

(261 mg, 1,5 mmol, 1,1 equiv.) e foi agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente. A solução foi então lavada com solução aquosa de HCl (30 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO₃ (30 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado em Et₂O para dar éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metanossulfoniloximetil-benzóico (D85) (390 mg, 77%) como um sólido branco.

Descrição 86

Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-formil-benzóico (D86)

Uma solução de éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-hidroximetil-benzóico (D84) (500 mg, 1,8 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (20 mL) foi tratada com MonO₂ (763 mg, 8,8 mmol, 4,9 equiv.) e a mistura resultante foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se uma segunda porção de MnO₂ (500 mg, 5,8 mmol, 3,2 equiv.) e a mistura foi agitada durante 3 horas e em seguida adicionou-se uma terceira porção de MnO₂ (300 mg, 3,5 mmol, 1,9 equiv.). A mistura foi agitada durante 2 horas e em seguida foi filtrada através de uma camada de celite. O filtrado foi concentrado em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-formil-benzóico (D86) (450 mg, 88%) como um sólido amarelo ceroso.

Descrição 87**Éster metílico do ácido 5-nitro-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D87)**

Uma suspensão de éster monometílico do ácido 5-nitro-isoftálico(D77) (1,0 g, 4,44 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (40 mL) foi tratada com (COCl)₂ (655 mg, 5,2 mmol, 1,2 equiv.) seguido por algumas gotas de DMF. A mistura resultante foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e em seguida adicionou-se dipropilamina (1,65 g, 15 mmol, 3,4 equiv.) e a solução resultante foi agitada durante mais 30 minutos. A solução foi então lavada com solução aquosa de HCl 2 N (50 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 5-nitro-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D87) (1,5 g, 110%) como um óleo amarelo claro.

Descrição 88**Éster metílico do ácido 5-amino-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D88)**

Uma mistura de éster metílico do ácido 5-nitro-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D87) (1,5 g, 4,9 mmol, 1 equiv.), NH₄COOH (3,0 g, 49 mmol, 10 equiv.), paládio a 10% sobre carbono (50% molhado, 250 mg, 0,082 equiv. p/p), EtOH

(20 mL) e H₂O (10 mL) foi aquecida a 50°C durante 90 minutos. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada através de uma camada de celite e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt (200 mL) e a solução resultante foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (100 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 5-amino-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D88) (1,2 g, 88%) como um sólido branco ceroso.

Descrição 89

Éster metílico do ácido 5-(4-cloro-butanoilamino)-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D89)

Uma solução de éster metílico do ácido 5-amino-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D88) (1,2 g, 4,3 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi tratada com NEt₃ (525 mg, 5,2 mmol, 1,2 equiv.). A solução foi arrefecida até 0°C e adicionou-se gota a gota cloreto de 4-clorobutirilo (733 mg, 5,0 mmol, 1,2 equiv.). Deixou-se então aquecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente com agitação durante 1 hora. A solução foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N (20 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 5-(4-cloro-butanoilamino)-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D89) (1,7 g, 104%) como um óleo incolor.

Descrição 90**Éster metílico do ácido 5-(5-cloro-pentanoilamino)-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D90)**

A Descrição 90 foi preparada de uma forma análoga à da Descrição 89 a partir de éster metílico do ácido 5-amino-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D88) e cloreto de 5-clorovalerilo.

Descrição 91**Éster metílico do ácido 5-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D91)**

Uma solução de éster metílico do ácido 5-amino-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D88) (1,4 g, 5,0 mmol, 1 equiv.), DMAP (100 mg) e piridina (392 mg, 5,0 mmol, 1,1 equiv.) em CH₂Cl₂ (20 mL) foi tratada gota a gota com cloreto de 3-cloropropano-1-sulfonilo (946 mg, 5,3 mmol, 1,1 equiv.). A mistura resultante foi agitada durante 16 horas à temperatura ambiente e em seguida foi diluída com AcOEt (100 mL). A solução resultante foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N (50 mL) seguida por solução aquosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com Et₂O para dar éster metílico do ácido 5-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D91) (1,8 g, 86%) como um sólido cor-de-rosa.

Descrição 92

Éster metílico do ácido 5-(4-cloro-butano-1-sulfonil-amino)-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D92)

A Descrição 92 foi preparada de forma análoga à da Descrição 91 a partir de éster metílico do ácido 5-amino-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D88) e cloreto de 4-cloro-butano-1-sulfonilo.

Descrição 93

Éster metílico do ácido (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-((*S*)-2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-hexanóico (D93)

A Descrição 93 foi obtida de acordo com Alker, D.; Hamblett, G.; Harwood, L. M.; Robertson, S. M.; David, J.; Williams, C. E. *Tetrahedron*, **54 (22)**, 1998, 6089-6098.

Descrição 94

Éster metílico do ácido (2*S*,3*R*)-2-*terc*-butoxicarbonil-amino-3-hidroxi-hexanóico (D94)

Éster metílico do ácido (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-((*S*)-2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-hexanóico (D93) (2,88 g, 10,25 mmol, 1 equiv.), paládio a 10% sobre carvão (50% molhado, 2 g, 35% p/p), HCOOH (5 mL, excesso) em MeOH (50 mL) foram

agitados a 60°C durante 1 hora. A mistura foi então arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada através de uma camada de celite e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em dioxano/água (1/1, 50 mL) e adicionou-se NaHCO₃ (10 g, excesso) dicarbonato de di-terc-butilo (3,37 g, 15 mmol, 1,5 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e a fase orgânica foi lavada sucessivamente com solução aquosa de HCl e solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (CH₂Cl₂/MeOH: 99/1) deu éster metílico do ácido (2S,3R)-2-terc-butoxicarbonil-amino-3-hidroxi-hexanóico (D94) (1,88 g, 70%) como uma goma incolor.

Descrição 95

Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilsulfanil-butírico (D95)

A Descrição 95 está comercialmente disponível de Sigma-Aldrich Company.

Descrição 96

Éster terc-butílico do ácido ((S)-1-isobutilcarbamoil-3-metilsulfanil-propil)-carbâmico (D96)

Ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-4-metilsulfanil-butírico (D95) (2,0 g, 8,0 mmol, 1 equiv.), EDAC. HCl (1,84 g, 9,6 mmol, 1,2 equiv.), HOBT (1,47 g, 9,6 mmol, 1,2 equiv.), 4-etilmorfolina (1,76 g, 16 mmol, 2 equiv.) e isobutilamina (952 mL, 9,6 mmol, 1,2 equiv.) em CH₂Cl₂ (10 mL) foram agitados à temperatura ambiente durante 16 horas. A solução foi concentrada em vácuo e o resíduo foi dissolvido em AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N, solução aquosa saturada de NaHCO₃ e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster *terc*-butílico do ácido ((S)-1-isobutilcarbamoil-3-metilsulfanil-propil)-carbâmico (D96) (2,38 g, 98%) como um óleo incolor.

Descrição 97

Éster etílico do ácido (3-metoxi-fenil)-acético (D97)

A Descrição 97 está comercialmente disponível de Sigma-Aldrich Company.

Descrição 98

Éster etílico do ácido 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (D98)

A uma solução de éster etílico do ácido (3-metoxi-fenil)-acético (D97) (19,72 g, 0,101 m, 1 equiv.) em THF (200 mL) adicionou-se NaH (8,8 g, 0,222 mol, 2,2

equiv.) em seguida iodometano (26 mL, 0,4 mol, 4 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e em seguida foi partilhada entre AcOEt e solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo para dar éster etílico do ácido 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (D98) (20,85 g, 98%) como um óleo cor-de-laranja.

Descrição 99

Ácido 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (D99)

A uma solução de éster etílico do ácido 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (D98) (20,95 g, 94 mmol, 1 equiv.) em EtOH (200 mL) adicionou-se solução aquosa de NaOH 2 N (90 mL, 180 mmol, 1,9 equiv.) e a mistura resultante foi agitada a 70°C durante 16 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. A maior parte do EtOH foi removida em vácuo e o resíduo foi extraído com AcOEt e em seguida foi acidificado para pH 1. A fase aquosa foi então extraída com AcOEt e em seguida foi acidificada para pH 1. A fase aquosa foi então extraída com AcOEt e a fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo para dar ácido 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (D99) (15 g, 82%) como um óleo amarelo.

Descrição 100**Éster benzílico do ácido [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-carbâmico (D100)**

A uma solução de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (D99) (1 g, 5,15 mmol, 1 equiv.) em tolueno (20 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NEt_3 (1,07 mL, 7,72 mmol, 1,5 equiv.) e em seguida difenilfosforil azida (2,2 mL, 10,3 mmol, 2 equiv.). A mistura resultante foi então aquecida a 80°C durante 2 horas e em seguida adicionou-se álcool benzílico (1,61 mL, 15,45 mmol, 3 equiv.) e a solução foi aquecida durante mais 2 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e partilhada entre EtOAc e solução aquosa saturada de NaHCO_3 aqueous solution. As duas camadas foram separadas e a fase aquosa foi seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 9/1) deu éster benzílico do ácido [1-(3-metoxi-fenil)-1-metiletil]-carbâmico (D100) (1g, 65%) como uma goma amarela.

Descrição 101**Éster *terc*-butílico do ácido ((S)-(S)-1-oxiranil-2-fenil-etil)-carbâmico (D101)**

A Descrição 101 está comercialmente disponível de Chirex (ref 1819W94, lot#9924382).

Descrição 102

Éster *terc*-butílico do ácido ((1*S*,2*R*)-3-amino-1-benzil-2-hidroxi-propil)-carbâmico (D102)

A uma solução de éster *terc*-butílico do ácido ((*S*)-(*S*)-1-oxiranil-2-fenil-etil)-carbâmico (D101) (25 g, 95,1 mmol, 1 equiv.) em MeOH (350 mL) adicionou-se amônia aquosa (32% p/p, 180 mL, 3,2 mol, 3,3 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e em seguida foi concentrada em vácuo para dar éster *terc*-butílico do ácido ((1*S*,2*R*)-3-amino-1-benzil-2-hidroxi-propil)-carbâmico (D102) (25,2 g, 95%) como um sólido branco.

Descrição 103

Éster benzílico do ácido ((2*R*,3*S*)-3-*terc*-butoxicarbo-nilamino-2-hidroxi-4-fenil-butil)-carbâmico (D103)

Uma solução de éster *terc*-butílico do ácido ((1*S*,2*R*)-3-amino-1-benzil-2-hidroxi-propil)-carbâmico (D102) (25,6 g, 91,4 mmol, 1 equiv.) em DMF (250 mL) a 0°C foi tratada com NEt₃ (15 mL, 108 mmol, 1,2 equiv.) e em seguida gota a gota com cloroformato de benzilo (14 mL, 98 mmol, 1,1 equiv.) em DMF (50 mL). A solução resultante foi agitada a 0°C durante 1 hora e à temperatura ambiente durante 16 horas e então foi concentrada em vácuo. O

resíduo foi partilhado entre AcOEt e solução aquosa saturada de NaHCO_3 . O precipitado resultante foi diluído com H_2O e foi filtrado para dar éster benzílico do ácido ((2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-4-fenil-butil)-carbâmico (D103) (31,5 g, 83%) como um sólido branco.

Descrição 104

Éster benzílico do ácido ((2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil)-carbâmico (D104)

Uma solução de éster benzílico do ácido ((2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-4-fenil-butil)-carbâmico (D103) (31,5 g, 76,1 mmol, 1 equiv.) em THF (300 mL) foi tratada com solução de HCl 4 N em dioxano (40 mL, 160 mmol, 2,1 equiv.). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com Et_2O /iso-hexano para dar cloridrato de éster benzílico do ácido ((2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil)-carbâmico (D104) (22,1 g, 83%) como um sólido branco.

Descrição 105

Éster benzílico do ácido [(2R,3S)-2-hidroxi-3-{(1-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-fenil]-metanol)-amino}-4-fenil-butil]-carbâmico (D105)

A uma suspensão de ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-

il)-5-pentiloxi-benzóico (A13) (530 mg, 1,82 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (20 mL) adicionou-se HOBt (300 mg, 2,2 mmol, 1,2 equiv.) e EDAC.HCl (420 mg, 2,2 mmol, 1,2 equiv.). Após agitação durante 5 minutos, adicionou-se cloridrato do ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-benzóico (D104) (570 mg, 1,82 mmol, 1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura reaccional foi então diluída com CH₂Cl₂ (20 mL) lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster benzílico do ácido [(2R,3S)-2-hidroxi-3-({1-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-fenil]-metanoíl}-amino)-4-fenil-butil]-carbâmico (D105) (510 mg, 48 %) como um sólido branco.

Descrição 106

Éster benzílico do ácido [(2R,3S)-3-({1-[3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-metanoíl}-amino)-2-hidroxi-4-fenil-butil]-carbâmico (D106)

A Descrição 106 foi preparada de uma forma análoga à da Descrição 105 a partir de cloridrato do ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-benzóico (D104) e ácido 3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A31).

Descrição 107

Éster benzílico do ácido [(2R,3S)-3-({1-[3-isopropil-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-metanoíl}-amino)-2-hidroxi-4-fenil-butil]-carbâmico (D107)

A Descrição 107 foi preparada de uma forma análoga à da Descrição 105 a partir de cloridrato do ácido 3-(2-oxo- pirrolidin-1-il)-5-isopropilamino-benzóico (A44) e éster benzílico do ácido ((2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil)-carbâmico (D104).

Descrição 108-119

Os compostos seguintes (D108-D119) foram preparados a partir da Descrição 104 de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 105 utilizando o ácido apropriado.

Descrição	Ácido
[(2R,3S)-3-({[3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)fenil]carbonil}amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]carbamato de fenilmetilo (D108)	A73
[(2R,3S)-3-({[3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorofenil]carbonil}-amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]carbamato de fenilmetilo (D109)	A119
[(2R,3S)-3-({[3-ciclopentil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]carbonil}amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]-carbamato de fenilmetilo (D110)	A107
[(2R,3S)-2-hidroxi-3-({[3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]carbonil}amino)-4-fenilbutilcarbamato de fenilmetilo (D111)	A12

(continuação)

Descrição	Ácido
{(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[(3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil}carbamato de fenilmetilo (D112)	A168
[2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-([3-ciclopentil-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)fenil]carbonil)amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]carbamato de fenilmetilo (D113)	A126
[2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-([3-(etiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrodinil)fenil]carbonil)amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]carbamato de fenilmetilo (D114)	A11
[2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-([3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etiloxi)fenil]carbonil)amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]carbamato de fenilmetilo (D115)	A18
{(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[(3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil}carbamato de fenilmetilo (D116)	A19
[2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-([3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)fenil]carbonil)amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]carbamato de fenilmetilo (D117)	A169
[2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-([3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)fenil]carbonil)amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]carbamato de fenilmetilo (D118)	A70
[2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-([3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)fenil]carbonil)amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]carbamato de fenilmetilo (D119)	A170

Descrição 120-131

Os compostos seguintes (D120-D131) foram preparados de uma forma análoga à do processo descrito para o Exemplo 182 utilizando o precursor apropriado:

Descrição	Precursor
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (D120)	D108
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida (D121)	D109
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (D122)	D110
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (D123)	D111
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (D124)	D112
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)benzamida (D125)	D113
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (D126)	D114

(continuação)

Descrição	Precursor
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etiloxi)benzamida (D127)	D115
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (D128)	D116
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzamida (129)	D117
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)benzamida (D130)	D118
<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)benzamida (D131)	D119

Descrição 132**3-nitro-5-[(1*E*/*Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D132)**

3-nitro-5-[(1*E*/*Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D132) foi preparado a partir de 3-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (D11) de uma forma análoga à descrita para a Descrição 68 (D68). Sem ião molecular. TR = 3,42 minutos

Descrição 133**3-amino-5-propilbenzoato de metilo (D133)**

3-amino-5-propilbenzoato de metilo (D133) foi preparado a partir de 3-nitro-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D132) de uma forma análoga à descrita para o Éster 116 (B116).

Descrição 134**3-[(3-buten-1-ilsulfonil)amino]-5-propilbenzoato de metilo (D134)**

A uma solução de 3-amino-5-propilbenzoato de metilo (D133) (2,49 g, 12,9 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (25 mL) adicionou-se piridina (1,13 mL, 14 mmol, 1,1 equiv.), cloreto de 2-propeno-1-sulfonilo (2 g, 12,9 mmol, 1 equiv.) e DMAP (350 mg, 2,9 mmol, 0,2 equiv.) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 dias. A solução foi diluída com AcOEt e a fase orgânica foi lavada com H₂O, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 4:1) deu 3-[(3-buten-1-ilsulfonil)amino]-5-propilbenzoato de metilo (D134) (1,3 g, 32%) como um óleo incolor. [M-H]⁻ = 310,0, TR = 3,39 minutos

Descrição 135**3-[(3-buten-1-ilsulfonil)(2-propen-1-il)amino]-5-propilbenzoato de metilo (D135)**

A uma solução de 3-[(3-buten-1-ilsulfonil)amino]-5-propilbenzoato de metilo (D134) (1,3 g, 4,2 mmol, 1 equiv.), 2-propen-1-ol (280 µL, 4,2 mmol, 1 equiv.) e trifenilfosfina (1,28 g, 4,9 mmol, 1,15 equiv.) em tolueno (20 mL) à temperatura ambiente adicionou-se lentamente azodicarboxilato de disopropilo (964 mL, 4,9 mmol, 1,15 equiv.). A solução resultante foi agitada a esta temperatura durante 30 minutos e em seguida foi concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 4:1) deu 3-[(3-buten-1-ilsulfonil)(2-propen-1-il)amino]-5-propilbenzoato de metilo (D135) (1,1 g, 75%) como um óleo amarelo. $[M+H]^+ = 352,1$, TR = 3,63 minutos

Descrição 136**Ácido 2-fluoro-3,5-dinitrobenzóico (D136)**

Adicionou-se gota a gota uma solução aquosa de HNO₃ a 70% (80 mL) adicionou-se a H₂SO₄ (160 mL). A temperatura foi mantida abaixo de 10°C utilizando um banho de gelo. Adicionou-se ácido 2-fluoro benzóico (14 g, 0,1 mol, 1 equiv.) em porções durante 5 minutos e então a suspensão incolor foi lentamente aquecida até 90°C e foi

agitada a esta temperatura durante 1 hora e em seguida a 100°C durante 3 horas. A solução foi então arrefecida até à temperatura ambiente e cuidadosamente vertida em gelo (1 L) diluído com H₂O (1,5 L). A fase aquosa foi extraída 3 vezes com AcOEt e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo. O resíduo foi triturado com Et₂O para dar ácido 2-fluoro-3,5-dinitrobenzóico (D136) (13,6 g, 59%) como um sólido amarelo claro que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. Sem ião molecular, TR = 2,06 minutos.

Descrição 137

2-fluoro-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D137)

2-fluoro-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D137) foi preparado de forma análoga à da Descrição 25 (D25) a partir de ácido 2-fluoro-3,5-dinitrobenzóico (D136).

Descrição 138

3-amino-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D138)

A uma solução de 2-fluoro-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D137) (24,4 g, 0,1 mol, 1 equiv.) em AcOH (1 L) adicionou-se ferro (27,5 g, 0,5 mol, 5 equiv.) e a suspensão resultante foi agitada vigorosamente durante 1 hora. A temperatura foi mantida abaixo de 35°C através de pequena quantidade de arrefecimento utilizando um banho de

gelo durante esse período. Adicionou-se tolueno (200 mL) e a suspensão foi filtrada através de uma camada de celite. A solução restante foi concentrada em vácuo e o resíduo foi partilhado entre AcOEt e uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As duas camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída duas vezes com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 e concentradas em vácuo para dar 3-amino-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D138) (17 g, 79%) como um sólido amarelo que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[\text{M}-\text{H}]^- = 212,9$, TR = 2,68 minutos

Descrição 139

3-[(4-clorobutanoil)amino]-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D139)

A uma solução de 3-amino-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D138) (12 g, 56 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (150 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NEt_3 (11,7 mL, 84 mmol, 1,5 equiv.) e cloreto de 4-clorobutanoílo (6,9 mL, 61,6 mmol, 1,1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada durante 2 horas e em seguida foi lavada com uma solução aquosa de HCl 2 N e uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 , seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 4/1) deu 3-[(4-clorobutanoil)amino]-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D139) (16,2 g, 91%) como um sólido amarelo. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 319,1$, TR = 3,12 minutos

Descrição 140**2-fluoro-5-nitro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D140)**

A uma solução de 3-[(4-clorobutanoil)amino]-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D139) (8,5 g, 26,7 mmol, 1 equiv.) em THF (100 mL) adicionou-se NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 1,17 g, 29,4 mmol, 1,1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas e em seguida foi diluída com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com H₂O, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 2/1) deu 2-fluoro-5-nitro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D140) (3,3 g, 43%) como um sólido amarelo. [M+H]⁺ = 283,1, TR = 2,53 minutos

Descrição 141**3-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D141)**

A uma solução de 3-amino-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D138) (500 mg, 2,34 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (50 mL) adicionou-se NEt₃ (840 µL, 6,0 mmol, 2,6 equiv.) em seguida cloreto de 3-cloro-1-propanossulfonilo (624 µL, 5,0 mmol, 2,1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada

durante 1 hora. A fase orgânica foi então lavada com uma solução aquosa de HCl 2 N, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar 3-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D141) (900 mg, 78%) como uma espuma castanha que foi utilizada no passo seguinte sem mais purificação. Sem ião molecular, TR = 3,51 minutos

Descrição 142

3-{bis[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D142)

3-{bis[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D142) foi obtido a partir de 3-amino-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D138) de uma forma análoga à descrita para 3-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D141) utilizando cloreto de 4-cloro-1-butanossulfonilo (D20) em vez de cloreto de 3-cloro-1-propanossulfonilo. $[M+H+NH_3]^+ = 540,1$, TR = 3,62 minutos

Descrição 143

Ácido 3-{[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzóico (D143)

A uma solução de 3-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo em bruto (D141) (900 mg, 1,81 mmol, 1 equiv.) em MeOH (25 mL) adicionou-se

uma solução aquosa de NaOH 2 N (15 mL, 30 mmol, excesso) e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora. A maior parte de MeOH foi removida em vácuo e o resíduo foi partilhado entre AcOEt e uma solução aquosa de HCl 2 N. As duas camadas foram separadas e a fase aquosa foi seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com Et₂O/iso-hexano para dar ácido 3-[[(3-cloropropil)sulfonil]amino]-2-fluoro-5-nitrobenzóico (D143) (600 mg, 97%) como um sólido acastanhado claro que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. Sem ião molecular, TR = 3,05 minutos

Descrição 144

Ácido 3-{1(4-clorobutil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzóico (D144)

Ácido 3-[[(4-clorobutil)sulfonil]amino]-2-fluoro-5-nitrobenzóico (D144) foi obtido a partir de 3-{bis[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D142) de uma forma análoga à do processo descrito para ácido 3-[[(3-cloropropil)sulfonil]amino]-2-fluoro-5-nitrobenzóico (D143).

Descrição 145

3-{1(3-cloropropil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D145)

3-[[(3-cloropropil)sulfonil]amino]-2-fluoro-5-

nitrobenzoato de metilo (D145) foi preparado de uma forma análoga à da Descrição 25 a partir de ácido 3-[[(3-cloropropil)sulfonil]amino]-2-fluoro-5-nitrobenzóico (D143). $[M-H]^- = 353,0$, TR = 3,05 minutos

Descrição 146

3-{1(4-clorobutil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D146)

3-[[(4-clorobutil)sulfonil]amino]-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D146) foi preparado de uma forma análoga à da Descrição 25 a partir de ácido 3-[[(4-clorobutil)sulfonil]amino]-2-fluoro-5-nitrobenzóico (D144). $[M+H+NH_3]^+ = 386,1$, TR = 3,13 minutos

Descrição 147

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D147)

A uma solução de 3-[[(3-cloropropil)sulfonil]amino]-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D145) (300 mg, 0,85 mmol, 1 equiv.). em EtOH (30 mL) adicionou-se NEt_3 (280 μ L, 2 mmol, 2,3 equiv.) e a solução resultante foi aquecida a refluxo durante 1,5 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de HCl 2 N, seca sobre

MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com AcOEt/Et₂O para dar 3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D147) (150 mg, 55%) como um sólido acastanhado claro que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H+NH_3]^+ = 336,3$, TR = 2,50 min.

Descrição 148

3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D148)

3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D148) foi preparado de uma forma análoga à do processo para 3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D147) a partir de 3-([(4-clorobutil)sulfonil]amino)-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D146). $[M+H+NH_3]^+ = 350,1$, TR = 2,79 minutos

Descrição 149

3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D149)

A uma solução de 3-([(4-clorobutil)sulfonil]amino)-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D146) (1,5 g, 4,1 mmol, 1 equiv.) em MeOH (30 mL) adicionou-se NEt₃ (1,2 mL, 8,6 mmol, 2,1 equiv.) e a solução resultante foi aquecida a

refluxo durante 15 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de HCl 2 N, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com AcOEt/Et₂O para dar 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D149) (1,2 g, 55%) como um sólido castanho claro que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H]^+ = 345,1$, RT = 2,80 minutos

Descrição 150

5-amino-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D150)

A uma solução de 2-fluoro-5-nitro-3-(2-oxo-1-pirrolidinyl)benzoato de metilo (D140) (3,3 g, 11,7 mmol, 1 equiv.) em EtOH (100 mL) e H₂O (10 mL) adicionou-se NH₄COOH (7,4 g, 117 mmol, 10 equiv.) e paládio a 10% sobre carvão (50% molhado, 660 mg, 10% p/p) e a mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 2 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. O catalisador foi removido por filtração através de uma camada de celite e a maior parte do solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e H₂O e as duas camadas foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar 5-amino-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D150) (1,85 g, 63%) como um sólido amarelo claro que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H]^+ = 253,0$, TR = 2,12 minutos

Descrições 151-153 (D151-153)

Os compostos seguintes foram preparados a partir do precursor apropriado de uma forma análoga ao processo descrito para 5-amino-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D150).

Descrição	Precursor	[M+H] ⁺	TR (min)
5-amino-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-2-fluorobenzoato de metilo (D151)	D147	289,1	2,12
5-amino-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo (D152)	D148	303,1	2,33
5-amino-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-(metiloxi)-benzoato de metilo (D153)	D149	315,1	2,18

Descrição 154**2-fluoro-5-([4-(metiloxi)fenil]metil)amino)-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D154)**

2-fluoro-5-([4-(metiloxi)fenil]metil)amino)-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D154) foi preparado a partir de 5-amino-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D150) de uma forma análoga à do

processo descrito para Éster 35 (B35) utilizando 4-(metiloxi)benzaldeído em vez de propionaldeído. $[M+H]^+ = 373,4$, TR = 2,85 minutos

Descrição 155

5-(etil{[4-(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D155)

5-(etil{[4-(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D155) foi preparado a partir de 2-fluoro-5-([4-metiloxi)fenil]metil}amino)-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D154) de uma forma análoga à do processo descrito para Éster 35 (B35) utilizando acetaldeído em vez de propionaldeído. $[M+H]^+ = 401,4$, TR = 3,11 minutos

Descrição 156

5-bromo-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D156)

A uma solução de 5-amino-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D150) (650 mg, 2,6 mmol, 1 equiv.) numa solução aquosa de HBr a 48% a 0°C adicionou-se em porções NaNO_2 e a mistura resultante foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se CuBr (260 mg, 1,82 mmol, 0,7 equiv.) numa solução aquosa de Hbr a 48% (1 mL) e a mistura resultante foi agitada a 90°C durante 1 hora e em

seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e partilhada entre H₂O e AcOEt. As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (*iso*-hexano/AcOEt: 2/1) deu 5-bromo-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D156) (145 mg, 18%) como um sólido branco. [M+H]⁺ = 318,1, TR = 2,51 minutos

Descrições 157-158 (D157-158)

Os compostos seguintes foram preparados de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 156 (D156) a partir da anilina apropriada:

Descrição	Precursor	TR (min)
5-bromo-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-2-fluorobenzoato de metilo (D157)	D151	2,55
5-bromo-3-(1,1-dioxotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo (D158)	D152	

Descrições 159-161 (D159-161)

Os compostos seguintes foram preparados de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 68 (D68) a partir do brometo de arilo apropriado indicado na tabela abaixo:

Descrição	Precursor	$[M+H]^+$	TR (min)
2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D159)	D156	278,4	2,60
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D160)	D157	314,2	2,67
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D161)	D158		

Descrição 162

4-metil-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D162)

4-metil-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D162) foi preparado de uma forma análoga à da Descrição 25 a partir de ácido 4-metil-3,5-dinitrobenzóico comercialmente disponível. $[M+H]^+ = 240,2$, TR = 3,07 minutos

Descrição 163

3-amino-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D163)

A uma solução de 4-(metiloxi)-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D25) (5,0 g, 19,5 mmol, 1 equiv.) em AcOH (150 mL) à temperatura ambiente adicionou-se pó de ferro (9,0 g,

161 mmol, 8,2 equiv.) em porções e a mistura resultante foi agitada durante 3 horas. Adicionou-se tolueno (500 mL) e a fase orgânica foi filtrada através de uma camada de celite e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 , seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. A trituração do resíduo com Et_2O /iso-hexano deu 3-amino-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D163) (3,65 g, 83%) como um sólido amarelo que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 226,9$, $\text{RT} = 2,76$ min.

Descrição 164

3-amino-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D164)

3-amino-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D164) foi obtido a partir de 4-metil-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D162) de uma forma análoga ao processo descrito para 3-amino-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D163). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 211,0$, $\text{TR} = 2,81$ minutos

Descrição 165

3-iodo-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D165)

A uma solução de 3-amino-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D163) (370 mg, 1,64 mmol, 1 equiv.) em tolueno (20 mL a 0°C adicionou-se iodo (218 mg, 0,86 mmol, 0,5 equiv.), em seguida 1,1-dimetiletil nitrito (200 mg,

1,75 mmol, 1,1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas e em seguida foi partilhada entre AcOEt e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica deu 3-iodo-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D165) (280 mg, 51%) como um sólido castanho claro. Sem ião molecular. TR = 3,33 minutos.

Descrição 166

4-(metiloxi)-3-nitro-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D166)

4-(metiloxi)-3-nitro-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D166) foi preparado a partir de 3-iodo-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D165) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 68 (D68). Sem ião molecular. TR = 3,46 minutos

Descrição 167

3-amino-4-(metiloxi)-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D167)

A uma solução de 4-(metiloxi)-3-nitro-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D166) (1,0 g, 4,0 mmol, 1 equiv.) em AcOH (150 mL) à temperatura ambiente adicionou-se ferro em pó (1,4 g, 25 mmol, 6.25 equiv.) em porções e a

mistura resultante foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se ferro em pó (1 g, 17,9 mmol, 4,2 equiv.) e a mistura foi agitada durante mais 1 hora. Adicionou-se novamente ferro em pó (1 g, 17,9 mmol, 4,2 equiv.) e a mistura foi agitada a 45°C durante 3 horas e em seguida foi arrefecida para a temperatura ambiente e agitada a esta temperatura durante 14 horas. Adicionou-se tolueno (200 mL) e a fase orgânica foi filtrada através de uma camada de celite e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar 3-amino-4-(metiloxi)-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D167) (800 mg, 90%) como um óleo castanho que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. [M+H]⁺ = 222,1, TR = 2,99 minutos

Descrição 168

3-{bis[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D168)

A uma solução de 3-amino-4-(metiloxi)-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D167) (800 mg, 3,6 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (50 mL) adicionou-se NEt₃ (1,5 mL, 10,8 mmol, 3,0 equiv.) em seguida cloreto de 4-cloro-1-butanossulfonilo (D20) (2 g, 10,8 mmol, 3,0 equiv.) e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora. A fase orgânica foi então lavada com uma solução aquosa de HCl 2 N e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄ e

concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 9/1 a 3/1) deu 3-{bis[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D168) (1,0 g, 52%) como um óleo amarelo claro.

Descrição 169

Ácido 3-[[(4-Clorobutil) sulfonil] amino]-4-(metiloxi)-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzóico (D169)

A uma solução de 3-{bis[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D168) (1,0 g, 1,88 mmol, 1 equiv.) em MeOH (20 mL) adicionou-se uma solução aquosa de NaOH 2 N (10 mL, 20 mmol, excesso) e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora. A maior parte do MeOH foi removido em vácuo e o resíduo foi partilhado entre AcOEt e uma solução aquosa de HCl 2 N. As duas camadas foram separadas e a fase aquosa foi seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com Et₂O/iso-hexano para dar ácido 3-[[(4-clorobutil) sulfonil] amino]-4-(metiloxi)-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzóico (D169) (470 mg, 69%) como um sólido creme claro que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. [M-H]⁻ = 360,0, TR = 3,19 minutos

Descrição 170

3-[[(4-clorobutil) sulfonil] amino]-4-(metiloxi)-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D170)

3-[[(4-clorobutil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D170) foi preparado a partir de ácido 3-[[(4-clorobutil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzóico (D169) de uma forma análoga à da Descrição 25 (D25).

Descrições 171-172 (D171-172)

Os compostos seguintes foram obtidos a partir dos seus precursores correspondentes de uma forma análoga ao processo descrito para Descrição 2 (D2):

Descrição	Precursor	[M+H] ⁺	TR (min)
3-[(4-clorobutanoil)amino]-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D171)	D163	331,0	3,13
3-[(4-clorobutanoil)amino]-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D172)	D164	315,1	3,02

Descrições 173-174 (D173-174)

Os compostos seguintes foram obtidos a partir dos seus precursores correspondentes de uma forma análoga à do processo descrito para Descrição 14 (D14):

Descrição	Precursor	$[M+H]^+$	TR (min)
3-[[(3-cloropropil)sulfonil]amino]-4-metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D173)	D163	364,9	3,10
3-[[(3-cloropropil)sulfonil]amino]-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D174)	D164	349,0	3,12

Descrições 175-176 (D175-176)

Os compostos seguintes foram obtidos a partir dos seus precursores correspondentes de uma forma análoga à do processo descrito para Descrição 14 (D14) utilizando cloreto de 4-cloro-1-butanossulfonilo (D20) em vez de cloreto de 3-cloro-1-propanossulfonilo :

Descrição	Precursor	$[M-H]^-$	TR (min)
3-[[(4-clorobutil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D175)	D163		
3-[[(4-clorobutil)sulfonil]amino]-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D176)	D164	362,8	3,21

Descrições 177-178 (D177-178)

Os compostos seguintes foram obtidos a partir dos seus precursores correspondentes de uma forma análoga à do processo descrito para Éster 27 (B27):

Descrição	Precursor	[M-H] ⁺	TR (min)
4-(metiloxi)-3-nitro-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D177)	D171	295,1	2,61
4-metil-3-nitro-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D178)	D172	279,0	2,60

Descrições 179-182 (D179-182)

Os compostos seguintes foram obtidos a partir dos seus precursores correspondentes de uma forma análoga à do processo descrito para Descrição 15(D15) :

Descrição	Precursor	[M-H] ⁺	TR (min)
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D179)	D173	331,0	2,78
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D180)	D174		

(continuação)

Descrição	Precursor	[M-H] ⁺	TR (min)
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D181)	D175	345,0	2,90
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-4-metil-5-nitrobenzoato (D182)	D176	329,0	2,93

Descrições 183-188 (D183-188)

Os compostos seguintes foram obtidos a partir dos seus precursores correspondentes de uma forma análoga à do processo descrito para a síntese da Descrição 16 (D16) utilizando o precursor indicado na tabela abaixo:

Descrição	Precursor	[M-H] ⁺	TR (min)
3-amino-4-(metiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D183)	D177	265,1	2,18
3-amino-4-metil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D184)	D178	249,1	2,16
3-amino-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-4-(metiloxi) benzoato de metilo (D185)	D179	301,0	2,25

(continuação)

Descrição	Precursor	[M-H] ⁺	TR (min)
3-amino-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-4-metilbenzoato de metilo (D186)	D180	285,0	2,22
3-amino-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-4-(metiloxi)-benzoato de metilo (D187)	D181	315,1	2,40
3-amino-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-4-metilbenzoato de metilo (D188)	D182	299,0	2,42

Descrição 189**Éster etílico do ácido 4-((Z/E)-But-2-enilamino)-3,5-diiodo-benzóico (D189)**

A uma solução de éster etílico do ácido 4-amino-3,5-diiodo-benzóico (comercialmente disponível de Maybridge) (72,6 g, 0,17 mmol, 1 equiv.) em DMF (450 mL) a 0°C sob azoto adicionou-se NaH (60% em óleo mineral, 7,3 g, 0,18 mmol, 1,05 equiv.) em porções durante 2 minutos. Após 10 minutos adicionou-se brometo de crotilo (21,5 mL, 0,21 mmol, 1,2 equiv.) em DMF (50 mL) através de uma cânula durante 5 minutos e a mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se 5 mL de EtOH e a mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e a fase orgânica

foi lavada com H₂O. A fase aquosa foi extraída com AcOEt e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo para dar éster etílico do ácido 4-((*Z/E*)-but-2-enilamino)-3,5-diiodo-benzóico (D189) (82 g, 100%) como um sólido cor-de-rosa que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H]^+ = 472,0$, TR = 4,93 minutos

Descrição 190

Éster etílico do ácido 3-etil-7-iodo-1*H*-indolo-5-carboxílico (D190)

A uma solução de éster etílico do ácido 4-((*Z/E*)-but-2-enilamino)-3,5-diiodo-benzóico (D189) (15 g, 31,8 mmol, 1 equiv.) em DMF (150 mL) à temperatura ambiente sob azoto adicionou-se Pd(OAc)₂ (357 mg, 1,6 mmol, 0,05 equiv.), NaCOOH (6,5 g, 95,6 mmol, 3 equiv.), Na₂CO₃ (8,4 g, 79,6 mmol, 2,5 equiv.) e NBU₄Cl (8,0 g, 35,0 mmol, 1,1 equiv.). A suspensão resultante foi agitada sob azoto a 80°C durante 30 minutos e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e H₂O e as duas fases foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 9/1) deu éster etílico do ácido 3-etil-7-iodo-1*H*-indolo-5-carboxílico (D190) (6,3 g, 58%) como um sólido branco. $[M+H]^+ = 344,0$, TR = 3,86 minutos

Descrição 191**3-bromo-5-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)benzoato de 1,1-dimetiletilo (D191)**

Carregou-se um balão sob azoto com éster metílico do ácido 3-bromo-5-iodo-benzóico (D8b) (840 mg, 2,2 mmol, 1,1 equiv.), Cs_2CO_3 (900 mg, 2,8 mmol, 1,4 equiv.), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (92 mg, 0,1 mmol, 0,05 equiv.), Xantphos (120 mg, 0,2 mmol, 0,1 equiv.) e tolueno (40 mL). Adicionou-se então 5-fenil-2-piperidinona (Koelsch, *J. Am. Chem. Soc.* 1943, **(65)**, 2093, 350 mg, 2 mmol, 1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada a 100°C durante 2,5 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e a uma solução saturada de NaHCO_3 . As camadas foram separadas e a fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo para dar um resíduo sólido. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 4/1 to 1/1) deu 3-bromo-5-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil) benzoato de 1,1-dimetiletilo (D191) (480 mg, 51%) como um sólido branco. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432,2$, TR = 3,82 minutos

Descrição 192**3-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il] benzoato de 1,1-dimetiletilo (D192)**

3-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il] benzoato de 1,1-dimetiletilo (D192) foi preparado de uma forma análoga à do processo descrito para Descrição 68 (D68) a partir de 3-bromo-5-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)benzoato de 1,1-dimetiletilo (D191). $[M+H]^+ = 392,3$, TR = 3,83 minutos

Descrição 193

3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (D193)

3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (D193) foi obtido a partir de 3-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (D11) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 15(D15) (procedimento alternativo) utilizando 1,1-dióxido de tetra-hidro-2*H*-1,2-tiazina (D22b) em vez de 1,1-dióxido de isotiazolidina (D22a). $[M+H+NH_3]^+ = 332,2$, TR = 2,75 minutos

Descrição 194

3-amino-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D194)

3-amino-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D194) foi obtido a partir de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoato

de metilo (D193) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 2 (D2). $[M+H]^+ = 285,1$, TR = 2,12 minutos

Descrição 195

3-[(4-clorobutanoil)amino]-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo (D195)

3-[(4-clorobutanoil)amino]-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo (D195) foi obtido a partir de 3-amino-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo (D16) de uma forma análoga à do processo descrito para Descrição 13 (D13).

Descrição 196

3-amino-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D196)

A uma solução de 4-metil-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D162) (30 g, 0,125 mmol, 1 equiv.) em MeOH (150 mL) e ciclo-hexeno (300 mL) adicionou-se paládio a 10% sobre carbono (50% molhado, 3 g, 5% p/p) e a suspensão resultante foi aquecida a refluxo durante 7 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. O catalisador foi separado por filtração através de uma camada de celite e a maior parte do solvente foi removida em vácuo. O precipitado formado foi separado por filtração para dar 3-amino-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D196) (22 g, 84%)

como um sólido amarelo que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H]^+ = 211,0$, TR = 2,81 minutos

Descrição 197

4-nitro-1H-indazolo-6-carboxilato de metilo (D197)

A uma suspensão de 3-amino-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D196) (3,5 g, 16,7 mmol, 1 equiv.) em H₂O (100 mL) a 0°C adicionou-se solução aquosa de HCl a 36% (15 mL) e a suspensão resultante foi tratada com NaNO₂ (1,35 g, 19,6 mmol, 1,2 equiv.) e em seguida foi aquecida até à temperatura ambiente e foi agitada durante 1,5 horas. O material insolúvel foi removido por filtração e adicionou-se pequenas quantidades de ureia às águas mãe. A solução resultante foi diluída com H₂O (500 mL) e tratada com H₂SO₄ (17,5 mL) e em seguida foi aquecida a 50°C durante 15 minutos, foi arrefecida até à temperatura ambiente e extraída com AcOEt. A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com MeOH para dar 4-nitro-1H-indazolo-6-carboxilato de metilo (D197) (0,8 g, 22%) como um sólido creme que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H]^+ = 222,1$, TR = 2,84 minutos

Descrição 198

1-etil-4-nitro-1H-indazolo-6-carboxilato de metilo (D198)

A uma solução de 4-nitro-1*H*-indazolo-6-carboxilato de metilo (D197) (500 mg, 2,3 mmol, 1 equiv.) em DMF (10 mL) à temperatura ambiente adicionou-se K₂CO₃ (346 mg, 2,5 mmol, 1,1 equiv.) em seguida iodeto de etilo (200 µl, 2.5 mmol, 1.1 equiv.). A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos e em seguida a 40°C durante 30 minutos, arrefecida até à temperatura ambiente e partilhada entre AcOEt e uma solução aquosa de HCl 2 N. As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt : 2/1) deu 1-etil-4-nitro-1*H*-indazolo-6-carboxilato de metilo (D198) (200 mg, 35%) como um sólido amarelo claro. [M+H]⁺ = 250,1, TR = 3,11 minutos

Descrição 199

4-amino-1-etil-1*H*-indazolo-6-carboxilato de metilo (D199)

A uma solução de 1-etil-4-nitro-1*H*-indazolo-6-carboxilato de metilo (D198) (2,2 g, 8,8 mmol, 1 equiv.) em MeOH (100 mL) e H₂O (10 mL) adicionou-se paládio a 10% sobre carvão (50% molhado, 700 mg, 16% p/p) e a mistura resultante foi agitada a 60°C durante 30 minutos e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. O catalisador foi removido por filtração através de uma camada de celite e a maior parte do solvente foi removido

em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e as duas camadas foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com iso-hexano para dar 4-amino-1-etil-1*H*-indazolo-6-carboxilato de metilo (D199) (1,55 g, 80%) que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 220,1$, TR = 3,31 minutos

Descrição 200

4-[(E)-2-(dimetilamino)etenil]-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D200)

A uma solução de 4-metil-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D162) (20 g, 83,3 mmol, 1 equiv.) em DMF (30 mL) adicionou-se *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (35 mL, excesso) e a solução resultante foi agitada a 45°C durante 30 minutos e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. A trituração do resíduo com Et_2O /iso-hexano deu 4-[(E)-2-(dimetilamino)etenil]-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D200) (20 g, 81%) como um sólido vermelho escuro que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

Descrição 201

4-amino-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D201)

A uma solução de 4-[(*E*)-2-(dimetilamino)etenil]-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D200) (10 g, 34 mmol, 1 equiv.) em MeOH (250 mL) adicionou-se paládio a 10% sobre carvão (50% molhado, 1,0 g, 5% p/p) e a mistura resultante foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio durante 7 horas. O catalisador foi removido por filtração através de uma camada de celite e a solução foi concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com AcOEt/iso-hexano para dar 4-amino-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D201) (5 g, 77%) como um sólido cor-de-rosa escuro. $[M+H]^+ = 191,0$, TR = 1,20 minutos

Descrição 202

4-amino-1-etil-1*H*-indole-6-carboxilato de metilo (D202)

A uma solução de 4-amino-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D201) (900 mg, 4,74 mmol, 1 equiv.) em DMF (25 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 200 mg, 5 mmol, 1,05 equiv.) e após 5 minutos iodeto de etilo (400 µL, 5 mmol, 1,05 equiv.). A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos e em seguida a maior parte do solvente foi removida em vácuo. O resíduo foi diluído com AcOEt e a fase orgânica com lavada com uma solução aquosa de HCl 2 N, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 1/1) deu um óleo que foi diluído com Et₂O e tratado com uma

solução de HCl 4 N em Et₂O. O precipitado obtido foi separado por filtração para dar sal cloridrato de 4-amino-1-etil-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D202) (800 mg, 66%) como um sólido branco. $[M+H]^+ = 219,0$, TR = 2,50 minutos

Descrição 203

4-amino-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D203)

4-amino-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D203) foi preparado de uma forma análoga à da Descrição 25 a partir de ácido 4-amino-3,5-dinitrobenzóico comercialmente disponível. $[M-H]^- = 240,1$, TR = 2,42 minutos

Descrição 204

3,4-diamino-5-nitrobenzoato de metilo (D204)

A uma solução de 4-amino-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D203) (3,0 g, 12,4 mmol, 1 equiv.) em MeOH (40 mL) e ciclo-hexano (80 mL) adicionou-se paládio a 10% sobre carvão (50% molhado, 2,0 g, 33% p/p) e a mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 30 minutos e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. O catalisador foi separado por filtração através de uma camada de celite e lavado com DMF. As fases orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e o resíduo foi triturado com Et₂O/iso-hexano para dar 3,4-diamino-5-nitrobenzoato de

metilo (D204) (2,1 g, 80%) como um sólido vermelho que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H]^+ = 212,2$, TR = 2,46 minutos

Descrição 205

4-amino-3-(etilamino)-5-nitrobenzoato de metilo (D205)

A uma solução de 3,4-diamino-5-nitrobenzoato de metilo (D204) (1,5 g, 7,1 mmol, 1 equiv.) em DMF (30 mL) à temperatura ambiente adicionou-se K_2CO_3 (2,2 g, 16,0 mmol, 2,25 equiv.) em seguida iodeto de etilo (1,28 mL, 16,0 mmol, 2,25 equiv.). A suspensão resultante foi agitada a 60°C durante 2 horas e em seguida adicionou-se iodeto de etilo (1 mL, 12,5 mmol, 1,8 equiv.) e a mistura resultante foi agitada durante mais 6 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e partilhada entre AcOEt e uma solução aquosa saturada de $NaHCO_3$. As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com H_2O , seca sobre $MgSO_4$ e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com Et_2O para dar 4-amino-3-(etilamino)-5-nitrobenzoato de metilo (D205) (0,85 g, 50%) como um sólido vermelho que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H]^+ = 240,2$, TR = 2,95 minutos

Descrição 206

1-etil-4-nitro-1H-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D206)

4-amino-3-(etilamino)-5-nitrobenzoato de metilo (D205) (850 mg, 3,55 mmol, 1 equiv.) foi dissolvido em ácido fórmico (20 mL) e a solução resultante foi agitada a 100°C durante 45 minutos e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com AcOEt (200 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de NaOH 2 N, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar 1-etil-4-nitro-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D206) (700 mg, 79%) como um sólido acastanhado que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H]^+ = 250,1$, TR = 2,41 minutos

Descrição 207

4-amino-1-etil-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D207)

A uma solução de 1-etil-4-nitro-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D206) (700 mg, 2,81 mmol, 1 equiv.) em MeOH (50 mL) e H₂O (5 mL) adicionou-se paládio a 10% sobre carvão (50% molhado, 400 mg, 28% p/p) e NH₄COOH (1,77 g, 28,1 mmol, 10 equiv.) e a mistura resultante foi agitada a 70°C durante 30 minutos e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. O catalisador foi separado por filtração através de uma camada de celite e a maior parte do MeOH foi removido em vácuo. O resíduo foi diluído com AcOEt e a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄ e

concentrada em vácuo para dar 4-amino-1-etil-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D207) (500 mg, 81 %) como um sólido branco que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H]^+ = 220,2$, TR = 2,17 minutos

Descrição 208

4-[(2-cloroetil)amino]-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D208)

A uma solução de 4-cloro-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D25a) (5,0 g, 19,2 mmol, 1 equiv.) em MeOH (300 mL) adicionou-se cloridrato de 2-cloroetilamina (4,64 mg, 40 mmol, 2,1 equiv.) e NEt_3 (5,5 mL, 40 mmol, 2,1 equiv.) e a mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 5 minutos e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. A maior parte do solvente foi evaporado em vácuo e o resíduo foi separado por filtração para dar 4-[(2-cloroetil)amino]-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D208) (9 g, 156%) como um sólido amarelo que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H]^+ = 304,1$, TR = 3,06 minutos

Descrição 209

8-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxilato de metilo (D209)

A uma solução de 4-[(2-cloroetil)amino]-3,5-dinitrobenzoato de metilo em bruto (D208) (9 g, 19,2 mmol, 1

equiv.) em MeOH (75 mL e ciclo-hexeno (150 mL) adicionou-se paládio a 10% sobre carvão (50% molhado, 4,5 g, 25% p/p) e a mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 3 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. O catalisador foi separado por filtração através de uma camada de celite e a maior parte do solvente foi removida em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e uma solução aquosa de HCl 2 N e as duas camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída duas vezes com AcOEt e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 1/1) deu 8-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxilato de metilo (D209) (1,5 g, 34%) como um sólido vermelho. $[M-H]^- = 236,2$, TR = 2,65 minutos

Descrição 210

4-etil-8-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxilato de metilo (D210)

4-etil-8-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxilato de metilo (D210) foi preparado a partir de 8-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxilato de metilo (D209) de uma forma análoga à do processo descrito para Éster 35 (B35) utilizando acetaldeído em vez de propionaldeído. $[M+H]^+ = 266,3$, TR = 3,07 minutos

Descrição 211**8-amino-4-etil-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxilato de metilo (D211)**

8-amino-4-etil-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxilato de metilo (D211) foi preparado a partir de 4-etil-8-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxilato de metilo (D210) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 207 (D207). $[M+H]^+ = 236,2$, TR = 2,23 minutos

Descrição 212**4-amino-3-nitrobenzoato de etilo (D212)**

4-amino-3-nitrobenzoato de etilo (D212) foi preparado de uma forma análoga à da Descrição 25 a partir de ácido 4-amino-3-nitrobenzóico comercialmente disponível utilizando EtOH como solvente em vez de MeOH.

Descrição 213**4-amino-3-bromo-5-nitrobenzoato de etilo (D213)**

A uma solução de 4-amino-3-nitrobenzoato de etilo (D212) (21,0 g, 100 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (500 mL) à temperatura ambiente adicionou-se bromo (6,7 mL, 130 mmol, 1,3 equiv.) e a mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 4 horas e em seguida adicionou-se bromo (2 mL, 40

mmol, 0,4 equiv.) e a mistura resultante foi aquecida a refluxo durante mais 3 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. A fase orgânica foi lavada duas vezes com uma solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ a 10% e duas vezes com H_2O , seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo para dar 4-amino-3-bromo-5-nitrobenzoato de etilo (D213) (27,1 g, 94%) como um sólido amarelo que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

Descrição 214

3-bromo-5-nitro-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de etilo (D214)

A uma solução de 4-amino-3-bromo-5-nitrobenzoato de etilo (D213) (27,1 g, 93,1 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (500 mL) à temperatura ambiente adicionou-se *N,N*-diisopropiletilamina (22 mL, 130 mmol, 1,4 equiv.) e anidrido de ácido trifluoroacético (15,8 mL, 111,7 mmol, 1.2 equiv.) e a mistura resultante foi agitada durante 2 horas. Adicionou-se *N,N*-diisopropiletilamina (22 mL, 130 mmol, 1,4 equiv.) e anidrido de ácido trifluoroacético (15,8 mL, 111,7 mmol, 1,2 equiv.) e a mistura resultante foi agitada durante mais 2 horas. Adicionou-se H_2O e as duas camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada duas vezes com uma solução aquosa de HCl 2 N, H_2O , seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/ AcOEt : 9/1 a 3/1) deu 3-bromo-5-nitro-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de etilo (D214) (29,4 g, 82%) como um sólido amarelo.

Descrição 215**3-bromo-4-[(3-metil-2-buten-1-il)(trifluoroacetil)amino]-5-nitrobenzoato de etilo (D215)**

A uma solução de 3-bromo-5-nitro-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de etilo (D214) (12,0 g, 31,3 mmol, 1 equiv.) em CH₃CN (100 mL) adicionou-se K₂CO₃ (5,6 g, 40 mmol, 1,3 equiv.) e 1-bromo-3-metil-2-buten-1-ol (5,1 mL, 43,8 mmol, 1,4 equiv.) e a mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 1 hora e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. O precipitado formado foi separado por filtração através de uma camada de celite e foi lavado com CH₃CN. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e o resíduo foi diluído com AcOEt. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 9/1 a 4/1) deu 3-bromo-4-[(3-metil-2-buten-1-il)(trifluoroacetil)amino]-5-nitrobenzoato de etilo (D215) (12,9 g, 91%) como um óleo cor de laranja.

Descrições 216-217 (D216-217)

Os compostos seguintes foram obtidos a partir de 3-bromo-5-nitro-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de etilo (D214) de uma forma análoga utilizando o brometo de alilo apropriado:

Descrição	Brometo de alilo
3-bromo-4-[(2 <i>E/Z</i>)-2-buten-1-il-(trifluoroacetil)amino]-5-nitrobenzoato de etilo (D216)	
3-bromo-5-nitro-4-[2-propen-1-il(trifluoroacetil)amino]benzoato de etilo	

Descrição 218**3-(1-metiletil)-7-nitro-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (D218)**

A uma solução de 3-bromo-4-[(3-metil-2-buten-1-il)(trifluoroacetil)amino]-5-nitrobenzoato de etilo (D215) (12,9 g, 28,5 mmol, 1 equiv.) em DMF (130 mL) adicionou-se HCOONa (1,94 g, 28,5 mmol, 1 equiv.), Na₂CO₃ (7,54 g, 71,2 mmol, 2.5 equiv.), Bu₄NCl (8,7 g, 31,3 mmol, 1,1 equiv.) e acetato de paládio (II) (320 mg, 1,42 mmol, 0,05 equiv.) e a mistura resultante foi agitada sob azoto durante 1 h e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e H₂O e as duas camadas foram separadas. O material insolúvel na fase aquosa foi separado por filtração através de uma camada de celite e a camada aquosa foi extraída duas vezes com AcOEt. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio,

seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo para dar 3-(1-metiletil)-7-nitro-1*H*-indolo-5-carboxilato de metilo (D218) (10,1 g, 128%) como um sólido preto que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

Descrições 219-220 (D219-220)

Os compostos seguintes foram obtidos de uma forma análoga utilizando o precursor apropriado:

Descrição	Precursor
3-etil-7-nitro-1 <i>H</i> -indolo-5-carboxilato de etilo (D219)	D216
3-metil-7-nitro-1 <i>H</i> -indolo-5-carboxilato de etilo (D220)	D217

Descrição 221

7-amino-3-(1-metiletil)-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (D221)

A uma solução de 3-(1-metiletil)-7-nitro-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo em bruto (D218) (10,1 g, 28,5 mmol, 1 equiv.) em MeOH (250 mL) e H_2O (25 mL) adicionou-se paládio a 10% sobre carvão (50% molhado, 1,5 g, 8% p/p) e NH_4COOH (17 g, 280 mmol, 10 equiv.) e a mistura resultante foi agitada a 70 °C durante 3 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. O catalisador foi

separado por filtração através de uma camada de celite a maior parte do MeOH foi removida em vácuo. O resíduo foi diluído com AcOEt e a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 , seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 3/1 a 1/1) deu 7-amino-3-(1-metiletil)-1*H*-indolo-5-carboxilato de metilo (D221) (1,47 g, 21%) como um sólido branco.

Descrições 222-223 (D222-223)

Os compostos seguintes foram obtidos de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 221 utilizando o precursor apropriado:

Descrição	Precursor
7-amino-3-etil-1 <i>H</i> -indolo-5-carboxilato de etilo (D222)	D216
7-amino-3-metil-1 <i>H</i> -indolo-5-carboxilato de etilo (D223)	D217

Descrições 224-230 (D224-230)

Os compostos seguintes foram obtidos a partir dos seus precursores correspondentes de uma forma análoga à do processo descrito para Descrição 2 (D2):

Descrição	Precursor	[M+H] ⁺	TR (min)
7-[(4-clorobutanoil)amino]-3-metil-1 <i>H</i> -indolo-5-carboxilato de etilo (D224)	D223		
7-[(4-clorobutanoil)amino]-3-etil-1 <i>H</i> -indolo-5-carboxilato de etilo (D225)	D222		
7-[(4-clorobutanoil)amino]-3-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -indolo-5-carboxilato de etilo (D226)	D221		
4-[(4-clorobutanoil)amino]-1-etil-1 <i>H</i> -benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D227)	D207		
4-[(4-clorobutanoil)amino]-1 <i>H</i> -indolo-6-carboxilato de metilo (D228)	D201	295,0	2,63
4-[(4-clorobutanoil)amino]-1-etil-1 <i>H</i> -indazolo-6-carboxilato de metilo (D229)	D199	324,3	2,70
8-[(4-clorobutanoil)amino]-4-etil-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxilato de metilo (D230)	D211	340,2	2,73

Descrição 231

4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D231)

4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D231) foi obtido a partir de ácido 4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indolo-6-carboxílico (A155) de uma forma análoga à da Descrição 25 (D25).

Descrição 232

4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indolo-1,6-dicarboxilato de 1-(1,1-Dimetiletil)6-metilo (D232)

A uma solução de 4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D231) (308 mg, 1,0 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (10 mL) adicionou-se NEt₃ (166 µL, 1,2 mmol, 1,2 equiv.), dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (251 mg, 1,15 mmol, 1,15 equiv.) e DMAP (12 mg, 0,1 mmol, 0,1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de HCl 2 N e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A trituração em Et₂O/iso-hexano deu 4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indolo-1,6-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)6-metilo (D232) (150 mg, 37%) como um sólido branco que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. [M+H+NH₃]⁺ = 426,2, TR = 3,38 minutos

Descrição 233

4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indolo-1,6-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)6-metilo (D233)

4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indolo-1,6-dicarboxilato de 1-(1,1-Dimetiletil)6-metilo (D233) foi obtido a partir 4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-1H-indolo-1,6-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)6-metilo (D232) de uma forma análoga à do processo descrito para Éster 116 (B116). Sem ião molecular, TR = 3,23 minutos

Descrição 234

Sal cloridrato de 4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (D234)

4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indolo-1,6-dicarboxilato de 1-(1,1-Dimetiletil)6-metilo (D233) (500 mg, 1,2 mmol, 1 equiv.) foi dissolvido em a solução de HCl 4 N em Et₂O (10 mL, 40 mmol, excesso) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida foi concentrada em vácuo. A trituração do resíduo com Et₂O deu sal cloridrato de 4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2,3-di-hidro-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (D234) (430 mg,

100%) como um sólido branco que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H]^+ = 311,0$, TR = 2,16 minutos

Descrição 235

1-acetil-4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2,3-di-hidro-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D235)

A uma solução de sal cloridrato de 4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2,3-di-hidro-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D234) (350 mg, 1,0 mmol, 1 equiv.) em AcOEt (5 mL) adicionou-se NEt_3 (140 mL, 1,0 mmol, 1 equiv.) e anidrido acético (0,5 mL, 5,6 mmol, 5,6 equiv.) e a mistura resultante foi agitada a 50°C durante 30 minutos e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e lavada com uma solução aquosa de HCl 2 N seguida por uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 , em seguida seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo para dar 1-acetil-4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2,3-di-hidro-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D235) como um sólido branco que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H]^+ = 353,2$, TR = 2,24 minutos

Descrição 236

4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D236)

A uma solução de sal cloridrato de 4-amino-1-etil-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D202) (1,7 g, 6,68 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (50 mL) adicionou-se NEt₃ (4,2 mL, 30 mmol, 4,5 equiv.) e em seguida cloreto de 3-cloro-1-propanossulfonilo (1,8 mL, 15,0 mmol, 2,2 equiv.) e a mistura resultante foi agitada durante 2 horas. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de HCl 2 N e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (AcOEt/iso-hexano: 1/1) deu 4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D236) (1,85 g, 55%) como um sólido acastanhado claro. [M-H]⁻ = 498,1, TR = 3,51 minutos

Descrição 237

4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indazolo-6-carboxilato de metilo (D237)

4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indazolo-6-carboxilato de metilo (D237) foi obtido a partir de 4-amino-1-etil-1*H*-indazolo-6-carboxilato de metilo de uma forma análoga à do processo descrito para 4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D236). [M+H]⁺ = 500,1, TR = 3,50 minutos

Descrição 238

8-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-4-etil-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxilato de metilo (D238)

8-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-4-etil-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxilato de metilo (D238) foi obtido a partir de 8-amino-4-etil-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxilato de metilo (D211) de uma forma análoga à do processo descrito para 4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D236). $[M+H]^+ = 517,2$, TR = 3,32 minutos

Descrição 239

4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D239)

4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D239) foi obtido a partir de 4-amino-1-etil-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D207) de uma forma análoga à do processo descrito para 4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D236). $[M+H]^+ = 500,3$, TR = 3,20 minutos

Descrição 240

Ácido 4-{1(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indolo-6-carboxílico (D240)

A uma solução de 4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D236) (1,8

g, 3,6 mmol, 1 equiv.) em MeOH (100 mL) adicionou-se uma solução aquosa de NaOH 2 N (20 mL, 40 mmol, excesso) e a mistura resultante foi agitada durante 1 h. A maior parte de MeOH foi removida em vácuo e o resíduo foi partilhado entre AcOEt e uma solução aquosa de HCl 2 N. As duas camadas foram separadas e a fase aquosa foi seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar ácido 4-[[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indolo-6-carboxílico (D240) (930 mg, 75%) como um óleo castanho que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

Descrição 241

4-[[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D241)

4-[[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D241) foi obtido a partir de ácido 4-[[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indolo-6-carboxílico (D240) de uma forma análoga à da Descrição 25 (D25). $[M+H]^+ = 359,2$, TR = 3,12 minutos

Descrição 242

7-[[((4-clorobutil)sulfonil]amino)-3-etil-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (D242)

A uma solução de 7-amino-3-etil-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (D222) (150 mg, 0,65 mmol, 1 equiv.)

em CH₂Cl₂ (10 mL) à temperatura ambiente adicionou-se piridina (115 µL, 1,42 mmol, 2,2 equiv.), cloreto de 4-cloro-1-butanossulfonilo (D20) (259 mg, 1,36 mmol, 2,1 equiv.) e DMAP (8 mg, 0,065 mmol, 0.1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora e em seguida foi diluída com AcOEt e lavada com uma solução aquosa de HCl 2 N e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, em seguida seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar 7-{[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-3-etil-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (D242) (230 mg, 92%) como um óleo roxo que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. [M+H]⁺ = 387,3, TR = 3,35 minutos

Descrição 243

7-{[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-3-etil-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (D243)

7-{[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-3-etil-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (D243) foi obtido a partir de 7-amino-3-etil-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (D222) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 242 (D242) utilizando cloreto de 3-cloro-1-propanossulfonilo em vez de cloreto de 4-cloro-1-butanossulfonil (D20). [M+H]⁺ = 373,0, TR = 3,49 minutos

Descrição 244

Ácido 3,4-diamino-5-nitrobenzóico (D244)

A uma solução de ácido 4-amino-3,5-dinitrobenzóico (10 g, 44 mmol, 1 equiv.) em DME (100 mL) e CHCl_3 (10 mL sob azoto adicionou-se paládio a 10% sobre carvão (50% molhado, 1 g, 5% p/p) e a suspensão resultante foi agitada sob uma atmosfera of azoto (35 psi) durante 15 h. Adicionou-se paládio a 10% sobre carvão (50% molhado, 1 g, 5% p/p) e a suspensão resultante foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio (35 psi) durante mais 15 horas. O catalisador foi separado por filtração através de uma camada de celite e a solução foi concentrada em vácuo para dar ácido 3,4-diamino-5-nitrobenzóico (D244) (9,85 g, 113%) como um sólido vermelho que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[\text{M}-\text{H}]^- = 196,1$, TR = 2,15 minutos

Descrição 245

3,4-diamino-5-nitrobenzoato de metilo (D245)

3,4-diamino-5-nitrobenzoato de metilo (D245) foi preparado de uma forma análoga à da Descrição 25 a partir de ácido 3,4-diamino-5-nitrobenzóico (D244). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 212,2$, TR = 2,40 minutos

Descrição 246

4-nitro-1H-1,2,3-benzotriazolo-6-carboxilato de metilo (D246)

A uma solução de 3,4-diamino-5-nitrobenzoato de metilo (D245) (2,5 g, 12 mmol, 1 equiv.) em AcOH (10 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NaNO₂ (900 mg, 13 mmol, 1,1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada a 60°C durante 1 hora, arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e uma solução de ácido cítrico a 5% e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A trituração do resíduo em Et₂O/iso-hexano deu 4-nitro-1*H*-1,2,3-benzotriazolo-6-carboxilato de metilo (D246) (2,08 g, 78%) como um sólido cor-de-laranja que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. [M+H]⁺ = 223,3, TR = 2,31 minutos

Descrição 247

4-amino-1*H*-1,2,3-benzotriazolo-6-carboxilato de metilo (D247)

4-amino-1*H*-1,2,3-benzotriazolo-6-carboxilato de metilo (D247) foi obtido a partir de 4-nitro-1*H*-1,2,3-benzotriazolo-6-carboxilato de metilo (D246) de uma forma análoga à do processo descrito para 5-amino-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D150). [M+H]⁺ = 193,3, TR = 2,01 minutos

Descrição 248**4-[(4-clorobutanoil)amino]-1*H*-1,2,3-benzotriazolo-6-carboxilato de metilo (D248)**

4-[(4-clorobutanoil)amino]-1*H*-1,2,3-benzotriazolo-6-carboxilato de metilo (D248) foi obtido a partir de 4-amino-1*H*-1,2,3-benzotriazolo-6-carboxilato de metilo (D247) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 2 (D2). Sem ião molecular, TR = 3,19 minutos

Descrição 249**4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-1,2,3-benzotriazolo-6-carboxilato de metilo (D249)**

4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-1,2,3-benzotriazolo-6-carboxilato de metilo (D249) foi obtido a partir de 4-[(4-clorobutanoil)amino]-1*H*-1,2,3-benzotriazolo-6-carboxilato de metilo (D248) de uma forma análoga à do processo descrito para Éster 27 (B27). $[M+H]^+ = 261,2$, TR = 2,25 minutos

Descrição 250**4-nitro-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D250)**

Uma solução de 3,4-diamino-5-nitrobenzoato de

metilo (D245) (1,3 g, 6,16 mmol, 1 equiv.) em HCOOH (20 mL) foi agitada a 100°C durante 1 hora e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e uma solução aquosa de NaOH 2 N e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar 4-nitro-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D250) (1,5 g, 110%) como um sólido castanho claro que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H]^+ = 222,3$, TR = 2,29 minutos

Descrição 251

4-amino-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D251)

4-amino-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D251) foi obtido a partir de 4-nitro-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D250) de uma forma análoga à do processo descrito para 5-amino-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirro-lidinil) benzoato de metilo (D150). $[M+H]^+ = 192,3$, TR = 1,55 minutos

Descrição 252

4-[[(4-clorobutil) sulfonil] amino]-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D252)

A uma solução de 4-amino-1*H*-benzimidazolo-6-car-

boxilato de metilo (D251) (1,1 g, 5,76 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (80 mL) à temperatura ambiente adicionou-se piridina (1,02 mL, 12,67 mmol, 2,2 equiv.), cloreto de 4-cloro-1-butanossulfonilo (D20) (2,31 g, 12,1 mmol, 2,1 equiv.) e DMAP (704 mg, 5,76 mmol, 1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com AcOEt e a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de HCl 2 N e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, em seguida seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (AcOEt/iso-hexano: 2/3) deu 4-[[4-clorobutil)sulfonil]amino]-1H-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D252) (1 g, 50%) como um óleo incolor. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 346,1$, TR = 2,97 minutos

Descrição 253

4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-1H-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D253)

A uma solução de 4-[[4-clorobutil)sulfonil]amino]-1H-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D252) (1 g, 3,23 mmol, 1 equiv.) em EtOH (50 mL) adicionou-se NEt_3 (2 mL, excesso) e a solução resultante foi agitada a 70°C durante 2 dias e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de ácido cítrico a 5%. A fase aquosa foi saturada com NaCl e extraída duas vezes com AcOEt. As fases

orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 e concentradas em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 96/4 a 90/10) deu 4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D253) (250 mg, 25%) como um sólido amarelo claro. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310,3$, $\text{RT} = 2,11$ minutos

Descrição 254

4-hidroxi-3,5-diiodobenzoato de metilo (D254)

4-hidroxi-3,5-diiodobenzoato de metilo (D254) foi preparado de uma forma análoga à da Descrição 25 (D25) a partir de ácido 4-hidroxi-3,5-diiodobenzóico comercialmente disponível.

Descrição 255

4-[(2*E/Z*)-2-buten-1-iloxi]-3,5-diiodobenzoato de metilo (D255)

A uma solução de 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoato de metilo (D254) (26,9 g, 66,7 mmol, 1 equiv.) em acetona (250 mL) à temperatura ambiente adicionou-se K_2CO_3 (13,8 g, 100 mmol, 1,5 equiv.) e 1-bromo-2-buteno (8,25 mL, 80 mmol, 1,2 equiv.) e a suspensão resultante foi agitada a 55°C durante 15 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e H_2O e as duas camadas foram separadas. A

fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de NaOH 2 N e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar 4-[(2E/Z)-2-buten-1-iloxi]-3,5-diiodobenzoato de metilo (D255) (28,6 g, 94%) como um sólido branco que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

Descrição 256

3,5-diiodo-4-(2-propen-1-iloxi)benzoato de metilo (D256)

3,5-diiodo-4-(2-propen-1-iloxi)benzoato de metilo (D256) foi obtido a partir de 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoato de metilo (D254) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 255 (D255) utilizando 3-bromo-1-propeno em vez de 1-bromo-2-buteno.

Descrição 257

4-(3-buten-1-iloxi)-3,5-diiodobenzoato de metilo (D257)

4-(3-buten-1-iloxi)-3,5-diiodobenzoato de metilo (D257) foi obtido a partir de 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoato de metilo (D254) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 255 (D255) utilizando 4-bromo-1-buteno em vez de 1-bromo-2-buteno. $[M+H]^+ = 458,8$, TR = 4,05 minutos

Descrição 258**4-[(2E/Z)-2-buten-1-iloxi]-3-iodo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D258)**

A uma solução de 4-[(2E/Z)-2-buten-1-iloxi]-3,5-diiodobenzoato de metilo (D255) (5 g, 11 mmol, 1 equiv.) em tolueno (50 mL) adicionou-se 2-pirrolidinona (1,08 g, 13 mmol, 1,2 equiv.), K₃PO₄ (4,46 g, 21 mmol, 2 equiv.), CuI (105 mg, 0,55 mmol, 0,05 equiv.) e dimetil etileno diamina (117 µL, 1,1 mmol, 0,1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada a 100°C durante 15 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e H₂O e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi seca sob MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (AcOEt/iso-hexano: 1/1) deu 4-[(2E/Z)-2-buten-1-iloxi]-3-iodo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D258) (1,4 g, 31 %) como um óleo incolor. [M+H]⁺ = 415,9, TR = 3,27 minutos

Descrição 259**3-iodo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-4-(2-propen-1-iloxi)-benzoato de metilo (D259)**

3-iodo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-4-(2-propen-1-iloxi)benzoato de metilo (D259) foi obtido a partir de 3,5-

diiodo-4-(2-propen-1-iloxi)benzoato de metilo (D256) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 258 (D258).

Descrição 260

4-(3-buten-1-iloxi)-3-iodo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-benzoato de metilo (D260)

4-(3-buten-1-iloxi)-3-iodo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D260) foi obtido a partir de 4-(3-buten-1-iloxi)-3,5-diiodobenzoato de metilo (D257) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 258 (D258). $[M+H]^+ = 416,0$, TR = 3,02 minutos

Descrição 261

4-metil-8-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-cromeno-6-carboxilato de metilo e 4-(etiloxi)-3-[etil(propanoil)amino]-5-(1-metiletenil)benzoato de metilo (D261)

4-metil-8-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-cromeno-6-carboxilato de metilo e 4-(etiloxi)-3-[etil(propanoil)amino]-5-(1-metiletenil)benzoato de metilo (D261) foram obtidos a partir de 4-(3-buten-1-iloxi)-3-iodo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D260) de uma forma análoga à do processo descrito para 3-etil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-benzofuran-5-carboxilato de metilo (B163). $[M+H]^+ = 288,1$, TR = minutos

Descrição 262

3-bromo-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo (D262)

3-bromo-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo (D262) foi obtido a partir de 3-bromo-5-iodobenzoato de metilo (D8a) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 17(D17) utilizando D8a em vez de D8b como material de partida.

Descrição 263

3-bromo-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D263)

3-bromo-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D263) foi obtido a partir de 3-bromo-5-iodobenzoato de metilo (D8a) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 18(D18) utilizando D8a em vez de D8b como material de partida.

Descrição 264

3-(3-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil) benzoato de metilo;

3-(2-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo;

3-(1-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil) benzoato de metilo (D264)

3-(3-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil) benzoato de metilo, 3-(2-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo e 3-(1-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo (D264) foram obtidos a partir de 3-bromo-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo (D262) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 73 (D73)

Descrição 265

3-(1-ciclopenten-1-il)-5-(1,1)-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo;

3-(2-ciclopenten-1-il)-5-(1,1)-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo;

3-(3-ciclopenten-1-il)-5-(1,1)-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (265)

3-(1-ciclopenten-1-il)-5-(1,1)-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo, 3-(2-ciclopenten-1-il)-5-(1,1)-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-

il)benzoato de metilo e 3-(3-ciclopenten-1-il)-5-(1,1)-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (265) foram obtidos a partir de 3-bromo-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D263) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 73 (D73).

Descrição 266

3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (D266)

3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (D266) foi obtido a partir de 3-bromo-5-nitrobenzoato (D11) de uma forma análoga ao processo descrito para a Descrição 15 (D15) utilizando a Descrição 22b (D22b) em vez da Descrição D22a (D22a).

Descrição 267

3-amino-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D267)

3-amino-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D267) foi obtido a partir de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (D266) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 16 (D16).

Descrição 268**3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-hidroxibenzoato de metilo (D268)**

A uma solução de 3-amino-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D267) (7,5 g, 26,4 mol, 1 equiv.) numa solução aquosa de HCl 2 N (75 mL) e MeOH (75 mL) a 0°C adicionou-se NaNO₂ (4,0 g, 58,1 mmol, 2,2 equiv.) em porções durante 20 minutos. Adicionou-se MeOH (50 mL) e H₂O (200 mL) e a mistura resultante foi agitada a 95°C durante 1 hora e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. A maior parte do MeOH foi removida em vácuo e a fase aquosa resultante foi extraída com AcOEt. O material insolúvel foi separado por filtração para dar 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-hidroxibenzoato de metilo (D) (0,63 g, 8%). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar um resíduo castanho que foi re-dissolvido em AcOEt. A fase orgânica foi extraída com uma solução aquosa saturada de Na₂CO₃ e a fase aquosa foi extraída três vezes com Et₂O e em seguida foi acidificada para pH 1 e re-extraída três vezes com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo para dar 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-hidroxibenzoato de metilo (D268) (2,2 g, 30%).

Descrição 269

5-(1-ciclopenten-1-il)-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo; 5-(2-ciclopenten-1-il)-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo; 5-(3-ciclopenten-1-il)-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo (D269)

5-(1-ciclopenten-1-il)-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo; 5-(2-ciclopenten-1-il)-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo; 5-(3-ciclopenten-1-il)-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo (D269) foram obtidos a partir da Descrição 158 (D158) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 73 (D73)

Descrição 270

2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo (D270)

2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo (D270) foi obtido a partir de [3-(trifluorometil)-fenil]acetato de etilo de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 98 (D98).

Descrição 271

Ácido 2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanóico (D271)

Ácido 2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanóico (D271) foi obtido a partir de 2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo (D270) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 99 (D99).

Descrição 272

{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de fenilmetilo (D272)

{1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de fenilmetilo (D272) foi obtido a partir de ácido 2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanóico (D271) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 100 (D100).

Descrição 273

Metanossulfonato de 2-({[(1,1-dimetiletil)oxilcarbamil]amino)-2-metilpropil (D273)

A uma solução de (2-hidroxi-1,1-dimetiletil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (5,1 g, 27 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (100 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NEt₃

(11,3 mL, 81mmol, 3 equiv.) e cloreto de metanossulfonilo (28,3 mmol, 2,2 mL, 1,05 equiv.) e a solução resultante foi agitada durante 2 horas e em seguida foi partilhada entre AcOEt e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. As duas camadas foram separadas e a fase orgânica seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar 2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]-carbonil}amino)-2-metilpropil metanossulfonato (D273) (7,8 g, 108%) como um óleo amarelo que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

Descrição 274

[1,1-dimetil-2-(feniloxi)etil]carbamato de 1, 1-dimetiletilo (D274)

A uma solução de fenol (2,1 g, 22,4 mmol, 3 equiv.) em DMF (10 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 360 mg, 9,0 mmol, 1,2 equiv.) e após 10 min metanossulfonato de 2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-2-metilpropilo (D273) (2 g, 7,5 mmol, 1 equiv.) e a solução resultante foi agitada a 50°C durante 2 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 9/1 a 6/1) deu [1,1-dimetil-2-(feniloxi)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (D274) (180 mg, 9%) como um óleo amarelo.

Descrição 275

{1,1-dimetil-2-[(fenilmetil)oxiletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (D275)}

{1,1-dimetil-2-[(fenilmetil)oxiletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (D275) foi preparado a partir de metanosulfonato de 2-([[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil} amino)-2-metilpropilo (D273) de uma forma análoga à de [1,1-dimetil-2-(feniloxi)etil]carbamato de 1, 1-dimetiletilo (D274) utilizando fenilmetanol em vez de fenol.

Descrição 276

{1,1-dimetil-2-[(2-metilpropil)tioletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (D276)}

{1,1-dimetil-2-[(2-metilpropil)tioletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (D276) foi preparado a partir de metanossulfonato de 2-([[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil} amino)-2-metilpropil (D273) de uma forma análoga à de [1,1-dimetil-2-(feniloxi)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (D274) utilizando 2-metil-1-propanotiol em vez de fenol.

Descrição 277

(4,4-difluorociclo-hexil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (D277)

A uma solução de (4-oxociclo-hexil)carbamato de 1, 1-dimetiletilo (1 g, 4,69 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (15 mL) adicionou-se DAST (1,05 mL, 7,98 mmol, 1,7 equiv.) e a mistura resultante foi agitada durante 15 horas. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e a mistura bifásica resultante foi agitada vigorosamente durante 1 hora. As duas camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 e concentradas em vácuo para dar (4,4-difluorociclo-hexil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (D277) (1,03 g, 93%) como um sólido bege que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

Descrições 278-281 (D278-281)

Os ácidos seguintes foram obtidos por alquilação de ácido ciclobutanocarboxílico como descrito em: K. Tani, A. Naganawa, A. Ishida, K. Sagawa, H. Harada, M. Ogawa, T. Maruyama, S. Ohuchida, H. Nakai, K. Kondo, M. Toda *Bio. Med. Chem.* 2002, **10**, 1093-1106:

Descrição
Ácido 1-teilciclobutanocarboxílico (D278)
Ácido 1-propilciclobutanocarboxílico (D279)
Ácido 1-(1-metiletil)ciclobutanocarboxílico (D280)
Ácido 1-[(3-clorofenil)metil]ciclobutanocarboxílico (D281)

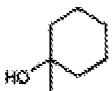
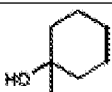
Descrições 282-285 (D282-285)

Os compostos seguintes foram obtidos a partir dos seus precursores de uma forma análoga à do processo descrito para Descrição 100 (D100) :

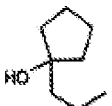
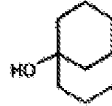
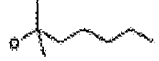
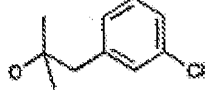
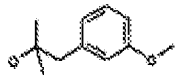
Descrição	Precursor
(1-etilciclobutil)carbamato de fenilmetilo (D282)	D278
(1-propilciclobutil)carbamato de fenilmetilo (D283)	D279
[1-(1-metiletil)ciclobutil]carbamato de fenilmetilo (D284)	D280
{1-[(3-clorofenil)metil]ciclobutil}carbamato de fenilmetilo (D285)	D281

Descrições 286-293 (D286-293)

As amidas seguintes foram obtidas através de uma reacção de Ritter como descrito em: M. Mousseron Bull. Soc. Chim. Fr. 1957, 596.:

Descrição	Precursor
N-(1-Metilciclo-hexil)acetamida (D286)	
N-(1-Etilciclo-hexil)acetamida (D287)	
N-(1-Metilciclopentil)acetamida (D288)	

(continuação)

Descrição	Precursor
N-(1-Propilciclopentil)acetamida (D289)	
N-(1-Propilciclo-hexil)acetamida (D290)	
N-(1,1-Dimetil-hexil)acetamida (D291)	
N-[2-(3-Clorofenil)-1,1-dimetiletil]acetamida (D292)	
N-{1,1-Dimetil-2-[3-(metiloxi)fenil]etil}-acetamida (D293)	

4,4-Dimetilciclo-hexanona (D294) foi obtida a partir de 4,4-dimetil-2-ciclo-hexen-1-ona de uma forma análoga à do processo descrito para Éster 116 (B116).

Descrição 295

3,3-Dimetilciclopentanone (D295)

3,3-Dimetilciclopentanona (D295) foi obtida a partir de 4,4-dimetil-2-ciclopenten-1-ona de uma forma análoga à do processo descrito para 4,4-dimetilciclo-hexanona (D294).

Descrição 296

4,4-Dimetilciclo-hexanona oxima (D296)

A uma solução de 4,4-dimetilciclo-hexanona (D294) (9,2 g, 73 mmol, 1 equiv.) em EtOH (50 mL) e H₂O (50 mL) adicionou-se NH₂OH.HCl (6,6 g, 94,5 mmol, 1,3 equiv.) e Na₂CO₃ (10,06 g, 94,5 mmol, 1,3 equiv.) e a solução nebulosa resultante foi aquecida a refluxo durante 2 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. A maior parte do EtOH foi removida em vácuo e a fase aquosa foi extraída duas vezes com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo para dar 4,4-dimetilciclo-hexanona oxima (D296) (10 g, 97%) como um sólido incolor que foi utilizado no passo seguinte sem purificação.

Descrições 297-298 (D297-298)

As oximas seguintes foram obtidas a partir dos seus precursores de uma forma análoga à do processo descrito para Descrição (D296).

Descrição	Precursor
(1E/Z)-2,2-Dimetilciclo-hexanona oxima (D297)	D294
(1E/Z)-3,3-Dimetilciclo-hexanona oxima (D298)	D295

Descrições 299-311 (D299-311)

Os compostos seguintes foram obtidos a partir de (2S)-2-(1-metiletil)-3,6-bis(metiloxi)-2,5-di-hidropirazina de acordo com o procedimento geral descrito em: P. dalla Croce, C. la Rosa, E. Pizzatti *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, **11**, 2635-2642:

Descrição
3,5-Difluoro-L-fenilalaninato (D299)
3-Fluoro-L-fenilalaninato (D300)
3,4-Difluoro-L-fenilalaninato (D301)
2-Cloro-L-fenilalaninato (D302)
3-cloro-L-fenilalaninato de metilo (D303)
4-cloro-L-fenilalaninato de metilo (D304)
3-(2-tienil)-L-alaninato de metilo (D305)
3-(3-tienil)-L-alaninato de metilo (D306)
3-(2-furanil)-L-alaninato de metilo (D307)
3-(2-piridinil)-L-alaninato de metilo (D308)
3-(1,3-tiazol-2-il)-L-alaninato de metilo (D309)
3-(1H-pirazol-1-il)-L-alaninato de metilo (D310)
3-(3-piridinil)-L-alaninato de metilo (D311)

Descrições 312-313 (D312-313)

As Descrições 312-313 foram preparadas de uma forma análoga à do Exemplo 1 a partir do ácido e aminas apropriados como indicado na tabela abaixo:

Descrição	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
3-(1,1-dióxido-6,7-di-hidro-1,2-tiazepin-2(3H)-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}-amino)propil]-5-propilbenzamida (D312)	A117	C16	630,4	2,89

(continuação)

Descrição	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
3-(1,1-dióxido-6,7-di-hidro-1,2-tiazepin-2(3H)-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]-metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-propilbenzamida (D313)	A117	C14	592,4	2,75

Descrição 314**1-[3-(Metiloxi)fenil]ciclo-hexanol (D314)**

A uma solução de brometo de 3-metoxifenil-magnésio (1 M em THF, 61 mL, 61 mmol, 1 equiv.) a 0°C adicionou-se lentamente ciclo-hexanona (6 g, 61 mmol, 1 equiv.) em Et₂O (30 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas e em seguida foi vertida em H₂O a 0°C. As duas camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com Et₂O. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo para dar 1-[3-(metiloxi)fenil]ciclo-hexanol (D314) (12,4 g, 100%) como um óleo amarelo claro que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

Descrição 315**1-(1-Azidociclo-hexil)-3-(metiloxi)benzeno (D315)**

A uma solução de 1-[3-(metiloxi)fenil]ciclohexanol (2,93 g, 14,22 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (25 mL) sob azoto a 0°C adicionou-se azida de sódio (1,85 g, 28,44 mmol, 2 equiv.) em seguida TFA (4,4 mL, 56,89 mmol, 4 equiv.) lentamente. Adicionou-se então 40 mL de CH₂Cl₂ e a suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e em seguida foi partilhada entre Et₂O e H₂O. As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com H₂O e uma solução aquosa de NaOH 1 N e em seguida foi seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar 1-(1-azidociclo-hexil)-3-(metiloxi)benzeno (D315) (2,78 g, 85%) como um óleo límpido que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

Descrição 316

(1E/Z)-Propanal oxima (D316)

(1E/Z)-Propanal oxima foi obtida a partir de propanal de uma forma semelhante ao processo descrito para a Descrição 296 (D296).

Descrição 317

2-propin-1-ilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (D317)

A uma solução de 2-propin-1-amina (2 g, 36,4 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (20 mL) adicionou-se NEt₃ (5,3 mL,

38,18 mmol, 1,05 equiv.) e dicarbonato de bis(1,1-dimetiletil) (8,32 g, 38,18 mmol, 1,05 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e em seguida foi vertida numa solução aquosa de HCl 2 N. As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e em seguida foi seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar 2-propin-1-il carbamato de 1,1-dimetiletilo (D317) (4,05 g, 72%) como um cristal incolor.

Descrição G33

Éster terc-butílico do ácido ((1S,2R)-2-hidroxi-1-isobutilcarbamoil-pentil)-carbâmico (G33)

Éster metílico do ácido (2S,3R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-hexanóico (D94) (1,57 g, 6,02 mmol, 1 equiv.) foi aquecido a refluxo em iso-butilamina (10 mL durante 2 h. A solução foi concentrada em vácuo o resíduo foi purificado por cromatografia "flash" em gel de sílica para dar éster terc-butílico do ácido ((1S,2R)-2-hidroxi-1-isobutilcarbamoil-pentil)-carbâmico (G33) (1.52g, 84%) como um sólido branco.

Os compostos seguintes foram obtidos de uma forma análoga à da Descrição 96a utilizando o ácido e amina (comercialmente disponíveis) apropriados:

Nome
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-3-metilsulfanil-propil)-carbâmico (G6)
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(S)-1-(3,3-dimetil-butylcarbamoil)-etil]-carbâmico (G36)

Descrição G38**Éster *terc*-butílico do ácido ((S)-1-isobutilcarbamoil-3-metanossulfonil-propil)-carbâmico (G38)**

A éster *terc*-butílico do ácido ((S)-1-isobutilcarbamoil-3-metilsulfanil-propil)-carbâmico (D96) (1,19 g, 3,9 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (25 mL) a 0°C adicionou-se ácido *m*-cloroperbenzóico (50-55%, 4,0 g, 11,6 mmol, 3 equiv.) em porções. A mistura resultante foi agitada durante 2 horas a 0°C e em seguida foi diluída em AcOEt e lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster *terc*-butílico do ácido ((S)-1-isobutilcarbamoil-3-methanossulfonil-propil)-carbâmico (G38) (1,06 g, 81 %) como um sólido incolor.

Descrição G157**[(3-etil-5-isoxazolil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (G157)**

A uma solução de (1*E/Z*)-propanal oxima (D316) (4 g, 54,8 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (200 mL) à temperatura

ambiente adicionou-se N-cloro succinamida (7,44 g, 55,8 mmol, 1,02 equiv.) e a solução resultante foi agitada a esta temperatura durante 2,5 horas e em seguida adicionou-se NEt_3 (20 mL, excesso) e a mistura resultante foi agitada durante 2 horas. Adicionou-se DIPEA (9,52 mmol, 55,8 mmol, 1,02 equiv.) e 2-propin-1-il carbamato de 1,1-dimetiletil (D317) (1,34 g, 8,76 mmol, 0,16 equiv.) e a solução foi agitada durante 48 horas e em seguida foi vertida numa solução aquosa de HCl 1 M. As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e em seguida foi seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 4/1 a 3/1) deu [(3-etil-5-isoxazolil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (G157) (1,28 g, 63%).

Descrição F5

1,1,5-Trimetil-hexilamina (F5)

A Descrição F5 foi obtida de acordo com S. S. Berg e D. T. Cowling, *J. Chem. Soc. (C)* 1971, 1653-1658.

Descrição F33

Sal cloridrato do ácido (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-hexanóico (F33)

Éster metílico do ácido (2S,3R)-2-terc-butoxicar-

bonilamino-3-hidroxi-hexanóico (G33) (235 mg, 0,86 mmol, 1 equiv.) foi dissolvido em HCl 4 M em dioxano (4 ml) e a solução foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com Et₂O para dar sal cloridrato do ácido (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-hexanóico (F33) (176 mg, 95%) como um sólido branco.

Os compostos seguintes (bem como os seus sais de cloridrato) foram obtidos a partir dos precursores apropriados como indicado na tabela abaixo de acordo com uma forma análoga à descrita para a Descrição F33:

Nome	Precursor
(S)-2-Amino-N-ciclo-hexil-propionamida (F6)	G6
Isobutil-amida do ácido (S)-2-amino-hexanóico (F36)	G36

Descrição F15

1-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-etilamina (F15)

Carregou-se um balão com éster benzílico do ácido [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-carbâmico (D100) (1 g, 3,34 mmol, 1 equiv.), paládio a 10% sobre carvão (50% molhado, 100 mg, 10% p/p), NH₄COOH (2,1 g, 33 mmol, 10 equiv.), EtOH (40 mL) e H₂O (8 mL). A mistura resultante foi agitada a 80°C durante 2 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e o catalisador foi separado por

filtração utilizando uma camada de celite. A maior parte do EtOH foi removido em vácuo e o resíduo foi diluído com solução aquosa de HCl 1 N. A fase aquosa foi extraída com AcOEt e em seguida foi basificada para pH 13 e extraída duas vezes com AcOEt. Estas camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 e concentradas em vácuo para dar 1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etilamina (F15) (290 mg, 53%) como uma goma amarela.

Descrição F40

2-[3-(Trifluorometil)fenil]-2-propanamina (F40)

2-[3-(Trifluorometil)fenil]-2-propanamina (F40) foi obtida a partir de {1-metil-1-[3-(trifluorometil)-fenil]etil}carbamato de fenilmetilo (D272) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição F15 (F15).

Descrição F41

{1-[3-(Metiloxi)fenil]ciclo-hexil}amina (F41)

A uma solução de 1-(1-azidociclo-hexil)-3-(metiloxi) benzeno (D315) (2,78 g, 12,0 mmol, 1 equiv.) em THF (20 mL) à temperatura ambiente adicionou-se LiAlH_4 (1 M em THF, 36 mL, 36 mmol, 3 equiv.) e a mistura resultante foi agitada a esta temperatura durante 4 horas. A mistura foi então cuidadosamente desactivada com uma solução aquosa de NaOH 1 N (6 mL, 60 mmol, 1 equiv.) e em seguida H_2O . A

mistura foi filtrada através de uma camada de celite e em seguida foi acidificada com uma solução aquosa de HCl 2 N (50 mL). As duas camadas foram separadas e o pH da fase aquosa foi ajustado para 9 utilizando uma solução aquosa de NaOH 2 N. A fase aquosa foi extraída três vezes com Et₂O e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e em seguida foram concentradas em vácuo para dar {1-[3-(metiloxi)fenil]ciclo-hexil}amina (F41) (1,55 g, 63%) como um óleo límpido que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H]^+ = 189,0$, TR = 1,90 minutos.

Descrições F48, F61, F81 e F110-114

As aminas seguintes foram obtidas a partir das suas amidas correspondentes de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição F5 (F5):

Descrição	Precursor
2-Metil-2-heptanamina (F48)	D291
2-Metil-1-[3-(metiloxi)fenil]-2-propanamina (F61)	D293
1-Metilciclo-hexanamina (F81)	D286
1-Metilciclo-hexanamina (F110)	D287
1-Metilciclopentanamina (F111)	D288
1-Propilciclopentanamina (F112)	D289
1-Propilciclo-hexanamina (F113)	D290
1-(3-Clorofenil)-2-metil-2-propanamina (F114)	D292

Descrição F52**7-(Metiloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenamina (F52)**

7-(Metiloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenamina (F52) foi obtida a partir de 7-(metiloxi)-3,4-di-hidro-1(2H)-naftalenona de uma forma análoga à do processo descrito na patente US 4 132 737.

Descrições F54-56 e F155

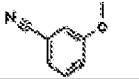
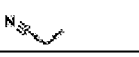
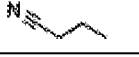
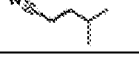
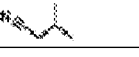
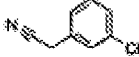
As aminas seguintes foram preparadas a partir do seu precursor de uma forma análoga à do processo descrito para Amina 1 (C1):

Descrição	Precursor
Cloridrato de 2-metil-1-[(2-metilpropil)]tio]-2-propanamida (F54)	D276
Cloridrato de 2-metil-1-(feniloxi)-2-propanamida (F55)	D274
Cloridrato de 2-Metil-1-[(fenilmetil)oxi]-2-propanamida (F56)	D275
Cloridrato de 4,4-difluorociclo-hexanamina (F155)	D277

Descrições F63, F73-75 e F77-80

As aminas seguintes foram preparadas a partir dos seus nitrilos correspondentes de acordo com o método geral

descrito em: P. Bertus, J. Szvmoniak *Chem. Comm.*, 2001, 1792:

1-[3-(metiloxi)fenil]ciclopropanamina (F63)	
1-(4-metilpentil)ciclopropanamina (F73)	
1-etilciclopropanamina (F74)	
1-(1-metiletil)ciclopropanamina (F75)	
1-propilciclopropanamina (F77)	
1-(3-metilbutil)ciclopropanamina (F78)	
1-(2-metilpropil)ciclopropanamina (F79)	
1-[(3-clorofenil)metil]ciclopropanamina (F80)	

Descrições F69 e F148-150

Os compostos seguintes foram obtidos a partir dos seus precursores de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição F15(F15) :

Descrição	Precursor
1-Etilciclobutanamina (F69)	D282
1-Propilciclobutanamina (F148)	D283
1-1-Metiletil)ciclobutanamina (F149)	D284
1-[(3-Clorofenil)metil]ciclobutanamina (F150)	D285

Descrição F70

2-Metil-1-[(2-metilpropil)oxi]-2-propanamina (F70)

2-Metil-1-[(2-metilpropil)oxi]-2-propanamina (F70) foi obtida a partir de 2-Metil-1-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]-2-propanamina (F71) de uma forma análoga ao processo descrito para Éster 166(B116).

Descrição F71

2-Metil-1-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]-2-propanamina (F71)

A uma solução de NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 2,0 g, 50 mmol, 1 equiv.) em DMF a 0°C adicionou-se 2-amino-2-metil-1-propanol (4,8 mL, 50 mmol, 1 equiv.) e após 1 hora 3-bromo-2-metil-1-propeno (5,5 mL, 55 mmol, 1,1 equiv.). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas e em seguida foi partilhada entre AcOEt e H₂O. As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com H₂O e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO₄ e destilada (45°C, P = 150 mbar) para dar 2-metil-1-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]-2-propanamina (F71) como um sólido cor-de-rosa claro.

Descrição F83

4,4-Dimetilciclo-hexanamina (F83)

4,4-Dimetilciclo-hexanone oxima (D296) (10 g, 71mmol, 1 equiv.) em EtOH (100 mL) foi agitada com Ni de

Raney (1 g, 10% p/p) sob uma atmosfera de H₂ (50 psi) durante 4 dias. O catalisador foi separado por filtração através de uma camada de celite e adicionou-se HCl (1 M em Et₂O, 100 mL, 100 mmol, 1.4 equiv.). O precipitado formado foi separado por filtração e dissolvido em água. A fase aquosa foi lavada com Et₂O e tornada fortemente básica com sedimentos de KOH e em seguida foi extraída duas vezes com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo para dar 4,4-dimetilciclo-hexanamina (F83) (8 g, 89%) como um óleo límpido que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

Descrições F86 e F92

As aminas seguintes foram obtidas a partir do seu precursor de uma forma análoga ao processo descrito para 4,4-dimetilciclo-hexanamina (F83):

Amina	Precursor
2,2-Dimetil ciclo-hexanamina (F86)	D297
3,3-Dimetil ciclo-hexanamina (F92)	D298

Descrição F157

[(3-Etil-5-isoxazolil)metil]amina (F157)

[(3-Etil-5-isoxazolil)metil]amina (F157) foi obtida a partir de [(3-etil-5-isoxazolil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (G157) de uma forma análoga à do processo descrito na Descrição F33 (F33).

Preparação de Ésteres

Éster 1

Éster metílico do ácido 3-metilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B1)

A uma solução de éster metílico do ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-metilsulfanil-benzóico em bruto (D64) (0,17 g, 0,56 mmol, 1 equiv.) em THF (2 mL) a 0°C adicionou-se porções de NaH (60% em óleo mineral, 24,6 mg, 0,616 mmol, 1,1 equiv.) durante 2 minutos. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 40 minutos e adicionou-se uma gota de MeOH para destruir o NaH que restava. A mistura resultante foi em seguida diluída com AcOEt, lavada sequencialmente com solução aquosa de HCl 2 N, solução aquosa saturada de NaHCO₃ e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada em vácuo. A purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 1/1) deu éster metílico do ácido 3(4-cloro-butanoilamino)-5-metilsulfanil-benzóico (B1) (122 mg, 82%) como um sólido branco. $[M+H]^+ = 266,0$, TR = 2,86 min

Ester 2

Éster etílico do ácido 3-etilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B2)

O Éster 2 foi preparado a partir de 177 mg (0,54 mmol) de éster etílico do ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-etilsulfanil-benzóico (D65) de uma forma análoga à descrita para Éster 1 que deu 129 mg (82%) de éster etílico do ácido 3-etilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B2) como uma goma límpida incolor após purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 60/40). $[M+H]^+ = 294,1$, TR = 3,23 minutos

Éster 3

Éster metílico do ácido 3-(1,1-Dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metilsulfanil-benzóico (B3)

A uma solução de éster metílico do ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-metilsulfanil-benzóico (D66) (183 mg, 0,54 mmol, 1 equiv.) em MeOH (3 mL) adicionou-se NEt_3 (150 μL , 1,08 mmol, 2 equiv.). A mistura resultante foi agitada a 70°C durante 2 horas e em seguida foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se mais uma porção de NEt_3 (75 μL , 0,54 mmol, 1 equiv.) e a mistura foi agitada a 80°C durante 3 horas e então adicionou-se outra porção de NEt_3 (75 μL , 0,54 mmol, 1 equiv.). Após mais 2 horas a 80°C, a solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e solução aquosa de HCl 2 N. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na_2SO_4 e

concentrada em vácuo. A purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 60/40) deu éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metilsulfanil-benzóico (B3) (150 mg, 92%). $[M+H]^+ = 302,0$ TR = 2,89 minutos

Éster 4

Éster etílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etilsulfanil-benzóico (B4)

O Éster 4 foi preparado a partir de 190 mg (0,52 mmol) de éster etílico do ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-etilsulfanil-benzóico (D67) de uma forma análoga à descrita para o Éster 3 que deu 154 mg (90%) de éster etílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etilsulfanil-benzóico (B4) após a purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 60/40). $[M+H]^+ = 330,0$, TR = 3,24 minutos

Éster 11

Éster metílico do ácido 3-etoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B11)

A éster metílico do ácido 3-hidroxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D37) (0,80 g, 3,4 mmol, 1 equiv.) dissolvido em DMF (10 mL) adicionou-se K_2CO_3 (0,94 g, 6,8 mmol, 2 equiv.) e iodeto de etilo (1,1 g, 6,8 mmol,

2 equiv.). A mistura resultante foi aquecida a 50°C durante 4 h, arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com solução aquosa de HCl 2 N (50 mL) e extraída com Et₂O (50 mL). A fase orgânica foi então lavada com água (50 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-etoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B11) (0,85 g, 95%) como um óleo castanho que solidificou lentamente para um sólido acastanhado.

Éster 11 (Procedimento Alternativo)

Éster metílico do ácido 3-etoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B11):

Éster metílico do ácido 3-(4-Cloro-butanoil-amino)-5-etoxi-benzóico (D51) (7 g, 20 mmol, 1 equiv.) em THF (50 mL) foi tratado com porções de NaH (60% em óleo mineral, 0,88 g, 22 mmol, 1,1 equiv.) durante 15 minutos à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos e em seguida foi diluída com AcOEt (300 mL). A solução resultante foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N (200 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A recristalização do resíduo a partir de Et₂O/hexano deu éster metílico do ácido 3-etoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B11) (3,5 g, 66%) como um sólido branco.

Os ésteres seguintes foram preparados de uma forma análoga à do Éster 11 a partir de D37 utilizando um reagente apropriado comercialmente disponível:

Éster
Éster metílico do ácido 3-metoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B9)
Éster metílico do ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-propoxi-benzóico (B10)
Éster metílico do ácido 3-isopropoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B12)
Éster metílico do ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-benzóico (B13)

Éster 14

O éster seguinte foi preparado de uma forma análoga à da Descrição 38 a partir da Descrição 37 utilizando o álcool apropriado como indicado na tabela abaixo:

Éster	Álcool
Éster metílico do ácido 3-(2-metoxi-etoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzóico (B14)	

Éster 15

Éster metílico do ácido 3-(3-hidroxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B15)

Éster metílico do ácido 3-(3-benziloxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D38) MeOH (15 mL) foi

hidrogenolizado inicialmente com Pd a 10% sobre carvão (50% molhado, 0.25 g, 0.25 equiv. p/p) a pressão atmosférica durante 24 horas e em seguida adicionou-se mais 0,25 g de Pd a 10% sobre carvão e a mistura foi hidrogenolizada a 50 psi durante mais 48 horas. A mistura foi filtrada através de celite e foi concentrada em vácuo. A purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (AcOEt/iso-hexano: 1/1) deu éster metílico do ácido 3-(3-hidroxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B15) (260 mg, 69% em 2 passos). $[M+H]^+ = 294,0$

Éster 17

Éster metílico do ácido 3-(3-metoxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B17)

Éster metílico do ácido 3-(3-hidroxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B15) (127 mg, 0,43 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi tratado com Proton Sponge (279 mg, 1,30 mmol, 3 equiv.) e tetrafluoroborato de trimetiloxônio (192 mg, 1,30 mmol, 3 equiv.). Após 3 horas, adicionou-se mais quantidade de Proton Sponge (93 mg, 0,43 mmol, 1 equiv.) e de tetrafluoroborato de trimetiloxônio (65 mg, 0,43 mmol, 1 equiv.) e a agitação foi continuada durante mais 2 horas. A mistura foi em seguida partilhada entre AcOEt e solução aquosa de HCl 2 N. As duas camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, solução aquosa de HCl 2 N e solução aquosa saturada de cloreto de sódio e e em seguida

seca sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. A purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (acetato de etilo/iso-hexano: 1/4 a 1/3) deu éster metílico do ácido 3-(3-metoxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B17) (76 mg, 58%). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308,1$

Éster 18

Éster metílico do ácido 3-(1,1-Dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etoxi-benzóico (B18)

A éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-hidroxi-benzóico (D41) (0,80 g, 3,0 mmol, 1 equiv.) dissolvido em DMF (10 mL) adicionou-se K_2CO_3 (0,94 g, 6,8 mmol, 2 equiv.) e iodeto de etilo (1,1 g, 6,8 mmol, 2 equiv.) e a mistura resultante foi aquecida a 50°C durante 4 h e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com solução aquosa de HCl 2 N (50 mL). A fase aquosa foi extraída com Et_2O (50 mL). A fase orgânica foi lavada com H_2O (50mL), seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. A purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (AcOEt /iso-hexano: 1/1) deu éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etoxi-benzóico (B18) (220 mg, 25%) como um óleo amarelo claro.

Éster 18 (Procedimento Alternativo)

Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etoxi-benzóico (B18)

Uma solução de éster metílico do ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-etoxi-benzóico (D53) (6,7 g, 20 mmol, 1 equiv.) em EtOH (100 mL) foi tratada com NEt_3 (4,0 g, 40 mmol, 2 equiv.). A mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 4 horas, arrefecida até temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt (200 mL) e a solução resultante foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N (100 mL) seguida por solução aquosa saturada de NaHCO_3 (100 mL) e em seguida seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo para dar um óleo castanho. Cristalização a partir de Et_2O /hexano deu éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etoxi-benzóico (B18) (4,7 g, 78%) como um sólido acastanhado claro.

Éster 19

Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-isopropoxi-benzóico (B19)

A éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-hidroxi-benzóico (D41) (0,30 g, 1,1 mmol, 1 equiv.) dissolvido em DMF (5 mL) adicionou-se K_2CO_3 (0,306 g, 2,2 mmol, 2 equiv.) e 2-iodopropano (374 mg, 2,2 mmol, 2 equiv.) e a mistura foi aquecida a 50°C durante 4 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com solução aquosa de HCl 2 N (50 mL). A fase aquosa foi extraída com Et_2O (50 mL) e a fase orgânica

foi lavada com H₂O (50 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-isopropoxi-benzóico (B19) (290 mg, 88%) como um óleo amarelo claro.

Os ésteres seguintes foram preparados a partir da Descrição 41 de uma forma análoga ao processo descrito para o Éster 19 utilizando os reagentes apropriados comercialmente disponíveis:

Éster
Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-metoxi-benzóico (B20)
Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-propoxi-benzóico (B21)
Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-pentiloxi-benzóico (B22)

Os ésteres seguintes foram preparados de uma forma análoga à do processo descrito na Descrição 30 a partir do brometo de arilo e materiais de partida amina apropriados enumerados na tabela abaixo:

Éster	Brometo de arilo	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Éster metílico do ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pirrolidin-1-il-benzóico (B113)	D9a		289,1	3,03

(continuação)

Éster	Brometo de arilo	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Éster metílico do ácido 3-morfolin-4-il-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzóico (B29)	D9a		305,0	2,59
Éster metílico do ácido 3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B115)	D9a		318,1	1,91
Éster metílico do ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-piperidin-1-il-benzóico (B28)	D9a		303,1	2,93
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-pirrolidin-1-il-benzóico (B54)	D10		345,2	3,35
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido 3-morfolin-4-il-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzóico (B56)	D10		361,2	2,95
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-piperidin-1-il-benzóico (B55)	D10		359,2	3,35
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-benzóico (B114)	D17		67,1	3,43

(continuação)

Éster	Brometo de arilo	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-morfolin-4-il-benzóico (B61)	D17		383,1	3,04

Éster 24**Éster metílico do ácido 3,5-bis-(2-oxo-pirrolidin-1-il) benzóico (B24)**

A uma solução de éster metílico do ácido 3-bromo-5-iodobenzóico (D8a) (588 mg, 1,72 mmol, 1,5 equiv.) em dioxano (10 mL) adicionou-se pirrolidin-2-ona (120 µL, 1,14 mmol, 1 equiv.), CS₂CO₃ (720 mg, 2,21 mmol, 2 equiv.), Xantphos (51 mg, 0,09 mmol, 0,08 equiv.) e tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) (28 mg, 0,03 mmol, 0,026 equiv.). A mistura reaccional foi agitada a 100°C durante 16 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada através de uma camada de celite e concentrada em vácuo. A purificação por cromatografia de coluna em gel de sílica (EtOAc) deu éster metílico do ácido 3,5-bis-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzóico (B24) (411 mg, 79%) como um sólido amarelo claro. [M+H]⁺ = 303,2

Os ésteres seguintes foram preparados de uma forma análoga à do Éster 23 a partir dos materiais de partida apropriados indicados na tabela abaixo:

Éster	Precursor
Éster metílico do ácido 4-cloro-3,5-bis-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzóico (B28a)	D28a
Éster metílico do ácido 4-metoxi-3,5-bis-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B26)	D28b

Éster 27

Éster metílico do ácido 3-nitro-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B27)

A uma solução de éster metílico do ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-nitro-benzóico (D2) (56 g, 186 mmol, 1 equiv.) em THF (500 mL) sob azoto adicionou-se em porções NaH (60% p/p em óleo mineral, 8 g, 200 mmol, 1,07 equiv.) durante 10 minutos. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida foi arrefecida até 0°C e adicionou-se gota a gota MeOH até a mistura deixar de borbulhar. A solução foi concentrada em vácuo e o resíduo foi diluído com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com H₂O, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com iso-hexano para dar éster metílico do ácido 3-nitro-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B27) (38.5 g, 78%) como um sólido acastanhado claro.

Éster 30**Éster metílico do ácido 3-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-5-fenilamino-benzóico (B30)**

Carregou-se um balão sob azoto com éster metílico do ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D9a) (298 mg, 1 mmol, 1 equiv.), Cs_2CO_3 (488 mg, 1,5 mmol, 1,5 equiv.), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (18,3 mg, 0,02 mmol, 0,02 equiv.), 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo (18 mg, 0,06 mmol, 0,06 equiv.) e DME (8 mL). Em seguida adicionou-se anilina (136, μL , 1,5 mmol, 1,5 equiv.) com uma seringa e a mistura resultante foi agitada a 100°C durante 16 h e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com H_2O e AcOEt. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 e concentradas em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 3/1 a 1/1) deu éster metílico do ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-fenilamino-benzóico (B30) (100 mg, 32%) como um sólido branco. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311,0$, TR = 3,14 minutos

Éster 31**Éster *terc*-butílico do ácido 3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzóico (B31)**

Carregou-se um balão com éster *terc*-butílico do ácido (benzil-etil-amino)-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D30) (3 g, 7,6 mmol, 1 equiv.), Pd a 10% sobre carvão (50%

molhado, 600 mg, 10% p/p), Na₄COOH (4,8 g, 76 mmol, 10 equiv.), MeOH (30 mL) e H₂O (50 mL). A mistura resultante foi agitada a 50°C durante 16 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e o catalisador foi separado por filtração utilizando uma camada de celite. A maior parte do MeOH foi removida em vácuo e o resíduo foi diluído com solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase aquosa foi extraída duas vezes com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo para dar éster *terc*-butílico do ácido 3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B31) (2,2 g, 95%) como um sólido amarelo. [M+H]⁺ = 305,2, TR = 3,11 minutos

Éster	Precursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido 3-metilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B32)	D31	291,1	2,96
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido 3-metilamino-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzóico (B57)	D32	249,1 (-tBu)	2,91
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido 3-etilamino-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzóico (B59)	D33	319,2	3,10
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-metilamino-benzóico (B62)	D34		
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -[1,2]tiazinan-2-il)-5-etilamino-benzóico (B73)	D35	355,2	3,32

Éster 33**Éster metílico do ácido dietilamino-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B33)**

A uma solução de éster metílico do ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D4a) (100 mg, 0,43 mmol, 1 equiv.) em $(\text{CH}_2\text{Cl}_2)_2$ (1,5 mL) adicionou-se acetaldéido (0,072 mL, 1,29 mmol, 3 equiv.) e triacetoxiborohidreto de sódio (273 mg, 1,29 mmol, 3 equiv.). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, diluída com AcOEt (20 mL), lavada com solução aquosa de NaOH 2 N (20 mL), seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido dietilamino-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B33) (110 mg, 98%) como um óleo amarelo claro.

Os ésteres seguintes foram preparados de uma forma análoga à do processo descrito em Éster 33 (B33) utilizando o aldeído apropriado e a anilina apropriada como indicado na tabela abaixo:

Éster	Anilina	$[\text{M}+\text{H}]^+$	TR (min)
Éster metílico do ácido dimetilamino-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B34)	D4a	263,0	2,63

(continuação)

Éster	Anilina	[M+H] ⁺	TR (min)
Éster metílico do ácido dietilamino-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-benzóico (B63)	D16	327,0	2,96
Éster metílico do ácido dimetilamino-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzóico (B60)	D4b		

Éster 35**Éster metílico do ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-propilamino-benzóico (B35)**

A uma solução de éster metílico do ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D4a) (500 mg, 2,14 mmol, 1 equiv.) em (CH₂Cl₂)₂ (10 mL) adicionou-se triacetoxiboro-hidreto de sódio (640 mg, 3,02 mmol, 1,4 equiv.), propionaldeído (0,156 mL, 2,14 mmol, 1 equiv.) e CH₃COOH (0,125 mL, 2,18 mmol, 1,02 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, foi diluída com CH₂Cl₂ (20 mL), lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 3/2) deu éster metílico do ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-propilamino-benzóico (B35) (250 mg, 42%) como um óleo incolor.

Os ésteres seguintes foram obtidos de uma forma análoga à do processo descrito em Éster 35 (B35) utilizando o aldeído apropriado e a anilina apropriada indicados na tabela abaixo:

Éster	Anilina	[M+H] ⁺	TR (min)
Éster metílico do ácido 3-benzilamino-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-benzóico (B64)	D16		
Éster metílico do ácido 3-butilamino-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-benzóico (B65)	D16	327,0	3,10
Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-(3-metil-butilamino)-benzóico (B66)	D16	341,1	3,26
Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-fenetilamino-benzóico (B67)	D16	375,0	3,23
Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-pentilamino-benzóico (B68)	D16	341,1	3,29
Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-propilamino-benzóico (B69)	D16	313,0	2,90
Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-etilamino-benzóico (B70)	D16	299,0	2,91

(continuação)

Éster	Anilina	[M+H] ⁺	TR (min)
Éster metílico do ácido 3-(ciclopropilmetil-amino)-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-benzóico (B71)	D16	325,0	2,91
Éster metílico do ácido 3-isobutilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B36)	D4a	291,1	3,03
Éster metílico do ácido 3-benzilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B37)	D4a		
Éster metílico do ácido 3-(3-metil-butilamino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B38)	D4a		
Éster metílico do ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentilamino-benzóico (B39)	D4a		
Éster metílico do ácido 3-butilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B40)	D4a		
Éster metílico do ácido 3-(2,2-dimetil-propilamino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B41)	D4a	305,0	3,22
Éster metílico do ácido 3-(ciclopropilmetil-amino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzóico (B42)	D4a		

(continuação)

Éster	Anilina	[M+H] ⁺	TR (min)
Éster metílico do ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propilamino-benzóico (B58)	D4b		

Éster 43**Éster metílico do ácido 3-(etil-propilamino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B43)**

A uma solução de éster metílico do ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D4a) (200 mg, 0,87 mmol, 1 equiv.) em (CH₂Cl₂)₂ (5 mL) adicionou-se triacetoxiboro-hidreto de sódio (1,536 g, 5,22 mmol, 6 equiv.), 3-pentanona (0,546 mL, 5,22 mmol, 6 equiv.) e AcOH (0,050 mL, 0,87 mmol, 1 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas, diluída com (CH₂Cl₂) (20 mL), lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOH: 3/2) deu éster metílico do ácido 3-(1-etil-propilamino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B43) (106 mg, 40%) como um óleo incolor. [M+H]⁺ = 305,0 TR = 3,19

Os ésteres seguintes foram obtidos de uma forma análoga à do Éster 43 (B43) utilizando a cetona apropriada e a anilina apropriada como indicado na tabela abaixo.

Éster	Anilina	[M+H]	TR (min)
Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-isopropilamino-benzóico (B72)	D16	313,0	2,82
Éster metílico do ácido 3-isopropil-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B44)	D4a	227,0	2,75
Éster metílico do ácido 3-ciclopentilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B45)	D4a		
Éster metílico do ácido 3-ciclo-hexilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B46)	D4a		

Éster 47

Éster *terc*-butílico do ácido (acetil-metil-amino)-(etil-propionil-amino)-benzóico (B47)

A uma solução de éster *terc*-butílico do ácido 3-metilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B32) (200 mg, 0,69 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (5 mL) adicionou-se NEt₃ (278 µL, 2 mmol, 2,9 equiv.) e anidrido acético (195 µL, 2 mmol, 2,9 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16h, diluída com CH₂Cl₂, lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₂, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster *terc*-butílico

do ácido (acetil-metil-amino)-(etil-propionil-amino)-benzóico (B47) (203 mg, 89%) como um sólido amarelo claro que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H]^+ = 333,1$, TR = 2,76 minutos

Os ésteres seguintes foram preparados de forma análoga à do processo descrito em Éster 47 a partir dos materiais de partida amina apropriados:

Éster	Amina
Éster metílico do ácido (acetil-propil-amino)-2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B48)	B35
Éster metílico do ácido (acetil-isopropil-amino)-2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B49)	B44

Éster 50

Éster metílico do ácido 3-acetilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B50)

A uma solução de éster metílico do ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzóico (D4a) (80 mg, 0,34 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (10 mL) adicionou-se NEt_3 (0,142 mL, 1,02 mmol, 2 equiv.) e anidrido acético (0,078 mL, 0,82 mmol, 2,4 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A reacção foi então diluída com AcOEt (20 mL), lavada com solução aquosa de HCl 2 N (20 mL), seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-acetilamino-5-(2-oxo-

pirrolidin-1-il)-benzóico (B50) (67 mg, 71%) como uma espuma amarela clara.

Éster 51

Éster *terc*-butílico do ácido (metanossulfonil-metil-amino)-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B51)

A uma solução de éster *terc*-butílico do ácido 3-metilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B32) (200 mg, 0,69 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (5 mL) adicionou-se NEt₃ (278 µL, 2 mmol, 2,9 equiv.) e cloreto de metanossulfonilo (162 µL, 2 mmol, 2,9 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, diluída com CH₂Cl₂, lavada com solução saturada de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster *terc*-butílico do ácido (metanossulfonil-metil-amino)-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B51) (203 mg, 89%) como um óleo amarelo claro. [M+H]⁺ = 313,0, TR = 2,95 minutos

Éster 52

Éster metílico do ácido (metanossulfonil-propil-amino)-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B52)

O Éster 52 foi preparado a partir de éster metílico do ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-propilamino-benzóico (B35) de uma forma análoga à descrita para o Éster 51 (B51).

Éster 53**Éster metílico do ácido 3-metanossulfonilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B53)**

A uma solução de éster metílico do ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D4a) (200 mg, 0,85 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (5 mL) e DMF (5 mL) adicionou-se NEt_3 (0,181 mL, 1,3 mmol, 1,5 equiv.) e cloreto de metanossulfonilo (0,071 mL, 1 mmol, 1,2 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h, diluída com AcOEt (30 mL), lavada com solução aquosa de HCl 2 N (30 mL), seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com Et_2O e em seguida foi filtrado para dar éster metílico do ácido 3-metanossulfonilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B53) como um sólido amarelo claro (100 mg, 38%).

Éster 74**Éster 1-terc-butílico éster 3-metílico do ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-isoftálico (B74)**

Uma solução de éster 1-terc-butílico éster 3-metílico (D80) (4,5 g, 12,7 mmol, 1 equiv.) em THF (60 mL) foi tratada com porções de NaH (suspensão a 60% em óleo mineral, 560 mg, 14 mmol, 1,1 equiv.) durante 5 minutos à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada

durante 1 hora, e em seguida adicionou-se MeOH (5 mL) e a mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com AcOEt (200 mL) e a fase orgânica foi lavada com H₂O (100 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster 1-terc-butílico éster 3-metílico do ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-isoftálico (B74) (3,9 g, 97%) como um sólido branco.

Éster 76

Éster metílico do ácido 3-hidroximetil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B76)

Uma suspensão de éster monometílico do ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-isoftálico (A75) (200 mg, 0,76 mmol, 1 equiv.) em THF (20 mL) foi arrefecida até 0°C e foi tratada com BH₃-Me₂S (solução 2 M em THF, 0,64 mL, 1,28 mmol, 1,3 equiv.). A mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 1 hora e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. Adicionou-se MeOH (5 mL) e a mistura resultante foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com AcOEt (50 mL) e a solução resultante foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (30 mL) e solução aquosa de HCl 2 N (30 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-hidroximetil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B76) (70 mg, 37%) como um óleo amarelo claro.

Éster 77**Éster metílico do ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-propil-isoftalâmico (B77)**

Uma suspensão de éster monometílico do ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-isoftálico (A75) (200 mg, 76 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (20 mL) à temperatura ambiente foi tratada com algumas gotas de DMF seguidas por (COCl)₂ (100 mg, 0,8 mmol, 1.1 equiv.). A mistura resultante foi agitada durante 1 hora e em seguida adicionou-se propilamina (140 mg, 2,4 mmol, 3,3 equiv.) e a solução resultante foi agitada durante 30 minutos. A solução foi em seguida lavada com solução aquosa de HCl 2 N (30 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (30 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-propil-isoftalâmico (B77) (127 mg, 55%) como um sólido creme ceroso.

Os compostos seguintes foram preparados de uma forma análoga à descrita para o Éster 77 a partir de éster monometílico do ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-isoftálico (A75) e da amina apropriada:

Éster
Éster metílico do ácido <i>N,N</i> -dimetil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-isoftalâmico (B78)
Éster metílico do ácido <i>N</i> -metil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-isoftalâmico (B79)

Éster 80**Éster metílico do ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (B80)**

Uma solução de éster metílico do ácido 5-(4-cloro-butanoilamino)-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D89) (1,7 g, 4,4 mmol, 1 equiv.) THF (20 mL) foi tratada com porções de NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 180 mg, 4,5 mmol, 1,1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora e em seguida foi diluída com AcOEt (100 mL). A solução resultante foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N (50 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (B80) (1.38 g, 91 %) como um óleo incolor.

Éster 81**Éster metílico do ácido 5-(2-oxo-piperidin-1-il)-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (B81)**

O Éster 81 foi preparado de uma forma análoga à do Éster 80 a partir de éster metílico do ácido 5-(5-cloro-pentanoilamino)-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D90).

Éster 82**Éster metílico do ácido 3-nitro-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzóico (B82)**

Adicionou-se em porções NaH (60% p/p em óleo mineral, 680 mg, 17 mmol, 0,9 equiv.) a uma solução de éster metílico do ácido 3-(5-cloro-pentanoilamino)-5-nitro-benzóico (D3) (6 g, 19 mmol, 1 equiv.) em THF (40 mL) sob azoto. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida adicionou-se MeOH gota a gota. A solução foi concentrada em vácuo e o resíduo foi diluído com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com H₂O, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (AcOEt/iso-hexano: 1/2) deu éster metílico do ácido 3-nitro-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzóico (B82) (2,8 g, 53%) como um sólido cor-de-laranja claro.

Éster 83**Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-fluorometil-benzóico (B83)**

Uma solução de éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-hidroximetil-benzóico (D84) (400 mg, 1,4 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (40 mL) a 0°C foi tratada com trifluoreto de (dietilamino)enxofre (240 mg, 1,5 mmol, 1,1 equiv.). A mistura foi agitada a 0°C durante

1 hora e em seguida deixada aquecer até à temperatura ambiente. A solução foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N (40 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-fluorometil-benzóico (B83) (250 mg, 62%) como um sólido branco.

Éster 84

Éster metílico do ácido 3-dimetilaminometil-5-(dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-benzóico (B84)

Uma solução de éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metanossulfoniloximetil-benzóico (D85) (200 mg, 0,55 mmol, 1 equiv.) em EtOH (3 mL) foi tratado com dimetilamina (33% em EtOH, 3 mL, excesso). A mistura resultante foi agitada durante 15 minutos e em seguida foi concentrada em vácuo e re-evaporada com tolueno (5 mL). O resíduo foi dissolvido em AcOEt (50 mL) e a solução resultante foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-dimetilaminometil-5-(dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-benzóico (B84) (170 mg, 99%) como um sólido amarelo ceroso.

Éster 85

Éster metílico do ácido 3-azidometil-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-benzóico (B85)

Uma solução de éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metanossulfoniloximetil-benzóico (D85) (200 mg, 0,55 mmol, 1 equiv.) em DMF (2 mL) foi tratada com NaN₃ (39 mg, 0,6 mmol, 1,1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e em seguida foi diluída com AcOEt (50 mL). A solução resultante foi lavada sequencialmente com solução aquosa de HCl 2 N (30mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (30 mL) e H₂O (50 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster metílico do ácido 3-azidometil-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-benzóico (B85) como um sólido branco (129 mg, 76%).

Éster 89

Éster metílico do ácido 3-(1,1-Dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-(Z)-propenil-benzóico (B89)

Uma suspensão de brometo de (etil)trifenilfosfônio (371 mg, 1,0 mmol, 1,4 equiv.) em THF (20 mL) foi tratada com KO^tBu (112 mg, 1,0 mmol, 1,4 equiv.) e a mistura resultante foi agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se uma solução de éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-formil-benzóico (D86) (200 mg, 0,7 mmol, 1 equiv.) em THF (10 mL) e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e em seguida foi diluída com AcOEt

(100 mL). A solução resultante foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N (100 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (EtOAc/iso-hexano: 1/1) deu éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-(E/Z)-propenil-benzóico (B89) (135 mg, 65%) como um óleo incolor.

Os compostos seguintes foram preparados de uma forma análoga ao processo descrito para o Éster 89 a partir de éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-formil-benzóico (D86) e do material de partida apropriado comercialmente disponível:

Éster
Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-vinil-benzóico (B88)
Éster metílico do ácido (Z/E)-but-1-enil-(etanossulfonil-etil-amino)-benzóico (B90)
Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1-isotiazolidin-2-il)-5-(2-metil-propenil)-benzóico (B91)

Éster 92

Éster metílico do ácido 5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-isofthalâmico (B92)

Uma suspensão de éster monometílico do ácido 5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-isofthalâmico (D83) (750

mg, 2,5 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (30 mL) foi tratada com $(\text{COCl})_2$ 2 M em CH_2Cl_2 (1,5 mL, 3,0 mmol, 1,2 equiv.) seguido por algumas gotas de DMF. A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos e em seguida adicionou-se amônia aquosa a 32%. A mistura resultante foi agitada durante 15 minutos e em seguida foi diluída com CH_2Cl_2 (50 mL) e foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N (50 mL). O precipitado branco resultante foi filtrado para dar éster metílico do ácido 5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-isoftalâmico **B92** (650 mg, 87%) como um sólido branco.

Éster 93

Éster metílico do ácido 3-ciano-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-benzóico (B93)

Uma suspensão de éster metílico do ácido 5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-isoftalâmico (B92) (500 mg, 1,68 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (100 mL) foi tratada com NEt_3 (404 mg, 4,0 mmol, 2,4 equiv.) e anidrido trifluoroacético (378 mg, 1,8 mmol, 1,1 equiv.). A mistura resultante foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e em seguida foi tratada com mais porções de NEt_3 (404 mg, 4,0 mmol, 2,4 equiv) e anidrido trifluoroacético (378 mg, 1,8 mmol, 1,1 equiv.) e foi agitada durante mais 45 minutos. A solução resultante foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N (50 mL), solução aquosa saturada de NaHCO_3 (50 mL), seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com

Et₂O para dar éster metílico do ácido 3-ciano-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)benzóico (B93) (350 mg, 75% como um sólido branco.

Éster 94

Éster metílico do ácido 5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (B94)

Uma solução de éster metílico do ácido 5-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D91) (1,7 g, 4,0 mmol, 1 equiv.) em EtOH (20 mL) foi tratada com NEt₃ (799 mg, 7,9 mmol, 2 equiv.) e a mistura foi aquecida a refluxo durante 3 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt (100 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N (50 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com Et₂O para dar éster metílico do ácido 5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (B94) (1,2 g, 78%) como um sólido branco.

Éster 95

Éster metílico do ácido 5-(1,1-dioxo-1/⁶-[1,2]tiazinan-2-il)-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (B95)

O Éster 95 foi preparado de uma forma análoga à

do Éster 94 a partir de éster metílico do ácido 5-(4-cloro-butano-1-sulfonilamino)-*N,N*-dipropil-isoftalâmico (D92).

Éster 100

Éster metílico do ácido fluoro-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-trifluorometil-benzóico (B100)

Éster metílico do ácido 3-bromo-2-fluoro-5-trifluorometilbenzóico (D29a) (500 mg, 1.95mmol, 1 equiv.), Cs₂CO₃ (950 mg, 2,92 mmol, 1,5 equiv.), pirrolidin-2-ona (248 mg, 2,92 mmol, 1,5 equiv.), Xantphos (68 mg, 0,117 mmol, 0,06 equiv.) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (36 mg, 0,039 mmol, 0,02 equiv.) foram aquecidos a refluxo sob argon em dioxano (7 mL) durante 18 horas. Após arrefecimento, a mistura foi filtrada e evaporada em vácuo. A purificação por cromatografia "flash" em gel de sílica (AcOEt/iso-hexano: 1/4 a 1/2) deu éster metílico do ácido fluoro-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-trifluorometil-benzóico (B100) (195 mg, 32%). [M+H]⁺ 306,2.

Os compostos seguintes (Ésteres 101-102) foram preparados de uma forma análoga à descrita para a Descrição 68 a partir do material de partida brometo de arilo apropriado como indicado na tabela abaixo utilizando o complexo de 2,4,6-trialcenilciclotriboroxano-piridina apropriado como descrito por F. Kerins e D. F. O'Shea em *J. Org. Chem*, 2002, **67**, 4968-4971:

Descrição	Brometo de arilo	[M+H] ⁺	TR (min)
Éster metílico do ácido 3-(2-metil-propenil)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B101)	D9a	2,74	3,14
Éster metílico do ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-(E-estiril)-benzóico (B102)	D91		

Os compostos seguintes foram preparados de uma forma análoga ao processo descrito para éster *terc*-butílico do ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propil-benzóico (B116):

Éster	Alceno	[M+H] ⁺	TR (min)
Éster metílico do ácido 3-isopropil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B104)	D71	248,1	2,77
Éster metílico do ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-propil-benzóico (B106)	D72	262,1	3,04
Éster metílico do ácido 3-ciclopentil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B107)	D74	288,1	3,26
Éster metílico do ácido 3-ciclohexil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B108)	D74		
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1 ⁶ -[1,2]tiazin-2-il)-5-propil-benzóico (B112)	D69		

Éster 109**Éster *terc*-butílico do ácido 3-etinil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B109)**

O Éster 109 foi preparado de uma forma análoga ao processo descrito para o Éster 111 a partir de 300 mg (mmol) de éster *terc*-butílico do ácido 3-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D76) que deu 220 mg (88%) de éster *terc*-butílico do ácido 3-etinil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B109) como um sólido esbranquiçado.

Éster 111**Éster *terc*-butílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etinil-benzóico (B111)**

A uma solução de éster *terc*-butílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-benzóico (D75) (142 mg, 0,37 mmol, 1 equiv.) em tolueno (20 mL) adicionou-se NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 4 mg, 0,1 mmol, 0,3 equiv.). A mistura resultante foi agitada a 110°C durante 30 min, arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster *terc*-butílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etinil-benzóico (B111) (142 mg, 118%) como um óleo amarelo claro.

Éster 116**Éster *terc*-butílico do ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propil-benzóico (B116)**

A uma solução de éster *terc*-butílico do ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-(E/Z)-propenil-benzóico (D68) (485 mg, 1,5 mmol, 1 equiv.) em EtOH (10 mL) e H₂O (2 mL) adicionou-se paládio a 10% sobre carvão (50% molhado, 485 mg, 5% p/p) e NH₄COOH (945 mg, 15 mmol, 10 equiv.). A mistura resultante foi agitada a 65°C durante 1 hora e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. A maior parte do EtOH foi removida em vácuo e o resíduo foi dissolvido em AcOEt. A fase orgânica foi lavada com H₂O, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar éster *terc*-butílico do ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propil-benzóico (B116) (300 mg, 70%) como um óleo incolor.

Éster 117**3-(1,1-dióxido-6,7-di-hidro-1,2-tiazepin-2(3H)-il)-5-propilbenzoato de metilo (B117)**

A uma solução de 3-[(3-buten-1-ilsulfonil)(2-propen-1-il)amino]-5-propilbenzoato de metilo (D135) (1 g, 2,8 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (200 mL) adicionou-se dicloridrato de bis(triciclo-hexilfosfino)benzilideno ruténio (IV) (117 mg, 0,14 mmol, 0,05 equiv.) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 48 h

e em seguida foi concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 9: 1) deu 3-(1,1-dióxido-6,7-di-hidro-1,2-tiazepin-2(3*H*)-il)-5-propilbenzoato de metilo (B117) (700 mg, 76%) como um óleo roxo claro. $[M+H]^+ = 324,4$, TR = 3,10 minutos.

Éster 118

5-(etilamino)-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (B118)

A uma solução de 5-(etil{[4-(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D155) (7 g, 17,5 mmol, 1 equiv.) em EtOH (150 mL) adicionou-se paládio a 10% sobre carvão (50% molhado, 1,4 g, 10% p/p) e a mistura resultante foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio (1 atm) durante 3 horas. O catalisador foi separado por filtração através de uma camada de celite e a solução foi concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com AcOEt/iso-hexano para dar 5-(etilamino)-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (B118) (4,8 g, 98%) como um sólido esverdeado que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H]^+ = 281,2$, TR = 2,35 minutos

Os ésteres seguintes foram obtidos a partir do precursor apropriado de uma forma análoga ao processo descrito para o Éster 35 (B35) utilizando acetaldeído em vez de propionaldeído.

Éster	Precursor	[M+H] ⁺	TR (min)
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzoato de metilo (B119)	D152	331,2	2,80
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-2-fluorobenzoato de metilo (B122)	D151	317,1	2,64
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-(metiloxi)benzoato de metilo	D153	343,2	2,64

Os compostos seguintes foram preparados de forma análoga ao processo descrito para éster *terc*-butílico do ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propil-benzóico (B116) a partir do seu precursor apropriado:

Éster	Precursor	[M+H] ⁺	TR (min)
2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzoato de metilo (B120)	D159	280,2	2,73
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-5-propilbenzoato de metilo (B173)	D161	330,2	2,91
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-5-propilbenzoato de metilo (B174)	D160		2,74

Éster 121**3-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-propilbenzoato de 1,1-dimetiletilo (B121)**

3-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-propilbenzoato de 1,1-dimetiletilo (B121) foi preparado a partir de 3-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de 1,1,-dimetiletilo (D192) de uma forma análoga ao processo descrito para éster *terc*-butílico do ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propil-benzóico (B116). $[M+H]^+ = 394,3$, TR = 3,88 min.

Éster 123**3-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (B123)**

Carregou-se um balão sob azoto com 3-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (D11) (136 mg, 0,52 mmol, 1,1 equiv.), Cs₂CO₃ (216 mg, 0,66 mmol, 1,4 equiv.), tris-(dibenzilidoneacetona)dipaládio (0) (22 mg, 0,023 mmol, 0.05 equiv.), Xantphos (27 mg, 0,047 mmol, 0,1 equiv.) e tolueno (10 mL). Em seguida adicionou-se 1,1-dióxido de 4-feniltetra-hidro-2*H*-1,2-tiazina (J. Morris, D. G. Wishka *J. Org. Chem.* 1991, **56**, 3549-3556, 100 mg, 0.47 mmol, 1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada a 120°C durante 5 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura

ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhada entre H₂O e AcOEt e a fase aquosa foi re-extraída com AcOEt. As soluções orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 7/3) deu 3-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (B123) (110 mg, 60%) como um óleo amarelo. $[M+H+NH_3]^+ = 408,3$, TR = 3,24 minutos

Éster 124

3-amino-5-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (B124)

3-amino-5-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (B124) foi obtido a partir de 3-(1, 1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (B123) de uma forma análoga à do processo descrito para a Descrição 16 (D16). $[M+H]^+ = 361,3$, TR = 2,91 minutos

Éster 125

3-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzoato de metilo (B125)

3-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzoato de metilo (B125) foi obtido a partir de 3-amino-5-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (B124) de uma forma análoga

ao processo descrito para o Éster 35 (B35) utilizando acetaldeído em vez de propionaldeído. $[M+H]^+ = 389,4$, TR = 3,23 minutos

Éster 126

3-ciclopentil-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (B126)

3-ciclopentil-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (B126) foi obtido a partir de 3-(1-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo, 3-(2-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo e 3-(3-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D265) de uma forma análoga à do processo descrito para o Éster 107 (B107).

Éster 127

3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-[(metiletil)amino]benzoato de metilo (B127)

3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-[(metiletil)amino]benzoato de metilo (B127) foi obtido a partir de 3-amino-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D194) de uma forma análoga à do processo descrito para o Éster 35 (B35) utilizando acetona em vez de propionaldeído. $[M+H]^+ = 327,2$, TR = 2,82 minutos

Éster 128**3-[etil (metil) amino]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de 1,1-dimetiletilo (B128)**

3-[etil (metil) amino]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de 1,1-dimetiletilo (B128) foi obtido a partir de 3-[etil (metil) amino]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de 1,1-dimetiletilo (B32) de forma análoga ao processo descrito no Éster 35 (B35) utilizando acetaldeído em vez de propionaldeído. $[M+H]^+ = 319,4$, TR = 3,17 minutos

Os compostos seguintes foram obtidos a partir dos seus precursores correspondentes de uma forma análoga ao processo descrito para o Éster 35 (B35) utilizando acetaldeído em vez de propionaldeído e o precursor apropriado indicado na tabela abaixo.

Éster	Precursor	$[M+H]^+$	TR (min)
3-(etilamino)-4-metil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (B129)	D184	277,1	2,63
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-4-metilbenzoato de metilo (B130)	D186	313,1	2,79
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-4-metilbenzoato de metilo (B131)	D188	327,1	2,93

(continuação)

Éster	Precursor	$[M+H]^+$	TR (min)
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-4-(metoxi)benzoato de metilo (B132)	D187	343,1	2,90
3-(etilamino)-4-(metiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (B133)	D183	293,1	2,64
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-4-(metiloxi)benzoato de metilo (B134)	D185	329,1	2,79

Éster 135**3-(dietilamino)-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-4-metilbenzoato de metilo (B135)**

3-(dietilamino)-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-4-metilbenzoato de metilo (B135) foi obtido como produto secundário durante a síntese de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-4-metilbenzoato de metilo (B131) a partir de 3-amino-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-4-metilbenzoato de metilo (D188). $[M+H]^+ = 355,1$, TR = 2,95 minutos

Éster 136**3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-4-(metiloxi)-5-[(1 E/Z)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (B136)**

A uma solução de 3-[[[4-clorobutil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D170) (650 mg, 1,72 mmol, 1 equiv.) em EtOH (50 mL) adicionou-se NEt₃ (500 µL, 3,6 mmol, 2,1 equiv.) e a solução resultante foi aquecida a refluxo durante 6 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 3/1) deu 3-(1,1-dióxidotetra-hidro- 2*H*-1,2-tiazin-2-il)-4-(metiloxi)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il] benzoato de metilo (B136) (450 mg, 77%) como um óleo amarelo claro. [M+H]⁺ = 340,0, TR = 3,14 minutos

Éster 138

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (B138)

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (B138) foi obtido a partir de 3-[(4-clorobutanoil)amino]-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo (D195) de uma forma análoga ao processo descrito para o Éster 27 (B27). [M+H]⁺ = 339,0, TR = 2,41 minutos

Éster 140**1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (B140)**

A uma solução de 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (B154) (500 mg, 1,94 mmol, 1 equiv.) em DMF (10 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 84 mg, 2,1 mmol, 1,1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada durante 15 minutos. Adicionou-se iodeto de etilo (200 μ L, 2,5 mmol, 1,3 equiv.) e a solução resultante foi agitada durante 30 minutos e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N, seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (AcOEt/iso-hexano: 1/4 a 1/1) deu 1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (B140) (400 mg, 72%) como um sólido esbranquiçado. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287,0$, TR = 2,73 min.

Os compostos seguintes foram obtidos a partir dos seus precursores correspondentes de uma forma análoga ao processo descrito para a Descrição 2 (D2):

Éster	Precursor	$[\text{M}+\text{H}]^+$	TR (min)
3-Etil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxilato de etilo (B141)	D225		

(continuação)

Éster	Precursor	[M+H] ⁺	TR (min)
1-Etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)- 1 <i>H</i> -benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (B149)	D227		
1-Etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)- 1 <i>H</i> -indazolo-6-carboxilato de metilo (B152)	D229	288,4	2,20
4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1 <i>H</i> - indolo-6-carboxilato de metilo (B154)	D228	259,0	2,22
3-Metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)- 1 <i>H</i> -indolo-5-carboxilato de etilo (B160)	D224		
3-(1-Metiletil)-7-(2-oxo-1- pirrolidinil)-1 <i>H</i> -indolo-5- carboxilato de etilo (B161)	D226		
4-Etil-8-(2-oxo-1-pirrolidinil)- 1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinolino- carboxilato de metilo (B171)	D230	304,3	2,52

Éster 142**3-etil-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (B142)**

A uma solução de 3-etil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-
1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (B141) (658 mg, 2,3 mmol,

1 equiv.) em DMF (10 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 120 mg, 3,0 mmol, 1,3 equiv.) e a mistura resultante foi agitada durante 15 minutos a esta temperatura. Adicionou-se iodeto de etilo (187 μ L, 3,0 mmol, 1,3 equiv.) e a solução resultante foi agitada durante 30 minutos e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e a fase orgânica foi lavada com H₂O, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com iso-hexano para dar 3-etil-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (620 mg, 90%) como um sólido amarelo que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

Éster 143

4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (B143)

A uma solução de 4-[[(3-cloropropil)sulfonil]amino]-1-etil-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D241) (900 mg, 2,5 mmol, 1 equiv.) em EtOH (100 mL) adicionou-se NEt₃ (1 mL, 7,3 mmol, 3 equiv.) e a solução resultante foi aquecida a refluxo durante 1,5 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo para dar 4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (B143) (386 mg, 48%) como um óleo castanho que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

Éster 144**7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (B144)**

7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (B144) foi obtido a partir de 7-[[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-3-etil-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (D243) de uma forma análoga ao processo descrito para 4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (B143). $[M+H]^+ = 337,1$, TR = 3,23 minutos

Éster 145**4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-2,3-di-hidro-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo**

A uma solução de 1-acetil-4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2,3-di-hidro-1*H*-indolo carboxilato de metilo (D235) (300 mg, 0,85 mmol, 1 equiv.) em THF (20 mL) à temperatura ambiente adicionou-se BH_3 (1,5 M em THF, 2 mL, 3 mmol, 3,5 equiv) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. Adicionou-se EtOH (5 mL) e a mistura resultante foi concentrada em vácuo após 5 minutos. O resíduo foi partilhado entre uma solução aquosa de HCl 2 N (20 mL) e CH_2Cl_2 (20 mL) e a mistura bifásica foi agitada vigorosamente durante 3 horas.

As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (AcOEt/iso-hexano : 1/2) deu 4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-2,3-di-hidro-1*H*-indolo-carboxilato de metilo (B145) (200 mg, 70%) como um sólido amarelo muito claro. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339,2$, $\text{TR} = 2,92$ minutos

Éster 146

7-(1,1-Dióxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-1-metil-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (B146)

7-(1,1-Dióxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-1-metil-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (B146) foi preparado a partir de 7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (B144) de uma forma análoga à do processo descrito para o Éster 142 (B142).

Éster 147

4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (B147)

A uma solução de 4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D231) (180 mg, 0,58 mmol, 1 equiv.) em DMF (3 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 24 mg, 0,6 mmol, 1 equiv.) e a mistura resultante foi

agitada durante 15 minutos a esta temperatura. Adicionou-se iodeto de etilo (64 μ L, 0,8 mmol, 1,4 equiv.) e a solução resultante foi agitada durante 1 hora e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica deu 4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (B147) (110 mg, 51%) como um sólido amarelo que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H]^+ = 337,0$, TR = 2,82 minutos

Éster 148

7-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-3-etil-1H-indolo-5-carboxilato de etilo (B148)

A uma solução de 7-[[[4-clorobutil)sulfonil]amino]-3-etil-1H-indolo-5-carboxilato de etilo (D242) (230 mg, 0,59 mmol, 1 equiv.) em EtOH (10 mL) adicionou-se NEt₃ (249 μ L, 1,78 mmol, 3 equiv.) e a solução resultante foi agitada a 70°C durante 3 horas. Adicionou-se NEt₃ (1 mL, excesso) e a solução foi agitada à mesma temperatura durante 15 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (AcOEt/iso-hexano: 3/7) deu 7-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-

1,2-tiazin-2-il)-3-etil-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (B148) (150 mg, 72%) como um óleo incolor. $[M-H]^- = 349,3$, TR = 3,10 minutos

Éster 150

4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (B150)

4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (B150) foi obtido a partir de 4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D239) de uma forma análoga ao processo descrito para 4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-indazolo-6-carboxilato de metilo (B153) $[M+H]^+ = 324,5$, TR = 2,10 minutos

Éster 151

4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (B151)

A uma solução de 4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (D253) (230 mg, 0,74 mmol, 1 equiv.) em DMF (10mL) à temperatura ambiente adicionou-se NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 33 mg, 0,82 mmol, 1,1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada durante 5 minutos a esta temperatura. Adicionou-se iodeto de etilo (66 µL, 0,82 mmol, 1,1

equiv.) e a solução resultante foi agitada durante 30 minutos a 60°C e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e uma solução aquosa de ácido cítrico a 5%. As duas camadas foram separadas e a fase aquosa foi saturada com NaCl e extraída duas vezes com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo para dar 4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-1H-benzimidazolo-6-carboxilato de metilo (B151) (400 mg, 160%) como um óleo amarelo claro viscoso que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. [M+H]⁺ = 338,1, TR = 2,43 minutos

Éster 153

4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1H-indazolo-6-carboxilato de metilo (B153)

A uma solução de 4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]-amino}-1-etil-1H-indazolo-6-carboxilato de metilo (D237) (1,5 g, 3 mmol, 1 equiv.) em EtOH (20 mL) adicionou-se Net₃ (920 µL, 6,6 mmol, 2,2 equiv.) e a solução resultante foi aquecida a refluxo durante 3 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com AcOEt/iso-hexano para dar 4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1H-indazolo-6-carboxilato de metilo (B153) como

um sólido castanho claro que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação. $[M+H]^+ = 324,5$, TR = 2,35 min.

Os compostos seguintes foram obtidos a partir de Éster 154 (B154) de uma forma análoga ao processo descrito para o Éster 140 (B140) utilizando o reagente alquilante apropriado:

Éster	Reagente alquilante	$[M+H]^+$	TR (min)
1-Metil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (B156)		273,0	2,52
1-Butil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-6-carboxilato de metilo (B157)		315,1	3,10
4-(2-Oxo-1-pirrolidinil)-1-pentil-1H-indolo-6-carboxilato de metilo			

Éster 162

1-metil-3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxilato de etilo (B162)

1-metil-3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxilato de etilo (B162) foi obtido a partir de 3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxilato de etilo (B161) utilizando um procedimento

análogo ao processo descrito para 3-etil-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (B142).

Éster 163

3-etil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-benzofuran-5-carboxilato de metilo (B163)

A uma solução de 4-[(2*E/Z*)-2-buten-1-iloxi]-3-iodo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D258) (1,4 g, 3,37 mmol, 1 equiv.) em DMF (20 mL) à temperatura ambiente sob azoto adicionou-se Pd(OAc)₂ (38 mg, 0,17 mmol, 0,05 equiv.), NaCOOH (688 mg, 10,1 mmol, 3 equiv.), Na₂CO₃ (893 mg, 8,4 mmol, 2,5 equiv.) e NBu₄Cl (845 mg, 3,71 mmol, 1,1 equiv.). A suspensão resultante foi agitada sob azoto a 120°C durante 1 hora e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e H₂O e as duas fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/AcOEt: 1/1) deu 3-etil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-benzofuran-5-carboxilato de metilo (B163) (250 mg, 26%) como um sólido branco. [M+H]⁺ = 288,1, TR = 3,02 minutos

Éster 164

4-(etiloxi)-3-[etil(propanoil)amino]-5-(1-metiletil)benzoato de metilo (B164)

4-(etiloxi)-3-[etil(propanoil)amino]-5-(1-metil-etil) benzoato de metilo (B164) foi obtido a partir de 4-metil-8-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2*H*-cromeno-6-carboxilato de metilo e 4-(etiloxi)-3-[etil(propanoil)amino]-5-(1-metil-etenil)benzoato de etilo (D261) de uma forma análoga ao processo descrito para éster *terc*-butílico do ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propil-benzóico (B116).

Éster 165

3-etil-7-(2-oxo-1-piperidinil)-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (B165)

A uma solução de 3-etil-7-iodo-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (D190) (1 g, 2.91 mmol, 1 equiv.) em tolueno (10 mL) adicionou-se 2-piperidinona (346 mg, 3,50 mmol, 1.2 equiv.), K₃PO₄ (1,24 g, 5,83 mmol, 2 equiv.), CuI (56 mg, 0,29 mmol, 0,1 equiv.) e dimetil etileno diamina (62 µL, 0,58 mmol, 0,2 equiv.) e a mistura resultante foi agitada a 100°C durante 15 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e H₂O e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi seca sob MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (AcOEt/iso-hexano: 1/0) deu 3-etil-7-(2-oxo-1-piperidinil)-1*H*-indolo-5-carboxilato de etilo (B165) (250 mg, 27%) como um sólido esbranquiçado. [M+H]⁺ = 315,4, TR = 2,98 minutos

Éster 166**3-etil-7-(2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxilato de etilo (B166)**

3-etil-7-(2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxilato de etilo (B166) foi obtido a partir de 3-etil-7-iodo-1H-indolo-5-carboxilato de etilo (D166) de uma forma análoga ao processo descrito para 3-bromo-5-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)benzoato de 1,1-dimetiletilo (D190) utilizando 4-fenil-2-pirrolidinona (Koelsch *J. Am. Chem Soc.* 1943, **(65)**, p 2093) em vez de 5-fenil-2-piperidinona. $[M+H]^+ = 377,2$, TR = 3,60 minutos

Éster 167**1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-1,2,3-benzotriazolo-6-carboxilato de metilo (B167)**

A uma solução de 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-1,2,3-benzotriazolo-6-carboxilato de etilo metilo (D249) (400 mg, 1,54 mmol, 1 equiv.) em DMF (10 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 68 mg, 1,69 mmol, 1,1 equiv.) e a mistura resultante foi agitada durante 5 minutos a esta temperatura. Adicionou-se iodeto de etilo (135 μ L, 1,69 mmol, 1,1 equiv.) e a solução resultante foi agitada durante 2 horas e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e a

fase orgânica foi lavada com H₂O, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (AcOEt/iso-hexano: 100/0) deu 1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-1,2,3-benzotriazole-6-carboxilato de metilo (270 mg, 61%) como um óleo amarelo claro. $[M+H]^+ = 289,3$, TR = 2,47 minutos

Éster 168

3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi) benzoato de metilo (B168)

3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi) benzoato de metilo (B168) foi obtido a partir de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-hidroxibenzoato de metilo (D268) de uma forma análoga ao processo descrito para Éster 18 (B18) da Descrição 41 (D41).

Éster 169

3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo (B169)

3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-benzoato de metilo (B169) foi obtido a partir de 3-(3-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo, 3-(2-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo e 3-(1-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo (D264) de

uma forma análoga ao processo descrito para o Éster 107 (B107).

Éster 170

3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)oxi]benzoato de metilo

3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)oxi]benzoato de metilo (B170) foi obtido a partir de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-hidroxibenzoato de metilo (D268) de uma forma análoga ao processo descrito para o Éster 18 (B18) da Descrição 41 (D41) utilizando 2-iodopropano em vez de iodoetano.

Éster 172

8-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-4-etil-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxilato de metilo (B172)

8-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-4-etil-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxilato de metilo (B172) foi obtido a partir de 8-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino)-4-etil-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxilato de metilo (D238) de uma forma análoga ao processo descrito para 4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1H-indazolo-6-carboxilato de metilo (B153). $[M+H]^+ = 340,2$, TR = 3,32 minutos

Éster 175

3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-5-[(1-metiletil)amino]benzoato de metilo (B175)

3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-5-[(1-metiletil)amino]benzoato de metilo (B175) foi obtido a partir da Descrição 152 (D152) de uma forma análoga ao processo descrito para o Éster 43 (B43) utilizando acetona em vez de 3-pentanona.

Éster 176

5-ciclopentil-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo (B176)

5-ciclopentil-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo (B176) foi obtido a partir da Descrição (D269) de uma forma análoga ao processo descrito para o Éster B116 (B116).

Preparação de Epóxidos**Epóxido K1**

**{(1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[(2S)-2-oxiraniletil]}
carbamato de 1,1-dimetiletilo (K1)**

{(1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[(2S)-2-oxiraniletil]}

carbamato de 1,1-dimetiletilo (K1) foi obtido a partir de 3,5-difluoro-L-fenilalaninato (D299) de acordo com o procedimento descrito na patente US 2003/0004360 A1. Os expóxidos seguintes foram obtidos de uma forma análoga ao processo descrito para epóxido K1 utilizando o alaninato apropriado:

Epóxido	Precursor
{(1S)-2-(3-fluorofenil)-1-[(2S)-2-oxiranil]etil} carbamato de 1,1-dimetiletilo (K2)	D300
{(1S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(2S)-2-oxira- nil]etil} carbamato de 1,1-dimetiletilo (K3)	D301
{(1S)-2-(2-clorofenil)-1-[(2S)-2-oxiranil]etil}- carbamato de 1,1-dimetiletilo (K4)	D302
{(1S)-2-(3-clorofenil)-1-[(2S)-2-oxiranil]etil}- carbamato de 1,1-dimetiletilo (K5)	D303
{(1S)-2-(4-clorofenil)-1-[(2S)-2-oxiranil]etil}- carbamato de 1,1-dimetiletilo (K6)	D304
[(1S)-1-[(2S)-2-oxiranil]-2-(2-tienil)etil]- carbamato de 1,1-dimetiletilo (K7)	D305
[(1S)-1-[(2S)-2-oxiranil]-2-(3-tienil)etil]- carbamato de 1,1-dimetiletilo (K8)	D306
{(1S)-2-(2-furanil)-1-[(2S)-2-oxiranil]etil}- carbamato de 1,1-dimetiletilo (K9)	D307
[(1S)-1-[(2S)-2-oxiranil]-2-(2-piridinil)etil]- carbamato de 1,1-dimetiletilo (K10)	D308

(continuação)

Epóxido	Precursor
[(1S)-1-[(2S)-2-oxiranil]-2-(1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (K11)	D309
[(1S)-1-[(2S)-2-oxiranil]-2-(1H-pirazol-1-il)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (K12)	D310
[(1S)-1-[(2S)-2-oxiranil]-2-(3-piridinil)etil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo (K13)	D311

Preparação de aminas BOC-protegidas**Amina BOC-protegida 1 (H1)****Éster *terc*-butílico do ácido ((1S,2R)-1-benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxi-propil)-carbâmico (H1)**

Éster *terc*-butílico do ácido ((S)-(S)-1-oxiranil-2-fenil-etil)-carbâmico (D101) (10 g, 38 mmol, 1 equiv.) [Chirex 1819W94 Lot#9924382] foi dissolvido em EtOH (100 mL) e adicionou-se ciclo-hexilamina (13 mL, 114 mmol, 3 equiv.). A mistura resultante foi aquecida sob uma atmosfera de azoto durante 12 horas a uma temperatura de refluxo. A mistura foi arrefecida e o solvente foi removido por evaporação em vácuo. O sólido branco resultante foi lavado com H₂O e em seguida com Et₂O antes de secar em vácuo para dar éster-*terc*-butílico do ácido ((1S,2R)-1-benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxi-propil)-carbâmico (H1) (9,0 g, 66%). [M+H]⁺ = 363,2

As aminas BOC-protegidas H2-H20, H24-H33 e H36 foram preparadas de uma forma análoga à descrita para a amina BOC-protegida H1, substituindo ciclo-hexilamina com as aminas indicadas na tabela abaixo (a menos quando as aminas estão comercialmente disponíveis):

Amina BOC-protegida	Precursor
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido ((1S,2R)-1-benzil-3-ciclobutilamino-2-hidroxi-propil)-carbâmico (H2)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido ((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-isobutilamino-propil)-carbâmico (H3)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido ((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-propilamino-propil)-carbâmico (H4)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(1,1,5-trimetil-hexilamino)-propil]-carbâmico (H5)	F5
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-carbâmico (H6)	F6
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido {(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etilamino]-propil}-carbâmico (H7)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(1-metil-1-fenil-etilamino)-propil]-carbâmico (H8)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(3-metil-butilamino)-propil]-carbâmico (H9)	-

(continuação)

Amina BOC-protégida	Precursor
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-3- <i>terc</i> -butilamino-2-hidroxi-propil)-carbâmico (H10)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometoxi-benzilamino)-propil]-carbâmico (H11)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-2-hidroxi-3-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propilamino)-propil]-carbâmico (H12)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-3-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butilamino)-2-hidroxi-propil]-carbâmico (H13)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxi-benzilamino)-propil]-carbâmico (H14)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido {(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-2-hidroxi-3-[1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etilamino]-propil}-carbâmico (H15)	F15
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-benzilamino)-propil]-carbâmico (H16)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido {(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(<i>S</i>)-1-(3-metoxi-fenil)-etilamino]-propil}-carbâmico (H17)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido {(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(<i>S</i>)-1-(3-metoxi-fenil)-etilamino]-propil}-carbâmico (H18)	-

(continuação)

Amina BOC-protégida	Precursor
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-2-hidroxi-3-(5-metil-hexilamino)-propil]-carbâmico (H19)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-carbâmico (H20)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-3-etilamino-2-hidroxi-propil)-carbâmico (H24)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-3-(bis-trifluorometil-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-carbâmico (H25)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-3-ciclopropilamino-2-hidroxi-propil)-carbâmico (H26)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-2-hidroxi-3-(4-metoxi-benzilamino)-propil]-carbâmico (H27)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-2-hidroxi-3-isopropilamino-propil)-carbâmico (H28)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-2-hidroxi-3-(2-metoxi-benzilamino)-propil]-carbâmico (H29)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-2-hidroxi-3-((<i>S</i>)-1-fenil-etilamino)-propil]-carbâmico (H30)	-

(continuação)

Amina BOC-protégida	Precursor
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-((R)-1-fenil-etilamino)-propil]-carbâmico (H31)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(4-metil-pentilamino)-propil]-carbâmico (H32)	-
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-((R)-2-hidroxi-1-isobutilcarbamoil-pentilamino)-propil]-carbâmico (H33)	F33
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido [(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-((S)-1-isobutilcarbamoil-pentilamino)-propil]-carbâmico (H36)	F36

As aminas BOC-protégidas H40-H114 foram preparados de uma forma análoga à descrita para amina BOC-protégida H1, substituindo ciclo-hexilamina com as aminas indicadas na tabela abaixo (a menos que as aminas estejam comercialmente disponíveis):

Amina BOC-protégida	Precursor
[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-trifluorometil]fenil]metil}amino)-propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H40)	F40
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-[3-(metiloxi)fenil]ciclo-hexilamino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H41)	F41

(continuação)

Amina BOC-protégida	Precursor
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H42)	-
[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H43)	-
[(1S,2R)-3-[(3,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H44)	-
{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H45)	-
[(1S,2R)-3-[(1,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H46)	-
[(1S,2R)-3-({[4-fluoro-3-(trifluorometil)fe-nil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)pro-pil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H47)	-
[(1S,2R)-3-[(1,1-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H48)	F48
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[2-metil-5-(trifluoro-metil)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo (H49)	-
[(1S,2R)-3-[(1S)-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]car-bamato de 1,1-dimetiletilo (H50)	-

(continuação)

Amina BOC-protégida	Precursor
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[(1S,2R)-2-hidroxi-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H51)	-
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[6-(metiloxi)-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H52)	F52
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H53)	-
[(1S,2R)-3-({1,1-dimetil-2-[(2-metilpropil)tio]etil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H54)	F54
[(1S,2R)-3-{[1,1-dimetil-2-(feniloxi)etil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H55)	F55
[(1S,2R)-3-({1,1-dimetil-2-[(fenilmetil)oxi]etil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H56)	F56
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H57)	-
[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({2-[3-trifluorometil]fenil}etil}amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H58)	-
[(1S,2R)-3-[(1,1-dimetil-2-feniletil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H59)	-

(continuação)

Amina BOC-protegida	Precursor
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[2-(1-naftalenil)etil]-amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H60)	-
[(1S,2R)-3-({1,1-dimetil-2-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo (H61)	F61
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(fenilamino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H62)	-
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-[3-(metiloxi)fenil]-ciclopropil}amino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H63)	F63
[(1S,2R)-3-[(ciclo-hexilmetil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H64)	-
{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H65)	-
[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetra-hidro-2H-tiopiran-4-ilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H66)	-
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metilpropil)amino]-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H67)	-
[(1S,2R)-3-{[4-(1,1-dimetiletil)ciclo-hexil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo (H68)	-

(continuação)

Amina BOC-protegida	Precursor
[(1S,2R)-3-[(1-etilciclobutil)amino]-2-hidroxi-1-fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H69)	F69
[(1S,2R)-3-({1,1-dimetil-2-[(2-metilpropil)oxi]-etil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H70)	F70
[(1S,2R)-3-({1,1-dimetil-2-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]etil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H71)	F71
[(1S,2R)-3-[(1R)-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H72)	-
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(4-metilpentil)ciclopropil]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H73)	F73
[(1S,2R)-3-[(1-etilciclopropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H74)	F74
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(1-metiletil)ciclopropil]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H75)	F75
[(1S,2R)-3-(butilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H76)	-
{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1-propilciclopropil)amino]propil-carbamato de 1,1-dimetiletilo (H77)	F77

(continuação)

Amina BOC-protégida	Precursor
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(3-metilbutil)ciclopropil]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H78)	F78
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(2-metilpropil)ciclopropil]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H79)	F79
[(1S,2R)-3-({1-[3-clorofenil]metil}ciclopropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H80)	F80
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metilciclo-hexil)-amino]-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H81)	F81
[(1S,2R)-3-[(2S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H82)	-
[(1S,2R)-3-[(4,4-dimetilciclo-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H83)	F83
((1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-{[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]amino}propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (H84)	-
((1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-{[(1S)-1,2,2-trimetilpropil]amino}propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (H85)	-
[(1S,2R)-3-[(2,2-dimetilciclo-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H86)	F86

(continuação)

Amina BOC-protégida	Precursor
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(pentilamino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H87)	-
[(1S,2R)-3-(hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H88)	-
[(1S,2R)-3-[(3,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H89)	-
[(1S,2R)-3-[(1,1-dimetilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H90)	-
[(1S,2R)-3-[(ciclopropilmetil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H91)	-
[(1S,2R)-3-[(3,3-dimetilciclopentil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H92)	F92
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(metilamino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H93)	-
[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(triciclo-[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-1-ilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H94)	-
[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenilamino)propil]carbamato (H95)	-
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({2-[3-metiloxi]fenil}-etil)amino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H96)	-

(continuação)

Amina BOC-protégida	Precursor
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({2-[4-metiloxi]fenil}-etil)amino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H97)	-
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({2-[2-metiloxi]fenil}-etil)amino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H98)	-
[(1S,2R)-3-{[2-(2-clorofenil)etil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmelil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H99)	-
[(1S,2R)-3-{[2-(3-clorofenil)etil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H100)	-
[(1S,2R)-3-{[2-(4-clorofenil)etil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H101)	-
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[2-(4-metilfenil)etil]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H102)	-
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[2-(2-metilfenil)etil]-amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H103)	-
[(1S,2R)-3-{[2-(3,4-diclorofenil)etil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmelil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H104)	-
[(1S,2R)-3-{[2-(2,4-diclorofenil)etil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H105)	-

(continuação)

Amina BOC-protégida	Precursor
[(1S,2R)-3-({2-[3,5-bis(metiloxy)fenil]etil}-amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H106)	-
[(1S,2R)-3-({2-[2,3-bis(metiloxy)fenil]etil}-amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H107)	-
{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(fenilmetil)amino]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H108)	-
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(2-feniletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H109)	-
[(1S,2R)-3-[(1-etilciclo-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H110)	F110
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metilciclopentil)amino]-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H111)	F111
{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1-propilciclopentil)amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H112)	F112
{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1-propilciclo-hexil)amino]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H113)	F113
[(1S,2R)-3-{[2-(3-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H114)	F114

As aminas BOC-protegidas H115-H147 seguintes foram preparadas de uma forma análoga à descrita para amina BOC-protegida H1, utilizando o epóxido apropriado e a amina apropriada indicados nas tabelas abaixo (só são indicadas aminas não comerciais):

Amina BOC-protegida	Epóxido	Amina
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(3-piridinilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H115)	K13	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H116)	K11	
[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H117)	K11	
[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H118)	K11	
[(1S,2R)-1-(2-furanilmetil)-2-hidroxi-3-([3-metiloxi)fenil]metil)amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H119)	K9	
[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-1-(2-furanilmetil)-2-hidroxipropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H120)	K9	
[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-1-(2-furanilmetil)-2-hidroxipropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H121)	K9	

(continuação)

Amina BOC-protégida	Epóxido	Amina
{(1S,2R)-1-(2-furanilmetil)-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H122)	K9	F5
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(2-piridinilmetil)propil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo (H123)	K10	
[(1S,2R)-1-[(4-clorofenil)metil]-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxipropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H124)	K6	
[(1S,2R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)propil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo (H125)	K6	
[(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H126)	K1	
[(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H127)	K1	
{(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxipropil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H128)	K1	
{(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxipropil}-carbamato de 1,1-dimetiletilo (H129)	K1	

(continuação)

Amina BOC-protégida	Epóxido	Amina
{(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H130)	K1	F5
[(1S,2R)-1-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H131)	K3	
{(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-1-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-hidroxipropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H132)	K3	
{(1S,2R)-1-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]-propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H133)	K3	F5
[(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H134)	K5	
[(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxipropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H135)	K5	
[(1S,2R)-1-[(2-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H136)	K4	
[1S,2R)-1-[(2-clorofenil)metil]-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxipropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H137)	K4	
{(1S,2R)-1-[(2-clorofenil)metil]-3-[(1,5-(dimetil-hexil)amino)-2-hidroxipropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H138)	K4	

(continuação)

Amina BOC-protégida	Epóxido	Amina
{(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-3-[(1,5-(dimetil-hexil)amino)-2-hidroxipropil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo (H139)}	K5	
[(1S,2R)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H140)}	K2	
{(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxipropil}-carbamato de 1,1-dimetiletilo (H141)}	K2	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)-1-(2-tienilmetil)propil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo (H142)}	K7	
[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(2-tienilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H143)}	K7	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)-1-(1H-pirazol-1-ilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H144)}	K12	
[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(1H-pirazol-1-ilmetil)propil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo (H145)}	K12	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)-1-(3-tienilmetil)propil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo (H146)}	K8	
[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(3-tienilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H147)}	K8	

As aminas BOC-protegidas H148-H156 foram preparadas de uma forma análoga à descrita para a amina BOC-protegida H1, substituindo ciclo-hexilamina com as aminas indicadas na tabela abaixo (se as aminas não estão comercialmente disponíveis):

Amina BOC-protegida	Precursor
{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1-propil-ciclobutil)amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H148)	F148
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(1-metiletil)ciclobutil]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H149)	F149
[(1S,2R)-3-({1-[(3-clorofenil)metil]ciclobutil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H150)	F150
[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(triciclo-[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-ilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H151)	
[(1S,2R)-3-[(1r,4R)-biciclo[2.2.1]hept-1-ilamino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H152)	
[(1S,2R)-3-(biciclo[2.2.2]oct-1-ilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H153)	
[(1S,2R)-3-{[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H154)	

(continuação)

Amina BOC-protegida	Precursor
[(1S,2R)-3-[(4,4-difluorociclo-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H155)	F155
[(1S,2R)-3-[(3,4-bis(metiloxi)fenil)metil]amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H156)	

Amina BOC-protegida H157

[(1S,2R)-3-[(3-etil-5-isoxazolil)metil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H157)

[(1S,2R)-3-[(3-etil-5-isoxazolil)metil]amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H157) foi preparada a partir da Descrição F157 de uma forma análoga ao processo descrito para a amina BOC-protegida H1.

Preparação de Ácidos**Ácido 1**

Ácido 3-metilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzótico (A1)

A uma solução de éster metílico do ácido 3-

metilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B1) (115 mg, 0,433 mmol, 1 equiv.) em MeOH (8 mL) adicionou-se solução aquosa de NaOH 2 N (0,65 mL, 1,3 mmol, 3 equiv.). A mistura resultante foi agitada durante 4 horas, adicionou-se solução aquosa de NaOH 2 N (1 mL, mmol, equiv.) e a solução resultante foi agitada durante 16 horas e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com H₂O e extraído com Et₂O. A camada aquosa foi acidificada utilizando solução aquosa de HCl 2 N e o precipitado branco que se formou foi extraído duas vezes com AcOEt. As soluções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas em vácuo para dar ácido 3-metilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A1) (109 mg, 100%) como um sólido branco. $[M+H]^+ = 252,0$, TR = 2,61 minutos

Ácido 2

Ácido 3-etilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A2)

O Ácido 2 foi preparado a partir de 125 mg (0.426mmol) de éster metílico do ácido 3-metilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B2) de uma forma análoga à descrita para o Ácido 1 que deu 11 mg (98%) de ácido 3-metilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A2) como um sólido branco. $[M+H]^+ = 266,1$, TR = 2,82 minutos

Ácido 3**Ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metilsulfanil-benzóico (A3)**

A uma solução de éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metilsulfanil-benzóico (B3) (144 mg, 0,48 mmol, 1 equiv.) em MeOH (10 mL) adicionou-se solução aquosa de NaOH 2 N (2,4 mL, 4,8 mmol, 10 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3,5 horas e a 40°C durante 1 hora, e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com H₂O e extraída com Et₂O. A camada aquosa foi acidificada com solução aquosa de HCl 2 N e o precipitado branco que se formou foi extraído duas vezes com AcOEt. As soluções orgânicas combinadas foram sobre Na₂SO₄ e concentradas em vácuo para dar ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metilsulfanil-benzóico (A3) (136 mg, 100%) como um sólido branco. [M+H]⁺ = 288,0, TR = 2,63 minutos

Ácido 4**Ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etilsulfanil-benzóico (A4)**

A uma solução de éster etílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etilsulfanil-benzóico (B4) (145 mg, 0,44 mmol, 1,equiv.) em MeOH (5 mL) adicionou-se

solução aquosa de NaOH 2 N (2,2 mL, 4,4 mmol, 10 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com H₂O e extraído com Et₂O. A camada aquosa foi acidificada com solução aquosa de HCl 2 N e o precipitado branco que se formou foi extraído duas vezes com AcOEt. As soluções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas em vácuo para dar ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etilsulfanil-benzóico (A4) (133 mg, 100%) como um sólido branco. [M+H]⁺ = 302,0, TR = 2,83 minutos

Ácido 5

Ácido 3-metanossulfonil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A5)

A uma solução de ácido 3-metilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A1) (59 mg, 0,235 mmol, 1 equiv.) em MeOH/H₂O (3:1, 24 mL) adicionou-se oxona (578 mg, 0,94 mol, 4 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 50 minutos e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e H₂O e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com H₂O e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada em vácuo para dar um sólido que foi triturado com Et₂O para dar ácido 3-metanossulfonil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A5) (57 mg, 86%) como um sólido branco. [M+H]⁺ = 284,0, TR = 2,05 minutos

Ácido 6**Ácido 3-etanossulfonil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A6)**

O Ácido 6 foi preparado a partir de 59 mg (0,22 mmol) de ácido 3-etilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A2) de uma forma análoga à descrita para o Ácido 5 que deu 59 mg (89%) de ácido 3-etanossulfonil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A6) como um sólido branco. $[M+H]^+ = 298,0$, TR = 2,08 minutos

Ácido 7**Ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metanossulfonil-benzóico (A7)**

O Ácido 7 foi preparado a partir de 78 mg (0,27 mmol) de ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metilsulfanil-benzóico (A3) de uma forma análoga à descrita para o Ácido 6 que deu 78 mg (90%) de ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metanossulfonil-benzóico (A7) como um sólido branco. $[M-H]^- = 318,0$, TR = 2,07 minutos

Ácido 8**Ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metanossulfonil-benzóico (A8)**

O Ácido 8 foi preparado a partir de 72 mg (0,24 mmol) de ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etilsulfanil-benzóico (A4) 73 mg (91 %) de uma forma análoga à descrita em Ácido 7 que deu ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etanossulfonil-benzóico A8 como um sólido branco. $[M-H]^- = 332,0$, TR = 2,14 minutos

Os Ácidos A9-A15 foram preparados a partir do éster correspondente indicados na tabela abaixo utilizando um procedimento análogo ao descrito em A113 ou A114 (indicado na tabela abaixo).

Ácido	Procedimento	Éster
Ácido 3-metoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A9)	A113	B9
Ácido 3-propoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A10)	A113	B10
Ácido 3-etoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A11)	A113	B11
Ácido 3-isopropoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A12)	A113	B12
Ácido 3-pentoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A13)	A113	B13
Ácido 3-(2-metoxi-etoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A14)	A113	B14
Ácido 3-(3-hidroxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A15)	A113	B15

Ácido 16**Ácido 3-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A16)**

O Ácido 16 foi preparado de acordo com um procedimento análogo ao descrito para o Éster 15 a partir de ácido 3-(2-benziloxi-etoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (D40).

Os Ácidos A17-A22 e A24-A27 foram preparados a partir do éster correspondente indicado na tabela abaixo utilizando um procedimento análogo ao descrito em A113 ou A114 (indicado na tabela abaixo).

Ácido	Procedimento	Éster
Ácido 3-(3-metoxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzóico (A17)	A113	B17
Ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-1-il)-5-etoxi-benzóico (A18)	A113	B18
Ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-1-il)-5-isopropoxi-benzóico (A19)	A113	B19
Ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-1-il)-5-metoxi-benzóico (A20)	A113	B20
Ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-1-il)-5-propoxi-benzóico (A21)	A113	B21
Ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-1-il)-5-pentoxi-benzóico (A22)	A113	B22

(continuação)

Ácido	Procedimento	Éster
Ácido 3,5-bis-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A24)	A113	B24
Ácido 4-cloro-3,5-bis-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A25)	A113	B25
Ácido 4-metoxi-3,5-bis-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzóico (A26)	A113	B26
Ácido 3-nitro-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A27)	A113	B27

Ácido 27 (Procedimento Alternativo)**Ácido 3-nitro-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A27)**

Carregou-se um balão sob azoto com ácido 3-bromo-5-nitro-benzóico (D5) (12,3 g, 50 mmol, 1 equiv.), Cs_2CO_3 (24,4 g, 75 mmol, 1,5 equiv.), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (229 mg, 0,25 mmol, 0,005 equiv.), Xantphos (433 mg, 0,75 mmol, 0,015 equiv.) e dioxano (120 mL). Adicionou-se 2-pirrolidin-2-ona (5,7 mL, 75 mmol, 1,5 equiv.) com uma seringa e a mistura resultante foi agitada à temperatura de refluxo durante 60 horas e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com H_2O e solução aquosa de NaOH 1 N e foi extraído duas vezes com Et_2O . A fase aquosa foi em seguida acidificada para pH 1 e foi extraída três vezes com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 e concentradas em vácuo para dar ácido 3-nitro-

5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A27) (9,3 g, 75%) como um sólido castanho claro.

Os Ácidos A28-A74 foram preparados a partir do éster correspondente indicado na tabela abaixo utilizando um procedimento análogo ao descrito em A113 ou A114 (indicado na tabela abaixo).

Ácido	Procedimento	Éster
Ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-piperidin-1-il-benzóico (A28)	A113	B28
Ácido 3-morfolin-4-il-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A29)	A113	B29
Ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-fenilamino-benzóico (A30)	A113	B30
Ácido 3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A31)	A114	B31
Ácido 3-metilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A32)	A114	B32
Ácido 3-dietilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A33)	A113	B33
Ácido 3-dimetilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A34)	A113	B34
Ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-propilamino-benzóico (A35)	A113	B35
Ácido 3-isobutilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A36)	A113	B36

(continuação)

Ácido	Procedimento	Éster
Ácido 3-benzilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A37)	A113	B37
Ácido 3-(3-metil-butilamino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A38)	A113	B38
Ácido 3-pentilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A39)	A113	B39
Ácido 3-butilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A40)	A113	B40
Ácido 3-(2,2-dimetil-propilamino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A41)	A113	B41
Ácido 3-(ciclopropilmetil-amino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A42)	A113	B42
Ácido 3-(1-etil-propilamino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A43)	A113	B43
Ácido 3-isopropilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A44)	A113	B44
Ácido 3-ciclopentilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A45)	A113	B45
Ácido 3-ciclo-hexilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A46)	A113	B46
Ácido 3-(Acetil-metil-amino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A47)	A113	B47
Ácido 3-(acetil-propil-amino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A48)	A114	B48
Ácido 3-(acetil-isopropil-amino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A49)	A114	B49

(continuação)

Ácido	Procedimento	Éster
Ácido 3-acetilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A50)	A113	B50
Ácido 3-(metanossulfonil-metil-amino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A51)	A113	B51
Ácido 3-(metanossulfonil-propil-amino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A52)	A114	B52
Ácido 3-metanossulfonilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A53)	A113	B53
Ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-pirrolidin-1-il-benzóico (A54)	A114	B54
Ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-piperidin-1-il-benzóico (A55)	A114	B55
Ácido 3-morfolin-4-il-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzóico (A56)	A114	B56
Ácido 3-metilamino-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzóico (A57)	A114	B57
Ácido 3-propilamino-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzóico (A58)	A113	B58
Ácido 3-etilamino-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzóico (A59)	A114	B59
Ácido 3-dietilamino-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzóico (A60)	A113	B60
Ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-morfolin-4-il-benzóico (A61)	A114	B61

(continuação)

Ácido	Procedimento	Éster
Ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-metilamino-benzóico ácido (A62)	A114	B62
Ácido 3-dietilamino-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-benzóico (A63)	A113	B63
Ácido 3-benzilamino-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-benzóico (A64)	A113	B64
Ácido 3-butilamino-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-benzóico (A65)	A113	B65
Ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-(3-metil-butilamino)-benzóico (A66)	A113	B66
Ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-fenetilamino-benzóico (A67)	A113	B67
Ácido 3-pentilamino-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-benzóico (A68)	A113	B68
Ácido 3-propilamino-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-benzóico (A69)	A113	B69
Ácido 3-etilamino-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-benzóico (A70)	A113	B70
Ácido 3-(ciclopropilmetil-amino)-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-benzóico (A71)	A113	B71
Ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-isopropilamino-benzóico (A72)	A113	B72
Ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -[1,2]tiazinan-2-il)-5-etilamino-benzóico (A73)	A114	B73

(continuação)

Ácido	Procedimento	Éster
Ácido 3- <i>terc</i> -Butoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A74)	A113	B74

Os Ácidos A75-A85 foram preparados a partir do éster correspondente indicado na tabela abaixo utilizando um procedimento análogo ao descrito em A113 ou A114 (indicado na tabela abaixo).

Ácido	Procedimento	Éster
Ácido 3-metoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A75)	A114	B74
Ácido 3-hidroximetil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A76)	A113	B76
Ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)- <i>N</i> -propil-isoftalâmico (A77)	A113	B77
Ácido <i>N,N</i> -dimetil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-isoftalâmico (A78)	A113	B78
Ácido <i>N</i> -metil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-isoftalâmico (A79)	A113	B79
Ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)- <i>N,N</i> -dipropil-isoftalâmico (A80)	A113	B80
Ácido 5-(2-oxo-piperidin-1-il)- <i>N,N</i> -dipropil-isoftalâmico (A81)	A113	B81
Ácido 3-nitro-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzóico (A82)	A113	B82

(continuação)

Ácido	Procedimento	Éster
Ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-fluorometil-benzóico (A83)	A113	B83
Ácido 3-dimetilaminometil-5-(dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-benzóico (A84)	A113	B84
Ácido 3-azidometil-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-benzóico (A85)	A113	B85

Ácido 86**Ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metoximetil-benzóico (A86)**

Uma suspensão de éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metanossulfoniloximetil-benzóico (D85) (200 mg, 0,55 mmol, 1 equiv.) em MeOH (100 mL) foi tratada com solução aquosa de NaOH 2 N (10 mL). A mistura resultante foi agitada durante 4 horas à temperatura ambiente e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt (100 mL) e a solução resultante foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N (50 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com Et₂O para dar ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metoximetil-benzóico (A86) (140 mg, 89%) como um sólido branco.

Ácido 87**Ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etoximetil-benzóico (A87)**

Uma suspensão de éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metanossulfoniloximetil-benzóico (D85) (200 mg, 0,55 mmol, 1 equiv.) em EtOH (100 mL) foi tratada com uma solução aquosa de NaOH 2 N (10 mL). A mistura resultante foi agitada durante 4 horas à temperatura ambiente e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em AcOEt (100 mL) e a solução resultante foi lavada com solução aquosa de HCl 2 N (50 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com Et₂O para dar ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etoximetil-benzóico (A87) (100 mg, 61%) como um sólido branco.

Os Ácidos A88-95 e A100-A102 foram preparados a partir do éster correspondente indicado na tabela abaixo utilizando um procedimento análogo ao descrito em A113 ou A114 (indicado na tabela abaixo).

Ácido	Procedimento	Éster
Ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-vinil-benzóico (A88)	A113	B88
Ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-(Z/E)-propenil-benzóico (A89)	A113	B89

(continuação)

Ácido	Procedimento	Éster
Ácido 3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-(Z/E)-butenil-benzóico (A90)	A113	B90
Ácido 3-(1,1-Dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-(2-metil-propenil)-benzóico (A91)	A113	B91
Ácido 5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-isoftalâmico (A92)	A113	B92
Ácido 3-Ciano-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-benzóico (A93)	A113	B93
Ácido 5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-N,N-dipropil-isoftalâmico (A94)	A113	B94
Ácido 5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -[1,2]tiazinan-2-il)-N,N-dipropil-isoftalâmico (A95)	A113	B95
Ácido 2-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-trifluorometil-benzóico (A100)	A113	B100
Ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-(2-metil-propenil)-5-benzóico (A101)	A113	B101
Ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-((E)-estiril)-benzóico (A102)	A113	B102

Os compostos seguintes foram preparados a partir do alceno correspondente de uma forma análoga ao processo descrito para éster terc-butílico do ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propil-benzóico:

Ácido	Alceno	[M+H] ⁺	TR (min)
Éster metílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/6-[1,2]tiazinan-2-il)-5-fenetil-benzóico (A103)	A102	310,0	3,12
Ácido 3-isobutil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A105)	A101	262,1	2,98

Os Ácidos A104, A106-A109 e A111-A112 foram preparados a partir do éster correspondente indicado na tabela abaixo utilizando um procedimento análogo ao descrito em A113 ou A114 (indicado na tabela abaixo).

Ácido	Procedimento	Éster
Ácido 3-isopropil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A104)	A113	B104
Ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-propil-benzóico (A106)	A113	B106
Ácido 3-ciclopentil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A107)	A113	B107
Ácido 3-ciclo-hexil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A108)	A113	B108
Ácido 3-etinil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A109)	A114	B109
Ácido 3-(1,1-dioxo-1/6-isotiazolidin-2-il)-5-etinil-benzóico (A111)	A114	B111
Ácido 3-(1,1-dioxo-1/6-[1,2]tiazinan-2-il)-5-propil-benzóico (A112)	A114	B112

Ácido 113**Ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pirrolidin-1-il-benzóico (A113)**

A uma solução de éster metílico do ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pirrolidin-1-il-benzóico (B113) (85 mg, 0,29 mmol, 1 equiv.) em THF (5 mL) adicionou-se solução aquosa de NaOH 1 N (0,60 mL, 0,6 mmol, 2 equiv.). A mistura resultante foi agitada durante 14 horas e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com H₂O e extraído com Et₂O. A camada aquosa foi acidificada utilizando solução aquosa de HCl 2 N e o precipitado branco que se formou foi extraído duas vezes com AcOEt. As soluções orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo para dar ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pirrolidin-1-il-benzóico (A113) (77 mg, 95%) como um sólido branco. $[M+H]^+ = 275,0$, TR = 2,72 minutos

Ácido 114**Ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-benzóico (A114)**

Uma solução de éster *terc*-butílico do ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-benzóico (B114) (106 mg, 0,29 mmol, 1 equiv.) em DCM/TFA (1/1,4 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h e

em seguida foi concentrada em vácuo. Os vestígios do solvente foram azeotropados com tolueno para serem removidos. O resíduo foi triturado com Et₂O para dar ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-benzóico (A114) (86 mg, 96%) como um sólido castanho claro. $[M+H]^+ = 311,1$, TR = 2,75 minutos

Ácido 115

Ácido 3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A115)

A uma solução de éster metílico do ácido 3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (B115) (296 mg, 0,93 mmol, 1 equiv.) em THF (10 mL) adicionou-se solução aquosa de NaOH 1 N (1,8 mL, 1,8 mmol, 2 equiv.). A mistura resultante foi agitada durante 14 horas e em seguida foi concentrada em vácuo. O sólido residual foi extraído com MeOH e os extractos foram concentrados em vácuo para dar ácido 3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A115) (390 mg, 138%) como um sólido esbranquiçado. $[M+H]^+ = 304,0$, TR = 1,64 minutos

Ácido 116

Ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propil-benzóico (A116) :

O Ácido 116 foi preparado a partir do Éster 116 de uma forma análoga ao processo descrito para o Ácido 114.

A117-A136, A138-A154 e A156-A176 foram preparados a partir dos ésteres B117-B136, B138-B154 e B156-B176, respectivamente utilizando um procedimento análogo ao descrito em A113 ou A114 (indicado na tabela abaixo).

Ácido	Procedi- mento	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido 3-(1,1-dióxido-6,7-di-hidro-1,2-tiazepin-2-(3H)-il)-5-propilbenzóico (A117)	A113	308,0 ([M-H] ⁻)	2,66
Ácido 5-(etilamino)-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzóico (A118)	A113	267,2	1,62
Ácido 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzóico (A119)	A113	317,2	2,23
Ácido 2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzóico (A120)	A113	266,2	2,71
Ácido 3-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-propilbenzóico (A121)	A114	338,2	3,37
Ácido 3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-2-fluorobenzóico (A122)	A113	303,1	1,98
Ácido 3-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzóico (A123)	A113	394,1	3,47

(continuação)

Ácido	Procedi- mento	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido 3-amino-5-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)benzóico (A124)	A113	347,2	2,83
Ácido 3-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzóico (A125)	A113	375,2	3,17
Ácido 3-ciclopentil-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)benzóico (A126)	A113	324,0	0,88
Ácido 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)-amino]benzóico (A127)	A113	313,2	2,38
Ácido 3-[etil(metil)amino]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzóico (A128)	A114	263,3	2,15
Ácido 3-(etilamino)-4-metil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzóico (A129)	A113	263,1	2,30
Ácido 3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-4-metilbenzóico (A130)	A113	299,0	2,44
Ácido 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-4-metilbenzóico (A131)	A113	313,1	2,59
Ácido 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-4-(metiloxi)benzóico (A132)	A113	329,1	2,57

(continuação)

Ácido	Procedi- mento	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido 3-(etilamino)-4-(metiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzóico (A133)	A113	279,1	2,34
Ácido 3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-4-(metiloxi)benzóico (A134)	A113	315,1	2,45
Ácido 3-(dietilamino)-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-4-metilbenzóico (A135)	A113	341,1	2,05
Ácido 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-4-(metiloxi)-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzóico (A136)	A113	326,0	2,87
Ácido 3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzóico (A138)	A113	325,3	2,10
Ácido 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-(metiloxi)benzóico (A139)	A113	329,2	2,02
Ácido 1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-6-carboxílico (A140)	A113	273,0	2,53
Ácido 3-etil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxílico (A141)	A113	273,1	2,68
Ácido 3-etil-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxílico (A142)	A113	287,4	2,43

(continuação)

Ácido	Procedi- mento	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido 4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-2-etil-1 <i>H</i> -indolo-6-carboxílico (A143)	A113	309,3	2,40
Ácido 7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-1 <i>H</i> -indolo-5-carboxílico (A144)	A113	309,0	2,79
Ácido 4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-1-etil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indolo-6-carboxílico (A145)	A113	325,3	2,69
Ácido 7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-1-metil-1 <i>H</i> -indolo-5-carboxílico (A146)	A113		
Ácido 4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-1-etil-1 <i>H</i> -indolo-6-carboxílico (A147)	A113		
Ácido 7-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-3-etil-1 <i>H</i> -indolo-5-carboxílico (A148)	A113	340,4	2,68
Ácido 1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1 <i>H</i> -benzimidazolo-6-carboxílico (A149)	A113	274,4	1,55
Ácido 4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1 <i>H</i> -benzimidazolo-6-carboxílico (A150)	A113	310,2	1,98

(continuação)

Ácido	Procedi- mento	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido 4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-1H-benzimidazolo-6-carboxílico (A151)	A113	340,4	2,68
Ácido 1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indazolo-6-carboxílico (A152)	A113	274,2	2,10
Ácido 4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1H-indazolo-6-carboxílico (A153)	A113	310,3	2,15
Ácido 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-6-carboxílico (A154)	A113		
Ácido 1-metil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-6-carboxílico (A156)	A113	259,4	2,20
Ácido 1-butil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-6-carboxílico (A157)	A113	301,0	2,88
Ácido 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-pentil-1H-indolo-6-carboxílico (158)	A113	315,1	3,06
Ácido 3-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-benzofuran-5-carboxílico (A159)	A113	260,0	2,59
Ácido 3-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxílico (A160)	A113	259,1	2,48
Ácido 3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxílico (A161)	A113	287,1	2,82

(continuação)

Ácido	Procedi- mento	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido 1-metil-3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1 <i>H</i> -indolo-5-carboxílico (A162)	A113	301,2	2,84
Ácido 3-etil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-benzofuran-5-carboxílico (A163)	A113	274,1	2,81
Ácido 4-metil-8-(2-oxo-1-pirrolidinil)-3,4-di-hidro-2 <i>H</i> -cromeno-6-carboxílico (A164)	A113		
Ácido 3-etil-7-(2-oxo-1-piperidinil)-1 <i>H</i> -indolo-5-carboxílico (A165)	A113	287,4	2,56
Ácido 3-etil-7-(2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)-1 <i>H</i> -indolo-5-carboxílico (A166)	A113	349,2	3,21
Ácido 1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazolo-6-carboxílico (A167)	A113	275,2	2,38
Ácido 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)-oxi]benzóico (A168)	A113	314,15	0,77
Ácido 3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzóico (A169)	A113	310,0	0,83
Ácido 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)benzóico (A170)	A113	300,12	0,73

(continuação)

Ácido	Procedi- mento	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido 4-etil-8-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxílico (A171)	A113	290,5	2,00
Ácido 8-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-4-etil-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxílico (A172)	A113	326,2	2,00
Ácido 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-5-propilbenzóico (A173)	A113	316,1	2,49
Ácido 3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-5-propilbenzóico (A174)	A113	302,1	2,48
Ácido 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-5-[(1-metiletil)amino]benzóico (A175)	A113	316,2	2,30
Ácido 5-ciclopentil-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzóico (A176)	A113	342,2	2,89

Ácido 137

Ácido 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-4-(metiloxi)-5-propilbenzóico (A137)

O ácido 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-4-(metiloxi)-5-propilbenzóico (A137) foi preparado a

partir de ácido 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-4-(metiloxi)-5-[(1*E*)-1-propen-1-il]benzóico (A136) de uma forma análoga ao processo descrito para éster terciário do ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propilbenzóico (B116).

Ácido 155

Ácido 4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indolo-6-carboxílico (A155)

A uma solução de 4-amino-1*H*-indolo-6-carboxilato de metilo (D201) (1,0 g, 5,3 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (50 mL) adicionou-se piridina (0,55 g, 6,5 mmol, 1,2 equiv.), cloreto de 4-cloro-1-butanossulfonilo (1,14 g, 6 mmol, 1,1 equiv.) e DMAP (300 mg, 2,45 mmol, 0,5 equiv.) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. Adicionou-se NEt₃ (1 mL, 7,2 mmol, 1,3 equiv.) e a solução resultante foi agitada durante 2 horas e em seguida foi diluída com AcOEt, lavada com uma solução aquosa 2 N, uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em MeOH (20 mL) e tratado com uma solução aquosa de NaOH 2 N (10 mL, 20 mmol, excesso). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas e em seguida a maior parte do MeOH foi removido em vácuo. O resíduo foi partilhado entre AcOEt e solução aquosa de HCl 2 N. As duas camadas foram separadas e a fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e foi concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por

cromatografia "flash" em gel de sílica deu ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1) deu ácido 4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indolo-6-carboxílico (A155) (320 mg, 20%) como um sólido cor-de-rosa claro. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 295,0$, TR = 1,90 minutos

Preparação de Aminas

Amina 1 (C1)

Di-cloridrato de (2*R*,3*S*)-3-amino-1-ciclo-hexilamino-4-fenil-butan-2-ol (C1)

Éster terc-butílico do ácido ((1*S*,2*R*)-1-benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxi-propil)-carbâmico (amina BOC-protetida 1 (H1)) (9 g, 25 mmol, 1 equiv.) foi dissolvido em MeOH (70 mL) e em seguida adicionou-se uma solução de HCl 4 M em dioxano (60 mL, excesso). A mistura resultante foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente e em seguida os solventes foram removidos por evaporação em vácuo. O resíduo resultante foi lavado com AcOEt e em seguida com Et₂O antes de secar em vácuo para o composto em epígrafe (C1) como um sólido branco (7,4 g, 88%). $[\text{M}+\text{H}]^+ 335,31$.

As Aminas C2-C20, C24-C33 e C36 foram preparadas a partir das suas aminas BOC-protetidas correspondentes (H2-H20, H24-H33 e H36, respectivamente) de uma forma análoga à descrita em C1.

Para as aminos C8-C19, C25-C26 e C29-C32, o HCl 4 M em dioxano foi substituído com 3 equivalentes de ácido p-toluenossulfónico para dar os sais de ácido tósico.

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-ciclobutilamino-4-fenil-butan-ol (C2)	235,1	0,32
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-isobutilamino-4-fenil-butan-2-ol (C3)	237,1	0,86
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-propilamino-butan-2-ol (C4)	223,1	0,43
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(1,1,5-trimetil-hexilamino)-butan-2-ol (C5)	307,2	2,22
Di-cloridrato de (S)-2-(2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butilamino)-N-ciclo-hexil-propionamida (C6)	F899	-
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etilamino]-4-fenil-butan-2-ol (C7)	-	-
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(1-(1-metil-1-fenil-etilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C8)	-	-
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(3-metil-butilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C9)	-	-
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-terc-butilamino-4-fenil-butan-2-ol (C10)	-	-

(continuação)

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(3-trifluorometoxi-benzilamino)-butan-2-ol (C11)	-	-
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C12)	-	-
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C13)	362	2,9
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(3-metoxi-benzilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C14)	-	-
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etilamino]-4-fenil-butan-2-ol (C15)	329,1	2,05
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[3-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzilamino]-butan-2-ol (C16)	-	-
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(S)-1-(3-metoxi-fenil)-etilamino]-4-fenil-butan-2-ol (C17)	-	-
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(S)-1-(3-metoxi-fenil)-etilamino]-4-fenil-butan-2-ol (C18)	-	-
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(5-metil-hexilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C19)	-	-

(continuação)

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-(1,5-dimetil-hexilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C20)	293,1	2,04
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-etilamino-4-fenil-butan-2-ol (C24)	-	-
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(bis-trifluorometil-benzilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C25)	-	-
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-ciclo-propilamino-4-fenil-butan-2-ol (C26)	-	-
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-(4-metoxi-benzilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C27)	-	-
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-isopropilamino-4-fenil-butan-2-ol (C28)	-	-
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(2-metoxi-benzilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C29)	301,1	1,7
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-((S)-1-fenil-etilamino)-butan-2-ol (C30)	-	-
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-((R)-1-fenil-etilamino)-butan-2-ol (C31)	-	-
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(4-metil-pentilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C32)	-	-
Di-cloridrato de isobutil-amida do ácido (R)-2-((2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butilamino)-3-hidroxi-hexanóico (C33)	-	-

(continuação)

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-cloridrato de isobutil-amida do ácido (S)-2-((2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil- butilamino)-hexanóico (C36)	-	-

As Aminas C40-C114 foram preparadas a partir das suas aminas BOC-protegidas correspondentes H40-H114, respectivamente, de uma forma análoga à descrita em C1.

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-({1-metil- 1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-4- fenil-2-butanol (C40)	367,2	2,44
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-({1-[3- metiloxi)fenil]ciclo-hexil}amino)-4-fenil-2- butanol (C41)		
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-{{1-metil- 1H-pirazol-4-il}metil}amino}-4-fenil-2- butanol (C42)		
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1- (tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)-2-butanol (C43)		
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(3,3-dime- tilbutil)amino]-4-fenil-2-butanol (C44)	265,3	1,53

(continuação)

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)amino]-2-butanol (C45)	293,3	1,76
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,3-dimetilbutil)amino]-4-fenil-2-butanol (C46)	265,3	1,53
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-([4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)-4-fenil-2-butanol (C47)	357,3	1,79
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-[(1,1-dimetil-hexil)amino]-4-fenil-2-butanol (C48)	293,2	2,06
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-([2-metil-5-(trifluorometil)fenil]metil)amino)-4-fenil-2-butanol (C49)	353,1	2,09
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1S)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ilamino]-4-fenil-2-butanol (C50)		
Di-tosilato de (1S,2R)-1-{[(2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]amino}-2,3-di-hidro-1H-inden-2-ol (C51)	313,1	1,83
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-([6-(metiloxi)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il]amino)-4-fenil-2-butanol (C52)	327,5	1,82
Di-tosilato de (1R,2S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]amino}-2,3-di-hidro-1H-inden-2-ol (C53)	313,4	1,56

(continuação)

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-({1,1-dimetil-2-[(2-metilpropil)tio]etil}amino)-4-fenil-2-butanol (C54)		
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-([1,1-dimetil-2-(feniloxi)etil]amino)-4-fenil-2-butanol (C55)		
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-({1,1-dimetil-2-[(fenilmetil)oxi]etil}amino)-4-fenil-2-butanol (C56)	343,5	1,92
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-([3-(metiloxi)fenil]amino)-4-fenil-2-butanol (C57)	287,4	2,11
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-({[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-2-butanol (C58)	353,4	2,00
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,1-dimetil-2-feniletil)amino]-4-fenil-2-butanol (C59)	313,5	1,98
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-([2-(1-naftalenil)etil]amino)-4-fenil-2-butanol (C60)	335,4	2,04
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-({1,1-dimetil-2-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-4-fenil-2-butanol (C61)	343,3	1,93
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(fenilamino)-2-butanol (C62)	257,4	2,06

(continuação)

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-({1-[3-(metiloxi)fenil]ciclopropil}amino)-4-fenil-2-butanol (C63)	327,5	1,90
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(ciclo-hexilmetil)amino]-4-fenil-2-butanol (C64)		
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-2-butanol (C65)		
(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(tetra-hidro-2H-tiopiran-4-ilamino)-2-butanol (C66)		
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1-metilpropil)amino]-4-fenil-2-butanol (C67)		
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-{[4-(1,1-dimetiletil)ciclo-hexil]amino}-4-fenil-2-butanol (C68)		
Cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1-etilciclobutil)amino]-4-fenil-2-butanol (C69)		
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-({1,1-dimetil-2-[(2-metilpropil)oxi]etil}amino)-4-fenil-2-butanol (C70)		
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1({1,1-dimetil-2-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]-etil}amino)-4-fenil-2-butanol (C71)		
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1R)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ilamino]-4-fenil-2-butanol (C72)	577,2	2,67

(continuação)

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[1-(4-metilpentil)ciclopropil]amino}-4-fenil-2-butanol (C73)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1-etilciclopropil)amino]-4-fenil-2-butanol (C74)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1-etilciclopropil)amino]-4-fenil-2-butanol (C75)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-(butilamino)-4-fenil-2-butanol (C76)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(1-propilciclopropil)amino]-2-butanol (C77)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[1-(3-metilbutil)ciclopropil]amino}-4-fenil-2-butanol (C78)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[1-(2-metilpropil)ciclopropil]amino}-4-fenil-2-butanol (C79)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-({1-[3-clorofenil]metil}ciclopropil}amino)-4-fenil-2-butanol (C80)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1-metilciclo-hexil)amino]-4-fenil-2-butanol (C81)		

(continuação)

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(2S)-biciclo[2.2.1] hept-2-ilamino]-4-fenil-2-butanol (C82)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(4,4-dimetilciclo-hexil)amino]-4-fenil-2-butanol (C83)		
Di-cloridrato de (2R, 3S)-3-amino-4-fenil-1-[[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]amino]-2-butanol (C84)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[[(1S)-1, 2, 2-trimetilpropil]amino]-2-butanol (C85)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(2,2-dimetilciclo-hexil)amino]-4-fenil-2-butanol (C86)		
(2R,3S)-3-amino-1-(pentilamino)-4-fenil-2-butanol (C87)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-(hexilamino)-4-fenil-2-butanol (C88)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(3,3-dimetilbutil)amino]-4-fenil-2-butanol (C89)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,1-dimetilpropil)amino]-4-fenil-2-butanol (C90)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(ciclo-propilmetil)amino]-4-fenil-2-butanol (C91)		

(continuação)

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(3,3-dimetilciclopentil) amino]-4-fenil-2-butanol (C92)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-(metilamino)-4-fenil-2-butanol (C93)		
Di-cloridrato de (2R, 3S)-3-amino-4-fenil-1-(triciclo [3.3.1.1 ^{3,7}]dec-1-ilamino)-2-butanol (C94)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenilamino)-2-butanol (C95)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-({2-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-4-fenil-2-butanol (C96)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-({2-[4-(metiloxi)feniletil}amino)-4-fenil-2-butanol (C97)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-amino-1-({2-[2-(metiloxi)fenil]etil}amino)-4-fenil-2-butanol (C98)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-amino-1-{[2-(2-clorofenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol (C99)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[2-(3-clorofenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol (C100)		

(continuação)

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[2-(4-clorofenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol (C101)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[2-(4-metilfenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol (C102)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[2-(2-metilfenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol (C103)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[2-(3,4-diclorofenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol (C104)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[2-(2,4-diclorofenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol (C105)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-({2-[3,5-bis(metiloxi)fenil]etil}amino)-4-fenil-2-butanol (C106)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-({2-[2,3-bis(metiloxi)fenil]etil}amino)-4-fenil-2-butanol (C107)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(fenilmetil)amino]-2-butanol (C108)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(2-feniletil)amino]-2-butanol (C109)		

(continuação)

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1-etil-ciclo-hexil)amino]-4-fenil-2-butanol (C110)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1-metilciclopentil)amino]-4-fenil-2-butanol (C111)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(1-propilciclopentil)amino]-2-butanol (C112)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-{(1-propilciclo-hexil)amino}-2-butanol (C113)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[2-(3-clorofenil)-1,1-dimetiletil]amino}-4-fenil-2-butanol (C114)		

As aminas C115-C147 foram preparados a partir das suas aminas BOC-protegidas correspondentes H115-H147, respectivamente, de uma forma análoga à descrita em C1.

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Tri-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-4-(3-piridinil)-2-butanol (C115)		

(continuação)

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-4-(1,3-tiazol-2-il)-2-butanol (C116)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-(ciclo-hexilamino)-4-(1,3-tiazol-2-il)-2-butanol (C117)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-4-(1,3-tiazol-2-il)-2-butanol (C118)		
Di-cloridrato de (2R, 3S)-3-amino-4-(2-furanil)-1-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-2-butanol (C119)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-(ciclo-hexilamino)-4-(2-furanil)-2-butanol (C120)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-4-(2-furanil)-2-butanol (C121)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-(2-furanil)-1-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]-2-butanol (C122)		
Tri-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-4-(2-piridinil)-2-butanol (C123)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-(4-clorofenil)-1-(ciclo-hexilamino)-2-butanol (C124)		

(continuação)

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-(4-clorofenil)-1-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-2-butanol (C125)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)-2-butanol (C126)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-2-butanol (C127)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-butanol (C128)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-(ciclohexilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-butanol (C129)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]-2-butanol (C130)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)-1-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-2-butanol (C131)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-(ciclohexilamino)-4-(3,4-difluorofenil)-2-butanol (C132)		

(continuação)

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,1,5-trimetil-hexil)-amino]-2-butanol (C133)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3-clorofenil)-1-([3-(metiloxi) fenil] metil)amino)-2-butanol (C134)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3-clorofenil)-1-(ciclo-hexilamino)-2-butanol (C135)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-(2-clorofenil)-1-([3-(metiloxi)fenil]-metil)amino)-2-butanol (C136)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-(2-clorofenil)-1-(ciclo-hexilamino)-2-butanol (C137)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-(2-clorofenil)-1-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-butanol (C138)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-(2-clorofenil)-1-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-butanol (C138)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3-clorofenil)-1-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-butanol (C139)		

(continuação)

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3-fluorofenil)-1-([3-(metiloxi)fenil]metil)-amino)-2-butanol (C140)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-4-(3-fluorofenil)-2-butanol (C141)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-4-(2-tienil)-2-butanol (C142)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-4-(2-tienil)-2-butanol (C143)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-4-(1H-pirazol-1-il)-2-butanol (C144)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-4-(1H-pirazol-1-il)-2-butanol (C145)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-4-(3-tienil)-2-butanol (C146)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-4-(3-tienil)-2-butanol (C147)		

As aminas C148-C156 foram preparadas a partir das suas aminas BOC-protégidas correspondentes H148-H156, respectivamente, de uma forma análoga à descrita em C1.

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(1-propilciclobutil)amino]-2-butanol (C148)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[1-(1-metiletil)ciclobutil]amino}-4-fenil-2-butanol (C149)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-({1-[(3-clorofenil)metil]ciclobutil}amino)-4-fenil-2-butanol (C150)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(tríciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-ilamino)-2-butanol (C151)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1r,4R)-bíciclo[2.2.1]hept-1-ilamino]-4-fenil-2-butanol (C152)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-(bíciclo[2.2.2]oct-1-ilamino)-4-fenil-2-butanol (C153)		
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}-4-fenil-2-butanol (C154)	289,5	1,13
Di-cloridrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(4,4-difluorociclo-hexil)amino]-4-fenil-2-butanol (C155)	299,3	1,65

(continuação)

Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Di-tosilato de (2R,3S)-3-amino-1-([3,4-bis(metiloxi)fenil]metil)amino)-4-fenil-2-butanol (C156)		

Amina 157

Di-cloridrato de (2R,3S)-3-Amino-1-[(3-etil-5-isoxazolil)metil]amino)-4-fenil-2-butanol (C157)

Di-cloridrato de (2R,3S)-3-Amino-1-[(3-etil-5-isoxazolil)metil]amino)-4-fenil-2-butanol (C157) foi obtido a partir da amina H157 BOC-protégida de uma forma análoga ao processo descrito para a amina C1.

Exemplos**Exemplo 1**

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletil-amino)-2-hidroxiopropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-N',N'-dipropilisoftalamida (E1)

A uma solução de ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-N,N-dipropil-isoftalâmico (A80) (66 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) em DMF (5 mL) à temperatura ambiente adicionou-se EDAC.HCl (46 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.), HOBT (37 mg, 0,24 mmol, 1,2

equiv.), 4-etilmorfolina (153 μ L, 1,2 mmol, 6 equiv.) e dicloridrato de (S)-2-((2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butilamino)-N-ciclo-hexil-propionamida (C6) (82 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.). A mistura resultante foi agitada durante 3 horas e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído em CH₂Cl₂ e as fases orgânicas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo. A purificação do resíduo por LC/MS preparativa deu N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexil-carbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-N',N'-dipropilisoftalamida (E1) (78 mg, 60%) como uma espuma branca. $[M+H]^+ = 648,3$ TR = 2,70.

Exemplos 2-62

Os Exemplos 2-62 foram preparados de uma forma análoga à do Exemplo 1 a partir do ácido e amins apropriados indicados na tabela abaixo:

Exemplo	Ácido	Amina	$[M+H]^+$	TR (min)
N-[(1S,2R)-2-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-N',N'-dipropilisoftalamida (E2)	A80	C6	648,3	2,7
Éster metílico do ácido N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-isofthalâmico (E3)	A75	C6	579,2	2,47

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Éster <i>terc</i> -butílico do ácido N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil-3-((<i>S</i>)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi- <i>propil</i>]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-isofталâmico ácido (E4)	A74	C6	621,2	2,74
N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-Benzil-3-((<i>S</i>)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi- <i>propil</i>]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-N'- <i>propil</i> isofталanamida (E5)	A77	C6	606,2	2,45
N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-Benzil-3-((<i>S</i>)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi- <i>propil</i>]-N',N'-dimetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-isofталanamida (E6)	A78	C6	592,2	2,31
N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-Benzil-3-((<i>S</i>)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi- <i>propil</i>]-N'-metil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-isofталanamida (E7)	A79	C6	578,2	2,29
N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-Benzil-3-((<i>S</i>)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi- <i>propil</i>]-3-hidroxi- <i>metil</i> -5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E8)	A76	C6	551,2	2,28
N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)- <i>propil</i>]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-((<i>E</i>)-estiril)-benzamida (E9)	A102	C14	590,2	2,83

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-fenetilbenzamida (E10)	A103	C14	592,2	2,80
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)-propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E11)	A107	C14	556,3	2,75
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E12)	A107	C6	589,3	2,78
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-ciclo-hexil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E13)	A108	C6	603,3	2,86
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)-propil]-3-ciclohexil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E14)	A108	C14	570,3	2,84
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propilbenzamida (E15)	A108	C14	530,2	2,64
N-(1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxipropil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propilbenzamida (E16)	A106	C1	492,2	2,61

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)propil]-3-(2-metil-propenil)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E17)	A101	C14	542,3	2,69
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)propil]-3-isobutil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E18)	A105	C14	544,3	2,73
N-(1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxipropil)-3-isopropil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E19)	A104	C1	492,3	2,60
N-(1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxipropil)-3-isobutil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E20)	A105	C1	506,3	2,71
N-(1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxipropil)-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E21)	A107	C16	518,4	2,77
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E22)	A107	C16	594,4	2,97
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propilbenzamida (E23)	A106	C16	568,3	2,69

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Sal formato de N-[1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propilbenzamida (E24)	A106	C20	522,4	2,67
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino) propil]-3-etinil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E25)	A109	C16	550,3	2,47
N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propilbenzamida (E26)	A106	C6	563,4	2,70
Sal formato de N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)propil]-2-fluoro-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-trifluorometilbenzamida (E27)	A100	C16	612,0	2,76
Ácido fórmico-5-ciclopentil-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-trifluorometil]fenil}metil)amino)propil]-benzamida (1:1) (E28)	A176	C16	662,5	3,00

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-5-ciclopentil-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metoxi)fenil]-etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (1:1) (E29)	A176	C15	652,5	2,92
Ácido fórmico-5-ciclopentil-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-{{1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluorobenzamida (1:1) (E30)	A176	C154	612,5	2,62
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({3-(trifluorometil)fenil}-metil}amino)propil]-5-[(1-metil-etil) amino]benzamida (1:1) (E31)	A175	C16	651,5	2,78
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-1-metil-etil)amino benzamida (1:1) (E32)	A175	C15	641,5	2,65

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra- hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-N-[(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)-3-[(1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenil- metil)propil]-2-fluoro-5-[(1-metil- etil) amino]benzamida (1:1) (E33)	A175	C154	601,5	2,34
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra- hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro- N-{(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(fenilme- til)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)ami- no]propil}-5-[(1-metiletil)amino]- benzamida (1:1) (E34)	A175	C5	619,6	2,94
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra- hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro- N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(fenilme- til)-3-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- ilamino)propil]-5-[(1-metiletil)- amino]benzamida (1:1) (E35)	A175	C43	577,5	2,27
N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-Benzil-3-((<i>S</i>)-1-ciclo- hexilcarbamoiletilamino)-2-hidro- xipropil]-3,5-bis-(2-oxopirrolidin- 1-il)benzamida (E36)	A24	C6	604,2	2,02
3-Acetilamino-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-benzil- 3-((<i>S</i>)-1-ciclo-hexilcarbamoil- etilamino)-2-hidroxiopropil]-5-(2- oxopirrolidin-1-il)benzamida (E37)	A50	C6	578,1	2,38

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-metanossulfonilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E38)	A53	C6	614,1	2,42
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-isopropilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E39)	A44	C6	578,2	2,59
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propilaminobenzamida (E40)	A35	C6	578,3	2,62
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-ciclopentilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E41)	A45	C6	604,2	2,69
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-dietilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E42)	A33	C6	592,2	2,69
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-morfolin-4-il-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E43)	A29	C6	606,2	2,43

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E44)	A115	C6	619,2	2,05
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-piperidin-1-ilbenzamida (E45)	A28	C6	604,2	2,64
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pirrolidin-1-ilbenzamida (E46)	A113	C6	590,2	2,65
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-fenilaminobenzamida (E47)	A30	C6	612,2	2,70
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-4-metoxi-3,5-bis-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E48)	A26	C6	634,2	2,36
N-[(2S,2R)-2-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-4-cloro-3,5-bis-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E49)	A25	C6	638,1	2,41

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidro-xipropil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzamida (E50)	A31	C6	564,2	2,48
3-Benzilamino-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E51)	A37	C6	626,2	2,70
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidro-xipropil]-3-(3-metilbutilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il) benzamida (E52)	A28	C6	606,2	2,79
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidro-xipropil]-3-ciclo-hexilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E53)	A46	C6	618,2	2,77
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidro-xipropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentilaminobenzamida (E54)	A39	C6	606,2	2,77
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidro-xipropil]-3-(1-etilpropilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E55)	A43	C6	606,2	2,77

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi- propil]-3-butilamino-5-(2-oxo- pirrolidin-1-il)benzamida (E56)	A40	C6	592,2	2,7
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi- propil]-3-(2,2-dimetilpropil- amino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)ben- zamida (E57)	A41	C6	604,2	2,78
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi- propil]-3-(ciclopropilmetilami- no)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)- benzamida (E58)	A42	C6	590,2	2,60
3-(Acetilpropilamino)-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarba- moiletilamino)-2-hidroxi- propil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E59)	A48	C6	620,2	2,47
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(1,5-dimetil- hexilamino)-2-hidroxi- propil]-3-isopropilamino-5-(2-oxopirrolidin- 1-il)benzamida (E60)	A44	C20	537,3	2,69

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Sal formato de N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-nitro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E61)	A27	C6	566,1	2,56
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletalmino)-2-hidroxi-propil]-3-nitro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E62)	A27	C6	566,1	2,56

Exemplo 63

3-Amino-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletalmino)-2-hidroxi-propil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E63)

Uma mistura de N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-nitro-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E62) (40 mg, 0,07 mmol, 1 equiv.), Pd a 10% sobre carvão (50% molhado, 10 mg, 12,5% p/p), NH₄COOH (55 mg, 0,90 mmol, 13 equiv.), EtOH (5 mL) e H₂O (2,5 mL) foi agitada a 50°C durante 2 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e o catalisador foi separado por filtração através de uma camada de celite. A maior parte do EtOH foi removido em vácuo e o resíduo foi

partilhado entre AcOEt e solução aquosa saturada de NaHCO_3 . A fase aquosa foi extraída com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com Et_2O para dar 3-amino-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E63) (15 mg, 38%) como um sólido amarelo. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 536,1$ TR = 2,27 minutos

Exemplos 64-65

Os Exemplos 64-65 foram preparados de uma forma análoga à do Exemplo 1 a partir do ácido e amins apropriados indicados na tabela abaixo:

Exemplo	Ácido	Amina	$[\text{M}+\text{H}]^+$	TR (min)
3-(Acetilisopropilamino)-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzamida (E64)	A49	C6	620,2	2,44
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(metanossulfonilpropilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E65)	A52	C6	656,2	2,56

Exemplo 66**N-((1S,2R)-3-Amino-1-benzil-2-hidroxi-3-
etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E66)**

O Exemplo 66 (E66) foi preparado de uma forma análoga à do Exemplo 182 a partir de éster benzílico do ácido [(2R,3S)-3-({1-[3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-metanoíl}-amino)-2-hidroxi-4-fenil-butil]-carbâmico (D106).

Exemplos 67-87

Os Exemplos 67-87 foram preparados de uma forma análoga à do Exemplo 1 a partir do ácido e amins apropriados indicados na tabela abaixo:

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-((1S,2R)-1-Benzil-3-ciclopropilamino-2-hidroxi-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E67)	A31	C26	451,2	2,23
Sal formato de N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E68)	A31	C14	531,2	2,41

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-ciclohexilamino-2-hidroxi-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E69)	A31	C24	493,2	2,39
Sal formato de N-[(1S,2R)-1-benzil-3-etilamino-2-hidroxi-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E70)	A31	C24	439,2	2,20
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(metoxibenzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E71)	A31	C27	531,2	2,41
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-isopropilaminopropil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E72)	A31	C28	453,2	2,20
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E73)	A31	C16	569,2	2,54
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E74)	A31	C12	543,1	2,92

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilamino)-2-hidroxipropil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E75)	A31	C13	593	3,13
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(R)-1-feniletilamino)propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E76)	A31	C31	515,2	2,38
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-((S)-1-feniletilamino) propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E77)	A31	C30	515,2	2,38
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(2-metoxibenzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E78)	A31	C29	531,2	2,37
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3,5-bis-trifluorometilbenzilamino)-2-hidroxipropil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E79)	A31	C25	637,1	2,74
N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(R)-1-(3-metoxifenil)-etilamino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E80)	A31	C7	545,2	2,41

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-{ (1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3- [(S)-1-(3-metoxifenil)-etilamino]- propil}-3-etilamino-5-(2- oxopirrolidin-1-il)benzamida (E81)	A31	C17	545,2	2,43
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo- hexilcarbamoiletetilamino)-2-hidro- xipropil]-3-isobutilamino-5-(2- oxopirrolidin-1-il)benzamida (E82)	A36	C6	592,2	2,66
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo- hexilcarbamoiletetilamino)-2-hidro- xipropil]-3-dimetilamino-5-(2- oxopirrolidin-1-il)benzamida (E83)	A34	C6	564,2	2,47
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(1- metil-1-feniletetilamino)-propil]-3- etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il) benzamida (E84)	A31	C8	529,3	2,44
N-((1S,2R)-1-Benzil-3- <i>terc</i> -butil- amino-2-hidroxipropil)-3-etilamino- 5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E85)	A31	C10	467,3	2,25
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3- trifluorometoxibenzilamino)-pro- pil]-3-etilamino-5-(2-oxopirro- lidin-1-il)benzamida (E86)	A31	C11	585,3	2,61
N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3- metilbutilamino)-propil]-3-etil- amino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)ben- zamida (E87)	A31	C9	481,3	2,38

Exemplo 88**N-((1S,2R)-3-Amino-1-benzil-2-hidroxi-propil)-3-isopropilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E88)**

O Exemplo 88 foi preparado de uma forma análoga à do Exemplo 182 a partir de éster benzílico do ácido [(2R,3S)-3-({1-[3-isopropilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-metanoíl}-amino)-2-hidroxi-4-fenil-butil]-carbâmico (D107). $[M+H]^+ = 425,2$, TR = 2,20 minutos

Exemplos 89-102

Os Exemplos 89-102 foram preparados de uma forma análoga ao Exemplo 1 a partir do ácido e amins apropriados indicados na tabela abaixo:

Exemplo	Ácido	Amina	$[M+H]^+$	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-metilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E89)	A32	C6	550,3	2,37
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(metanossulfonilmetil-amino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E90)	A51	C6	628,2	2,41

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
3-(Acetilmetilamino)-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiiletamino)-2-hidroxiopropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E91)	A47	C6	592,2	2,31
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-ciclopentil-amino-2-hidroxiopropil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E92)	A31	C18	479,2	2,31
N-[(1S,1R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(4-metilpentilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E93)	A31	C32	495,3	2,51
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(5-metil-hexilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E94)	A31	C19	509,3	2,62
Sal formato de N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxiopropil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E95)	A31	C20	523,3	2,68
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxiopropil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E96)	A31	C7	493,2	2,38

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-(1-Benzil-3-ciclobutilamino-2-hidroxipropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E97)	A313	C2	465,4	2,29
N-(1-Benzil-3-ciclo-heptilamino-2-hidroxipropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E98)	A31	C33	507,3	2,52
N-(1-Benzil-2-hidroxi-3-isobutil-aminopropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E99)	A31	C3	424,2	2,35
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(1,1,5-trimetil-hexilamino)propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E100)	A31	C5	537,3	2,80
N-(1-Benzil-2-hidroxi-3-propilaminopropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E101)	A31	C4	453,2	2,29
Sal formato de N-{1-Benzil-2-hidroxi-3-[1-(3-metoxifenil)-1-metil-etilamino]propil}-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E102)	A31	C15	559,2	2,59

Exemplos 103-170

Os Exemplos 103-170 foram preparados por aminação redutiva utilizando N-((1S,2R)-3-amino-1-benzil-2-hidroxipropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E66) num procedimento análogo ao descrito para E183.

Exemplo	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3,4-dicloro-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E103)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-benzilamino-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E104)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(4-fluoro-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E105)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(4-trifluorometil-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E106)		
N-{(1S,2R)-1-Benzil-3-[(furan-2-ilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E107)		
N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(quinolin-4-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E108)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E109)		
N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E110)		
N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E111)		

(continuação)

Exemplo	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3-cloro-4-metoxi-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E112)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(2,3-dicloro-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E113)		
N-[(1S,2R)-3-(4-Acetilamino-benzilamino)-1-benzil-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E114)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(4-ciano-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E115)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-fenetilamino-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E116)		
N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(1H-indol-3-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E117)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-fenil-butilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E118)		
N-{(1S,2R)-3-[(1H-Benzoimidazol-5-ilmetil)-amino]-1-benzil-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E119)		

(continuação)

Exemplo	[M+H] ⁺	TR (min)
N-{ (1S,2R)-1-Benzil-3-[(E)-3-(4-fluoro-fenil)-alilamino]-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E120)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(4-isopropoxi-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E121)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-((E)-3-p-tolil-allilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E122)		
N-{ (1S,2R)-1-Benzil-3-[(2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E123)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(2-metil-3-fenil-propilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E124)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxi-4-nitro-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E125)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(5-ciano-2-metoxi-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E126)		
N-{ (1S,2R)-1-Benzil-3-[(ciclo-hex-3-enil-metil)-amino]-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E127)		

(continuação)

Exemplo	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(2-fenil-propilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E128)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metil-sulfanil-propilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E129)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3-ciano-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E130)		
N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E131)		
N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(2-metoxi-5-metil-benzilamino)-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E132)		
N-{(1S,2R)-3-[(Benzofuran-2-ilmetil)-amino]-1-benzil-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E133)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3-fluoro-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E134)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(2-p-tolil-etilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E135)		

(continuação)

Exemplo	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(dimetilamino-dimetil-propilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E136)		
N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(1H-indol-5-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E137)		
N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E138)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(2-benziloxi-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E139)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3,4-dimetoxi-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E140)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-nitro-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E141)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3-cloro-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E142)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3-etoxi-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E143)		

(continuação)

Exemplo	[M+H] ⁺	TR (min)
N-{ (1S,2R)-1-Benzil-3-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil}-3-etil-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E144)		
N-{ (1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-2-[(tiazol-2-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E145)		
N-{ (1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E146)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-metoxi-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E147)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-hidro-ximetil-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E148)		
N-{ (1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[3-(4-meto-xi-fenil)-propilamino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E149)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(4-dimetilaminometil-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E150)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3,4-difluoro-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E151)		

(continuação)

Exemplo	[M+H] ⁺	TR (min)
N-{ (S, 2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(5-metoximetil-furan-2-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E152)		
N-[(1S, 2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-propoxibenzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E153)		
N-[(1S, 2R)-1-Benzil-3-(4-ciano-3-metoxibenzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E154)		
N-[(1S, 2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-imidazol-1-il-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E155)		
N-[(1S, 2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-pirimidin-5-il-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E156)		
N-{ (1S, 2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(6-metoxipiridin-3-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E157)		
N-{ (1S, 2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(6-metoxipiridin-2-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E158)		
N-[(1S, 2R)-1-Benzil-3-(3- <i>terc</i> -butoximetilbenzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E159)		

(continuação)

Exemplo	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-prop-2-iniloxi-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E160)		
N-[(1S,2R)-3-(3-Acetilamino-benzilamino)-1-benzil-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E161)		
N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[3-(3-metoxi-fenil)-propilamino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E162)		
N-{(1S,2R)-1-Benzil-3-[3-(4-cloro-fenil)-propilamino]-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E163)		
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-p-tolil-propilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E164)		
N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[3-(2H-tetrazol-5-il)-benzilamino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E165)		
N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[3-(1H-pirazol-3-il)-benzilamino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E166)		
N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-benzilamino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E167)		

(continuação)

Exemplo	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(4-fluoro-3-metoxi-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E168)		
N-{(1S,2R)-1-Benzil-3-[2,2-dimetil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilamino]-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E169)		
N-{(1S,2R)-3-[(Benzotiazol-6-ilmetil)-amino]-1-benzil-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E170)		

Exemplos 171-181

Os Exemplos 171-181 foram preparados de uma forma análoga à do Exemplo 1 a partir do ácido e amins apropriados indicados na tabela abaixo:

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Salformato de N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletil-amino)-2-hidroxipropil]-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-propoxibenzamida (E171)	A10	C6	579,4	2,34

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR(mi n)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-3-metoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E172)]	A9	C6	551,2	2,09
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-3-isopropoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E173)]	A12	C6	579,2	2,68
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-3-propoxi)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E174)]	A15	C6	595,2	2,40
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletetilamino)-2-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E175)]	A17	C6	609,2	2,59
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-3-(2-hidroxietoxi)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E176)]	A16	C6	581,1	2,36
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-3-(2-metoxietoxi)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E177)]	A14	C6	595,2	2,50

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-3-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-entloxbenzamida (E178)	A13	C6	607,2	2,87
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-((S)-1-isobutilcarbamoil-pentilamino)-3-propil]-3-isopropoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E179)	A12	C36	595,2	2,75
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)propil]-3-isopropoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E180)	A12	C14	546,1	2,59
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-3-propil]-3-etoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E181)	A11	C6	565,2	2,54

Exemplo 182

N-((1S,2R)-3-Amino-1-benzil-2-hidroxi-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E182)

Uma mistura de éster benzílico do ácido [(2R,3S)-2-hidroxi-3-({1-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-fenil]-metanoíl}-amino)-4-fenil-butyl]-carbâmico (D105)

(820 mg, 1,4 mmol, 1 equiv.), paládio a 10% sobre carvão (50% molhado, 100 mg, 6% p/p), $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ (800 mg, 12,7 mmol, 9 equiv.), EtOH (25 mL) e H_2O (10 mL) foi agitada a 60°C durante 1 hora. A mistura foi em seguida arrefecida até à temperatura ambiente e o catalisador foi separado por filtração através de uma camada de celite. A maior parte do EtOH foi removida em vácuo e o resíduo foi partilhado entre AcOEt e H_2O . A fase aquosa foi extraída com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 e concentradas em vácuo para dar N-((1S, 2R)-3-amino-1-benzil-2-hidroxi-propil)-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-benzamida (420 mg, 66%) como um sólido branco. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454,0$, TR = 2,63 minutos

Exemplo 183

N-[(1S, 2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(1-propilbutilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E183)

A uma solução de N-((1S, 2R)-3-amino-1-benzil-2-hidroxi-propil)-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-benzamida (E182) (30 mg, 0,066 mmol, 1 equiv.) em $(\text{CH}_2\text{Cl}_2)_2$ (5 mL) adicionou-se triacetoxiboro-hidreto de sódio (20 mg, 0,094 mmol, 1,4 equiv.), 4-heptanona (10 μL , 0,070 mmol, 1,1 equiv.) e CH_3COOH (4 μL , 0,070 mmol, 1,1 equiv.). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 92 horas, foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , seca sobre MgSO_4 e

concentrada em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia "flash" em gel de sílica (iso-hexano/acetato de etilo: 3/2) deu N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(1-propil-butilamino)-propil]-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-benzamida (4,2 mg, 11%) como um óleo incolor. $[M+H]^+ = 552,2$, TR = 2,98 minutos

Exemplos 184-192

Os compostos seguintes foram preparados de uma forma análoga ao Exemplo 183 a partir de ácido 3-pentoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzóico (A13) e do aldeído ou cetona apropriados:

Exemplo	$[M+H]^+$	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxi-benzilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E184)	574,2	2,87
N-((1S,2R)-1-Benzil-3-benzilamino-2-hidroxi-propil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E185)	544,1	2,83
N-((1S,2R)-1-Benzil-3-etilamino-2-hidroxi-propil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-benzamida (E186)	482,2	2,70
N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-fenetil-aminopropil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E187)	558,2	2,91
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(2-fenil-propilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E188)	572,2	2,95

(continuação)

Exemplo	[M+H] ⁺	TR (min)
N-((1S,2R)-1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxipropil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E189)	536,2	2,84
N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E190)	551,2	2,43
N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metilbutilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E191)	524,2	2,87
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(1-etilpropilamino)-2-hidroxipropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E192)	594,3	3,09

Exemplos 193-204

Os Exemplos 193-204 foram preparados de uma forma análoga ao Exemplo 1 a partir do ácido e amins apropriados como indicado na tabela abaixo:

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	RT (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-3-isopropoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E193)	A11	C20	538,3	2,81

(continuação)

Exemplo		[M+H] ⁺		TR (min)
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-tri-fluorometilbenzilamino)propil]-3-etoxi-5-2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E194)	A11	C16	570,3	2,64
Salformato de N-[1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E195)	A11	C20	524,3	2,74
N-(1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxipropil)-3-etoxi-5-2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E196)	A11	C1	494,3	2,45
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxi-benzilamino)propil]-3-etoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E197)	A11	C14	532,3	2,50
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-metanossulfonil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E198)	A5	C6	599,1	2,41
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-tri-fluorometilbenzilamino)propil]-3-metilsulfanil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E199)	A1	C16	572,2	2,72
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-tri-fluorometilbenzilamino)propil]-3-etilsulfanil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E200)	A2	C16	586,2	2,80

(continuação)

Exemplo			[M+H] ⁺	TR (min)
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-tri-fluorometilbenzilamino)propil]-3-etanossulfonil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E201)	A6	C16	618,2	2,70
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-tri-fluorometilbenzilamino)propil]-3-metanossulfonil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E202)	A5	C16	604,1	2,57
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-N',N'-dipropil-isoftanalamida (E203)	A94	C6	684,2	2,67
3-Azidometil-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-5-(1,1-dioixo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)benzamida (E204)	A85	C6	612,2	2,52

Exemplo 205

3-Aminometil-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)benzamida (E205)

Uma mistura de 3-azidometil-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-

5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-benzamida (E204) (70 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.), paládio a 10% sobre carbono (50% molhado, 20 mg, 15% p/p), NH₄COOH (65 mg, 1 mmol, 9 equiv.), EtOH (5 mL) e H₂O (2,5 mL) foi agitada a 50°C durante 2 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e o catalisador foi separado por filtração através de uma camada de celite. A maior parte do EtOH foi removido em vácuo e o resíduo foi partilhado entre AcOEt e solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase aquosa foi extraída com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo. O resíduo foi triturado com Et₂O para dar 3-Aminometil-N-[1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)benzamida (20 mg, 30%) como um sólido branco. [M+H]⁺ = 586,2 TR = 1,98 minutos

Exemplos 206-207

Os Exemplos 206-207 foram preparados de uma forma análoga à do Exemplo 1 a partir do ácido e aminas apropriados como indicado na tabela abaixo:

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-dimetilaminometil-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-benzamida (E206)	A84	C6	614,2	1,99

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi- propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-vinil- benzamida (E207)	A88	C6	583,1	2,53

Exemplo 208

**N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-
propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etil-benzamida (E208)**

O Exemplo 208 foi preparado a partir do Exemplo 214 de uma forma análoga à descrita para o Exemplo 213.
[M+H]⁺ = 585,2, TR = 2,56 minutos

Exemplos 209-212

Os Exemplos 209-212 foram preparados de uma forma análoga à do Exemplo 1 a partir do ácido e amins apropriados indicados na tabela abaixo:

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-metoximetilbenzamida (E209)	A86	C6	601,2	2,41
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-etoximetilbenzamida (E210)	A87	C6	615,2	2,50
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-(Z/E)-propenilbenzamida (E211)	A89	C6	597,2	2,61
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(Z/E)-but-1-enil-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)benzamida (E212)	A90	C6	611,2	2,70

Exemplo 213

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-propilbenzamida (E213)

Uma mistura de N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-propenil-benzamida (E211) (50 mg, 0,083 mmol, 1 equiv.), paládio a 10% sobre carvão (50% molhado, 15 mg, 15% p/p), NH₄COOH (50 mg, 0,79 mmol, 9 equiv.) e EtOH (5 mL) foi agitada a 60°C durante 1 hora, arrefecida até à temperatura ambiente e o catalisador foi separado por filtração através de uma camada de celite. A maior parte do EtOH foi removido em vácuo e o resíduo foi partilhado entre AcOEt e solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase aquosa foi extraída com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo. O resíduo foi triturado com Et₂O para dar N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-propilbenzamida (45 mg, 90%) como um sólido branco. [M+H]⁺ = 599,2, TR = 2,63 minutos

Exemplo 214

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletil-amino)-2-hidroxi-propil]-3-but-1-enil-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)benzamida (E214)

O Exemplo 214 foi preparado a partir de N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(Z/E)-but-1-enil-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)benzamida (E212) de uma forma análoga à descrita no Exemplo 213. [M+H]⁺ = 613,2, TR = 2,75 minutos

Exemplos 215-216

Os Exemplos 215-216 foram preparados de uma forma análoga à do Exemplo 1 a partir do ácido e aminas apropriados indicados na tabela abaixo:

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-(2-metilpropenil)-benzamida (E215)	A91	C6	611,2	2,70
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-fluorometilbenzamida (E216)	A83	C6	589,2	2,44

Exemplo 217

N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-isobutilbenzamida (E217)

O Exemplo 217 foi preparado a partir do Exemplo 215 de uma forma análoga à descrita no Exemplo 213. [M+H]⁺ = 613,3, TR = 2,72 minutos

Exemplos 218-220 e 222

Os Exemplos 218-220 e 222 foram preparados de uma forma análoga à do Exemplo 213 a partir da amina apropriada indicada na tabela abaixo:

Exemplo	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-propilbenzamida (E218)	C16	604,3	2,76
Sal formato de N-[1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-propilbenzamida (E219)	C26	558,3	2,87
N-(1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-propilbenzamida (E220)	C6	528,3	2,61
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-propilbenzamida (E222)	C14	566,2	2,64

Exemplos 221 e 223-226

Os Exemplos 221 e 223-226 foram preparados de uma forma análoga ao Exemplo 1 a partir do ácido e aminas apropriados indicados na tabela abaixo:

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi- propil]-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2- il)isofentanilamida (E221)	A92	C6	600,2	2,23
N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi- propil]-3-ciano-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)benzamida (E223)	A93	C6	582,2	2,47
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)propil]-3- ciano-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)benzamida (E224)	A93	C16	587,2	2,43
Salformatode N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)- propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-etinil-benzamida (E225)	A111	C16	586,2	2,71
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidro- xi- propil]-3-nitro-5-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida (E226)	A82	C6	580,2	2,55

Exemplo 227

**3-Amino-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexil-carbamoiletilamino)-2-hidroxi-
propil]-5-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida (E227)**

O Exemplo 227 foi preparado a partir do Exemplo 226 de uma forma análoga ao processo descrito para o Exemplo 63. $[M+H]^+ = 550,1$, TR = 2,31 minutos

Exemplos 228-251

Os Exemplos 228-251 foram preparados de uma forma análoga à do Exemplo 1 a partir do ácido e aminas apropriados indicados na tabela abaixo:

Exemplo	Ácido	Amina	$[M+H]^+$	RT (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(2-oxopiperidinil-1-il)-5-propilaminobenzamida (E228)	A58	C6	592,2	2,59
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-dietilamino-5-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida (E229)	A60	C6	606,3	2,62
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-etilamino-5-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida (E230)	A59	C6	578,2	2,46
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-metilamino-5-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida (E231)	A57	C6	564,3	2,40

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	RT (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(2-oxopiperidin-1-il)-5-piperidin-1-ilbenzamida (E232)	A55	C6	618,3	2,65
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-morfolin-4-il-5-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida (E233)	A56	C6	620,3	2,43
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(2-oxopiperidin-1-il)-5-pirrolidin-1-il-benzamida (E234)	A54	C6	604,3	2,64
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-isopropilamino-benzamida (E235)	A72	C6	614,2	2,58
N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-((1S,2R)-2-hidroxi-1-isobutilcarbamoil-pentilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-isopropilamino-benzamida (E236)	A72	C33	646,2	6,63
3-Benzilamino-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)benzamida (E237)	A64	C6	662,2	2,71

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	RT (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-butilamino-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)benzamida (E238)	A65	C6	628,2	2,71
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-(3-metilbutilamino)-benzamida (E239)	A66	C6	642,2	2,79
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-fenetilamino-benzamida (E240)	A67	C6	676,2	2,80
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-pentilaminobenzamida (E241)	A68	C6	642,2	2,79
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-propilaminobenzamida (E242)	A69	C6	614,2	2,57

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	RT (min)
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi- propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-etilaminobenzamida (E243)	A70	C6	600,2	2,47
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi- propil]-3-dietilamino-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)ben- zamida (E244)	A63	C6	628,2	2,63
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(1,5-dimetilhexilamino)-2-hidroxi- propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-etilaminobenzamida (E245)	A70	C20	559,2	2,68
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(1,5-dimetilhexilamino)-2-hidroxi- propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-isopropilaminobenzamida (E246)	A72	C20	573,2	2,77
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi- propil]-3-(ciclopropilmetilamino)-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)benzamida (E247)	A71	C6	626,2	2,59

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	RT (min)
Sal formato de N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidini-2-il)-5-etilamino-benzamida (E248)	A70	C14	567,2	2,44
Sal formato de N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-trifluorometilbenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-etilaminobenzamida (E249)	A70	C16	605,1	2,60
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-ciclohexilamino-2-hidroxi-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-etilaminobenzamida (E250)	A70	C1	529,3	2,40
Sal formato de N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidini-2-il)-5-morfolin-4-il-benzamida (E251)	A61	C16	647,3	2,39

Exemplo 252

Sal formato de N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-benzilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-benzamida (E252)

A uma solução de ácido 3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-benzóico (A114) (62 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) em DMF (5 mL) à temperatura ambiente adicionou-se (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(3-trifluorometil-benzilamino)-butan-2-ol (C16) (82 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimide (46 mg, 0,24 mmol, 1.2 equiv.), hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (37 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) e 4-etilmorfolina (152 µL, 1,2 mmol, 6 equiv.). A mistura resultante foi agitada durante 4 horas e em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por trituração com Et₂O para dar N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-benzilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-benzamida como um sólido branco (46 mg, 36%). [M+H]⁺ = 631,2, TR = 2,65 minutos

Exemplos 253-289

Os Exemplos 253-289 foram preparados de uma forma análoga à do Exemplo 1 a partir do ácido e aminas apropriados indicados na tabela abaixo:

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Sal formato de N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-metilaminobenzamida (E253)	A62	C16	591,2	2,58
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidropropil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida (E254)	A18	C6	601,2	2,54
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-etoxi-benzamida (E255)	A18	C16	606,2	2,66
Sal formato de N-[1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidropropil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida (E256)	A18	C20	560,3	2,74
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida (E257)	A18	C14	568,3	2,50
N-(1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidropropil)-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida (E258)	A18	C1	530,2	2,47

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-3-(1,1-dioxo-1 ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-isopropoxibenzamida (E259)]	A19	C6	615,4	2,68
N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-3-(1,1-dioxo-1 ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-propoxibenzamida (E260)]	A21	C6	615,4	2,89
N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-3-(1,1-dioxo-1 ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-pentiloxibenzamida (E261)]	A22	C6	643,5	2,89
N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-3-(1,1-dioxo-1 ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-metoxibenzamida (E262)]	A20	C6	587,4	2,49
N-(1-Benzil-3-ciclopropilamino-2-hidroxi-3-(1,1-dioxo-1 ³ -isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida (E263)]	A18	C26	488,2	2,37
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometoxibenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1 ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida (E264)]	A18	C11	622,2	2,91

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-metilsulfanilbenzamida (E265)	A3	C16	608,2	2,73
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-etilsulfanilbenzamida (E266)	A4	C16	622,2	2,82
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-etanossulfonilbenzamida (E267)	A8	C16	654,1	2,65
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-5-metanossulfonilbenzamida (E268)	A7	C16	640,2	2,62
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopiperidin-1-il)-N',N'-dipropilisoftanalamida (E269)	A81	C6	662,3	2,63
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-[(trifluorometil)oxi]-fenil)metil)amino]propil]-5-1-metiletilamino]benzamida (1:1) (E270)	A175	C11	667,4	2,82

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(3-etil-5-isoxazolil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluorobenzamida (E271)	A119	C157	588,4	2,30
4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)propil]-1 <i>H</i> -benzimidazolo-6-carboxamida (E272)	A151	C43	570,4	1,91
8-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-4-etil-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)propil]-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxamida (E273)	A172	C43	572,4	2,08
8-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-4-etil-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxamida (E274)	A172	C154	596,4	2,15

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1H-benzimidazolo-6-carboxamida (E275)	A151	C28	528,4	1,92
8-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-4-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxamida (E276)	A172	C28	530,4	2,11
N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-3-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxamida (E277)	A95	C6	698,2	2,68
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)propil]-5-(1,1-dioxo-1/6-[1,2]tiazinan-2-il)-N',N'-dipropilisoftanalamida (E278)	A95	C16	703,3	2,87
N-(1-Benzil-3-ciclopropilamino-2-hidroxi-3-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxamida (E279)	A95	C26	585,3	2,55
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/6-[1,2]tiazinan-2-il)-5-propilbenzamida (E280)	A112	C16	618,2	3,07

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Sal formato de N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -[1,2]tiazinan-2-il)-5-propilbenzamida (E281)	A112	C14	580,3	2,77
Sal formato de N-[1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -[1,2]tiazinan-2-il)-5-propilbenzamida (E282)	A112	C20	572,3	3,01
N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -[1,2]tiazinan-2-il)-5-propilbenzamida (E283)	A112	C6	613,4	2,80
N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)propil]-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -[1,2]tiazinan-2-il)-N',N'-dipropil-isoftanalamida (E284)	A95	C14	665,3	2,85
Sal formato de N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometoxibenzilamino)propil]-5-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -[1,2]tiazinan-2-il)-N',N'-dipropil-isoftanalamida (E285)	A95	C11	719,2	3,02
Sal formato de N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -[1,2]tiazinan-2-il)-5-etilaminobenzamida (E286)	A73	C16	619,2	2,73

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Sal formato de N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -[1,2]tiazinan-2-il)-5-etilaminobenzamida (E287)	A73	C14	581,2	2,72
Sal formato de N-[1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -[1,2]tiazinan-2-il)-5-etilaminobenzamida (E288)	A73	C20	573,3	2,99
N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletalmino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1/ ⁶ -[1,2]tiazinan-2-il)-5-etilaminobenzamida (E289)	A73	C6	614,3	2,75

Exemplos 290-427

(E290-E427) Os compostos seguintes foram preparados de uma forma análoga à do Exemplo 183 a partir da amina apropriada e do aldeído ou cetona apropriados:

Exemplo	Pre-cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-N-{(1S,2R)-1-Benzil-3-[(3,5-diclorobenzil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilaminobenzamida (1:1) (E290)	D120	619,3	2,69

(continuação)

Exemplo	Pre-cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-benzil-3-[(2-fluoro-5-metoxibenzil)amino]-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E291)	D120	599,4	2,48
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(4-fluoro-3-metoxibenzil)amino]-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E292)	D120	599,4	2,52
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(3,5-dimetilbenzil)amino]-2-hidroxi-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E293)	D120	579,3	2,68
N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(3,5-difluoro-benzil)amino]-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E294)	D120	587,3	2,61
N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[[3-nitro-5-(trifluorometil)benzil]amino]-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E295)	D120	664,2	2,78
N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[[5-cianopiridin-3-il)metil]amino]-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E296)	D120	577,3	2,42

(continuação)

Exemplo	Pre-cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-N-(1S,2R)-1-Benzil-3-[(3-cloro-5-metoxibenzil)amino]-2-hidroxi-propil}-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E297)	D120	615,3	2,70
N-{(1S,2R)-1-Benzil-3-[(3-bromo-5-fluorobenzil)amino]-2-hidroxi-propil}-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E298)	D120	649,2	2,70
5-[[[(2R,3S)-3-[[3-(1,1-Dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzoil]-amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)amino]metil]-N-metilnicotinamida (E299)	D120	609,3	2,34
Ácido fórmico-N-{(1S,2R)-1-Benzil-3-[(3-bromo-5-metoxibenzil)amino]-2-hidroxi-propil}-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E300)	D120	661,2	2,71
5-[[[(2R,3S)-3-[[3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzoil]-amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)amino]metil]nicotinato de metilo (E301)	D120	610,3	2,44
N-{(1S,2R)-1-Benzil-3-[(3,5-di-terc-butylbenzil)amino]-2-hidroxi-propil}-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E302)	D120	663,4	3,14

(continuação)

Exemplo	Pre- cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-{[3-metil-5-(metilsulfonyl)benzil]amino}-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E303)	D120	643,3	2,53
N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(3-metoxi-5-metilbenzil)amino]propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E304)	D120	595,3	2,65
5-{[(2R,3S)-3-{[3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzoil]-amino}-2-hidroxi-4-fenilbutil]amino]metil}isofthalatodimetilo (E305)	D120	667,3	2,63
N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(3,5-diisopropoxibenzil)amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E306)	D120	667,4	2,91
N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(4-bromo-2-thienil)metil]amino)-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E307)	D120	637,3	2,56
N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-ilmetil)amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E308)	D120	593,3	2,42

(continuação)

Exemplo	Pre- cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-Benzil-3- {[(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)me- til]amino}-2-hidroxi-3-(1,1- dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etil- amino)benzamida (1:1) (E309)	D120	589,3	2,26
N-((1S,2R)-1-Benzil-3- {[(2-bromo-1,3- tiazol-5-il)metil]amino}-2-hidroxi-3- -(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)- 5-(etilamino)benzamida (E310)	D120	638,2	2,36
N-((1S,2R)-1-Benzil-3- {[(4-bromo-1H- pirrol-2-il)metil]amino}-2-hidroxi-3- -(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)- 5-(etilamino)benzamida (E311)	D120	618,2	2,54
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-Benzil-3- {[(2-butil-1H-imidazol-4-il)metil]ami- no}-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2- tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E312)	D120	597,4	2,11
N-((1S,2R)-1-Benzil-3- {[(3-bromobenzil)- amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido- 1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E313)	D120	631,2	2,59
N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3- {[(3-nitrobenzil)amino]propil}-3-(1,1- dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilami- no)benzamida (E314)	D120	596,3	2,45

(continuação)

Exemplo	Pre- cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(3-thienilmetil)amino]propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E315)	D120	557,3	2,36
N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]amino)-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E316)	D120	635,3	2,33
N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil]amino)-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E317)	D120	637,3	2,68
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(3-vinilbenzil)amino]propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E318)	D120	577,3	2,43
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(4-metoxi-3-tienil)metil]-amino)propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E319)	D120	587,3	2,31

(continuação)

Exemplo	Pre- cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido 3-{[[(2R,3S)-3-{[3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzoil]amino}-2-hidroxi-4-fenilbutil)amino]metil}benzóico-Ácido fórmico (1:1) (E320)	D120	595,3	2,27
Ácido fórmico-N-{(1S,2R)-1-Benzil-3-[(3,4-dimetoxibenzil)amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E321)	D120	611,3	2,28
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[[(5-etil-2-furil)metil]amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E322)	D120	567,4	2,34
Ácido fórmico-N-{(1S,2R)-1-Benzil-3-[(2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E323)	D120	609,4	2,32
Ácido fórmico-N-{(1S,2R)-1-Benzil-3-[(3-etoxi-4-metoxibenzil)amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E324)	D120	625,4	2,36

(continuação)

Exemplo	Pre- cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-Benzil-3- {[(5-etil-2-tienil)metil]amino}-2- hidroxipropil)-3-(1,1-dióxido-1,2- tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E325)	D120	585,3	2,46
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(3- cloro-4-fluorobenzil)amino]-2- hidroxipropil)-3-(1,1-dióxido-1,2- tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E326)	D120	603,3	2,49
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-Benzil-3- {[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}- 2-hidroxipropil)-3-(1,1-dióxido-1,2- tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E327)	D120	569,4	2,13
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-Benzil-3- {[(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)me- til]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1- dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilami- no)benzamida (1:1) (E328)	D120	583,4	2,17
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-Benzil-3- {[(2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-cromen-6- il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1- dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilami- no)benzamida (1:1) (E329)	D120	635,4	2,60

(continuação)

Exemplo	Pre- cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-Benzil-3-{[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}-2-hidroxi-3-{(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E330)	D120	653,3	2,69
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-{[(6-metilpiridin-2-il)metil]-amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E331)	D120	566,3	2,22
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-benzil-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E332)	D120	579,5	2,40
N-((1S,2R)-1-benzil-2-{[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxi-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida (E333)	D121	587,4	2,08
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxi-3-(etilamino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E334)	E66	519,5	2,00

(continuação)

Exemplo	Pre-cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(3-metoxi-4-metilbenzil)amino]propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E335)	D120	595,2	2,65
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(3-metoxi-2-metilbenzil)amino]propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E336)	D120	595,4	2,60
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metilbutil)amino]-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E337)	D120	531,5	0,75
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1-propilbutil)amino]propil]benzamida (E338)	D120	559,5	0,88
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metilpentil)amino]-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E339)	D120	545,5	0,84

(continuação)

Exemplo	Pre-cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-[(1,4-dimetilpentil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E340)	D120	559,5	0,88
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metilbutil)amino]-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E341)	D120	531,5	0,81
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(propilamino)propil]benzamida (E342)	D120	503,5	0,72
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-{[1-(3-clorofenil)propil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E343)	E66	563,5	0,84
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-{[1-(3-clorofenil)propil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E344)	D122	588,4	1,01
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(4-metilpentil)amino]-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E345)	D120	545,5	0,85

(continuação)

Exemplo	Pre-cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(5-metil-hexil)-amino]-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E346)	D120	559,6	0,89
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metilpropil)-amino]-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E347)	D120	517,5	0,74
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metil-hexil)-amino]-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E348)	D120	559,6	0,89
N-[(1S,2R)-3-[[(3,5-dibromofenil)metil]-amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E349)	D123	672,3	0,89
N-{ (1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(fenilmetil)amino]propil}-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E350)	D123	516,5	0,78
N-[(1S,2R)-3-[[(3-bromofenil)metil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E351)	D123	596,2	0,83

(continuação)

Exemplo	Pre- cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
N-(1S,2R)-3-([3-(etiloxi)fenil]metil)-amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E352)	D123	560,4	0,82
N-[(1S,2R)-3-([(3-clorofenil)metil]amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E353)	D123	550,3	0,82
N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)-amino]propil}-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E354)	D143	600,3	0,87
N-[(1S,2R)-3-([3,5-bis(metiloxi)fenil]-metil)amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E355)	D123	576,4	0,81
N-[(1S,2R)-3-([(3,5-diclorofenil)metil]-amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E356)	D123	584,2	0,87
N-[(1S,2R)-3-([(3,5-difluorofenil)metil]amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E357)	D123	552,3	0,80

(continuação)

Exemplo	Pre-cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E358)	D123	584,3	0,85
N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E359)	D123	652,3	0,93
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[(3-metilfenil)-metil]amino}-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E360)	D123	530,4	0,82
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E361)	D124	634,3	0,88
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E362)	D124	596,3	0,82
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)amino]propil}-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E363)	D124	650,3	0,89

(continuação)

Exemplo	Pre- cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E364)	D124	702,3	0,96
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E365)	D124	626,3	0,82
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-{{[3,5-dibromofenil]metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E366)	D124	722,1	0,90
Cloridrato de 3-ciclopentil-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]benzamida (E367)	D125	644,4	0,94
Cloridrato de 3-ciclopentil-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E368)	D125	606,4	0,88

(continuação)

Exemplo	Pre- cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de 3-ciclopentil-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-[(trifluorometil)oxi]fenil)metil]-amino]propil}benzamida (E369)	D125	660,4	0,95
Cloridrato de N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-([3,5-bis-(trifluorometil)fenil]metil)amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)benzamida (E370)	D125	712,4	1,02
Cloridrato de N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-([3,5-bis-(metiloxi)fenil]metil)amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)benzamida (E371)	D125	636,4	0,90
Cloridrato de 3-ciclopentil-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(3,5-dibromofenil)metil]amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)benzamida (E372)	D125	732,2	0,99
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-[(trifluorometil)oxi]fenil)metil]-amino]propil}benzamida (E373)	D120	645,3	0,83

(continuação)

Exemplo	Pre- cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E374)	D120	687,3	0,89
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E375)	D120	611,4	0,77
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-dibromofenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E376)	D120	707,2	0,85
Cloridrato de 3-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil-3-[(3-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)amino]propil}-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E377)	D126	586,2	0,82
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E378)	D126	638,2	0,88

(continuação)

Exemplo	Pre- cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E379)	D126	562,3	0,75
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-{{(3,5-dibromofenil)metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E380)	D126	658,0	0,83
Cloridrato de 3-ciclopentil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)amino]propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E381)	D122	610,3	0,92
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E382)	D122	662,3	0,99
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E383)	D122	586,3	0,86
Cloridrato de 3-ciclopentil-N-[(1S,2R)-3-{{(3,5-dibromofenil)metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E384)	D122	682,1	0,94

(continuação)

Exemplo	Pre-cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E385)	E66	561,3	0,73
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-{{(3,5-dibromofenil)metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E386)	E66	657,1	0,80
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etiloxi)-benzamida (E387)	D127	674,2	0,88
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etiloxi)benzamida (E388)	D127	598,3	0,76
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-{{(3,5-dibromofenil)metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-etiloxi)benzamida (E389)	D127	694,1	0,84
Cloridrato de 3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-5-[(1-metiletil)-oxi]benzamida (E390)	D128	620,2	0,84

(continuação)

Exemplo	Pre- cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de 3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E391)	D128	582,3	0,77
Cloridrato de 3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)amino]propil}-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E392)	D128	636,2	0,85
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E393)	D128	688,2	0,91
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E394)	D128	612,2	0,80
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-[(3,5-dibromofenil)metil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E395)	D128	708,1	0,87

(continuação)

Exemplo	Pre-cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de 3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino]propil]benzamida (E396)	D129	630,2	0,90
Cloridrato de 3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)-amino)-1-fenilmetil]propil]benzamida (E397)	D129	592,3	0,84
Cloridrato de 3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)amino]propil]-benzamida (E398)	D129	646,3	0,91
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-([3,5-bis-(trifluorometil)fenil]metil)amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzamida (E399)	D129	698,3	0,98
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-([3,5-bis-(metiloxi)fenil]metil)amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzamida (E400)	D129	622,3	0,86

(continuação)

Exemplo	Pre- cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de 3-ciclopentil-N-[(1S,2R)-3-[[3,5-dibromofenil]metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzamida (E401)	D129	718,1	0,94
Cloridrato de 3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)amino]propil]benzamida (E402)	D130	621,3	0,80
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-([3,5-bis-(trifluorometil)fenil]metil)amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)benzamida (E403)	D130	673,3	0,86
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-([3,5-bis-(metiloxi)fenil]metil)amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)benzamida (E404)	D130	597,4	0,73
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-[(3,5-dibromofenil]metil]amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)benzamida (E405)	D130	693,2	0,82

(continuação)

Exemplo	Pre-cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}-amino)propil]benzamida (E406)	D131	620,3	0,83
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (E407)	D131	582,4	0,78
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[[{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil]amino]propil}benzamida (E408)	D131	636,3	0,86
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)benzamida (E409)	D131	688,3	0,93
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)benzamida (E410)	D131	612,3	0,79

(continuação)

Exemplo	Pre- cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-{{(3,5-dibromofenil)metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)benzamida (E411)	D131	708,1	0,88
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-{{[1-(3-clorofenil)propil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E412)	D120	613,3	0,92
Cloridrato de 3-ciclopentil-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metilbutil)amino]-1-fenilmetil)propilbenzamida (E413)	D125	556,6	0,92
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-ilamino)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il) (E414)	D122	566,5	0,9
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(2,3-di-hidro-1H-inden-2-ilamino)-2-hidroxi-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il) (E415)	D122	552,6	0,9

(continuação)

Exemplo	Pre-cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(2,3-di-hidro-1H-inden-2-ilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)benzamida (E416)	D120	577,5	0,8
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-ilamino)propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)benzamida (E417)	D120	591,5	0,8
Cloridrato de N-{(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)amino]propil}-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E418)	D122	596,6	0,9
N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(3,5-dicloro-benzil)amino]-2-hidroxi-propil}-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E419)	D122	594,5	2,5
N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(3,5-dicloro-benzil)amino]-2-hidroxi-propil}-3-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-5-etoxi-benzamida (E420)	D127	606,4	2,3
N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(3,5-dicloro-benzil)amino]-2-hidroxi-propil}-3-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-5-isopropoxibenzamida (E421)	D128	620,4	2,3

(continuação)

Exemplo	Pre- cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(3,5-dicloro-benzil)amino]-2-hidroxi- propil}-3-ciclopentil-5-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)benzamida (E422)	D129	630,4	2,5
N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(3,5-dicloro-benzil)amino]-2-hidroxi- propil}-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etoxi- benzamida (E423)	D131	620,3	2,3
N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(3,5-dicloro-benzil)amino]-2-hidroxi- propil}-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-isopro- poxibenzamida (E424)	D124	634,3	2,4
N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(3,5-dicloroben- zil)amino]-2-hidroxi- propil}-3-ciclo- pentil-5-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2- il)benzamida (E425)	D125	644,4	2,6
Cloridrato de N-{(1S,2R)-1-benzil-3- [(3,5-diclorobenzil)amino]-2- hidroxi- propil}-3-(etilamino)-5-(2- oxopirrolidin-1-il)benzamida (E426)	E66	568,8	2,2
Cloridrato de N-{(1S,2R)-1-benzil-3- [(3,5-diclorobenzil)amino]-2- hidroxi- propil}-3-(1,1- dióxidoisotiazolidin-2-il)-5- (etilamino)benzamida (E427)	D130	604,9	2,2

Exemplos 428-570 (E428-E570)

Os Exemplos E428-E570 foram preparados de uma forma análoga à do Exemplo 1 a partir do ácido e das aminas apropriados indicados na tabela abaixo:

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-{[1-(4-metilpentil)ciclopropil]amino}-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E428)	A73	C73	585,6	0,90
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(1-etilciclopropil)amino]-2-hidroxi-1-fenilmetil)propil]benzamida (E429)	A73	C74	529,5	0,73
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-{[1-(1-metiletil)ciclopropil]amino}-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E430)	A73	C75	543,4	0,77
Cloridrato de N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-(butil-amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etilami-no)benzamida (E431)	A73	C76	517,4	0,75

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra- hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etil- amino)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1- (fenilmetil)-3-[(1-propilciclo- propil)amino]propil]benzamida (E432)	A73	C77	543,5	0,79
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra- hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etil- amino)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-[[1- (3-metilbutil)ciclopropil]amino}-1- (fenilmetil)propil]benzamida (E433)	A73	C78	571,6	0,88
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra- hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etil- amino)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-[[1- (2-metilpropil)ciclopropil]amino}- 1-(fenilmetil)propil]benzamida (E434)	A73	C79	557,5	0,84
Cloridrato de N-[2 <i>R</i>]-3-({1-[(3- clorofenil)metil]ciclopropil)amino)- 2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3- (1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2- tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E435)	A73	C80	625,4	0,90

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(1-metilciclo-hexil)-amino]propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E436)	A73	C81	557,5	0,78
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-3-[(1S,2S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino]-2-hidroxi-3-[(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E437)	A73	C82	555,4	0,78
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-3-[(4,4-dimetilciclo-hexil)amino]-2-hidroxi-3-[(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E438)	A73	C83	571,3	0,82
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]amino)propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E439)	A73	C84	545,6	0,8
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(1S)-1,2,2-trimetilpropil]amino)propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E440)	A73	C85	545,6	0,81

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-benzil-3-[(2,2-dimetilciclo-hexil)amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)-benzamida (E441)	A73	C86	571,6	0,83
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(pentilamino)propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E442)	A73	C87	531,5	0,84
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(hexilamino)-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E443)	A73	C88	545,5	0,9
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-benzil-3-[(3,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)benzamida (E444)	A73	C89	545,5	0,86
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-benzil-3-[(1,1-dimetilpropil)amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)benzamida (E445)	A73	C90	531,5	0,8

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-benzil-3-[(ciclopropilmetil)amino]-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)benzamida (E446)	A73	C91	515,5	0,76
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-benzil-3-[(3,3-dimetilciclopentil)amino]-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)-benzamida (E447)	A73	C92	557,6	0,81
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(etilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E448)	A73	C24	489,5	0,7
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E449)	A73	C93	475,5	0,68
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(ciclopropilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E450)	A73	C26	501,5	0,71
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-(1-adamantilamino)-1-benzil-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E451)	A73	C94	595,6	0,85

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilamino)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E452)	A107	C95	566,5	0,91
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilamino)propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E453)	A73	C95	591,5	0,81
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[2-(3-metoxifenil)-etil]amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E454)	A73	C96	595,6	0,79
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[2-(4-metoxifenil)-etil]amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E455)	A73	C97	595,6	0,78
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[2-(2-metoxifenil)-etil]amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E456)	A73	C98	595,4	0,79

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[2-(2-clorofenil)etil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)benzamida (E457)	A73	C99	599,5	0,81
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[2-(3-clorofenil)etil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E458)	A73	C100	599,5	0,82
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[2-(4-clorofenil)etil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)benzamida (E459)	A73	C101	599,5	0,82
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[2-(4-metilfenil)-etil]amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)-benzamida (E460)	A73	C102	579,5	2,02
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[2-(2-metilfenil)-etil]amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)-benzamida (E461)	A73	C103	580,5	2,02

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[2-(3,4-diclorofenil)etil]-amino}-2-hidroxiopropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)benzamida (E462)	A73	C104	633,4	2,15
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[2-(2,4-diclorofenil)etil]-amino}-2-hidroxiopropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)benzamida (E463)	A73	C105	633,4	0,86
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-amino}-2-hidroxiopropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)benzamida (E464)	A73	C106	625,5	0,8
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[2-(2,3-dimetoxifenil)etil]-amino}-2-hidroxiopropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)benzamida (E465)	A73	C107	625,4	0,79
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(benzilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E466)	A73	C108	551,5	0,75

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(2-feniletil)amino]-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E467)	A73	C109	565,4	0,79
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-3-[(1-etilciclo-hexil)amino]-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)benzamida (E468)	A73	C110	571,6	0,82
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(1-metilciclopentil)-amino]propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E469)	A73	C111	544,5	1,81
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(1-propilciclopentil)-amino]propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E470)	A73	C112	571,7	0,83
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(1-propilciclo-hexil)-amino]propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E471)	A73	C113	585,6	0,88

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[2-(3-clorofenil)-1,1-dimetil-etil]amino}-2-hidroxi-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E472)	A73	C114	627,5	0,92
Cloridrato de 3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxi-benzil)amino]-1-(piridin-3-ilmetil)propil]benzamida (E473)	A73	C115	582,0	1,75
Cloridrato de 3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxi-benzil)amino]-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)propil]benzamida (E474)	A73	C116	588,0	1,91
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E475)	A73	C117	550,0	1,88
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E476)	A73	C118	580,1	2,21

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de 3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibenzil)amino]propil]benzamida (E477)	A73	C119	571,0	2,02
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E478)	A73	C120	533,0	2,01
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-1-(2-furilmetil)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E479)	A73	C121	563,1	2,32
Cloridrato de 3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil]benzamida (E480)	A73	C122	577,2	2,39
3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibenzil)amino]-1-(piridin-2-ilmetil)propil]benzamida (E481)	A73	C123	581,9	1,84

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-[(4-clorofenil)metil]-3-(ciclo-hexil-amino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E482)	A73	C124	577,4	0,82
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-etilamino)benzamida (E483)	A73	C125	615,4	0,82
Cloridrato de 3-ciclopentil-N-[(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E484)	A107	C126	630,4	0,94
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-etilamino)benzamida (E485)	A73	C126	655,4	0,85

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-etilamino)-benzamida (E486)	A73	C127	617,3	0,8
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E487)	A73	C128	609,5	0,9
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-etilamino)benzamida (E488)	A73	C129	579,4	0,8
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilaminoben- zamida (E489)	A73	C130	623,6	0,93

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-etilamino-benzamida (E490)	A73	C131	617,5	0,81
Cloridrato de N-{(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-1-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-etilamino)benzamida (E491)	A73	C132	579,5	0,79
Cloridrato de N-{(1S,2R)-1-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-etilamino)-benzamida (E492)	A73	C133	623,5	0,92
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-etilamino)benzamida (E493)	A73	C134	616,3	0,83

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E494)	A73	C135	578,3	0,83
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-[(2-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E495)	A73	C136	616,4	0,86
Cloridrato de N-[(1S,2R)-1-[(2-clorofenil)metil]-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E496)	A73	C137	578,4	0,85
Cloridrato de N-{(2R)-1-[(2-clorofenil)metil]-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-propil}-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E497)	A73	C138	608,5	0,98
Cloridrato de N-{(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-propil}-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-etilamino)benzamida (E498)	A73	C139	608,5	1

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-N-[(1S,2R)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)propil]-benzamida (E499)	A73	C140	599,4	0,82
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-[(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E500)]	A73	C141	591,6	0,95
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(2-tienilmetil)propil]benzamida (E501)	A73	C142	587,4	0,79
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(2-tienilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E502)	A73	C143	579,5	0,92
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(1H-pirazol-1-ilmetil)propil]benzamida (E503)	A73	C144	571,4	0,65

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(1H-pirazol-1-ilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E504)	A73	C145	563,5	0,8
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(3-tienilmetil)propil]benzamida (E505)	A73	C146	587,5	0,76
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(3-tienilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E506)	A73	C147	579,5	0,85
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-[(1,1-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxipropil]-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E507)	A31	C48	523,3	2,76
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E508)	A31	C40	597,3	3,03

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[2-metil-5-(trifluorometil)benzil]amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E509)	A73	C49	633,2	2,84
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-benzil-3-[91S)-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-2-hidroxi-3-{[2-metil-5-(trifluorometil)benzil]amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E510)	A73	C50	577,2	2,68
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[(1S,2R)-2-hidroxi-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-propil)-3-etilamino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E511)	A31	C51	543,1	2,55
N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[(6-metoxi-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)amino]propil}-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E512)	A73	C52	607,5	2,55
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E513)	A73	C53	593,4	2,40

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[2-(isobutiltio)-1,1-dimetiletil]-amino}propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E514)	A31	C54	555,4	2,62
N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(1,1-dimetil-2-fenoxietil)amino]-2-hidroxi-propil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E515)	A31	C55	559,4	2,56
N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[2-(benzilo)-1,1-dimetiletil]amino}-2-hidroxi-propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E516)	A31	C56	573,5	2,58
N-{(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(3-metoxifenil)amino]propil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E517)	A31	C57	517,4	2,92
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-({2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)propil]-3-(etilamino)-5-2-oxopirrolidin-1-ilbenzamida (1:1) (E518)	A31	C58	583,4	2,62
Ácido fórmico-N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[91,1-dimetil-2-feniletil]amino}-2-hidroxi-propil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E519)	A31	C59	543,5	2,55

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[2-(1-naftil)etil]amino}propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E520)	A31	C60	565,5	2,63
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[2-(3-metoxifenil)-1,1-dimetiletil]amino}propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E521)	A31	C61	573,5	2,57
N-[(1S,2R)-3-anilino-1-benzil-2-hidroxi-3-propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E522)	A31	C62	487,4	2,90
N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[1-(3-metoxifenil)ciclopropil]amino}propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E523)	A31	C63	557,4	2,47
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-benzil-3-[(ciclo-hexilmetil)amino]-2-hidroxi-3-propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E524)	A31	C64	507,5	2,48
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E525)	A31	C65	509,4	2,15

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(tetra-hidro-2H-tiopiran-4-ilamino)propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E526)	A31	C66	511,4	2,30
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(isopropilamino)propil]-3-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indolo-5-carboxamida (1:1) (E527)	A141	C28	478,5	2,04
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxipropil]-3-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indolo-5-carboxamida (1:1) (E528)	A141	C1	517,5	2,17
Ácido fórmico-N-{(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}-3-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indolo-5-carboxamida (1:1) (E529)	A141	C5	561,5	2,56
Ácido fórmico-N-{(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibenzil)amino]propil}-7-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-3-etil-1H-indolo-5-carboxamida (1:1) (E530)	A144	C14	591,4	2,36

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil]-7-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-3-etil-1H-indolo-5-carboxamida (E531)	A144	C5	597,5	2,72
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-7-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-3-etil-1H-indolo-5-carboxamida (1:1) (E532)	A144	C1	554,5	2,33
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(isopropilamino)propil]-7-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-3-etil-1H-indolo-5-carboxamida (1:1) (E533)	A144	C28	514,4	2,14
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[1-(3-metoxifenil)-1-metiletil]amino}propil]-7-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-3-etil-1H-indolo-5-carboxamida (1:1) (E534)	A144	C15	619,4	2,45
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)propil]-7-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)-3-etil-1H-indolo-5-carboxamida (1:1) (E535)	A144	C40	657,4	2,62

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(sec-butil-amino)-2-hidroxi-propil]-3-etil-amino)-5-(2-oxopirrolidin-1-ilbenzamida (E536)	A31	C67	467,3	2,4
N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(4-terc-butilciclo-hexil)amino]-2-hidroxi-propil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E537)	A31	C68	549,3	2,81
N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-2-hidroxi-propil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E538)	A31	C50	527,2	2,56
N-{(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(2-isobutoxi-1,1-dimetiletil)amino]propil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E539)	A31	C70	539,2	2,64
N-[(1S,2R)-1-benzil-3-[(1,1-dimetil-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]etil)amino)-2-hidroxi-propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E540)	A31	C71	537,2	2,61
N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-2-hidroxi-propil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E541)	A31	C72	527,2	2,54

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-((1S,2R)-1-benzil-3-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E542)	A73	C72	577,2	2,64
N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-A128[C14(546,532,49-metoxibenzil)-amino]propil)-3-[etil(metil)amino]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E543)	A128	C14	546,5	2,49
N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[1-(3-metoxifenil)-1-metiletil]-amino}propil)-3-[etil(metil)amino]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E544)	A128	C15	574,5	2,58
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[1-(3-metoxifenil)-ciclo-hexil]amino}propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E545)	A31	C41	599,5	2,60
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[1-(3-metoxifenil)-ciclo-hexil]amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E546)	A73	C41	649,5	2,70

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E547)	A73	C42	555,3	2,35
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E548)	A31	C42	505,3	2,27
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)benzamida (1:1) (E549)	A73	C1	543,4	2,45
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E550)	A73	C43	545,4	2,28
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzamida (1:1) (E551)	A26	C1	568,3	2,80

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzamida (1:1) (E552)	A126	C43	570,3	2,61
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-[(3,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida (1:1) (E553)	A119	C44	563,4	2,53
N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)amino]propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino-2-fluorobenzamida (E554)	A119	C45	591,4	2,63
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-[(1,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)-2-fluorobenzamida (1:1) (E555)	A119	C46	563,4	2,50
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(isopropilamino)benzamida (1:1) (E556)	A127	C1	557,4	2,35

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(isopropilamino)propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(isopropilamino)benzamida (1:1) (E557)	A127	C28	517,4	2,20
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(isopropilamino)benzamida (1:1) (E558)	A127	C40	661,4	2,70
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibenzil)amino]propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(isopropilamino)benzamida (1:1) (E559)	A127	C14	595,4	2,41
N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{{3-(trifluorometil)benzil}amino}-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(isopropilamino)benzamida (E560)	A127	C16	633,4	2,66
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(isopropilamino)benzamida (1:1) (E561)	A127	C5	601,5	2,80

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzil]amino}-2-hidroxi-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida (1:1) (E562)	A119	C47	655,4	2,50
Ácido fórmico-3-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-(2-oxo-1-piperidinil)benzamida (1:1) (E563)	A59	C14	545,2	2,79
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxo-1-piperidinil)benzamida (1:1) (E564)	A59	C20	537,3	2,81
3-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-5-(2-oxo-1-piperidinil)benzamida (E565)	A59	C16	583,2	2,69
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-piperidinil)-5-propil-benzamida (1:1) (E566)	A116	C14	544,3	2,74

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-piperidinil)-5-propilbenzamida (1:1) (E567)	A116	C20	536,3	3,01
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]-metil}amino)propil]-3-(2-oxo-1-piperidinil)-5-propilbenzamida (E568)	A116	C16	582,2	2,88
N-[(1S,2R)-3-{{[(1S)-2-(ciclo-hexil-amino)-1-metil-2-oxoetil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-piperidinil)-5-propilbenzamida (E569)	A116	C6	577,3	2,76
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}benzamida (E570)	A70	C5	573,5	2,67

Exemplos 571-572 (E571-E572)

Os compostos seguintes foram preparados de uma forma análoga à do Exemplo 183 a partir da amina apropriada e do aldeído apropriados:

Exemplo	Pre-cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida (1:1) (E571)	D120	583,5	2,24
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]metil)amino)propil]benzamida (1:1) (E572)	D120	623,4	2,28

Exemplos 573-695 (E573-E695)

Os Exemplos E573-695 foram preparados de uma forma análoga à do Exemplo 1 a partir do ácido e aminas apropriados indicados na tabela abaixo:

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (1:1) (E573)	A118	C14	549,3	2,42

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
3-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E574)	A11	C40	598,4	2,76
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)feniletil]amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E575)	A18	C40	634,3	2,78
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E576)	A73	C40	647,4	2,78
1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-6-carboxamida (E577)	A140	C40	621,4	2,75
3-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E578)	A11	C15	560,4	2,62

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-6-carboxamida (E579)	A140	C15	583,4	2,61
3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxamida (E580)	A141	C40	621,4	2,81
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]-etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (E581)	A18	C15	596,5	2,58
3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxamida (E582)	A141	C15	583,5	2,62
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E583)	A119	C14	599,4	2,27

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]benzamida (E584)	A119	C16	637,4	2,48
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E585)	A70	C40	633,3	2,73
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E586)	A70	C15	595,3	2,57
5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E587)	A118	C16	587,3	2,60
2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (E588)	A120	C14	548,3	2,64

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (E589)	A120	C16	586,3	2,79
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-propilbenzamida (E590)	A121	C14	620,5	3,02
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-propilbenzamida (E591)	A121	C28	542,4	2,88
N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-propilbenzamida (E592)	A121	C1	582,6	2,99
5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E593)	A118	C40	615,3	2,61

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E594)	A118	C5	555,4	2,71
N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-(etilamino)-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E595)	A118	C1	511,3	2,25
5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E596)	A118	C28	471,3	2,05
5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E597)	A118	C15	577,4	2,42
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil]benzamida (E598)	A119	C5	605,4	2,87

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida (E599)	A119	C1	561,4	2,42
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)-propil]benzamida (E600)	A119	C28	521,3	2,20
4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-indazolo-6-carboxamida (E601)	A153	C14	592,3	2,39
4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1H-indazolo-6-carboxamida (E602)	A153	C16	630,3	2,58
4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-indazolo-6-carboxamida (E603)	A153	C15	620,3	2,46

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-indazolo-6-carboxamida (E604)	A153	C40	658,3	2,65
4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}-1H-indazolo-6-carboxamida (E605)	A153	C5	598,5	2,47
N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1H-indazolo-6-carboxamida (E606)	A153	C1	554,4	2,08
4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1H-indazolo-6-carboxamida (E607)	A153	C28	514,4	1,91
3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxamida (E608)	A142	C14	569,5	2,38

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxamida (E609)	A142	C15	597,5	2,45
3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxamida (E610)	A142	C40	635,4	2,71
N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-etil-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxamida (E611)	A142	C1	531,5	2,33
3-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxamida (E612)	A142	C5	575,4	2,80
Sal formato de 3-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxamida (1:1) (E613)	A122	C5	591,5	2,60

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra- hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etil- amino)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(fe- nilmetil)-3-1,1,5-trimetil-hexil)- amino]propil}benzamida (1:1) (E614)	A73	C5	587,6	2,61
N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-(ciclo-hexilamino)-2- hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3- (1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5- etilamino)-2-fluorobenzamida (E615)	A122	C1	547,5	2,08
7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)- 3-etil-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-({[3- (metiloxi)fenil]metil)amino)-1- (fenilmetil)propil]-1-metil-1 <i>H</i> - indolo-5-carboxamida (E616)	A146	C14	605,5	2,49
7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)- 3-etil-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(fe- nilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)- fenil]metil}amino)propil]-1-metil- 1 <i>H</i> -indolo-5-carboxamida (E617)	A146	C16	643,4	2,68
7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)- 3-etil-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-({1- metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}- amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-me- til-1 <i>H</i> -indolo-5-carboxamida (E618)	A146	C15	633,4	2,57

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-1 <i>H</i> -indolo-5-carboxamida (E619)	A146	C40	671,4	2,74
7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}-1-metil-1 <i>H</i> -indolo-5-carboxamida (E620)	A146	C5	611,5	2,84
N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-1-metil-1 <i>H</i> -indolo-5-carboxamida (E621)	A146	C1	567,5	2,46
3-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-metil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-benzamida (E622)	A129	C16	583,2	2,70
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-metilbenzamida (E623)	A130	C16	619,2	2,77

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S, R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-metilbenzamida (E624)	A131	C16	633,2	2,84
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(metiloxi)benzamida (E625)	A132	C16	649,2	2,82
3-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(metiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E626)	A133	C16	599,2	2,71
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(metiloxi)benzamida (E627)	A134	C16	635,2	2,76
3-(dietilamino)-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-metilbenzamida (E628)	A135	C16	661,2	2,94

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(metiloxi)-5-[(1E)-1-propen-1-il]benzamida (E629)	A136	C16	646,1	2,95
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(metiloxi)-5-propilbenzamida (E630)	A137	C16	648,2	2,99
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-6-carboxamida (E631)	A154	C16	565,2	2,59
1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-6-carboxamida (E632)	A140	C16	593,2	2,83
1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-6-carboxamida (E633)	A140	C14	555,2	2,36

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-fenilmetil]propil]-1 <i>H</i> -indolo-6-carboxamida (E634)	A155	C14	577,1	2,31
4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-1 <i>H</i> -indolo-6-carboxamida (E635)	A147	C14	605,4	2,60
N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-1-metiletil)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E636)	A104	C14	530,5	2,60
N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1 <i>H</i> -indolo-6-carboxamida (E637)	A156	C14	541,2	2,50
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E638)	A138	C14	607,2	2,43

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
1-butil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metoxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-6-carboxamida (E639)	A157	C14	583,2	2,78
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-pentil-1H-indolo-6-carboxamida (E640)	A158	C14	597,2	2,90
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (E641)	A122	C14	585,3	2,47
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]benzamida (E642)	A122	C16	623,3	2,62
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E643)	A122	C15	613,3	2,56

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E644)	A122	C40	651,3	2,70
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E645)	A119	C15	627,3	2,63
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E646)	A119	C40	665,3	2,77
4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-indolo-6-carboxamida (E647)	A143	C14	591,3	2,60
4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1H-indolo-6-carboxamida (E648)	A143	C16	629,3	2,75

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-indolo-6-carboxamida (E649)	A143	C15	619,4	2,67
4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-indolo-6-carboxamida (E650)	A143	C40	657,4	2,80
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-2-metiloxi)benzamida (E651)	A139	C14	611,4	2,59
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-2-(metiloxi)-benzamida (E652)	A139	C16	649,3	2,76
5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N'-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etilamino)-1-(fenilmetil)propil]-N,N-dipropil-1,3-benzenodicarboxamida (E653)	A95	C15	693,5	2,82

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-N'-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)-feniletil]amino)-1-(fenilmetil)propil]-N,N-dipropil-1,3-benzeno-dicarboxamida (E654)	A95	C40	731,4	2,94
1-etil-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1 <i>H</i> -indazolo-6-carboxamida (E655)	A152	C14	556,3	2,33
1-etil-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1 <i>H</i> -indazolo-6-carboxamida (E656)	A152	C16	594,3	2,42
1-etil-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1 <i>H</i> -indazolo-6-carboxamida (E657)	A152	C15	584,4	2,42
1-etil-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1 <i>H</i> -indazolo-6-carboxamida (E658)	A152	C40	622,4	2,61

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -indolo-6-carboxamida (E659)	A145	C14	607,4	2,61
4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-{(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}-1 <i>H</i> -indolo-6-carboxamida (E660)	A147	C5	611,5	2,92
4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-{(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}-1 <i>H</i> -indolo-6-carboxamida (E661)	A143	C5	597,5	2,85
1-etil-N-{(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1 <i>H</i> -indolo-6-carboxamida (E662)	A140	C5	561,5	2,83
N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-1-etil-1 <i>H</i> -indolo-6-carboxamida (E663)	A147	C1	567,5	2,62

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1 <i>H</i> -indolo-6-carboxamida (E664)	A143	C1	553,5	2,54
N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1 <i>H</i> -indolo-6-carboxamida (E665)	A140	C1	517,4	2,51
4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-1-etil-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1 <i>H</i> -indolo-6-carboxamida (E666)	A147	C16	643,5	2,86
4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1 <i>H</i> -indolo-6-carboxamida (E667)	A147	C15	633,5	2,75
4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1 <i>H</i> -indolo-6-carboxamida (E668)	A147	C40	671,5	2,92

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
7-[acetil(etil)amino]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-3-metil-1-benzofuran-5-carboxamida (E669)	A159	C16	580,2	2,81
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-3-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxamida (1:1) (E670)	A160	C16	579,2	2,68
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxamida (E671)	A171	C16	607,2	2,85
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1-metil-3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxamida (1:1) (E672)	A162	C16	621,2	2,89
3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-benzofuran-5-carboxamida (E673)	A163	C16	594,2	2,90

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-metil-8-(2-oxo-1-pirrolidinil)-3,4-di-hidro-2H-cromeno-6-carboxamida (1:1) (E674)	A164	C16	596,2	2,81
3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxamida (E675)	A141	C16	593,2	2,81
3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxamida (E676)	A142	C16	607,2	2,83
7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1H-indolo-5-carboxamida (E677)	A144	C16	629,1	2,87
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxamida (E678)	A161	C14	569,5	2,65

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-7-2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxamida (1:1) (E679)	A141	C14	555,1	2,44
Ácido fórmico-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]-metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-benzimidazolo-6-carboxamida (1:1) (E680)	A149	C14	556,5	2,24
Ácido fórmico-7-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-indolo-5-carboxamida (1:1) (E681)	A148	C14	605,5	2,63
Ácido fórmico-3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-7-(2-oxo-1-piperidinil)-1H-indolo-5-carboxamida (1:1) (E682)	A165	C14	569,2	2,68
3-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-nitrobenzamida (E683)	A123	C14	659,3	2,95

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
3-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E684)	A125	C14	657,4	2,85
3-amino-5-(1,1-dióxido-4-fenil-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E685)	A124	C14	629,4	2,67
3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-7-(2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)-1H-indolo-5-carboxamida (E686)	A166	C14	631,4	2,92
N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E687)	A125	C1	619,4	2,89
3-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metil-etil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (E688)	A125	C28	579,4	2,76

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-1,2,3-benzotriazolo-6-carboxamida (1:1) (E689)	A167	C16	595,3	2,67
Ácido fórmico-4-(1,1-dióxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-benzimidazolo-6-carboxamida (1:1) (E690)	A151	C14	606,3	2,21
1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-benzimidazolo-6-carboxamida (E691)	A149	C16	594,5	2,21
1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-benzimidazolo-6-carboxamida (E692)	A149	C40	622,5	2,24
N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-benzimidazolo-6-carboxamida (E693)	A149	C1	518,4	1,90

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-benzimidazolo-6-carboxamida (E694)	A149	C5	562,5	2,33
Ácido fórmico-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-benzimidazolo-6-carboxamida (1:1) (E695)	A149	C15	584,5	2,09

Exemplo 696

3-(1,1-dióxidotetra-hidro-1,2-tiazepin-2(3H)-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-5-propilbenzamida (E696)

O Exemplo 696 foi preparado a partir da Descrição 313 de uma forma análoga à descrita para o Exemplo 213.
[M+H]⁺ = 594,4, TR = 2,77 minutos

Exemplo 697

3-(1,1-dióxidotetra-hidro-1,2-tiazepin-2(3H)-il)-N-1(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)enil]metil)amino)propil]-5-propilbenzamida (E697)

O Exemplo 697 foi preparado a partir da Descrição 312 de uma forma análoga à descrita para o Exemplo 213.
 $[M+H]^+ = 632,1$, TR = 3,00 minutos

Exemplos 698-703 (E698-703)

Os compostos seguintes foram preparados de uma forma análoga à do Exemplo 183 a partir da amina apropriada e do aldeído ou cetona apropriados:

Exemplo	Pre-cursor	$[M+H]^+$	TR (min)
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-{[2-(3-clorofenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E698)	D120	611,3	1,01
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-{[2-(3-clorofenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-ciclopentil-5-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzamida (E699)	D125	638,4	1,00
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-3-{[(5-etil-3-tienil)metil]-amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (1:1) (E700)	D120	585,5	2,57

(continuação)

Exemplo	Pre-cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(4-etil-2-tienil)metil]-amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propilbenzamida (1:1) (E701)	D120	585,5	2,45
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]benzamida (1:1) (E702)	D120	569,5	2,31
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1-propil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]amino}propil)benzamida (1:1) (E703)	D120	583,5	2,29

Exemplo 704

O Exemplo E704 foi preparado de uma forma análoga à do Exemplo 1 a partir do ácido apropriado e da amina apropriada indicados na tabela abaixo:

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-(biciclo[2.2.2]oct-1-ilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E704)	A73	C153	569,5	2,02

Exemplos 705-709 (E705-709)

Os compostos seguintes foram preparados de uma forma análoga à do Exemplo 183 a partir da amina apropriada e do aldeído ou cetona apropriados:

Exemplo	Pre-cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-3-{[(5-etenil-3-tienil)metil]amino}-2-hidroxi-1-fenilmetil)propil]-5-(etilamino)-benzamida (1:1) (E705)	D120	583,5	2,55
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-3-{[(4-eeemseguidail-2-furanil)metil]amino}-2-hidroxi-1-fenilmetil)propil]-5-(etilamino)-benzamida (1:1) (E706)	D120	567,5	2,44

(continuação)

Exemplo	Pre- cursor	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[1-(2-propen-1-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]-metil}amino)propil]benzamida (1:1) (E707)	D120	581,5	2,29
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-{[(4-etenil-2-tienil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-(etilamino)-benzamida (1:1) (E708)	D120	583,5	2,52
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-({[1-(2-fluoroetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]benzamida (1:1) (E709)	D120	587,5	2,22

Exemplos 710-744 (E710-744)

Os Exemplos E710-E744 foram preparados de uma forma análoga à do Exemplo 1 a partir do ácido e aminas apropriados indicados na tabela abaixo:

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
3-ciclopentil-N-[(1S,2R)-3-{[(1- etil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]amino}- 2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5- (2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E710)	A107	C154	544,7	2,51
3-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-3-{[(1- etil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]amino}- 2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5- (2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E711)	A11	C154	520,7	2,20
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2- tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N- [(1S,2R)-3-{[(1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fe- nilmetil)propil]benzamida (E712)	A173	C154	569,6	2,19
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2- tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-3-{[(1- etil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]amino}- 2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5- propilbenzamida (E713)	A112	C154	568,6	2,46
Ácido fórmico-N-[(1S,2R)-3-[(4,4- difluorociclo-hexil)amino]-2- hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3- (1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2- tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2- fluorobenzamida (1:1) (E714)	A119	C155	597,4	2,30

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
4-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3- ({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)- 1-(fenilmetil)propil]-8-(2-oxo-1- pirrolidinil)-1,2,3,4-tetra-hidro- 6-quinoxalinocarboxamida (E715)	A171	C14	572,5	2,61
4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)- 1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3- ({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)- 1-(fenilmetil)propil]-1H-benzimi- dazolo-6-carboxamida (E716)	A150	C14	592,4	2,21
4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)- 1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1- (fenilmetil)-3-({[3-(trifluorome- til)fenil]metil}amino)propil]-1H- benzimidazolo-6-carboxamida (E717)	A150	C16	630,4	2,51
4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)- 1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1- metil-1-[3-(trifluorometil)fe- nil]etil}amino)-1-(fenilmetil)pro- pil]-1H-benzimidazolo-6-carbo- xamida (E718)	A150	C40	658,4	2,51
4-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2- tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2- hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluo- rometil)fenil]etil}amino)-1-(fe- nilmetil)propil]-2,3-di-hidro-1H- indolo-6-carboxamida (E719)	A145	C40	673,5	2,90

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
8-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-4-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxamida (E720)	A172	C16	646,5	2,65
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)oxi]fenil}metil)amino]propil}benzamida (1:1) (E721)	A119	C11	653,5	2,54
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-3-({[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-2-fluoro-5-propilbenzamida (1:1) (E722)	A174	C154	572,4	2,37
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil]-5-propilbenzamida (E723)	A174	C5	590,5	2,92

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]-etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-propilbenzamida (E724)	A174	C15	612,5	2,66
3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-5-propilbenzamida (E725)	A174	C16	622,4	2,68
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-[(1R,4R)-biciclo[2.2.1]hept-1-ilamino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-etilamino)benzamida (E726)	A73	C152	555,1	2,23
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-3-({[1-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluoro-5-propilbenzamida (1:1) (E727)	A173	C154	586,4	2,50
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)propil]-5-propilbenzamida (E728)	A173	C43	562,4	2,45

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-propilbenzamida (1:1) (E729)	A173	C40	664,5	2,97
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-5-propilbenzamida (E730)	A173	C16	636,4	2,84
3-(1,1-dióxidotetra-hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)-1-fenilmetil)propil]-5-propilbenzamida (E731)	A173	C14	598,4	2,70
2-fluoro-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (E732)	A120	C43	512,5	2,32
N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-{{[1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (E733)	A120	C154	536,5	2,36

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
N-[(1S,2R)-3-({[3,4-bis(metiloxi)-fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (E734)	A120	C156	578,5	2,40
2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (E735)	A120	C28	470,5	2,26
N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (E736)	A120	C1	510,5	2,44
Ácido fórmico-2-fluoro-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}-3-2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (1:1) (E737)	A120	C5	554,7	3,04
Ácido fórmico-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (1:1) (E738)	A120	C40	614,6	2,77

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Ácido fórmico-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (1:1) (E739)	A120	C15	576,6	2,66
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-3-[(1-etilciclobutil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E740)	A73	C69	542,9	1,05
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1-propilciclobutil)amino]propil}benzamida (E741)	A73	C148	556,9	1,08
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{{1-(1-metiletil)ciclobutil}amino}-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E742)	A73	C149	556,9	1,07
Cloridrato de N-[(1S,2R)-3-({1-[(3-clorofenil)metil]ciclobutil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E743)	A73	C150	639,3	1,41

(continuação)

Exemplo	Ácido	Amina	[M+H] ⁺	TR (min)
Cloridrato de 3-(1,1-dióxidotetra- hidro-2 <i>H</i> -1,2-tiazin-2-il)-5- (etilamino)-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1- (fenilmetil)-3- (triciclo[3.3.1.1 ¹ ~3,7~]dec-2- ilamino)propil]benzamida (E744)	A73	C151	595,7	2,12

Os Compostos da invenção podem ser testados para avaliar a sua actividade biológica *in vitro* de acordo com os ensaios seguintes:

(I) Ensaio de inibição de Asp-2

Para cada composto a ser testado, numa placa com 384 poços, adiciona-se:

a) 1 μ L de uma solução de DMSO do composto de ensaio (a curva de IC₅₀ utiliza dez diluições em série 1 em 2 a partir de 500 μ M).

b) 10 μ L de solução de substrato (FAM-SEVNLAEFK-TAMRA) em tampão. Esta solução é preparada pela diluição de 1 mL de uma solução de DMSO 2 mM do substrato em 400 mL de tampão (acetato de sódio 100 mM pH = 4,5, 1 L de água Milli-Q, 0,06% de Triton X-100 (0,5 mL/l), pH ajustado para 4,5 utilizando ácido acético glacial). Aminometil fluo-

resceína (FMA) e tetrametil rodamina (TAMRA) são moléculas fluorescentes que co-operam para emitir fluorescência a 535 nm aquando da clivagem do péptido SEVNLDAEFK.

c) 10 μ L de solução de enzima. Esta solução é preparada diluindo 16 mL de uma solução de enzima 500 nM em 384 mL de tampão (preparado como acima descrito).

Os poços em branco (solução de enzima substituída por tampão) são incluído como controlos em cada placa. Os poços são incubados durante 1 hora à temperatura ambiente e a fluorescência é lida utilizando um Fluorímetro/Espectrómetro Tecan Ultra (485 nm excitação, 535 nm emissão)

(II) Ensaio inibidor de Catepsina D

Para cada composto a ser testado, numa placa de 384 poços, adiciona-se:

a) 1 μ L de uma solução de DMSO do composto de ensaio (a curva de IC₅₀ utiliza dez diluições em série 1 em 2 a partir de 500 μ M).

b) 10 μ L de solução de substrato (FAM-SEVNLAIEFK-TAMRA) em tampão. Esta solução é preparada pela diluição de 1 mL de uma solução de DMSO 2 mM do substrato em 400 mL de tampão (acetato de sódio 100 mM pH = 4,5, 1 L de água Milli-Q, 0,06% de Triton X-100 (0,5 mL/l), pH ajustado para 4,5 utilizando ácido acético glacial).

c) 10 µL de solução de enzima. Esta solução é preparada pela diluição de 1,6 mL de 200 unidades/mL (em HCl 10 mM) de solução de enzima em 398,4 mL de tampão (preparado como acima indicado).

Os poços em branco (solução de enzima substituída por tampão) são incluído como controles em cada placa. Os poços são incubados durante 1 hora à temperatura ambiente e a fluorescência é lida utilizando um Fluorímetro/Espectrómetro Tecan Ultra (485 nm excitação, 535 nm emissão).

Dados Farmacológicos

Os compostos of E1-E744 foram testados nos Ensaio (I) e (II) e apresentaram inibição dentro da gama seguinte: 1-10000 nM (Asp-2) e 10-10000 nM (CatD). Mais particularmente, os compostos de E12, 22, 30, 31, 33, 50, 54-56, 60, 65, 86, 102, 179, 218, 222-223, 241, 245-246, 249, 255, 266, 270, 271, 277-278, 280-289, 296, 299, 303, 313-315, 317-318, 320-322, 325, 327, 329, 332-333, 361-363, 373, 375, 406-408, 559-560, 562, 583-584, 587, 632, 641-642, 647-648, 656, 680, 690-691, 694-695, 700, 703, 708, 713, 716-718, 720-721, 725, 727, 730-731 e 733 apresentaram inibição dentro das gamas seguintes: 1-50 nM (Asp-2) e 100-10000 nM (CatD). Ainda mais particularmente, os compostos de E30-31, 33, 270, 562, 584, 700 e 721 apresentaram inibição dentro das gamas seguintes: 1-10 nM (Asp-2) e 500-10000 nM (CatD).

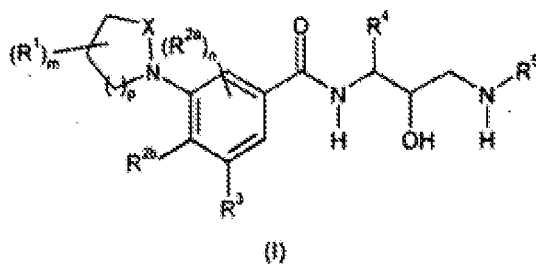
Abreviaturas

DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DMAP	dimetilaminofenol
DBACO	1,4-diazabicciclo[2.2.2]octano
DME	éter dimetílico
EDAC	N-etil-N-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
THF	tetra-hidrofurano
DEAD	carboxilato de dietilacetileno
DCM	diclorometano
TFA	ácido trifluoroacético
HOBT	N-hidroxibenzotriazole
FAM	carboxifluoresceína
TAMRA	carboxitetrametilrodamina
[]	letra do código de aminoácido simples relacionada com a sequência péptida

Lisboa, 14 de Maio de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



em que

R^1 representa C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alcenilo, halogéneo, C_{1-6} alcoxi, amino, ciano, hidroxilo, arilo, heteroarilo ou heterociclilo;

R^{2a} representa hidrogénio, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi ou halogéneo;

m e n independentemente representam 0, 1 ou 2;

X representa CO, SO ou SO_2 ;

p representa um número inteiro de 1 a 3;

R^{2b} representa hidrogénio, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alcenilo, halogéneo, C_{1-6} alcoxi, amino, ciano, hidroxilo, arilo, heteroarilo ou heterociclilo;

R^3 representa halogéneo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alcenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C_{1-6}$ alquil-arilo, $-C_{1-6}$ alquil-heteroarilo, $-C_{1-6}$ alquil-heterociclilo, $-C_{2-6}$ alcenil-arilo, $-C_{2-6}$ alcenil-heteroarilo, $-C_{2-6}$ alcenil-heterociclilo, C_{3-8} cicloalquilo, $-C_{1-6}$ alquil- C_{3-8} cicloalquilo, ciano, azido, nitro, $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^{11}SO_2R^{12}$, $-OR^{13}$, $-SO_2R^{14}$, $-SR^{15}$, $-C\equiv CR^{16}$, $-C_{1-6}$ alquil- $(CF_2)_qCF_3$, $-CONR^{17}R^{18}$, $COOR^{19}$, $-C_{1-6}$ alquil- $NR^{20}R^{21}$ ou $-C_{1-6}$ alquil- N_3 , ou R^3 e R^{2b} conjuntamente com o grupo fenilo ao qual estão ligados formam um anel naftilo ou heterocíclico ou heteroarilo benzo-condensado opcionalmente substituído por um ou dois grupos C_{1-6} alquilo;

R^4 representa $-C_{2-6}$ alcinilo, $-C_{1-6}$ alquil-arilo, $-C_{1-6}$ alquil-heteroarilo ou $-C_{1-6}$ alquil-heterociclilo;

R^5 representa hidrogénio, $-C_{1-10}$ alquilo, $-C_{3-10}$ cicloalquilo, $-C_{3-10}$ cicloalcenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C_{1-6}$ alquil- C_{3-10} cicloalquilo, $-C_{3-10}$ cicloalquil- C_{1-10} alquilo, $-C_{3-10}$ cicloalquil- C_{1-6} alquil-arilo, $-C_{3-10}$ cicloalquil-arilo, $-C_{1-6}$ alquil-aril-heteroarilo, $-C(R^aR^b)-CONH-C_{1-6}$ alquilo, $-C(R^cR^d)-CONH-C_{3-10}$ cicloalquilo, $-C_{1-6}$ alquil-S- C_{1-6} alquilo, $-C_{1-6}$ alquil- NR^eR^f , $-C_{1-6}$ alquil-arilo, $-C_{1-6}$ alquil-heteroarilo, $-C_{1-6}$ alquil-heterociclil- C_{1-6} alquil- C_{1-6} alcoxi-arilo, $-C_{1-6}$ alquil- C_{1-6} alcoxi-heteroarilo ou $-C_{1-6}$ alquil- C_{1-6} alcoxi-heterociclilo;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} e R^{21} independentemente representam hidrogénio, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alcenilo, C_{3-8} cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C_{1-6}$ alquil- C_{3-8} cicloalquilo, $-C_{1-6}$ alquil-arilo, $-C_{1-6}$ alquil-heteroarilo, $-C_{1-6}$ alquil-heterociclilo ou $-CO-C_{1-6}$ alquilo;

R^{11} , R^{12} , R^a , R^c , R^e e R^f independentemente representam hidrogénio, C_{1-6} alquilo ou C_{3-8} cicloalquilo;

R^b e R^d independentemente representam hidrogénio, C_{1-6} alquilo, C_{3-8} cicloalquilo ou $-C_{1-6}$ alquil- SO_2-C_{1-6} alquilo;

q representa 1 a 3;

em que os referidos grupos alquilo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais (e.g. 1, 2 ou 3) grupos halogéneo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} alcenoxi, C_{3-8} cicloalquilo, amino, ciano ou hidroxilo;

e em que os referidos grupos cicloalquilo, arilo, heteroarilo ou heterociclilo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais (e.g. 1, 2 ou 3) grupos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alcenilo, C_{2-6} alcinilo, halogéneo, halogeno- C_{1-6} alquilo, $-OCF_3$, oxo, C_{1-6} alcoxi, $-C_{1-6}$ alcoxi-CN, amino, ciano, nitro,

$-\text{NR}^{22}\text{COR}^{23}$, $-\text{CONR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{COOR}^{22}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $-\text{C}_{1-6}$ alquil- $\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ (em que R^{22} e R^{23} independentemente representam hidrogénio ou C_{1-6} alquilo), $-\text{C}_{1-6}$ alquil- C_{1-6} alcoxi, $-\text{C}_{1-6}$ alcanol ou hidroxilo;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou solvato.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que m is 0.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, em que n é 1.

4. Composto de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que R^{2a} representa C_{1-3} alcoxi ou halogéneo.

5. Composto de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que X representa SO_2 e p é 2 ou 3.

6. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, em que X representa CO e p é 1 ou 2.

7. Composto de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que R^{2b} representa hidrogénio, halogéneo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi ou um heterociclilo, heterociclilo esse que está opcionalmente substituído por um grupo oxo.

8. Composto de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que R^3 representa C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alcenilo, C_{3-8} cicloalquilo, ciano, heterociclilo, $-NR^7R^8$, $-OR^{13}$ $-SR^{15}$ ou $-CONR^{17}R^{18}$, em que o referido grupo alquilo está opcionalmente substituído por um ou mais (e.g. 1, 2 ou 3) grupos hidroxilo, halogéneo ou C_{1-6} alcoxi e em que o referido grupo heterociclilo está opcionalmente substituído por um ou dois grupos oxo.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que R^3 representa C_{1-6} alquilo, $-NR^7R^8$, C_{3-8} cicloalquilo, $-OR^{13}$ ou $-CONR^{17}R^{18}$.

10. Composto de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que R^4 representa $-C_{1-6}$ alquil-arilo ou $-C_{1-6}$ alquil-heteroarilo.

11. Composto de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que R^5 representa:

$-C_{1-10}$ alquilo opcionalmente substituído por um ou mais grupos C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi ou C_{2-6} alcenoxi;

$-C_{3-10}$ cicloalquilo opcionalmente substituído por um ou mais grupos C_{1-6} alquilo ou halogéneo;

$-C_{1-6}$ alquil- C_{3-10} cicloalquilo;

-arilo opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxilo ou C_{1-6} alcoxi;

-C₁₋₆ alquil-arilo opcionalmente substituído por um ou mais grupos halogéneo, hidroxilo, -OCF₃, halogenoC₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alcenilo, C₂₋₆ alcinilo, C₁₋₆ alcoxi, ciano, nitro, -COOR²², -SO₂R²², -NR²²COR²³, -C₁₋₆ alquil-NR²²R²³, -C₁₋₆ alquil-C₁₋₆ alcoxi, -C₁₋₆ alcanol ou -C₁₋₆ alcoxi-CN;

-C₁₋₆ alquil-heteroarilo opcionalmente substituído por um ou mais grupos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alcenilo, C₂₋₆ alcinilo, halogéneo, halogenoC₁₋₆ alquilo, ciano, C₁₋₆ alcoxi, -CONR²²R²³ ou -COOR²²;

-heterociclilo;

-C₁₋₆ alquil-heterociclilo;

-C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₁₀ alquilo;

-C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-arilo opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogéneo;

-C₃₋₁₀ cicloalquil-arilo opcionalmente substituído por um ou mais grupos halogéneo, hidroxilo, -OCF₃, halogenoC₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alcenilo, C₂₋₆ alcinilo, C₁₋₆ alcoxi, ciano, nitro, -COOR²², -SO₂R²², -NR²²COR²³, -C₁₋₆ alquil-NR²²R²³, -C₁₋₆ alquil-C₁₋₆ alcoxi, -C₁₋₆ alcanol ou -C₁₋₆ alcoxi-CN;

$-\text{C}(\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})-\text{CONH}-\text{C}_{1-6}$ alquilo;

$-\text{C}(\text{R}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})-\text{CONH}-\text{C}_{3-10}$ cicloalquilo;

$-\text{C}_{1-6}$ alquil-S- C_{1-6} alquilo; ou

$-\text{C}_{1-6}$ alquil-NR^eR^f.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que R⁵ representa:

$-\text{C}_{3-10}$ cicloalquilo;

$-\text{C}_{1-6}$ alquil-arilo opcionalmente substituído por um ou mais grupos halogéneo, $-\text{OCF}_3$ ou halogeno C_{1-6} alquilo;

$-\text{C}_{1-6}$ alquil-heteroarilo opcionalmente substituído por um ou mais grupos C_{1-6} alquilo ou halogeno C_{1-6} alquilo; ou

-heterociclilo.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

X representa CO ou SO₂;

R^{2a} representa hidrogénio, C_{1-3} alquilo ou halogéneo;

R^3 e R^{2b} conjuntamente com o grupo fenilo ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico ou heteroarilo benzocondensado não substituído;

R^4 representa $-C_{1-6}$ alquil-arilo, $-C_{1-6}$ alquil-heteroarilo ou $-C_{1-6}$ alquil-heterociclilo;

R^5 representa hidrogénio, $-C_{1-10}$ alquilo, $-C_{3-8}$ cicloalquilo, $-C_{3-8}$ cicloalcenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C_{1-6}$ alquil- $-C_{3-8}$ cicloalquilo, $-C_{1-6}$ alquil-aril-heteroarilo, $-C(R^aR^b)-CONH-C_{1-6}$ alquilo, $-C(R^cR^d)-CONH-C_{3-8}$ cicloalquilo, $-C_{1-6}$ alquil-S- $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ alquil- NR^eR^f , $-C_{1-6}$ alquil-arilo, $-C_{1-6}$ alquil-heteroarilo, $-C_{1-6}$ alquil-heterociclil- $-C_{1-6}$ alquil- $-C_{1-6}$ alcoxi-arilo, $-C_{1-6}$ alquil- $-C_{1-6}$ alcoxi-heteroarilo ou $-C_{1-6}$ alquil- $-C_{1-6}$ alcoxi-heterociclilo; e

os referidos grupos alquilo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais (e.g. 1, 2 ou 3) grupos halogéneo, C_{1-6} alcoxi, amino, ciano ou hidroxilo; e

em que os referidos grupos arilo, heteroarilo ou heterociclilo podem estar opcionalmente substituídos por um ou mais (e.g. 1, 2 ou 3) grupos C_{1-6} alquilo, halogéneo, $-OCF_3$, oxo, C_{1-6} alcoxi, amino, ciano, nitro, $-NR^{22}COR^{23}$ $-C_{1-6}$ alquil- $NR^{22}R^{23}$ (em que R^{22} e R^{23} independentemente representam hidrogénio ou C_{1-6} alquilo), $-C_{1-6}$ alquil- $-C_{1-6}$ alcoxi, $-C_{1-6}$ álcool ou hidroxilo.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1 que é seleccionado do grupo que consiste em:

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etil-amino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-N',N'-dipropilisoftalamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-N',N'-dipropilisoftalamida;

Éster metílico do ácido N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-isoftalâmico;

Éster terc-butílico do ácido N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-isoftalâmico;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-N'-propilisoftalamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-N',N'-dimetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-isoftalamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-N'-metil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-isofalamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-hidroxiometil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-(E)-estiril)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-fenetilbenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)-propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-ciclo-hexil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)-propil]-3-ciclo-hexil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propilbenzamida;

N-(1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxipropil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propilbenzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)propil]-3-(2-metil-propenil)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)propil]-3-isobutil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-(1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxipropil)-3-isopropil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-(1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxipropil)-3-isobutil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-(1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxipropil)-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)-propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propilbenzamida;

N-[1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propilbenzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)-propil]-3-etinil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propilbenzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)-propil]-2-fluoro-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;

5-ciclopentil-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]benzamida;

5-ciclopentil-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-benzamida;

5-ciclopentil-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-3-{{(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluorobenzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)-fenil]metil}amino)propil]-5-[(1-metiletil)amino]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-[(1-metiletil)amino]-benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-3-{{(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluoro-5-[(1-metiletil)amino]-benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil]-5-[(1-metiletil)amino]-benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)propil]-5-[(1-metiletil)amino]benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3,5-bis-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

3-Acetilamino-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-metanossulfonilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-isopropilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propilaminobenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-ciclopentilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-dietilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-morfolin-4-il-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-piperidin-1-ilbenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pirrolidin-1-ilbenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-fenilaminobenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-4-metoxi-3,5-bis-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-4-cloro-3,5-bis-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

3-Benzilamino-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletalmino)-hidroxiopropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(3-metilbutilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-ciclo-hexilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentilaminobenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(1-etilpropilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-butilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(2,2-dimetilpropil-amino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(ciclopropilmetilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

3-(Acetilpropilamino)-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxiopropil]-3-isopropilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-nitro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-nitro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

3-Amino-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

3-(Acetilisopropilamino)-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(metanossulfonilpropilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-((1S,2R)-3-Amino-1-benzil-2-hidroxiopropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-ciclopropilamino-2-hidroxiopropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxiopropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-etilamino-2-hidroxiopropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(4-metoxibenzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-isopropilaminopropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzil-amino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil-amino)-2-hidroxipropil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(R)-1-feniletilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-((S)-1-feniletilamino)propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(2-metoxibenzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3,5-bis-trifluorometil-benzilamino)-2-hidroxiopropil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(R)-1-(3-metoxifenil)-etilamino]-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(S)-1-(3-metoxifenil)-etilamino]-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-isobutilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxiopropil]-3-dimetilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(1-metil-1-feniletilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-terc-butilamino-2-hidroxiopropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometoxibenzil-amino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metilbutilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-((1S,2R)-3-Amino-1-benzil-2-hidroxi-3-isopropil-amino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-3-metilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-3-(metanossulfonilmetilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

3-(Acetilmetilamino)-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-3-propil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-ciclopentilamino-2-hidroxi-3-propil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(4-metilpentilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(5-metil-hexilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxi-
propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-
benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxi-
propil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-
il)benzamida;

N-(1-Benzil-3-ciclobutilamino-2-hidroxi-
propil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-(1-Benzil-3-ciclo-heptilamino-2-hidroxi-
propil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-(1-Benzil-2-hidroxi-3-isobutilaminopropil)-3-
etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(1,1,5-trimetil-hexilamino)-
propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-
il)benzamida;

N-(1-Benzil-2-hidroxi-3-propilaminopropil)-3-
etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-{1-Benzil-2-hidroxi-3-[1-(3-metoxifenil)-1-
metiletil-amino]propil}-3-etilamino-5-(2-
oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3,4-dicloro-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-benzilamino-2-hidroxi-propil)-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(4-fluoro-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(4-trifluorometil-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-Benzil-3-[(furan-2-ilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(quinolin-4-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3-cloro-4-metoxi-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(2,3-dicloro-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-3-(4-Acetilamino-benzilamino)-1-benzil-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(4-ciano-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-fenetilamino-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(1H-indol-3-ilmetil)-amino]-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-fenil-butilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-3-[(1H-Benzimidazol-5-ilmetil)-amino]-1-benzil-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-Benzil-3-[(E)-3-(4-fluoro-fenil)-alilamino]-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(4-isopropoxi-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(E)-3-p-tolil-alilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-Benzil-3-[(2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(2-metil-3-fenil-propilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxi-4-nitro-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(5-ciano-2-metoxi-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-Benzil-3-[(ciclo-hex-3-enilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(2-fenil-propilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metilsulfanil-propilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3-ciano-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(2-metoxi-5-metil-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-3-[(Benzofuran-2-ilmetil)-amino]-1-benzil-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3-fluoro-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(2-p-tolil-etilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(dimetilamino-dimetil-propilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(1H-indol-5-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(2-benziloxi-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3,4-dimetoxi-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-nitro-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3-cloro-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3-etoxi-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-Benzil-3-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(tiazol-2-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-metoxi-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-hidroximetil-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[3-(4-metoxi-fenil)-propilamino]-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(4-dimetilaminometil-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3,4-difluoro-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(5-metoximetil-furan-2-ilmetil)-amino]-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-propoxi-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(4-ciano-3-metoxi-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-imidazol-1-il-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-pirimidin-5-il-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(6-metoxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(3-terc-butoximetil-benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-prop-2-iniloxi-benzilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-3-(3-Acetilamino-benzilamino)-1-benzil-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[3-(3-metoxi-fenil)-propilamino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-Benzil-3-[3-(4-cloro-fenil)-propilamino]-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-p-tolil-propilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[3-(2H-tetrazol-5-il)-benzilamino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[3-(1H-pirazol-3-il)-benzilamino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-benzilamino]-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(4-fluoro-3-metoxibenzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-[2,2-dimetil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-propilamino]-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-3-[(Benzotiazol-6-ilmetil)-amino]-1-benzil-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propoxibenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-metoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-isopropoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(3-hidroxiopropoxi)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(3-metoxiopropoxi)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(2-metoxi-etoxi)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-((S)-1-isobutilcarbamoil-pentilamino)-propil]-3-isopropoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)propil]-3-isopropoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-3-etoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-((1S,2R)-3-Amino-1-benzil-2-hidroxi-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(1-propilbutilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-benzilamino-2-hidroxi-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-etilamino-2-hidroxi-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-fenetilaminopropil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(2-fenilpropilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxipropil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metilbutilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(1-etilpropilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-3-isopropoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)-propil]-3-etoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxipropil]-3-etoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-(1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxipropil)-3-etoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)propil]-3-etoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etil-amino)-2-hidroxi-3-propil]-3-metanossulfonil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzil-amino)-propil]-3-metilsulfanil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzil-amino)-propil]-3-etilsulfanil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)-propil]-3-etanossulfonil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)-propil]-3-metanossulfonil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etil-amino)-2-hidroxi-3-propil]-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-N',N'-dipropilisoftalamida;

3-Azidometil-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexil-carbamoiletilamino)-2-hidroxi-3-propil]-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)benzamida;

3-Aminometil-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexil-carbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-dimetilaminometil-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-benzamida;

-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-vinil-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etil-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metoximetilbenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etoximetilbenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-(Z/E)-propenilbenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(Z/E)-but-1-enil-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-propilbenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-butil-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-(2-metilpropenil)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-fluorometilbenzamida;

N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-isobutil-benzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzil-amino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-propil-benzamida;

N-[1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-propilbenzamida;

N-(1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxi-propil)-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-propilbenzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-propilbenzamida;

N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-isofalamida;

N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-ciano-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)benzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)-propil]-3-ciano-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)benzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etinil-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-nitro-5-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida;

3-Amino-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-5-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(2-oxopiperidin-1-il)-5-propilaminobenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-dietilamino-5-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-etilamino-5-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-metilamino-5-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-(2-oxopiperidin-1-il)-5-piperidin-1-ilbenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxiopropil]-3-morfolin-4-il-5-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(2-oxopiperidin-1-il)-5-pirrolidin-1-il-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-isopropilaminobenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-((1S,2R)-2-hidroxi-1-isobutilcarbamoil-pentilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-isopropilamino-benzamida;

3-Benzilamino-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((S)-1-ciclo-hexil-carbamoiletalilamino)-2-hidroxi-propil]-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-butilamino-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-(3-metilbutilamino)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-fenetilamino-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-pentilaminobenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-propilaminobenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etilaminobenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-dietilamino-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etilaminobenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-isopropilaminobenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(ciclopropilmetilamino)-5-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etilamino-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzil-amino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etilaminobenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etilaminobenzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzil-amino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-morfolin-4-il-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-benzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metilaminobenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etoxi-benzamida;

N-[1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1'-isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida;

N-(1-Benzil-3-ciclo-hexilamino-2-hidroxi-propil)-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida;

N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-isopropoxibenzamida;

N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1'-isotiazolidin-2-il)-5-propoxibenzamida;

N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-pentiloxibenzamida;

N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1'-isotiazolidin-2-il)-5-metoxibenzamida;

N-(1-Benzil-3-ciclopropilamino-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometoxibenzilamino) propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metilsulfanilbenzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etilsulfanilbenzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-etanossulfonilbenzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-isotiazolidin-2-il)-5-metanossulfonilbenzamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopiperidin-1-il)-N',N'-dipropilisoftalamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-[(trifluoro-metil)oxi]fenil)metil)amino]propil]-5-[(1-metiletil)-amino]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-3-[(3-etil-5-isoxazolil)-metil]-amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluorobenzamida;

4-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)propil]-1H-benzimidazole-6-carboxamida;

8-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-4-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)-propil]-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxamida;

8-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-4-etil-N-[(1S,2R)-3-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalino-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1H-benzimidazole-6-carboxamida;

8-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-4-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)-propil]-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalinocarboxamida;

N-[(1S,2R)-1-Benzil-3-((S)-1-ciclo-hexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-3-propil]-5-(1,1-dioxo-1/⁶-[1,2]tiazinan-2-il)-N',N'-dipropilisoftalamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)-propil]-5-(1,1-dioxo-1/⁶-[1,2]tiazinan-2-il)-N',N'-dipropilisoftalamida;

N-(1-Benzil-3-ciclopropilamino-2-hidroxi-3-propil)-5-(1,1-dioxo-1/⁶-[1,2]tiazinan-2-il)-N',N'-dipropilisoftalamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-[1,2]tiazinan-2-il)-5-propilbenzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-[1,2]tiazinan-2-il)-5-propilbenzamida;

N-[1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxi-3-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-[1,2]tiazinan-2-il)-5-propilbenzamida;

N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-
propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-[1,2]tiazinan-2-il)-
5-propilbenzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)propil]-
5-(1,1-dioxo-1/⁶-[1,2]tiazinan-2-il)-N',N'-dipropil-
isofalamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometoxibenzilami-
no)-propil]-5-(1,1-dioxo-1/⁶-[1,2]tiazinan-2-il)-
N',N'-dipropil-isofalamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbenzilami-
no)-propil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-[1,2]tiazinan-2-il)-5-
etilamino-benzamida;

N-[1-Benzil-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzilamino)propil]-
3-(1,1-dioxo-1/⁶-[1,2]tiazinan-2-il)-5-
etilaminobenzamida;

N-[1-Benzil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxi-
propil]-3-(1,1-dioxo-1'-[1,2]tiazinan-2-il)-5-
etilaminobenzamida;

N-[1-Benzil-3-(1-ciclo-hexilcarbamoiletilamino)-2-
hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1/⁶-[1,2]tiazinan-2-il)-
5-etilaminobenzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(3,5-diclorobenzil)amino]-2-hidroxi-
propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-
(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(2-fluoro-5-metoxibenzil)-
amino]-2-hidroxi-
propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-
2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(4-fluoro-3-metoxibenzil)-
amino]-2-hidroxi-
propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-
2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(3,5-dimetilbenzil)amino]-2-
hidroxi-
propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-
(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(3,5-difluorobenzil)amino]-2-
hidroxi-
propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-
(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-{[3-nitro-5-
(trifluorometil)benzil]amino}propil)-3-(1,1-dióxido-
1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-{[(5-cianopiridin-3-
il)metil]amino}-2-hidroxi-
propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-
tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(3-cloro-5-metoxibenzil)-amino]-2-hidroxi-3-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(3-bromo-5-fluorobenzil)-amino]-2-hidroxi-3-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

5-([[(2R,3S)-3-[[3-(1,1-Dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzoil]amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil]amino]-metil)-N-metilnicotinamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(3-bromo-5-metoxibenzil)-amino]-2-hidroxi-3-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

5-([[(2R,3S)-3-[[3-(1,1-Dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzoil]amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil]amino]-metil)nicotinato de metilo;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(3,5-di-terc-butilbenzil)-amino]-2-hidroxi-3-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[[3-metil-5-(metilsulfonil)benzil]amino]propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(3-metoxi-5-metilbenzil)-amino]propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

5-[[[(2R,3S)-3-{[3-(1,1-Dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzoil]amino}-2-hidroxi-4-fenilbutil)-amino]-metil]isofталato de dimetilo;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(3,5-diisopropoxibenzil)-amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[[4-bromo-2-tienil)-metil]amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-ilmetil)amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[[4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[[2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[[(4-bromo-1H-pirrol-2-il)metil]-amino]-2-hidroxi-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[[(2-butil-1H-imidazol-4-il)metil]-amino]-2-hidroxi-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(3-bromobenzil)amino]-2-hidroxi-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(3-nitrobenzil)amino]-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(3-tienilmetil)amino]-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[[(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]amino]-2-hidroxi-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)-benzil]amino]-2-hidroxi-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[(3-vinilbenzil)amino]-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-{[(4-metoxi-3-tienil)-metil]amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

Ácido 3-{[(2R,3S)-3-{[3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzoil]amino}-2-hidroxi-4-fenilbutil)amino]-metil}benzóico;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(3,4-dimetoxibenzil)amino]-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-{[(5-etil-2-furil)metil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino]-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(3-etoxi-4-metoxibenzil)amino]-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[[(5-etil-2-tienil)metil]amino}-2-hidroxiopropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[(3-cloro-4-fluorobenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-amino}-2-hidroxiopropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[[(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxiopropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[[(2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-cromen-6-il)metil]amino}-2-hidroxiopropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-3-[[4-cloro-3-(trifluorometil)-benzil]-amino}-2-hidroxiopropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-Benzil-2-hidroxi-3-[[(6-metilpiridin-2-il)-metil]amino]propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxi-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-[[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-amino]-2-hidroxi-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-[[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-amino]-2-hidroxi-propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(3-metoxi-4-metilbenzil)-amino]propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(3-metoxi-2-metilbenzil)-amino]propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metilbutil)amino]-1-(fenilmetil)propil] benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1-propilbutil)amino]propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metilpentil)amino]-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

N-[(1S,2R)-3-[(1,4-dimetilpentil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metilbutil)amino]-1-(fenilmetil)propil] benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(propilamino)propil] benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{[1-(3-clorofenil)propil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{[1-(3-clorofenil)propil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(4-metilpentil)amino]-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(5-metil-hexil)amino]-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metil-propil)amino]-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metil-hexil)amino]-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-dibromofenil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(fenilmetil)-amino]-propil}-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{[(3-bromofenil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-({[3-(etiloxi)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{{{(3-clorofenil)metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[[{3-[(trifluoro-metil)oxi]fenil}metil}amino]propil}-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{{{[3,5-bis(metiloxi)fenil]metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{{{(3,5-diclorofenil)metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{{{(3,5-difluorofenil)metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[[{3-[(trifluoro-metil)fenil]metil}amino]propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{{{[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{{(3-metilfenil)metil}amino}-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-{{[3-(trifluorometil)fenil]-metil}amino}propil]-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{{[3-(metiloxi)fenil]metil}amino}-1-(fenilmetil)propil]-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-{{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[[3-[(trifluorometil)oxi]-fenil]metil}amino]propil}-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{{[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{{[3,5-bis(metiloxi)fenil]metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{{(3,5-dibromofenil)metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)-oxi]benzamida;

3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-tetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-{{[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino}-propil]benzamida;

3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-tetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{{[3-(metiloxi)-fenil]metil}-amino}-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-tetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[[3-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)amino]propil]benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{{[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-tetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{{[3,5-bis(metiloxi)fenil]metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-tetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzamida;

3-ciclopentil-N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-dibromofenil)-metil]-amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[[3-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)amino]propil}-benzamida;

N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-dibromofenil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

3-(etiloxi)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[[3-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)amino]propil}-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{{[3,5-dibromofenil]metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-benzamida;

3-ciclopentil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[[3-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil]amino}propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

3-ciclopentil-N-[(1S,2R)-3-{{[3,5-dibromofenil]metil}-amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{{[3,5-dibromofenil]metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{{[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etiloxi)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{{[3,5-bis(metiloxi)fenil]metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etiloxi)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{{[3,5-dibromofenil]metil}amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etiloxi)benzamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-{{[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-propil]-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{{[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-{{[3-[(trifluorometil)oxi]fenil]-etil}-amino}propil]-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida;

N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-[(1-metiletil)-oxi]benzamida;

N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-[(1-metiletil)-oxi]benzamida;

N-[(1S,2R)-3-({[3,5-dibromofenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida;

3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)-fenil]metil}amino)propil]benzamida;

3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)amino]propil}benzamida;

N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzamida;

3-ciclopentil-N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-dibromofenil)metil]-amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)benzamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil)amino]propil]benzamida;

N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-dibromofenil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluoro-metil)fenil]metil}amino)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)-fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-[(trifluoro-metil)oxi]fenil]metil)amino]propil}-benzamida;

N-[(1S,2R)-3-([3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil)-amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-([3,5-bis(metiloxi)fenil]metil)amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-([3,5-dibromofenil]metil)amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-([1-(3-clorofenil)propil]amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(1-metilbutil)amino]-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(2,3-di-hidro-1H-inden-2-ilamino)-2-hidroxi-propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(2,3-di-hidro-1H-inden-2-ilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamino)propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)amino]propil}-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(3,5-diclorobenzil)amino]-2-hidroxi-propil}-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(3,5-diclorobenzil)amino]-2-hidroxi-propil}-3-(1,1-dióxido-isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-[(3,5-diclorobenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-3-(1,1-dióxido-isotiazolidin-2-il)-5-isopropoxibenzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-[(3,5-diclorobenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-isotiazolidin-2-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-[(3,5-diclorobenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etoxibenzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-[(3,5-diclorobenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-isopropoxibenzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-[(3,5-diclorobenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-[(3,5-diclorobenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-[(3,5-diclorobenzil)amino]-2-hidroxiopropil)-3-(1,1-dióxido-isotiazolidin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(4-metilpentil)-ciclopropil]amino}-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-3-[(1-etilciclopropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(1-metiletil)ciclopropil]-amino}-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

N-[(1S,2R)-3-(butilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1-propil-ciclopropil)amino]propil}benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(3-metilbutil)-ciclopropil]amino}-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(2-

metilpropil)ciclo-propil]amino}-1-(
(fenilmetil)propil]benzamida;

N-[(1S,2R)-3-({1-[(3-clorofenil)metil]ciclopropil}-
amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-
dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-
(etilamino)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(1-metilciclo-
hexil)-amino]propil}-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-
il)-5-(etilamino)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(1S,2S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-
2-ilamino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dióxido-1,2-
tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(4,4-dimetilciclo-
hexil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dióxido-1,2-
tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[(1R)-1,2,2-
trimetil-propil]amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-
tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[(1S)-1,2,2-
trimetil-propil]amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-
tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-3-[(2,2-dimetilciclohexil)amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida];

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(pentilamino)propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(hexilamino)-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida];

N-[(1S,2R)-1-benzil-3-[(3,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida];

N-[(1S,2R)-1-benzil-3-[(1,1-dimetilpropil)amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida];

N-[(1S,2R)-1-benzil-3-[(ciclopropilmetil)amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida];

N-[(1S,2R)-1-benzil-3-[(3,3-dimetilciclopentil)amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida];

N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(etilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(ciclopropilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-(1-adamantilamino)-1-benzil-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilamino)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-ilamino)propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[2-(3-metoxifenil)etil] amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[2-(4-metoxifenil)etil] amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[2-(2-metoxifenil)-etil] amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[2-(2-clorofenil)etil] amino}-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[2-(3-clorofenil)etil] amino}-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[2-(4-clorofenil)etil] amino}-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[2-(4-metilfenil)-etil]-amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[2-(2-metilfenil)-etil]-amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[2-(3,4-diclorofenil)-etil]amino}-2-hidroxi-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[2-(2,4-diclorofenil)etil]-amino}-2-hidroxi-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-amino}-2-hidroxi-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[2-(2,3-dimetoxifenil)etil]-amino}-2-hidroxi-propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(benzilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(2-feniletil)amino]-propil}-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(1-etilciclo-hexil)amino]-2-hidroxi-propil}-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(1-metilciclopentil)-amino]propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(1-propilciclopentil)-amino]propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(1-propilciclohexil)-amino]propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[2-(3-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-amino}-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibenzil)amino]-1-(piridin-3-ilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibenzil)amino]-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)propil]benzamida;

N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-N-{(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibenzil)-amino] propil}benzamida;

N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida;

N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-N-{(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}benzamida;

3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibenzil)amino]-1-(piridin-2-ilmetil)-propil]benzamida;

N-[(1S,2R)-1-[(4-clorofenil)metil]-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

3-ciclopentil-N-[(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-benzamida;

N-{(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-1-[(3,5-difluorofenil)-metil]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino]propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-1-[(3,4-difluorofenil)-metil]-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino]propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-[(2-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-[(2-clorofenil)metil]-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-[(2-clorofenil)metil]-3-[(1,5-dimetil-hexil)-amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-3-[(1,5-dimetil-hexil)-amino]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)propil]benzamida;

N-{(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-1-[(3-fluorofenil)-metil]-2-hidroxi-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-

(metiloxi)fenil]-metil}amino)-1-(2-tienilmetil)propil]benzamida;

N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(2-tienilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)-1-(1H-pirazol-1-ilmetil)propil] benzamida;

N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(1H-pirazol-1-ilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)-1-(3-tienilmetil)propil]benzamida;

N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(3-tienilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(1,1-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]etil}amino)propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[2-metil-5-(trifluoro-metil)benzil]amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-[(1S)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ilamino]-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[(1S,2R)-2-hidroxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il]amino}propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(6-metoxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)amino]propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il]amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[2-(isobutiltio)-1,1-dimetiletetil]amino}propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-[(1,1-dimetil-2-fenoxietil)-amino]-2-hidroxiopropil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[2-(benziloxi)-1,1-dimetiletiletil]-amino}-2-hidroxiopropil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(3-metoxifenil)-amino]-propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-({2-[3-(trifluorometil)-fenil]etil}amino)propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-[(1,1-dimetil-2-feniletiletil)-amino]-2-hidroxiopropil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[2-(1-naftil)etil]-amino}-propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[2-(3-metoxifenil)-1,1-dimetiletiletil]amino}propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-anilino-1-benzil-2-hidroxipropil]-3-(etil-amino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[1-(3-metoxifenil)-ciclo-propil]amino}propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(ciclo-hexilmetil)amino]-2-hidroxi-propil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]propil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(tetra-hidro-2H-tiopiran-4-ilamino)propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(isopropilamino)-propil]-3-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indole-5-carboxamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indole-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)-amino]propil}-3-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indole-5-carboxamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(3-metoxi-benzil)amino]propil]-7-(1,1-dióxido-isotiazolidin-2-il)-3-etil-1H-indole-5-carboxamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)-amino]propil]-7-(1,1-dióxido-isotiazolidin-2-il)-3-etil-1H-indole-5-carboxamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-7-(1,1-dióxido-isotiazolidin-2-il)-3-etil-1H-indole-5-carboxamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(isopropilamino)propil]-7-(1,1-dióxido-isotiazolidin-2-il)-3-etil-1H-indole-5-carboxamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[1-(3-metoxifenil)-1-metiletil]amino}propil]-7-(1,1-dióxido-isotiazolidin-2-il)-3-etil-1H-indole-5-carboxamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]etil}amino)propil]-7-(1,1-dióxido-isotiazolidin-2-il)-3-etil-1H-indole-5-carboxamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(sec-butilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(4-terc-butilciclohexil)amino]-2-hidroxi-propil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(1S)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il-amino]-2-hidroxi-propil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(2-isobutoxi-1,1-dimetiletil)amino]-propil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-3-[(1,1-dimetil-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]etil)amino]-2-hidroxi-propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(1R)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il-amino]-2-hidroxi-propil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(1R)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il-amino]-2-hidroxi-propil}-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibenzil)amino]-propil}-3-[etil(metil)amino]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[1-(3-metoxifenil)-1-metiletil]amino}propil)-3-[etil(metil)amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[1-(3-metoxifenil)-ciclo-hexil]amino}propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[1-(3-metoxifenil)-ciclo-hexil]amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi]propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(3,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxi-propil}-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(1,1,3,3-tetrametil-butil)amino]propil}-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-3-[(1,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxi-propil}-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(isopropilamino)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(isopropilamino)propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(isopropilamino)-benzamida;

N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]etil}amino)propil]-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(isopropilamino)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[3-metoxibenzil]-amino]-propil}-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(isopropilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)-benzil]amino}propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(isopropilamino)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)-amino]propil}-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(isopropilamino)benzamida;

N-((1S,2R)-1-benzil-3-{[4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzil] amino}-2-hidroxi)propil)-3-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida;

3-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)-fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-(2-oxo-1-piperidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxo-1-piperidinil)-benzamida;

3-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-
({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-5-(2-
oxo-1-piperidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)-
amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-piperidinil)-
5-propilbenzamida;

N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetil-hexil)amino]-2-hidroxi-1-
(fenil-metil)propil]-3-(2-oxo-1-piperidinil)-5-
propilbenzamida;

N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-
(trifluoro-metil)fenil]metil)amino)propil]-3-(2-oxo-
1-piperidinil)-5-propilbenzamida;

N-[(1S,2R)-3-{[(1S)-2-(ciclo-hexilamino)-1-metil-2-
oxo-etil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-
oxo-1-piperidinil)-5-propilbenzamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-N-
{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-
hexil)amino]propil}benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-
(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([1-(1-
metiletil)-1H-pirazol-4-il]metil)amino)-1-
(fenilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)propil] benzamida;

5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

3-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil] benzamida;

1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-6-carboxamida;

3-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)-fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-6-carboxamida;

3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-5-carboxamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)-fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-5-carboxamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)-fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-N-
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)-
fenil] etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-N-
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fe-
nil]etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenil-
metil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)pro-
pil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fe-
nil]-metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-
pirrolidinil)-5-propilbenzamida;

2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-
(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-3-(2-oxo-1-
pirrolidinil)-5-propilbenzamida;

N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}-
amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-5-fenil-1-
piperidinil)-5-propilbenzamida;

N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenil-
metil)propil]-3-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-
propil-benzamida;

N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-3-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-propilbenzamida;

5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

5-(etilamino)-2-fluoro-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-5-(etilamino)-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-benzamida;

5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metil-etil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-benzamida;

5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-2-fluoro-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]-propil}benzamida;

N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino]-1-(fenil-metil)propil]-1H-indazole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)-fenil] metil)amino)propil]-1H-indazole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-indazole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-indazole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]-propil}-1H-indazole-6-carboxamida;

N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1H-indazole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1H-indazole-6-carboxamida;

3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-5-carboxamida;

3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)-fenil]etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-5-carboxamida;

3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]etil}-amino)-1-(fenilmetil)-propil]-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-5-carboxamida;

N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-3-etil-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-5-carboxamida;

3-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-5-carboxamida;

3-etil-N-{((S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil)-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-5-carboxamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}benzamida;

N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida;

7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenil-metil)propil]-1-metil-1H-indole-5-carboxamida;

7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]-metil)amino]propil]-1-metil-1H-indole-5-carboxamida;

7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-1H-indole-5-carboxamida;

7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-1H-indole-5-carboxamida;

7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]-propil}-1-metil-1H-indole-5-carboxamida;

N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-1-metil-1H-indole-5-carboxamida;

3-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-metil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)-fenil]metil}amino)propil]-4-metilbenzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-metil-benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-

{{[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(metiloxi)-benzamida;

3-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-{{[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(metiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-{{[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(metiloxi)benzamida;

3-(dietilamino)-5-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-{{[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-metilbenzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-{{[3-(trifluorometil)fenil]-metil}amino)propil]-4-(metiloxi)-5-[(1E)-1-propen-1-il]-benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-{{[3-(trifluorometil)fenil]-metil}amino)propil]-4-(metiloxi)-5-propilbenzamida;

N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-{{[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-6-carboxamida;

1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-6-carboxamida;

1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-indole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-indole-6-carboxamida;

N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(1-metiletil)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-6-carboxamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-benzamida;

1-butil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]-metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-6-carboxamida;

N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)-amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-pentil-1H-indole-6-carboxamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]-metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluoro-metil)fenil]metil)amino)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)-fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-

metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-benzamida;

4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenil-metil)propil]-1H-indole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]-metil}amino)propil]-1H-indole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-indole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-indole-6-carboxamida;

N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-2-(metiloxi)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-2-(metiloxi)-benzamida;

5-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N'-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)-fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-N,N-dipropil-1,3-benzenodicarboxamida;

5-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N'-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil-fenil]etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-N,N-dipropil-1,3-beneno-dicarboxamida;

1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)-fenil]metil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indazole-6-carboxamida;

1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indazole-6-carboxamida;

1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)-fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indazole-6-carboxamida;

1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]etil}amino)-1-(fenil-

metil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indazole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]-metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-2,3-di-hidro-1H-indole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}-1H-indole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]-propil}-1H-indole-6-carboxamida;

1-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-6-carboxamida;

N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-4-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-1H-indole-6-carboxamida;

N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1H-indole-6-carboxamida;

N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)-fenil]metil}amino)propil]-1H-indole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-indole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)-fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-indole-6-carboxamida;

7-[acetil(etil)amino]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-3-metil-1-benzofurano-5-carboxamida;

N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluoro-metil)fenil]metil}amino)propil]-3-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-5-carboxamida;

N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluoro-metil)fenil]metil)amino)propil]-3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-5-carboxamida;

N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluoro-metil)fenil]metil)amino)propil]-1-metil-3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-5-carboxamida;

3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)propil]-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-benzofuran-5-carboxamida;

N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluoro-metil)fenil]metil)amino)propil]-4-metil-8-(2-oxo-1-pirrolidinil)-3,4-di-hidro-2H-cromeno-6-carboxamida;

3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)propil]-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-5-carboxamida;

3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)amino)propil]-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-5-carboxamida;

7-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]-metil)amino)propil]-1H-indole-5-carboxamida;

N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)-amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-5-carboxamida;

3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)-amino)-1-(fenilmetil)propil]-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-indole-5-carboxamida;

1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)-amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-benzimidazole-6-carboxamida;

7-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-indole-5-carboxamida;

3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)-amino)-1-(fenilmetil)propil]-7-(2-oxo-1-piperidinil)-1H-indole-5-carboxamida;

3-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-nitrobenzamida;

3-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-amino-5-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]metil)-amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]-metil)-amino)-1-(fenilmetil)propil]-7-(2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)-1H-indole-5-carboxamida;

N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-3-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

3-(1,1-dióxido-4-feniltetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)-amino)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-1,2,3-benzotriazole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)fenil]-metil)-amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-benzimidazole-6-carboxamida;

1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)fenil]metil)-amino)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-benzimidazole-6-carboxamida;

1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-benzimidazole-6-carboxamida;

N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-benzimidazole-6-carboxamida;

1-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-benzimidazole-6-carboxamida;

1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)-fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1H-benzimidazole-6-carboxamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-1,2-tiazepin-2(3H)-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-propilbenzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-1,2-tiazepin-2(3H)-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)-fenil]metil}amino)propil]-5-propilbenzamida;

N-[(1S,2R)-3-{[2-(3-clorofenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-{[2-(3-clorofenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etil-amino)-N-[(1S,2R)-3-{[(5-etil-3-tienil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-3-{[(4-etil-2-tienil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-3-{[(1-etil-1H-pirazol-3-il)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-{[(1-propil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}propil)benzamida;

N-[(1S,2R)-3-(biciclo[2.2.2]oct-1-ilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-
[(1S,2R)-3-{[(5-etenil-3-tienil)metil]amino}-2-
hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-(etilamino)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-
[(1S,2R)-3-{[(4-etenil-2-furanil)metil]amino}-2-
hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-(etilamino)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-
(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-
({[1-(2-propen-1-il)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)-
propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-
[(1S,2R)-3-{[(4-etenil-2-tienil)metil]amino}-2-
hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-(etilamino)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-
(etilamino)-N-[(1S,2R)-3-({[1-(2-fluoroetil)-1H-
pirazol-4-il]metil}amino)-2-hidroxi-1-
(fenilmetil)propil]benzamida;

3-ciclopentil-N-[(1S,2R)-3-{[(1-etil-1H-pirazol-4-
il)-metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-
(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

3-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-3-{[(1-etil-1H-pirazol-4-
il)metil]-amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-
(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-3-{{(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil}-amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-3-{{(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil}-amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-propilbenzamida;

N-[(1S,2R)-3-[(4,4-difluorociclo-hexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida;

4-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{{[3-(metiloxi)-fenil]metil}-amino}-1-(fenilmetil)propil]-8-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinolina-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{{[3-(metiloxi)fenil]metil}-amino}-1-(fenilmetil)propil]-1H-benzimidazole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-{{[3-(trifluorometil)fenil]-metil}-amino}propil]-1H-benzimidazole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-benzimidazole-6-carboxamida;

4-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)-fenil]etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-2,3-di-hidro-1H-indole-6-carboxamida;

8-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-4-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]-metil}-amino)propil]-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinoxalino-carboxamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(3-[(trifluorometil)oxi]fenil)-metil]-amino}propil}-benzamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-3-{[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-2-fluoro-5-propilbenzamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetil-hexil)-amino]-propil}-5-propilbenzamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-N-
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)-
fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-
propilbenzamida;

3-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-N-
[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-
(trifluorometil)fenil]-metil}amino)propil]-5-
propilbenzamida;

N-[(1S,2R)-3-[(1R,4R)-biciclo[2.2.1]hept-1-ilamino]-
2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dióxido-tetra-
hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-N-
[(1S,2R)-3-{{[1-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino}-2-
hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluoro-5-
propilbenzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-
fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetra-
hidro-2H-piran-4-ilamino)propil]-5-propilbenzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-
fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-
(trifluorometil)fenil]-etil}amino)-1-
(fenilmetil)propil]-5-propilbenzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-([3-(trifluorometil)-fenil]metil)amino)propil]-5-propilbenzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-([3-(metiloxi)-fenil]metil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-propilbenzamida;

2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida;

N-[(1S,2R)-3-([1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida;

N-[(1S,2R)-3-([3,4-bis(metiloxi)fenil]metil)amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida;

2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(1-metiletil)amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propil-benzamida;

N-[(1S,2R)-3-(ciclo-hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propil-benzamida;

2-fluoro-N-{ (1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-
[(1,1,5-trimetil-hexil)amino]propil}-3-(2-oxo-1-
pirrolidinil)-5-propilbenzamida;

2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-
(trifluoro-metil)fenil]etil}amino)-1-(fenil-
metil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-
propilbenzamida;

2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-
(metiloxi)-fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-
(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-
(etil-amino)-N-[(1S,2R)-3-[(1-etilciclobutil)amino]-
2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-
(etilamino)-N-{ (1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-
[(1-propilciclobutil)amino]propil}benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-
(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{ [1-(1-metiletil)-
ciclobutil]amino}-1-(fenilmetil)propil]benzamida;

N-[(1S,2R)-3-({1-[(3-clorofenil)metil]ciclo-butil}-
amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-
dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-
(etilamino)benzamida;

3-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilamino)propil]benzamida;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou solvato.

15. Composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou solvato em mistura íntima com um ou mais diluentes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis.

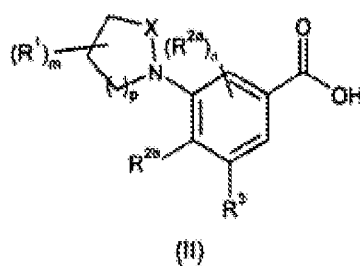
16. Composto de fórmula (I) de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 14 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou solvato para utilização como fármaco.

17. Composto de fórmula (I) de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 14 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou solvato para utilização no tratamento de doenças caracterizadas por níveis elevados de β -amilóides ou depósitos de β -amilóides.

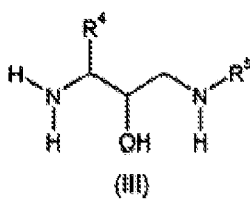
18. Utilização de um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 14 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou solvato no fabrico de um medicamento para o tratamento de doenças caracterizadas por níveis elevados de β -amilóides ou depósitos de β -amilóides.

19. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, processo esse que compreende:

(a) reacção de um composto de fórmula (II)

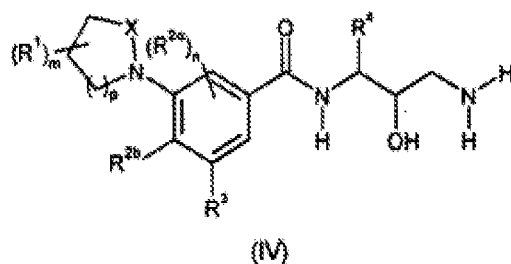


ou um seu derivado activado e opcionalmente protegido em que R^1 , m , X , p , R^{2a} , n , R^{2b} e R^3 são como definidos na reivindicação 1, com um composto de fórmula (III)



em que R^4 e R^5 são como definidos na reivindicação 1;
ou

(b) preparação de um composto de fórmula (I) que compreende a aminação redutiva de um composto de fórmula (IV)



em que R^1 , m , X , p , R^{2a} , n , R^{2b} , R^3 e R^4 são como definidos na reivindicação 1, com um aldeído ou cetona apropriado; ou

(c) desprotecção de um composto of fórmula (I) que está protegido; e opcionalmente em seguida

(d) interconversão de compostos de fórmula (I) noutros compostos de fórmula (I).

Lisboa, 14 de Maio de 2007