



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

(11) PI 0918964-5 B1

(22) Data do Depósito: 22/09/2009

(45) Data de Concessão: 03/08/2021



(54) Título: DERIVADOS DE OXAZOLIDINONA COM AMIDOXIMA CÍCLICA OU AMIDRAZONA CÍCLICA E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DOS MESMOS.

(51) Int.Cl.: C07D 403/08; A61P 31/00; A61P 31/04; A61P 43/00.

(30) Prioridade Unionista: 24/09/2008 KR 10-2008-0093712.

(73) Titular(es): LEGO CHEM BIOSCIENCES, LTD.

(72) Inventor(es): YOUNG LAG CHO; SANG EUN CHAE; SUNG YOON BAEK; YEON OK KIM; SEONG JIN KIM; HYANG SOOK LEE; JU HYUN PARK; TAE KYO PARK; SUNG HO WOO; YONG ZU KIM.

(86) Pedido PCT: PCT KR2009005376 de 22/09/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/036000 de 01/04/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/03/2011

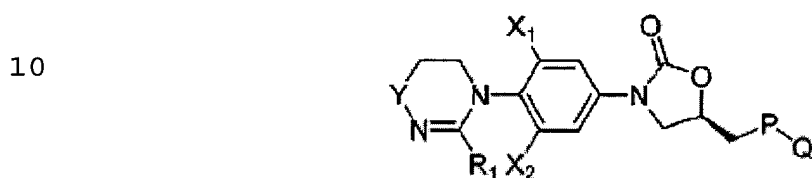
(57) Resumo: DERIVADOS DE OXAZOLIDINONA COM AMIDOXIMA CÍCLICA OU AMIDRAZONA CÍCLICA E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DOS MESMOS. É revelado um novo derivado de oxazolidinona, particularmente um novo composto de oxazolidinona com um grupo de amidoxima cíclica ou amidrazona cíclica. Também é revelada uma composição farmacêutica de antibiótico que inclui um novo derivado de oxazolidinona, um pró-fármaco deste, um hidrato deste, um solvato deste, um isômero deste ou um sal farmacêuticamente aceitável deste como um ingrediente eficaz. Uma vez que o novo derivado de oxazolidinona, um pré-fármaco deste, um hidrato deste, um solvato deste, um isômero deste ou um sal farmacêuticamente aceitável deste exibe um amplo espectro antibacteriano contra bactérias resistentes, uma baixa toxicidade e uma forte atividade antibacteriana contra bactérias gram-positivas e bactérias gram-negativas, ele pode ser usado de modo útil como um antibiótico.

**DERIVADOS DE OXAZOLIDINONA COM AMIDOXIMA CÍCLICA OU
AMIDRAZONA CÍCLICA E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DOS MESMOS**

Campo técnico

A presente invenção relaciona-se a novos derivados de oxazolidinona representados pela fórmula química 1, particularmente a novos derivados de oxazolidinona que têm uma amidoxima cíclica ou um grupo amidrazona cíclica.

Fórmula Química 1



A presente invenção também se relaciona a composições farmacêuticas de antibiótico que incluem novos derivados de oxazolidinona representados pela Fórmula Química 1, pró-fármacos destes, hidratos destes, solvatos destes, isômeros destes ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes como um ingrediente eficaz.

Técnica de fundamento

Desde a descoberta da penicilina, numerosos antibióticos têm sido desenvolvidos pelas companhias farmacêuticas por todo o mundo, incluindo antibióticos de β -lactama contra infecções bacterianas, sulfonamidas, tetraciclinas, aminoglicosídeos, macrolídeos, quinolonas, glicopeptídeos, e outros. E mesmo assim, novas bactérias resistentes a antibióticos ou bactérias resistentes a multidrogas surgem incessantemente devido ao mau uso ou abuso de antibióticos. Por causa disso, as preocupações são crescentes por todo o mundo. A comunidade microbiológica internacional se preocupa que, com a evolução de

resistência aos antibióticos, novas bactérias resistentes que não são afetadas por quaisquer antibióticos atualmente usados devem ser desenfreadas no futuro próximo.

Em geral, os patógenos bacterianos podem ser classificados em bactérias gram-positivas ou gram-negativas. Em particular, as bactérias gram-positivas, por exemplo *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* e bactérias álcool-ácido-resistente, são muito importantes. Isso é porque, uma vez que ocorrem em um ambiente hospitalar, elas são difíceis de ser erradicadas e tendem a se desenvolver em bactérias resistentes intratáveis. Tais bactérias resistentes incluem *Staphylococcus* resistente à meticilina (MRSA), *Staphylococcus* coagulase-negativo resistente à meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, *Enterococcus faecium* de múltipla-resistência, ou outros.

Para o tratamento clinicamente eficaz das bactérias gram-positivas, vancomicina, um antibiótico, é freqüentemente usada. No entanto, vancomicina está relacionada a uma variedade de toxicidades e, desde o surgimento de *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) em 1990, têm surgido bactérias resistentes à vancomicina e a outros antibióticos com base em glicopeptídeo.

E, para antibióticos como β -lactama, quinolona e macrolídeo usados para tratar infecções do trato respiratório superior causadas por bactérias específicas Gram-negativas que incluem *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) e *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), surgem bactérias resistentes como *Staphylococcus aureus* resistente à quinolona (QRSA). Portanto, os pesquisadores

em novos antibióticos estão em seu caminho.

Portanto, para solucionar fundamentalmente o problema de resistência aos antibióticos, é urgente o desenvolvimento de antibióticos com nova estrutura química e mecanismo antibacteriano. Com relação a isso, uma vez que um antibiótico de oxazolidinona com uma nova estrutura química foi primeiramente relatado em 1984 por DuPont (Publicação de Patente Européia No. 127,902), vários derivados de oxazolidinona foram designados e sintetizados por várias companhias farmacêuticas.

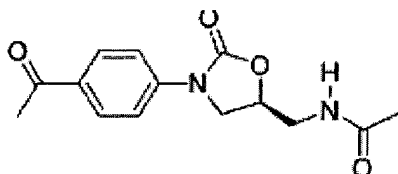
Aqueles derivados de oxazolidinona são novos antibióticos sintéticos e devem ser administrados por via oral. Os antibióticos de oxazolidinona têm uma estrutura química totalmente diferente dos antibióticos clássicos. Uma vez que eles inibem o estágio inicial de síntese de proteína, eles exibem atividade antibacteriana superior contra bactérias resistentes aos antibióticos, particularmente bactérias gram-positivas, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina (MRSE), *Staphylococcus aureus* resistente à quinolona (QRSA), *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) e *Mycobacterium tuberculosis* resistente à multidrogas (MDRTB).

Como exemplos de compostos de oxazolidinona que incluem um anel de oxazolidinona, derivados de 3-fenil-2-oxazolidinona que têm um ou dois substituinte(s) são descritos nas Patentes US Nos. 4,948.801, 4,461,773, 4,340,606, 4,476,136, 4,250,318 e 4,128,654, e derivados de 3-[(mono-substituído)fenil]-2-oxazolidinona representados pela Fórmula Química A são descritos em EP 0312000, *J. Med.*

Chem. 32, 1673(1989), *J. Med. Chem.* 33, 2569 (1990),
Tetrahedron Lett. 45,123(1989), e outros.

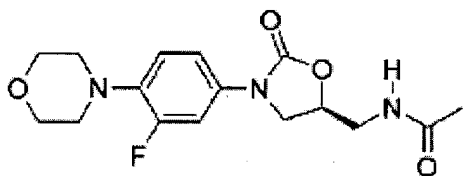
Fórmula química A

5

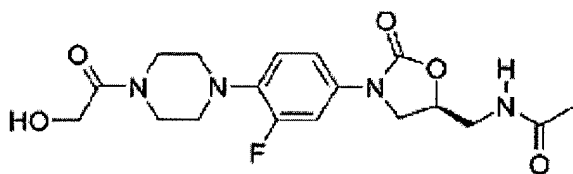


E, derivados de oxazolidinona representados pela
 Fórmula Química B e Fórmula química C foram sintetizados
 10 por Pharmacia & Upjohn (WO 93/23384, WO 95/14684 e WO
 95/07271). O composto de Fórmula química B, "linezolida", é
 o primeiro antibiótico de oxazolidinona e é comercializado
 sob o nome comercial "zyvox" para administração oral e
 injeção, aprovado pela "U.S. Food and Drug Administration"
 15 (FDA). No entanto, a maioria dos compostos de oxazolidinona
 sintéticos está associada com algumas limitações, como
 toxicidade, baixa eficácia *in vivo* e baixa solubilidade.
 Como para linezolida, a solubilidade em água é apenas cerca
 de 3 mg/ml, o que torna limitado seu uso como injeção.

20 Fórmula química B



25 Fórmula química C



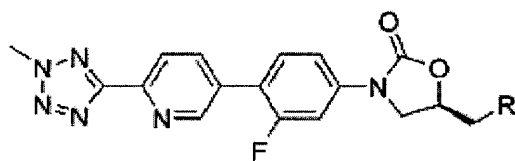
30

WO 93/09103 revela derivados de fenil oxazolidinona que têm um anel heterocíclico, que inclui piridina, tiazol, indol, oxazol, quinol etc., na posição 4 do grupo fenil. Porém, os substituintes do anel heterocíclico são meramente grupo alquil ou amino simples, e as atividades não são assim excelentes.

Para solucionar esses problemas, WO 01/94342 revela derivados de feniloxazolidinona que têm vários derivados de piridina ou fenil na posição 4 do grupo fenil. Os compostos sintéticos têm amplo espectro antibacteriano e excelente atividade antibacteriana. Embora os compostos de oxazolidinona que têm vários derivados de piridina na posição 4 do grupo fenil de oxazolidinona tenham espectro antibacteriano mais amplo e excelente atividade antibacteriana quando comparados a linezolida, a maior parte deles tem solubilidade aquosa de 30 µg/ml ou menos, e assim tem limitação na preparação de injeções.

TR-700 e TR-701, representados pela Fórmula Química D, são desenvolvidos por Dong-A Pharmaceutical e recentemente licenciados para Trius Therapeutics. TR-701 é um pró-fármaco de TR-700 e ele está na fase II de experimento clínico. TR-701 soluciona o problema de solubilidade por meio da formação de pró-fármaco a partir de TR-700, exibe uma atividade antibacteriana superior àquela de linezolida. No entanto, o composto mostra maiores toxicidades (citotoxicidade, perfil de MAO, mielossupressão etc.) que linezolida, e, portanto, acredita-se que tenha várias limitações.

Fórmula química D



TR-700 (R = OH)

5 TR-701 (R = OPO₃Na₂)

Como acima descrito, um composto que tem atividade antibacteriana superior, solubilidade satisfatória e menor toxicidade ainda está para ser descoberto.

Revelação da Invenção

10 Problema técnico

Os inventores da presente invenção sintetizaram novos derivados de oxazolidinona para desenvolver antibióticos que têm atividade antibacteriana superior quando comparados aos antibióticos existentes e que têm maior solubilidade para uma preparação mais fácil em formulações de administração oral e injeção. Foi confirmado que os novos derivados de oxazolidinona de acordo com a presente invenção têm atividade antibacteriana superior e espectro antibacteriano significativamente melhorado.

20 Especialmente, o composto de amidoxima cíclica ou amidrazona cíclica apresentado pela presente invenção não foi estudado antes. Embora a amidoxima ou amidrazona acíclica seja relativamente bem conhecida, o composto de amidoxima cíclica ou amidrazona cíclica como aqueles
25 revelados na presente invenção é pouco conhecida. A introdução da forma cíclica resulta em absorção marcadamente melhorada e permite a formação de um sal que tem uma basicidade adequada, assim aumentando muito a solubilidade em água. A solubilidade em água aumentada
30 torna possível a preparação de injeções sem o uso de um

pró-fármaco e com pouca toxicidade.

Portanto, um objetivo da presente invenção é o fornecimento de novos derivados de oxazolidinona, particularmente novos compostos de oxazolidinona com um grupo de amidoxima cíclica ou amidrazona cíclica de modo a melhorar a solubilidade, e métodos para a preparação dos mesmos.

Outro objetivo da presente invenção é o fornecimento de composições farmacêuticas de antibiótico que incluem novos derivados de oxazolidinona, pró-fármacos destes, hidratos destes, solvatos destes, isômeros destes, ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes como um ingrediente eficaz.

Os novos derivados de oxazolidinona de acordo com a presente invenção podem ser usados para o tratamento de pneumonia adquirida em hospital, pneumonia adquirida socialmente, infecções cutâneas e da estrutura da pele complicadas, infecções cutâneas e da estrutura da pele não complicadas, ou infecções causadas por bactérias resistentes aos antibióticos, particularmente septicemia causada por *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina (VRE) ou *Enterococcus faecalis* resistente à linezolida, ou para uma terapia de combinação para doenças associadas a bactérias gram-negativas.

Solução do problema

A seguir, as modalidades da presente invenção serão descritas em detalhes.

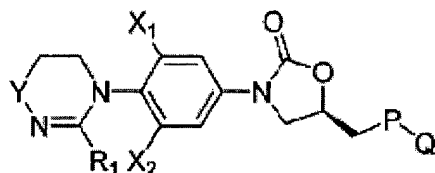
A presente invenção relaciona-se a novos derivados de oxazolidinona representados pela Fórmula Química 1, particularmente novos compostos de oxazolidinona com um

grupo de amidoxima cíclica ou um grupo de amidrazona cíclica. A presente invenção também se relaciona a composições farmacêuticas de antibiótico que compreendem um novo derivado de oxazolidinona representado pela Fórmula

5 Química 1, um pró-fármaco deste, um hidrato deste, um solvato deste, um isômero deste, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como um ingrediente eficaz.

Fórmula química 1

10



Na Fórmula química 1,

15

R_1 representa hidrogênio, (C_1-C_6) alquil ou (C_3-C_6) cicloalquil;

Y representa -O- ou -N(R_2)-;

20

R_2 representa hidrogênio, ciano, (C_1-C_6) alquil, (C_3-C_6) cicloalquil, $-(CH_2)_mOC(=O)R_{11}$, $-(CH_2)_mC(=O)R_{12}$, $-(CH_2)_mC(=S)R_{12}$ ou $-SO_2R_{13}$, em que o alquil de R_2 pode ser também substituído por um ou mais substituintes selecionados de um grupo que consiste em (C_2-C_6) alquenil, (C_2-C_6) alquinil, halogênio, halo (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquil (C_2-C_6) alquinil, hidroxil, (C_3-C_6) cicloalquil e

25 ciano;

25

R_{11} até R_{13} representam independentemente hidrogênio, (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcoxi, amino, (C_3-C_6) cicloalquil, (C_2-C_6) alquenil, (C_2-C_6) alquinil ou (C_1-C_6) alquilcarbonil, em que o alquil, alcoxi ou amino de R_{11} até R_{13} pode ser também

30 substituído por um ou mais substituintes selecionados de

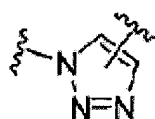
halogênio, amino, hidroxil, ciano, (C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alquilcarboniloxi e hidroxil(C₁-C₆)alquil;

m representa um número inteiro de 0 a 2;

X₁ e X₂ representam independentemente hidrogênio ou
5 flúor;

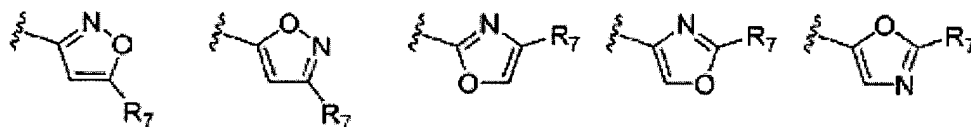
P representa -O-, -NH- ou um heterociclo aromático de cinco membros com a seguinte estrutura

10

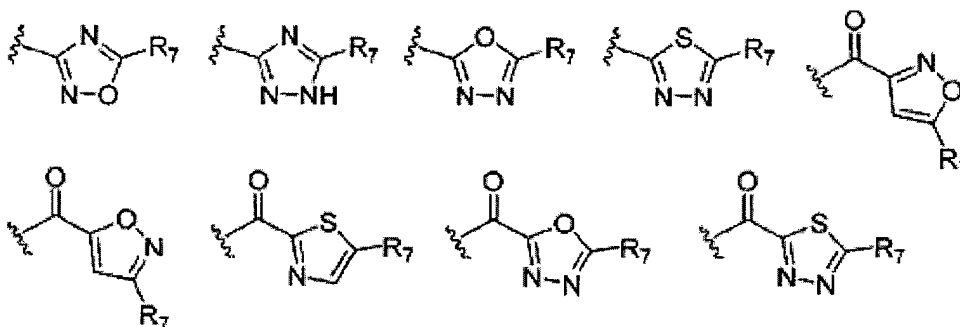


Q representa hidrogênio, -C(=O)R₃, -C(=S)R₄, -C(=O)NR₅R₆, -C(=S)NR₅R₆, ou um heterociclo aromático de cinco membros com a estrutura selecionada das seguintes:

15



20



25

R₃ e R₄ representam independentemente hidrogênio, (C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₆)cicloalquil, (C₂-C₆)alquenil ou (C₂-C₆)alquinil;

R₅ e R₆ representam independentemente hidrogênio, (C₁-C₆)alquil, (C₃-C₆)cicloalquil ou (C₂-C₆)alquenil;

30

R₇ representa hidrogênio, halogênio, (C₁-C₆)alquil ou

(C₃-C₆)cicloalquil; e

o alquil de R₃ até R₇ pode ser também substituído por um ou mais substituintes selecionados de um grupo que consiste em hidroxil, ciano, halogênio, (C₁-C₆)alquilcarboniloxi e amino.

Como aqui usado, o termo "alquil" inclui estruturas lineares e ramificadas. Por exemplo, o termo "(C₁-C₆)alquil" inclui todos os possíveis isômeros posicionais e geométricos, como metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, terc-butil, pentil, hexil, e outros.

O termo "(C₃-C₆)cicloalquil" inclui todos os possíveis isômeros posicionais e geométricos, como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclopropilmetil, e outros.

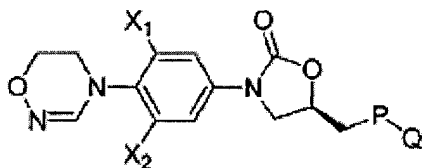
O termo "(C₂-C₆)alquenil" inclui todos os possíveis isômeros posicionais e geométricos, como vinil, propenil, 1- e 2-butenil, pentenil e outros.

O termo "(C₂-C₆)alquinil" inclui todos os possíveis isômeros posicionais e geométricos, como acetilenil, propargil, 1-propinil, 2-pentinil³ e outros.

Os derivados de oxazolidinona de acordo com a presente invenção podem ser representados pela Fórmula Química 2 ou 3:

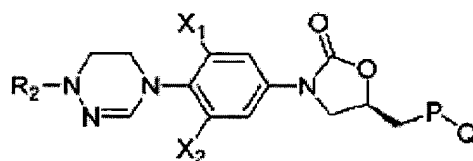
Fórmula química 2

25



Fórmula química 3

30

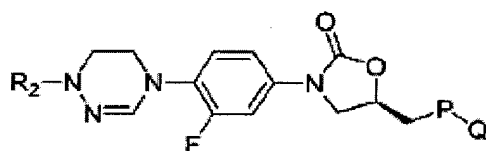


Nas Fórmulas químicas 2 e 3, R_2 , X_1 , X_2 , P e Q são o mesmo como definido na Fórmula química 1.

Mais preferivelmente, os derivados de oxazolidinona de acordo com a presente invenção incluem os compostos representados pelas Fórmulas Químicas 4 a 9:

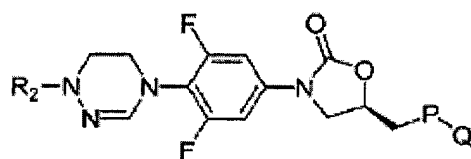
Fórmula química 4

10



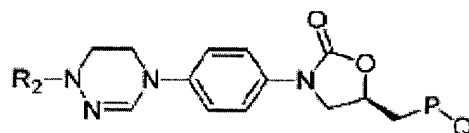
Fórmula química 5

15



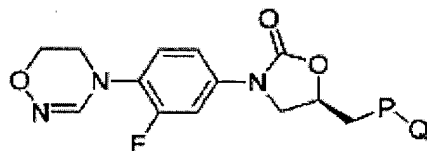
Fórmula química 6

20



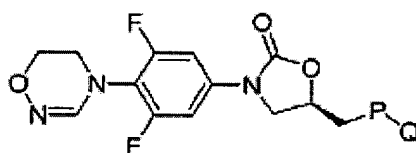
Fórmula química 7

25

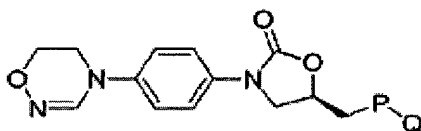


Fórmula química 8

30



Fórmula química 9



5 Nas Fórmulas químicas 4 a 9,

R_2 representa hidrogênio, ciano, (C_1-C_6) alquil, (C_3-C_6) cicloalquil, $-(CH_2)_mOC(=O)R_{11}$, $-(CH_2)_mC(=O)R_{12}$, $-(CH_2)_mC(=S)R_{12}$ ou $-SO_2R_{13}$, em que o alquil de R_2 pode ser também substituído por um ou mais substituintes
 10 selecionados de um grupo que consiste em (C_2-C_6) alquenil, (C_2-C_6) alquinil, halogênio, halo (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquil (C_2-C_6) alquinil, hidroxil, (C_3-C_6) cicloalquil e ciano;

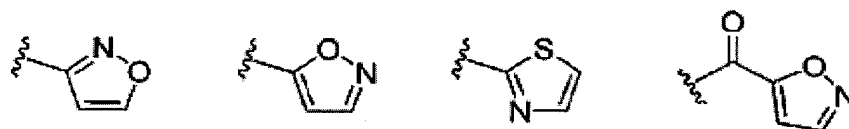
R_{11} até R_{13} representam independentemente hidrogênio, (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcoxi, amino, (C_3-C_6) cicloalquil, ou (C_1-C_6) alquilcarbonil, em que o alquil, alcoxi ou amino de R_{11} até R_{13} pode ser também substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, amino, hidroxil, ciano, (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquilcarboniloxi e hidroxil (C_1-C_6) alquil;
 20

m representa um número inteiro de 0 a 2;

P representa $-O-$, $-NH-$ ou um heterociclo aromático de cinco membros com a seguinte estrutura



Q representa hidrogênio, $-C(=O)R_3$, $-C(=S)R_4$, $-C(=O)NR_5R_6$, $-C(=S)NR_5R_6$, ou um heterociclo aromático de cinco membros com a estrutura selecionada das seguintes



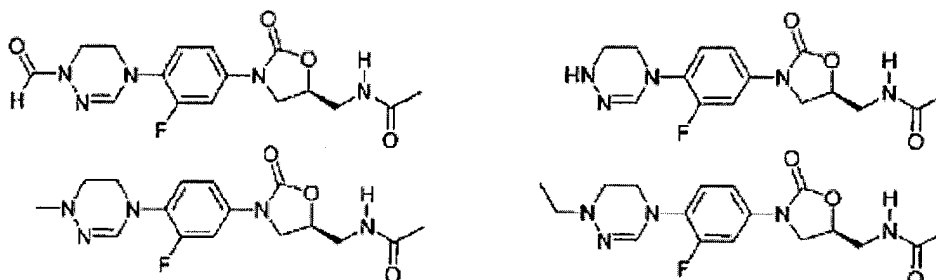
R_3 e R_4 representam independentemente hidrogênio, (C_1 - C_6)alquil ou (C_1 - C_6)alcoxi;

5 R_5 e R_6 representam independentemente hidrogênio ou (C_1 - C_6)alquil; e

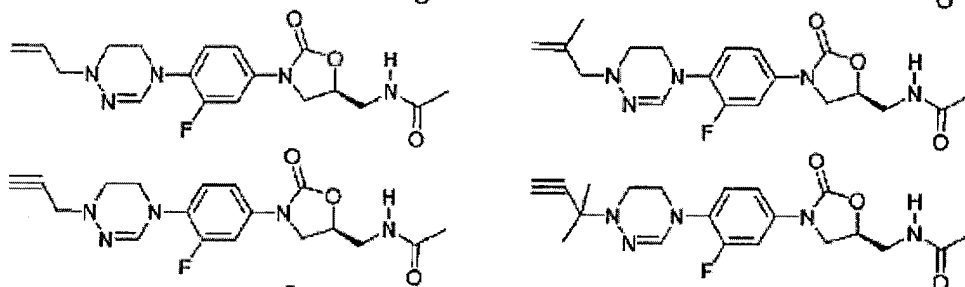
o alquil de R_3 até R_6 pode ser também substituído por um ou mais substituintes selecionados de um grupo que consiste em hidroxil, ciano, halogênio, (C_1 -
10 C_6)alquilcarboniloxi e amino.

Exemplos dos novos derivados de oxazolidinona de acordo com a presente invenção incluem os seguintes compostos, mas o escopo da presente invenção não é limitado a eles:

15

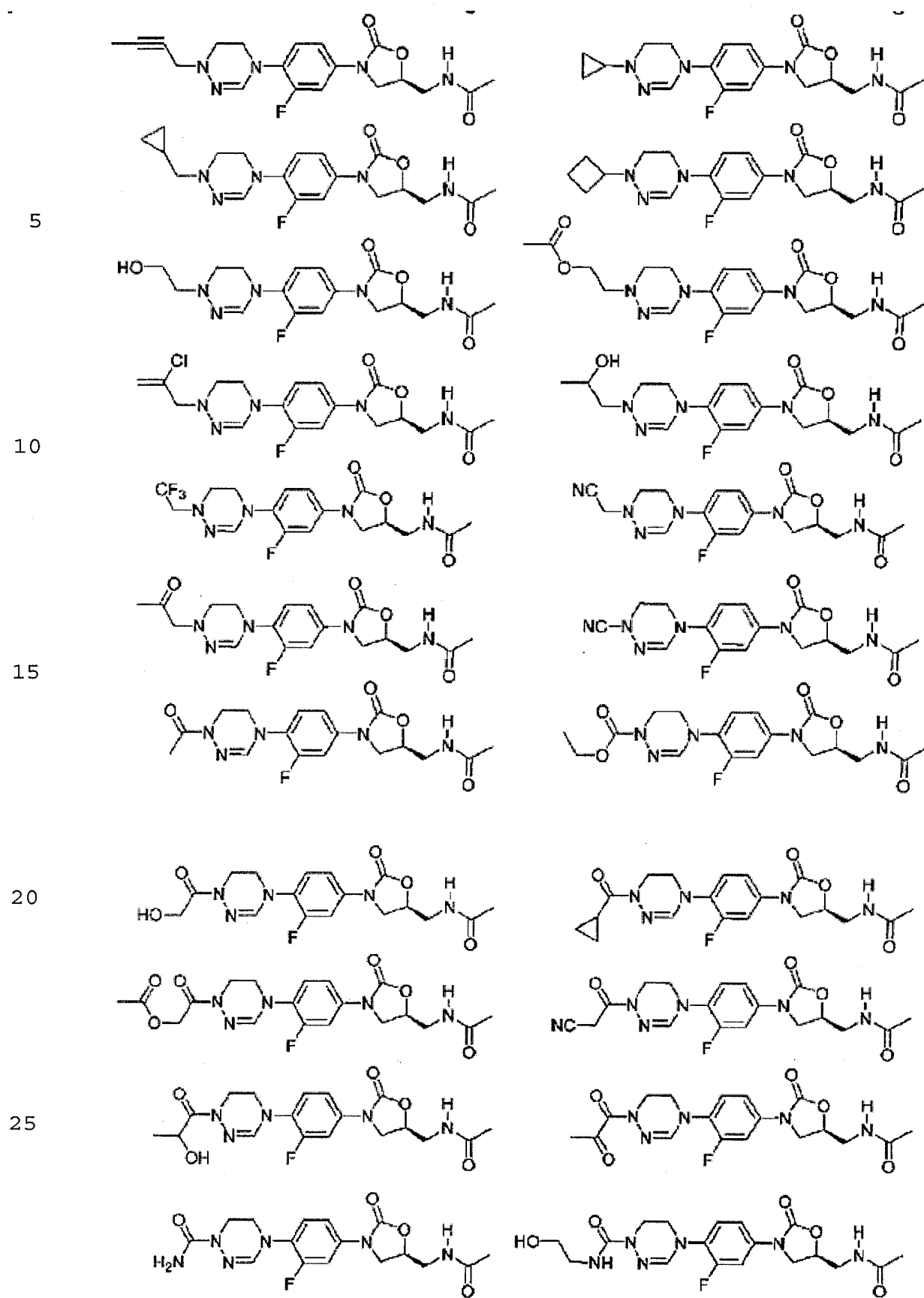


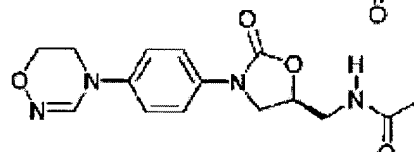
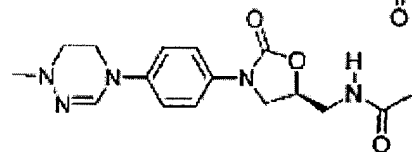
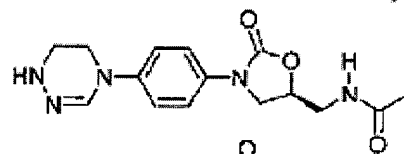
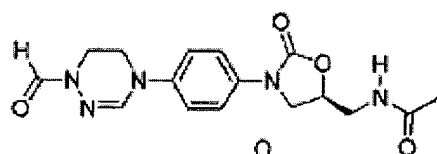
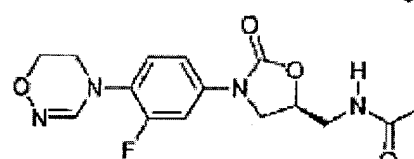
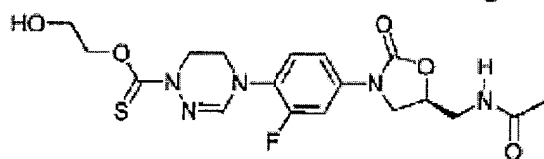
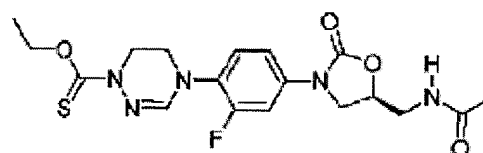
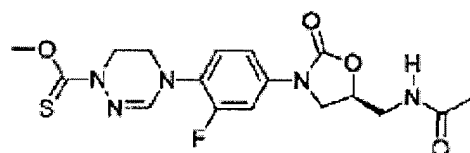
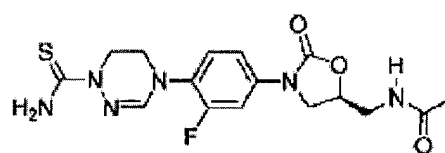
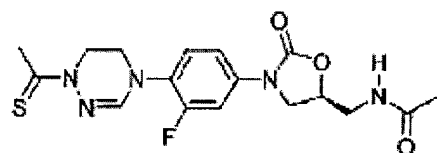
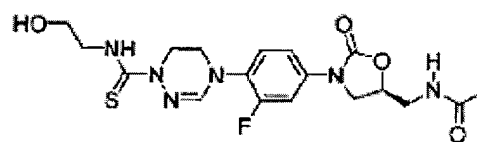
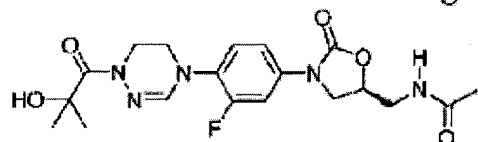
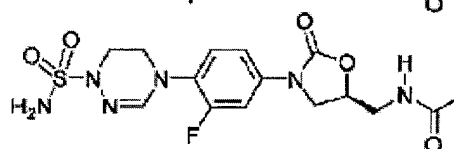
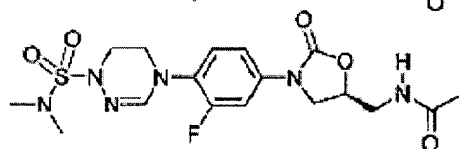
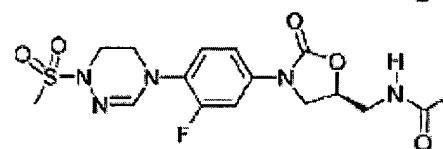
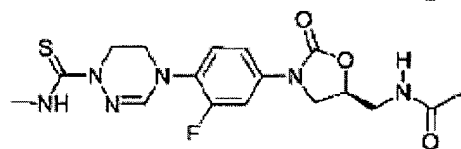
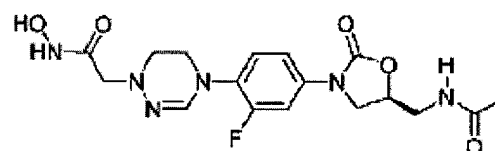
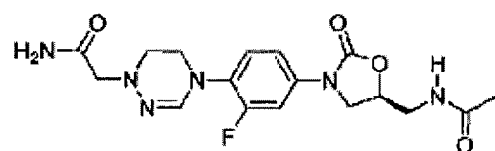
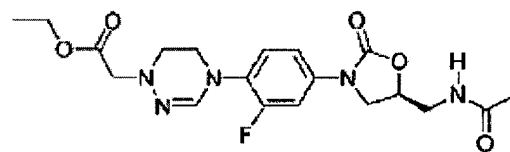
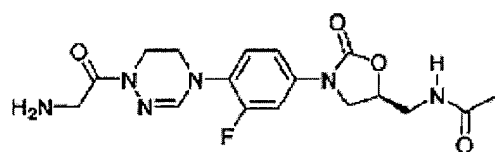
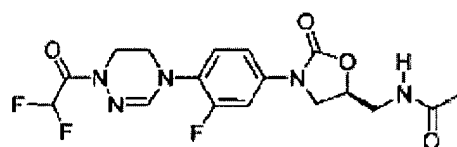
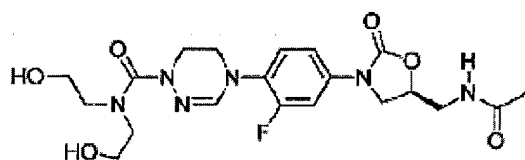
20

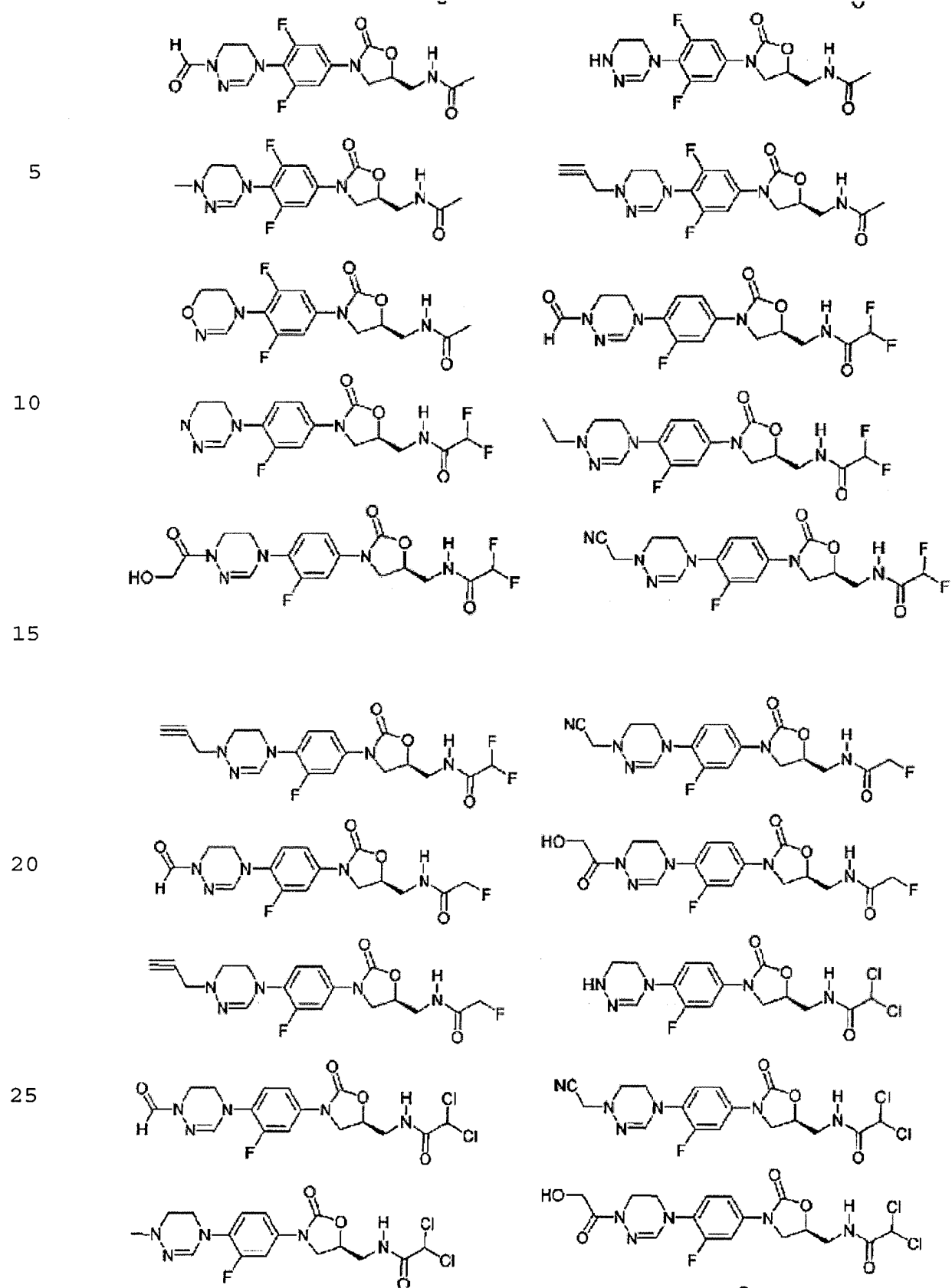


25

30







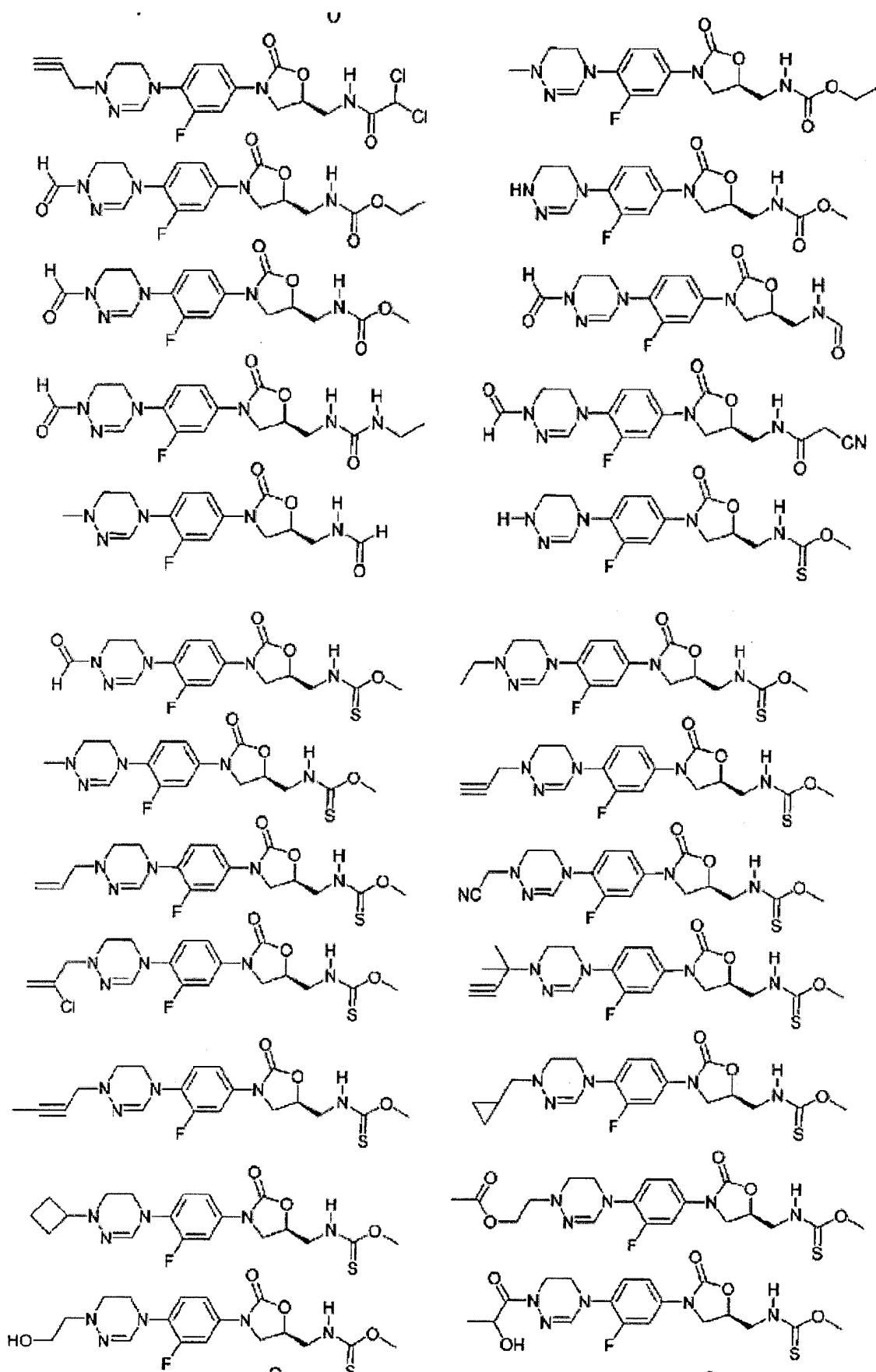
10

15

20

25

30



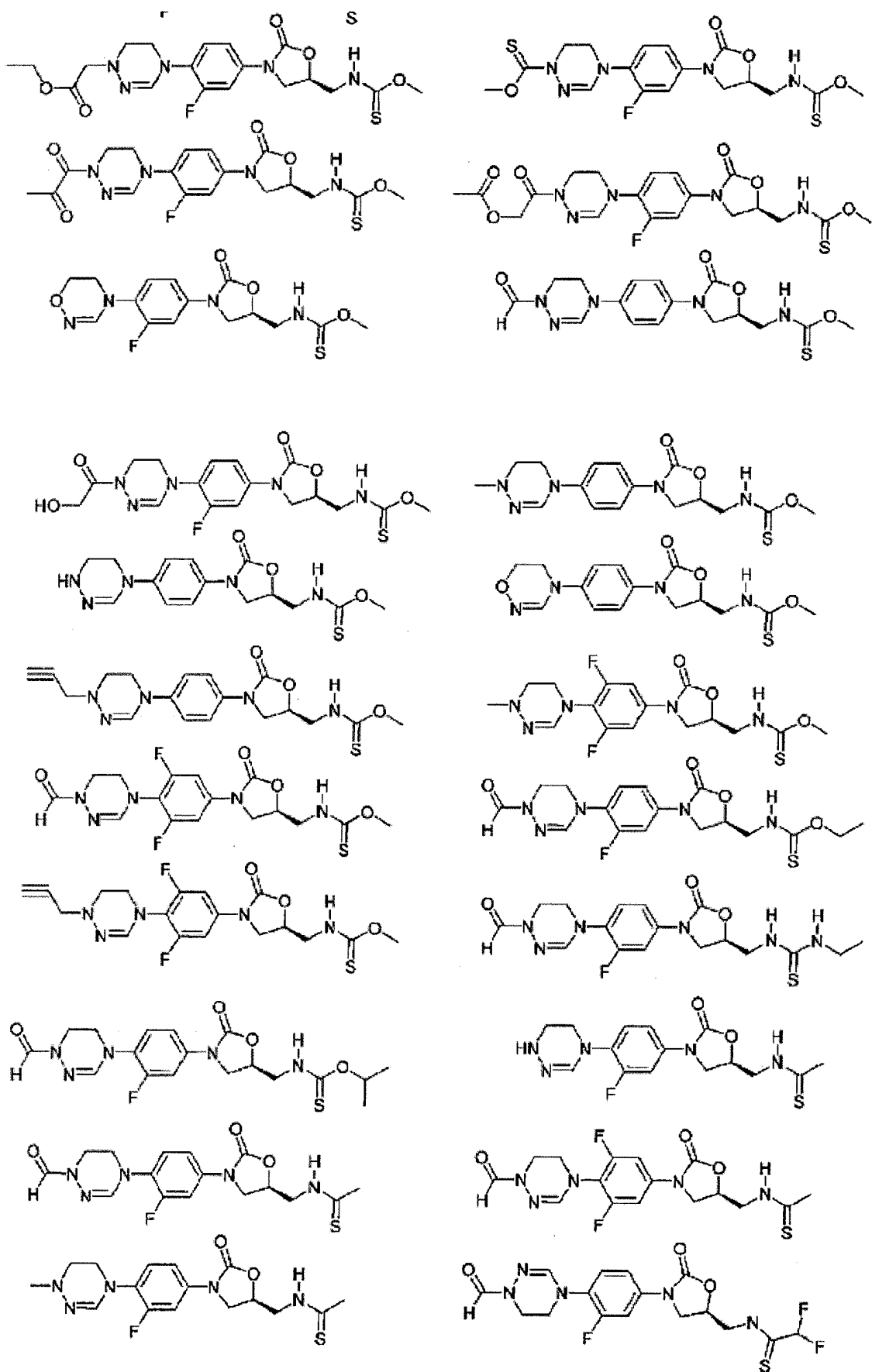
10

15

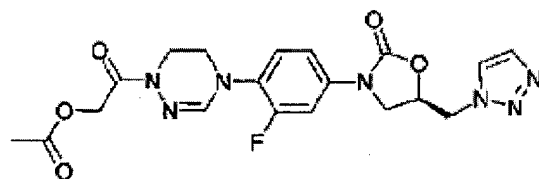
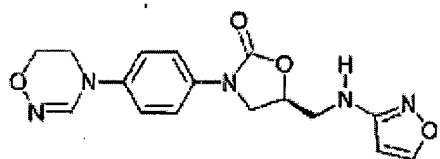
20

25

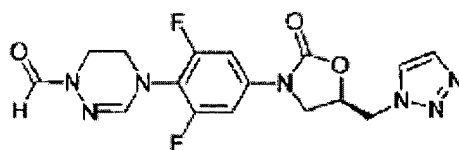
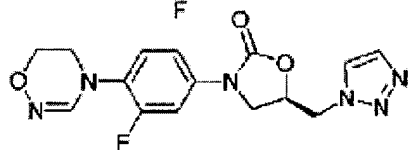
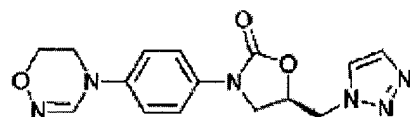
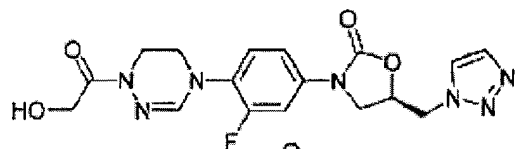
30



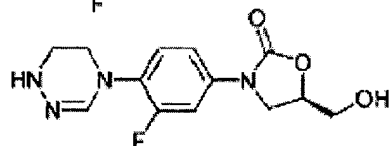
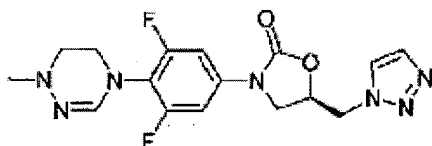
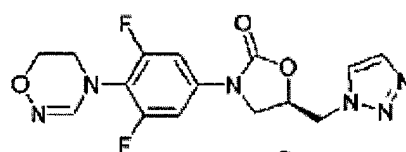
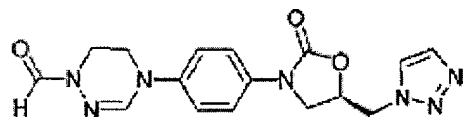




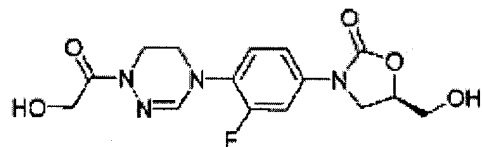
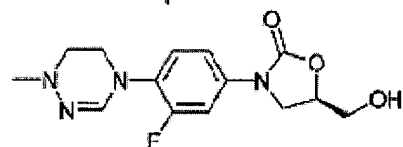
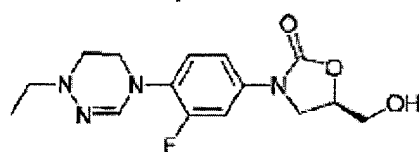
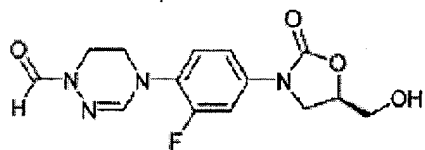
5



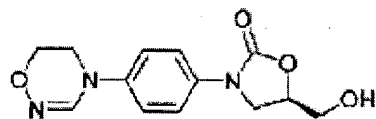
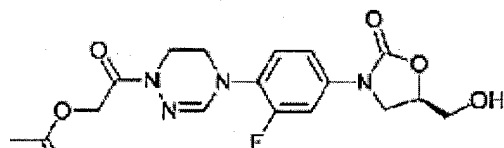
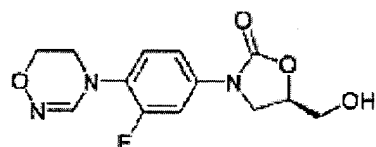
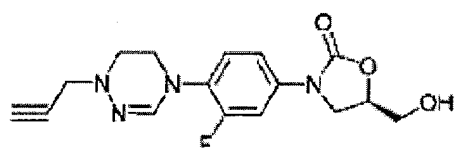
10



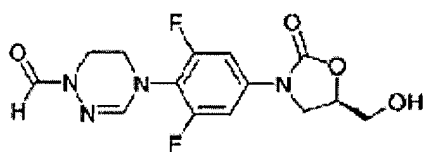
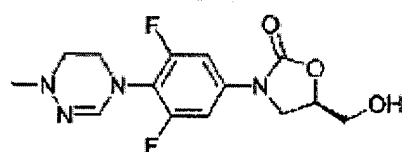
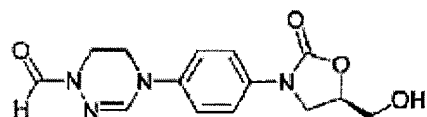
15



20



25



30

Os novos derivados de oxazolidinona de acordo com a presente invenção têm um grupo de amidoxima cíclica ou um grupo amidrazona cíclica e podem ser preparados em pró-fármacos, hidratos, solvatos, isômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis para melhorar a absorção no corpo ou para melhorar a solubilidade. Portanto, os pró-fármacos, hidratos, solvatos, isômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis também estão dentro do escopo da presente invenção.

Os novos derivados de oxazolidinona de acordo com a presente invenção podem ser convertidos a sais farmaceuticamente aceitáveis. O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" referem-se a sais de adição ácida" úteis para administração dos compostos desta invenção, e inclui metanossulfonato, etanossulfonato, fumarato, succinato, cloridrato, citrato, malato, tartrato e (menos preferivelmente) hidrobrometo, fosfato, sulfato, e outros. Além disso, um sal básico adequado inclui, por exemplo, um sal de metal alcalino (por exemplo, sal de sódio) ou um sal de metal alcalino terroso (por exemplo, sal de cálcio ou magnésio), um sal de amina orgânica (por exemplo, trietilamina, morfolino, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, dibenzilamina, N,N-dibenziletilamina e tris(2-hidroxietil)amina), ou um aminoácido (por exemplo, N-metil-d-glutamina e lisina).

Os sais podem incluir um ou mais cátions ou ânions dependendo do número de grupo(s) e da valência do cátion ou ânion correspondente. Um sal básico farmaceuticamente aceitável preferido é um sal de sódio. No entanto, para facilitar a liberação do sal durante a preparação, um sal

menos solúvel no solvente selecionado pode ser preferido.

O derivado de oxazolidinona da presente invenção pode estar presente em uma forma solvatada, por exemplo, como um hidrato, ou em uma forma não solvatada. Os solvatos dos derivados de oxazolidinona de acordo com a presente invenção incluem todas as formas solvatadas farmacologicamente ativas.

Os derivados de oxazolidinona da presente invenção podem ser administrados em uma forma de pró-fármaco, que é transformada no corpo de humano ou animal para fornecer o ingrediente ativo da presente invenção. O pró-fármaco pode ser formado por introdução de um grupo ou substituinte adequado capaz de modificar ou melhorar o perfil físico e/ou farmacológico do composto parente. Exemplos do pró-fármaco incluem ésteres dos compostos da presente invenção e sais farmacologicamente aceitáveis destes que podem ser hidrolisados *in vivo*.

Vários tipos de formas de pró-fármaco são conhecidos na técnica relacionada. Por exemplo, referência a:

a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) e *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p.309-396, editado por K. Widder, e cols. (Academic press, 1985);

b) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krogsgaard-Larsen e H. Bundgaard, capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);

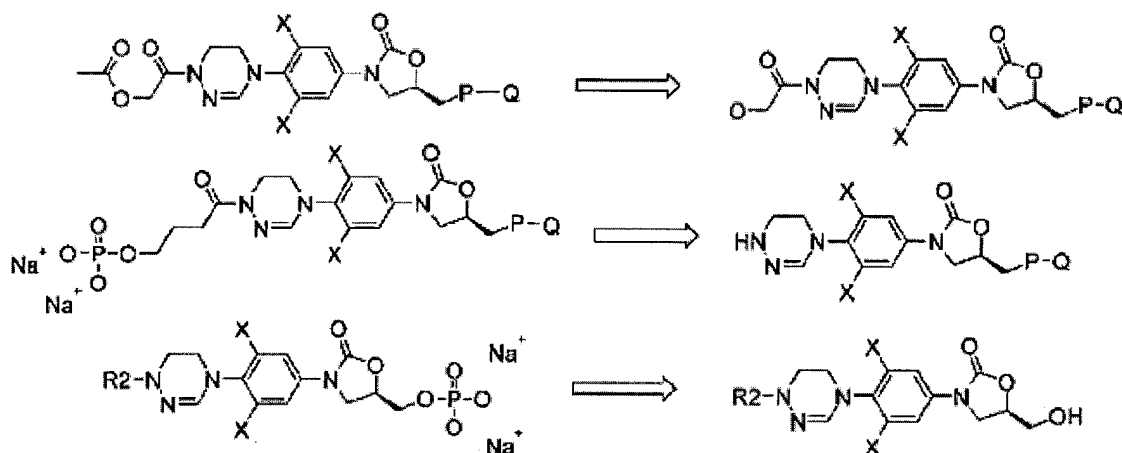
d) H. Bundgaard, e cols., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); e

e) N. Kakeya, e cols., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984).

Exemplos do pró-fármaco de acordo com a presente invenção incluem os seguintes compostos.

5

10



Pró-fármaco

metabólito ativo

15

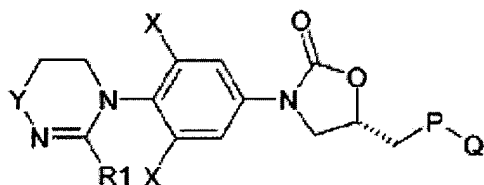
Como nos exemplos anteriores, um grupo fosfonato ou acetil pode ser anexado no grupo hidroxil, de modo que o pró-fármaco é transformado a uma forma ativa depois da administração. Alternativamente, um aminoácido pode ser anexado ou uma forma de carbonato pode ser preparada. A forma de pró-fármaco é usada principalmente quando a solubilidade é relativamente baixa ou a absorção é baixa. O uso do pró-fármaco pode levar à melhoria do perfil de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) e PK, além da melhoria da solubilidade e capacidade de absorção.

25

O composto da presente invenção tem um centro quiral na posição C-5 do anel oxazolidinona. Um diastereômero preferido do composto derivado de oxazolidinona de acordo com a presente invenção é representado pela Fórmula Química 1. Comparado ao epímero representado pela Fórmula Química 1b, ele exibe um melhor perfil de MAO.

30

Fórmula química 1b



5

Quando uma mistura de epímeros com relação ao centro quiral de oxazolidinona é usada, a quantidade pode ser controlada em consideração à proporção dos enantiômeros (ou diastereômeros) para adquirir um efeito farmacológico comparável quando comparado com quando o isômero de imagem em espelho é usado isoladamente.

Além disso, alguns compostos da presente invenção podem ter um diferente centro quiral dependendo de seus substituintes. Todos os isômeros óticos, diastereômeros e misturas que tenham atividade antibacteriana são incluídos no escopo da presente invenção. O método para a preparação de formas oticamente ativas (por exemplo, recristalização, síntese quiral, resolução enzimática, biotransformação, ou separação de misturas por cromatografia) e os métodos para medição da atividade antibacteriana são conhecidos na técnica relacionada.

Como os compostos representados pela Fórmula Química 1 ou os sais destes podem tautomerizar, embora apenas um dos possíveis tautômeros seja descrito nas Fórmulas químicas ou esquemas de reação na descrição, a presente invenção engloba todos os tautômeros que têm atividade antibacteriana, e não é limitada à forma de tautômero descrita nas Fórmulas químicas ou esquemas de reação.

Além disso, o composto da presente invenção pode exibir polimorfismo. Assim, todos os compostos polimórficos

30

que têm atividade antibacteriana são incluídos na presente invenção.

Os novos derivados de oxazolidinona de acordo com a presente invenção podem ser preparados através de métodos alternativos dependendo de seus substituintes. Por exemplo, eles podem ser preparados de acordo com os métodos exemplificados pelos esquemas 1 a 6. Os métodos de preparação descritos nos Esquemas 1 a 6 são apenas exemplos e podem ser facilmente modificados por aqueles habilitados na técnica dependendo dos substituintes particulares. Portanto, os métodos exemplificados nos Esquemas 1 a 6 não limitam o método para a preparação dos compostos de oxazolidinona da presente invenção. A menos que especificado em contrário, as definições para os substituintes nos esquemas de reação são as mesmas como na Fórmula química 1.

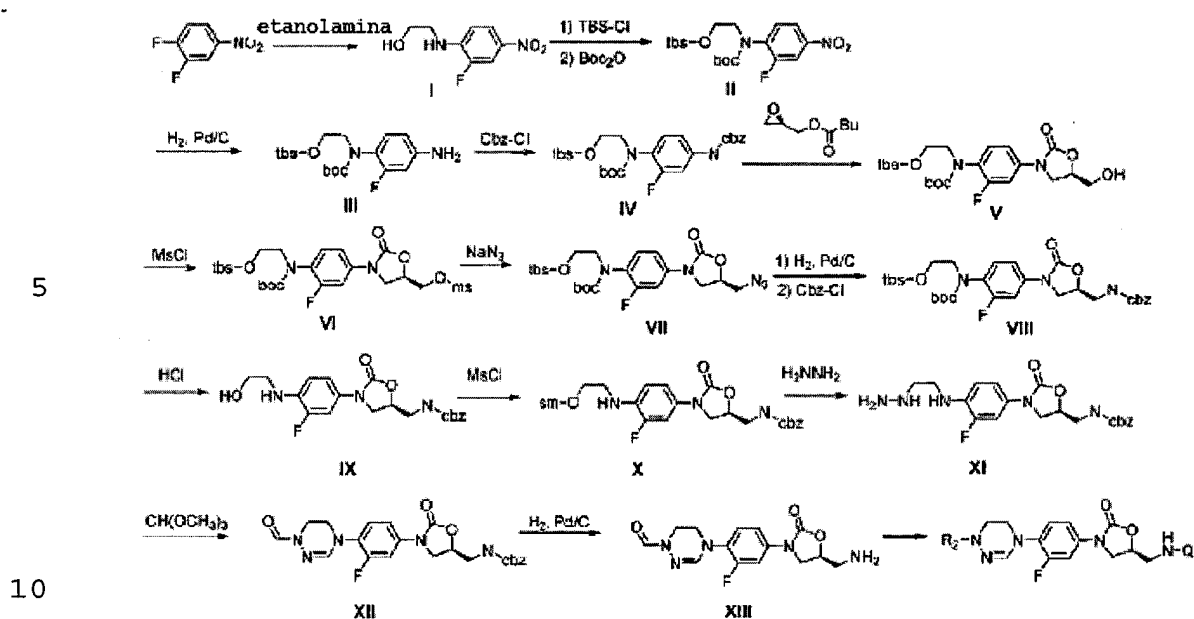
Os derivados de oxazolidinona de Fórmula química 1 de acordo com a presente invenção podem ser sintetizados por meio de diferentes vias sintéticas, dependendo de X_1 , X_2 , Y, P e Q. Métodos de síntese representativos no caso em que X_1 é um átomo de flúor (F) e X_2 é átomo de hidrogênio (H) são exemplificados nos Esquemas 1 a 5. E, o caso em que ambos X_1 e X_2 são H ou F é exemplificado no Esquema 6.

Para preparações de compostos de amidrazona cíclica, com Y sendo átomo de nitrogênio ($N-R_2$), os métodos de síntese no caso em que P é NH são exemplificados nos Esquemas 1 e 2, um método de síntese no caso em que P é um heterociclo aromático (por exemplo, Triazol) é exemplificado no Esquema 3, e o caso em que P é um átomo de oxigênio (O) é exemplificado no Esquema 4. Além disso, um

método de síntese de compostos de amidoxima cíclica, com Y sendo O, é exemplificado no Esquema 5.

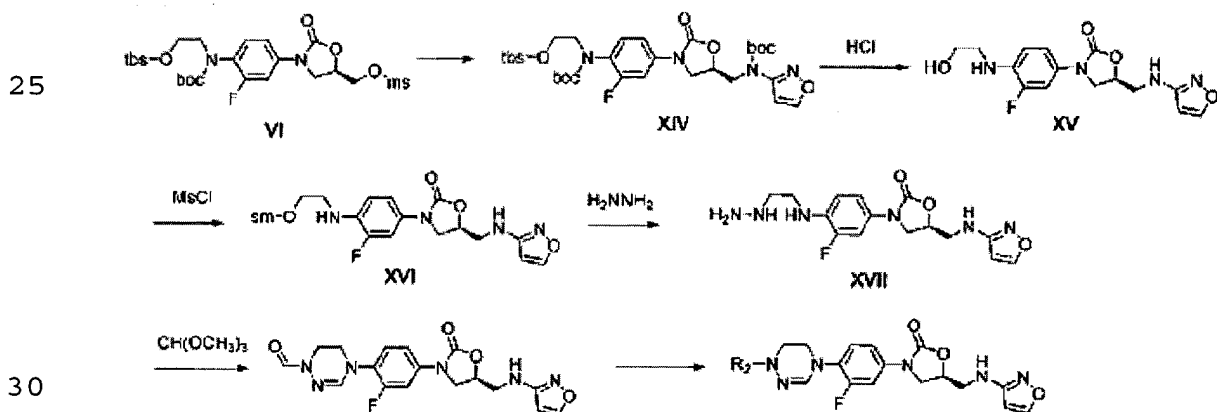
Em referência ao Esquema 1, 3, 4-difluornitrobenzeno reage com etanolamina para gerar o Composto I. Depois de
5 proteção do álcool e grupos amina com (t- butildimetilsilil (TBS) e terc-butiloxicarbonil (boc) seqüencialmente (Composto II), o grupo nitro é reduzido a amina com o uso de Pd/C (Composto III). O grupo benziloxicarbonil (cbz) é anexado com o uso de benzil clorofórmioato (Cbz-Cl) para
10 sintetizar o Composto IV. O composto IV reage com (R)-glicidil butirato e n-butillítio (n-BuLi) para sintetizar Composto quiral V. O composto V reage com metanossulfonil cloreto (Ms-Cl) (Composto VI), e então com sódio azida (NaN₃) (Composto VII). Depois da conversão do grupo azida
15 na amina com o uso de Pd/C sob gás hidrogênio, um grupo cbz é anexado com o uso de Cbz-Cl para sintetizar Composto VIII. O composto VIII é tratado com ácido clorídrico para remover os grupos de proteção (boc e tbs) para gerar Composto IX, que reage com metanossulfonil cloreto (Ms-Cl)
20 para sintetizar o Composto X. A reação de composto X com hidrazina seguido por reação com trimetil ortoformato gera uma composto de amidrazona cíclica XII. Depois da remoção do grupo cbz do Composto XII (Composto XIII), vários grupos Q podem ser introduzidos. Além disso, depois da remoção do
25 grupo formil, vários grupos R₂ podem ser introduzidos. Exemplos específicos são descritos na preparação de compostos.

Esquema 1



Em referência ao Esquema 2, no caso em que Q é um heterociclo aromático sem grupo carbonil, os grupos P e Q são primeiramente introduzidos ao Composto VI. Uma reação com aminoisoxazol é exemplificada no Esquema 2. Composto VI reage com aminoisoxazol com o grupo amina protegido por boc para sintetizar Composto XIV. Remoção de grupos boc e tbs que usam ácido clorídrico gera Composto XV, por mesilação seguido por reação com hidrazina gerou o Composto XVII, que reage com trimetil ortoformato para sintetizar um composto de amidrazona cíclica. Depois da remoção do grupo formil, vários grupos R₂ são introduzidos. Exemplos específicos são descritos na preparação de compostos.

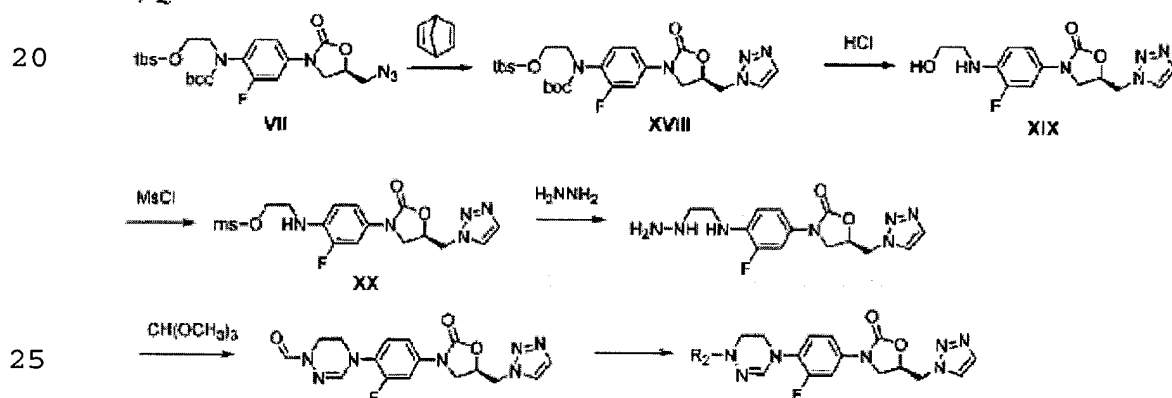
Esquema 2



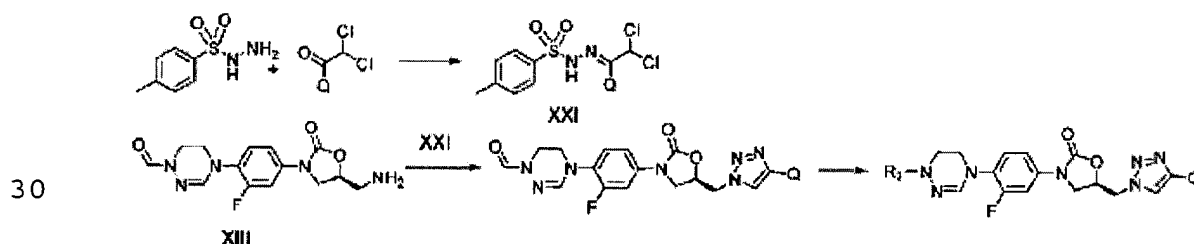
Em referência ao Esquema 3, o caso em que P é um heterociclo aromático é subdividido em 1) em que Q é H e 2) em que Q é um substituinte diferente de H. Primeiro, para um composto em que Q é H, um composto de azido (Composto VII) reage com 2,5-norbornadieno para sintetizar um composto de triazol (Composto XVIII). Remoção de grupos boc e tbs com o uso de ácido clorídrico gera o Composto XIX. Mesilação (Composto XX), tratamento com hidrazina seguido por trimetil ortoformato gera um composto de amidrazona cíclica. Compostos em que Q é um substituinte diferente de H podem ser preparados como se segue; uma diclorotosilhidrazona, composto XXI, é preparada por reação de tosilhidrazida e cloreto ácido como mostrado. A reação da amina XIII e tosilhidrazona XXI gera intermediário de amidrazona cíclica, que depois da remoção de grupo formil é derivativizada com vários grupos R₂. Exemplos específicos são descritos na preparação de compostos.

Esquema 3

1) Q = H

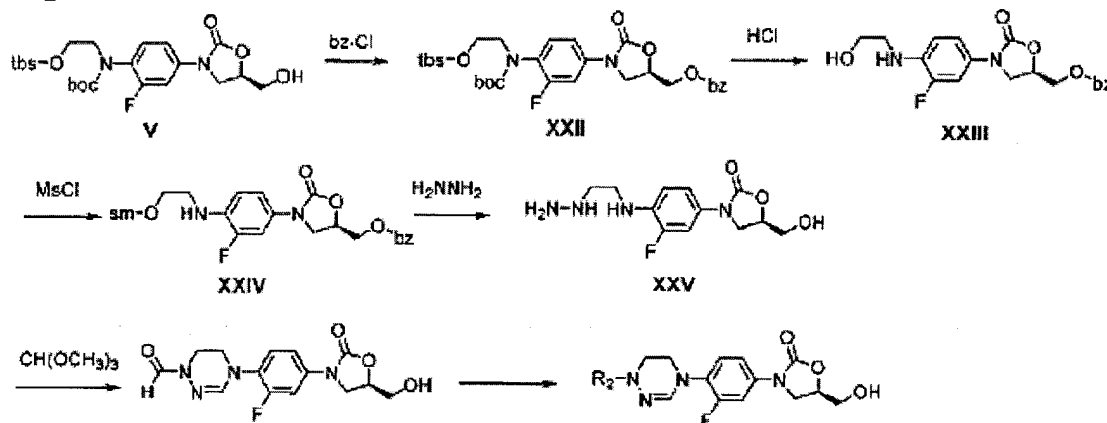


2) Q = alquil



O caso em que P é átomo de oxigênio (O) e Q é H é exemplificado no Esquema 4. Um composto com P sendo O e Q sendo um heterociclo aromático pode ser sintetizado de acordo com o Esquema 2. Para um composto com Q sendo H, proteção do grupo álcool do Composto V com benzoil gera Composto XXII. Remoção dos grupos de proteção boc e tbs com o uso de ácido clorídrico (Composto XXIII) e mesilação gera Composto XXIV, que reage com hidrazina para gerar Composto XXV. Durante uma reação com hidrazina, o grupo benzoil é removido. O composto de hidrazina reage com trimetil ortoformato para sintetizar um composto de amidrazona cíclica. Depois da remoção do grupo formil, vários grupos R_2 são introduzidos. Exemplos específicos são descritos na preparação de compostos.

Esquema 4



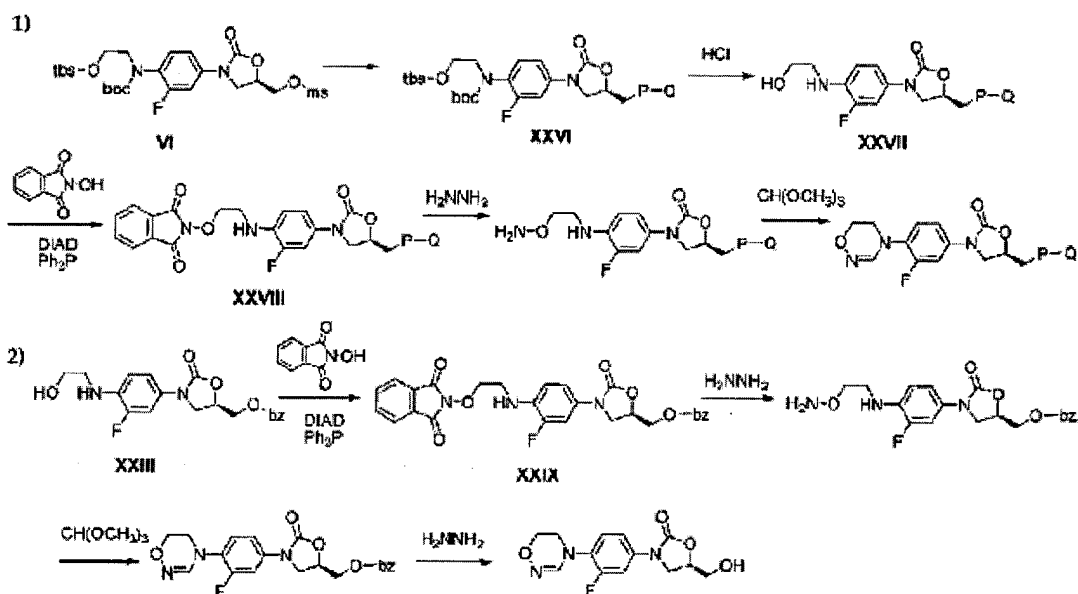
Um método de síntese de um composto de amidoxima cíclica com Y sendo O é exemplificado no Esquema 5. Dependendo de se P-Q é OH ou não, os casos são subdivididos em 1) e 2).

1) A menos que P-Q seja OH, os grupos P e Q são introduzidos no Composto VI de acordo com os Esquemas 1 a 4 para sintetizar o Composto XXVI, que é tratado com ácido clorídrico para remover grupos boc e tbs gerando o Composto

XXVII. O composto XXVII é submetido a condição de Mitsunobu com hidroxiftalimida para obter o Composto XXVIII. A remoção de ftalimida com o uso de hidrazina seguida por reação com trimetil ortoformato gera um composto de

2) Quando P-Q é OH, o grupo álcool de oxazolidinona deve ser protegido com grupo benzoil (Composto XXIII). A reação de Mitsunobu com hidroxiftalimida gera o Composto XXIX. A remoção de ftalimida com o uso de hidrazina seguida por reação com trimetil ortoformato gera um composto de amidoxima cíclica. Novamente, o grupo benzoil é removido durante a reação de hidrazina. Um composto de amidoxima cíclica também pode ser obtido por reação com trimetil ortoformato.

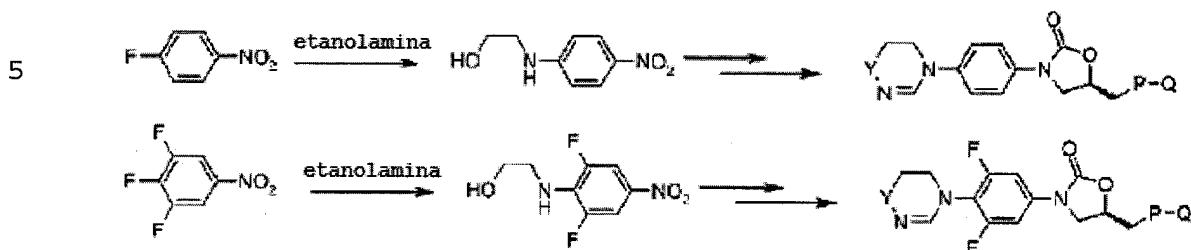
Esquema 5



Os casos em que X_1 é F e X_2 é H foram descritos nos Esquemas 1 a 5. Em referência ao Esquema 6, um composto com X_1 e X_2 sendo H ou F pode ser sintetizado da mesma forma que nos Esquemas 1 a 5, a única diferença é que 4-

fluornitrobenzeno ou 3,4,5-trifluornitrobenzeno é usado como um material de iniciação.

Esquema 6



As composições da presente invenção podem estar em uma
 10 forma adequada para administração oral (por exemplo, comprimido, losango, cápsula rígida ou macia, suspensão aquosa ou oleosa, emulsão, pó ou granulo dispersível, xarope ou elixir), em uma forma adequada para aplicação
 15 tópica (por exemplo, creme, pomada, gel, solução ou suspensão aquosa ou oleosa), em uma forma adequada para administração ocular, em uma forma adequada para administração por inalação (por exemplo, pó finamente dividido ou aerossol líquido), em uma forma adequada para administração por insuflação (por exemplo, pó finamente
 20 dividido), ou em uma forma adequada para administração parenteral (por exemplo, solução estéril aquosa ou oleosa para injeção intravenosa, subcutânea, sublingual ou intramuscular, ou supositório retal).

Além dos compostos da presente invenção, as
 25 composições farmacêuticas da presente invenção também podem compreender (ou seja, formuladas junto com) um ou mais fármacos conhecidos selecionados dos agentes antibacterianos clinicamente úteis (por exemplo, β -lactama, macrolídeo, quinolona ou aminoglicosídeo) e agentes
 30 antiinflamatórios (por exemplo, triazol antifúngico ou

anfotericina), ou podem ser administrados em combinação com um ou mais dos fármacos conhecidos. As composições também podem compreender carbapenem, por exemplo, meropenem ou imipenem, para melhorar o efeito terapêutico. Além disso, 5 os compostos da presente invenção podem ser formulados junto com ou administrados em combinação com um produto de proteína bactericida/de aumento de permeabilidade (BPI) ou um inibidor de bomba de efluxo, para aumentar a atividade contra bactérias gram-negativas e bactérias resistentes a 10 antibióticos.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados junto com ou administrados em combinação com vitamina, por exemplo, vitamina B, como vitamina B2, vitamina B6 ou vitamina B12, e ácido fólico. Além disso, os compostos da 15 presente invenção podem ser formulados junto com ou administrados em combinação com um inibidor de ciclooxigenase (COX), particularmente inibidor de COX-2. Em adição, os compostos da presente invenção podem ser formulados junto com ou administrados em combinação com um 20 agente antibacteriano ativo contra bactérias gram-positivas ou bactérias gram-negativas.

As composições da presente invenção podem ser preparadas com o uso de um excipiente farmacêutico conhecido comumente usado. Conseqüentemente, uma composição 25 para administração oral pode compreender, por exemplo, um ou mais agentes colorantes, agentes adoçantes, agentes flavorizantes e/ou antissépticos. Preferivelmente, uma composição farmacêutica para administração intravenosa pode compreender (por exemplo, para melhorar a estabilidade) 30 bactericida, antioxidante, agente redutor ou seqüestrante

adequado.

Uma composição para administração oral pode estar na forma de cápsula de gelatina rígida preparada por mistura do ingrediente ativo com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caolin, ou na forma de cápsula de gelatina macia preparada por mistura do ingrediente ativo com água ou óleo, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

Uma suspensão aquosa geralmente compreende um ou mais agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto ou goma acácia, ou agentes de dispersão ou umectantes, por exemplo, lecitina, produto da condensação de óxido de alquileno com ácido graxo (por exemplo, polioxietileno estearato), produto da condensação de óxido de etileno com álcool alifático de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenooxicetanol, produto da condensação de óxido de etileno com derivado de éster parcial de ácido graxo e hexitol, por exemplo, polioxietileno sorbitol monooleato, produto da condensação de óxido de etileno com derivado de éster parcial de ácido graxo e anidrido de hexitol, por exemplo, polietileno sorbitano monooleato, além do ingrediente ativo na forma de pó finamente dividido. A suspensão aquosa também pode compreender um ou mais antissépticos (por exemplo, etil ou propil p-hidroxibenzoato), antioxidantes (por exemplo, ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes flavorizantes, e/ou agentes adoçantes (por exemplo, sacarose, sacarina ou aspartame).

Uma suspensão oleosa pode ser preparada por suspensão do ingrediente ativo em óleo vegetal (por exemplo, óleo de arachis, óleo de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco) ou óleo mineral (por exemplo, parafina líquida). A
5 suspensão oleosa também pode compreender um espessante, por exemplo, cera de abelha, cerca de parafina ou cetil álcool. Além disso, o agente adoçante anteriormente mencionado ou agente flavorizante pode ser adicionado para fornecer uma composição de administração oral saborosa. A composição
10 pode ser conservada por adição de um antioxidante como ácido ascórbico.

Pó dispersível ou grânulo adequado para a preparação de uma suspensão aquosa por adição de água compreende um agente de dispersão ou umectante, um agente de suspensão e
15 um ou mais antissépticos, além do ingrediente ativo. Exemplos de agentes de dispersão ou umectantes e agentes de suspensão adequados são descritos anteriormente. Também pode compreender um excipiente adicional como um agente adoçante, um agente flavorizante e um agente colorante.

20 Além disso, informações a respeito de formulações podem ser encontradas no capítulo 25,2 no Volume 5 de "Comprehensive Medicinal Chemistry" (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press, 1990.

A quantidade do ingrediente ativo misturado com um ou
25 mais excipientes para preparar uma formulação de dose unitária pode variar, de fato, dependendo da pessoa que dela necessita e da via de administração particular. Por exemplo, uma formulação para administração oral a um ser humano pode compreender, em geral, 50 mg a 5 g do
30 ingrediente ativo junto com uma quantidade adequada de

excipiente (o teor pode variar de cerca de 5 a cerca de 98% com base no peso total da composição). Em geral, uma formulação de dose unitária compreenderá de cerca de 200 mg a cerca de 2 g do ingrediente ativo. Informações adicionais sobre via de administração e regime de administração podem ser encontradas no capítulo 25,3 no Volume 5 de "Comprehensive Medicinal Chemistry" (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press, 1990.

Uma composição farmacêutica adequada da presente invenção é uma formulação de dose unitária para administração oral, por exemplo, um comprimido ou cápsula que compreende 0,1 mg a 1 g, preferivelmente 100 mg a 1 g, do composto da presente invenção. Especialmente, um comprimido ou cápsula que compreende 50 mg a 800 mg do composto da presente invenção é preferível.

Além disso, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser uma formulação adequada para injeção intravenosa, subcutânea ou intramuscular, por exemplo, uma injeção que compreende 0,1% w/v a 50% w/v (1 mg/ml a 500 mg/ml) do composto da presente invenção.

A cada paciente, o composto da presente invenção pode ser administrado por via intravenosa, subcutânea ou intramuscular, por exemplo, em uma dose de 0,1 mg/kg a 20 mg/kg por dia. A composição correspondente é administrada uma a quatro vezes ao dia. Em outra modalidade, o composto da presente invenção é administrado em uma dose de 1 mg/kg a 20 mg/kg por dia. Uma dose para administração intravenosa, subcutânea ou intramuscular pode ser fornecida por injeção em bolo. Alternativamente, uma dose para administração intravenosa pode ser injeção contínua por um

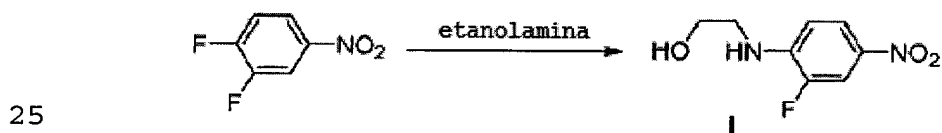
período de tempo. Além disso, uma dose única diária para administração oral, que pode ser aproximadamente equivalente a uma dose única por dia para administração parenteral, pode ser administrada a cada paciente. A
 5 composição correspondente é administrada uma a quatro vezes ao dia.

Quando comparados à linezolida atualmente comercializada por Pfizer, os derivados de oxazolidinona da presente invenção exibem atividade antibacteriana contra
 10 várias bactérias resistentes aos antibióticos pré-existentes, incluindo bactérias gram-positivas como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* etc., e bactérias gram-negativas como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* etc., particularmente atividade
 15 antibacteriana excelente com *Enterococcus faecalis* resistente à linezolida, em concentrações muito menores.

Modo para realizar a invenção

Os exemplos e experimentos serão agora descritos. No entanto, os exemplos e experimentos a seguir são para
 20 objetivos de ilustração apenas, e não pretendem limitar o escopo da presente invenção.

Exemplo de preparação 1 - Preparação do composto I



Depois da dissolução de 3,4-difluornitrobenzeno (158 g, 0,99 mol) em acetonitrila (800 ml) e adição de etanolamina (117 g, 1,9 mol), a mistura foi agitada por 4 horas sob refluxo. A solução da reação foi resfriada até a
 30 temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida,

2

5

Exemplo de preparação 2 - Preparação do composto II

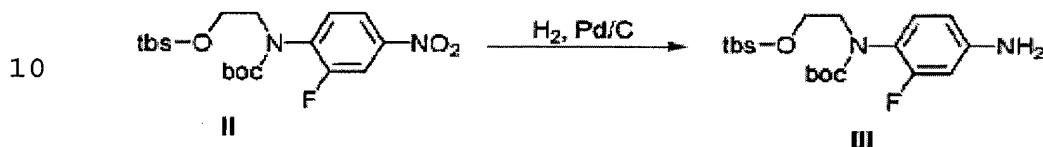


25

de sódio aquosa saturada (salmoura), seco com sulfato do sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida para obter quantitativamente Composto II.

^1H RMN (600 MHz, clorofórmio- d_1) δ 8,06-7,98 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H, $J_1 = 10,2$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,57 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 3,80 (t, 2H, $J = 5,4$ Hz), 3,73 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 1,42 (s, 9H), 0,81 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

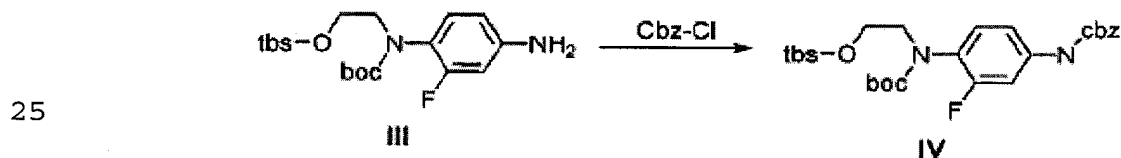
Exemplo de preparação 3 - Preparação do composto III



Composto II (92 g, 0,22 mol) foi dissolvido em metanol (600 ml) e agitado por 4 horas sob balão de hidrogênio depois da adição de Pd/C (6 g). A mistura da reação foi filtrada com o uso de celite e concentrada sob pressão reduzida para obter quantitativamente Composto III (86 g) como um óleo incolor.

^1H RMN (400 MHz, clorofórmio- d_1) δ 6,99 (t, 1H, $J = 12,0$ Hz), 6,44-6,30 (m, 2H), 3,81-3,63 (m, 4H), 3,63-3,52 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Exemplo de preparação 4 - Preparação do composto IV



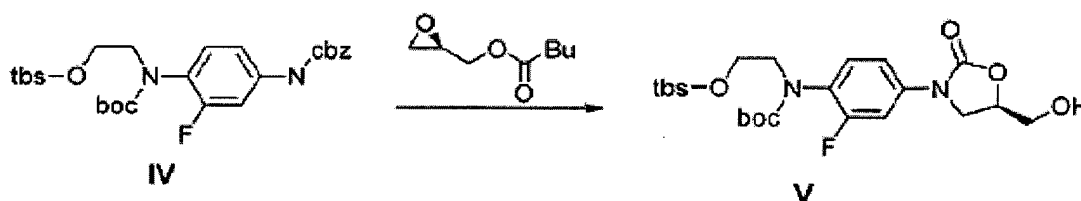
Composto III (86 g, 0,22 mol) foi dissolvido em diclorometano (300 ml). Depois da adição de 1 N de solução aquosa de NaOH (300 ml), benzil cloroformato (Cbz-Cl, 38 ml, 0,27 mol) foi lentamente adicionado em gotas com

agitação. Depois de agitação por 1 hora em temperatura ambiente, a camada orgânica foi separada, lavada duas vezes com água, seca com sulfato do sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida para obter quantitativamente Composto

5 IV (116 g) como um óleo amarelo.

^1H RMN (600 MHz, clorofórmio- d_1) δ 7,44-7,32 (m, 6H), 7,18 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,84-6,66 (bs, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,82-3,63 (m, 2H), 3,63-3,58 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,35 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

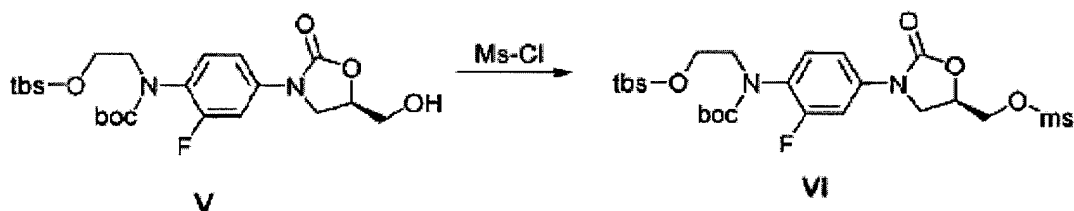
Exemplo de preparação 5 - Preparação do composto V



Composto IV (116 g, 0,22 mol) foi dissolvido em THF (400 ml) e agitado por 20 minutos depois da adição lenta de *n*-butillítio (2,5 M solução em *n*-hexano, 90 ml, 0,23 mol) e gotas a -78 °C. Depois da adição de (R)-glicidil butirato (31,5 ml, 0,23 mol), seguida por agitação por 3 horas com aquecimento lento até a temperatura ambiente, a solução foi ajustada ao pH -6 com solução aquosa de cloreto de amônio, e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado foi dissolvido em 80% acetato de etila/solução de hexano, sequencialmente lavado com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (salmoura), seco com sulfato do sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O concentrado foi separado por cromatografia em coluna com o uso de 40% acetato de etila/solução de hexano para obter Composto V (45 g, 0,093 mol, 42%) como um óleo incolor.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 7,50-7,48 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,03-4,02 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,75 (m, 3H), 3,65 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,36 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

5 **Exemplo de preparação 6 - Preparação do composto VI**



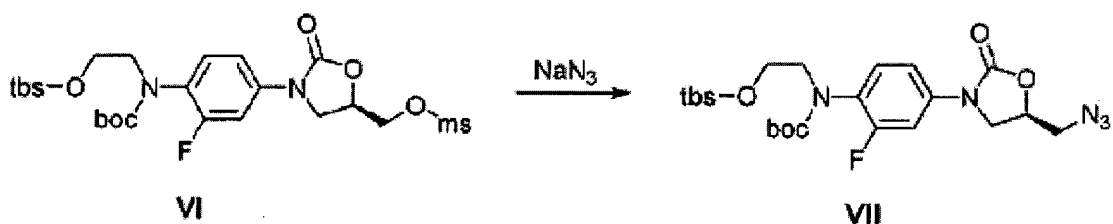
10

Composto V (45 g, 0,093 mol) foi dissolvido em diclorometano (300 ml) e agitado por 20 minutos depois de adição sequencialmente de trietilamina (26 ml, 0,186 mol) e metanossulfonil cloreto (MsCl , 10,9 ml, 0,14 mol) em gotas a 0 °C. Depois de aquecimento até a temperatura ambiente, seguida por agitação por 1 hora, a solução foi concentrada sob pressão reduzida. O concentrado foi dissolvido em acetato de etila, sequencialmente lavado com 0,5 N HCl , solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (salmoura), seco com sulfato do sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida para obter Composto VI (50 g, 0,089 mol, 96%) como um óleo amarelo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (dd, 1H, $J_1 = 11,6$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,29 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,50-4,39 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,64-3,62 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Exemplo de preparação 7 - Preparação do composto VII

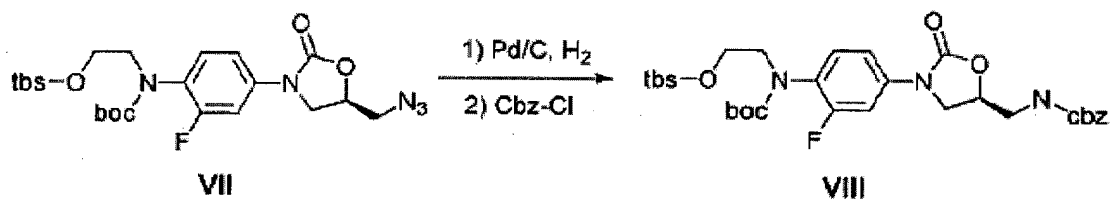
30



5 Composto VI (50 g, 0,089 mol) foi dissolvido em DMF (200 ml) e agitado por 3 horas a 80 °C depois da adição de NaN₃ (7,16 g, 0,11 mol). A solução foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila, sequencialmente lavada com água, solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (salmoura), seca com sulfato do sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida para obter quantitativamente Composto VII (47 g, 0,089 mol) como um sólido oleoso incolor.

15 ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (dd, J₁ = 8,2 Hz, J₂ = 1,4 Hz) 7,30 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 4,81-4,79 (m, 1H), 4,09-4,08 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,62-3,59 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,36 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

20 **Exemplo de preparação 8 - Preparação do composto VIII**



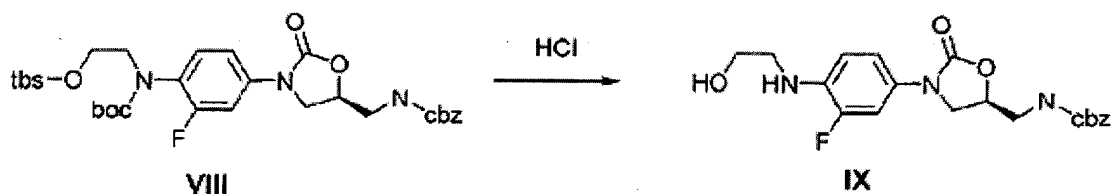
25 Composto VII (47 g, 0,089 mol) foi dissolvido em metanol (400 ml) e agitado por 4 horas sob balão de hidrogênio depois da adição de Pd/C (3,5 g). A solução foi filtrada com celite e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado foi dissolvido em diclorometano (130 ml) e, depois da adição de 1 N de solução aquosa de NaOH (130 ml),

30

Cbz-Cl (15,5 ml, 0,11 mol) foi lentamente adicionado em gotas com agitação. Depois de agitação por 2 horas em temperatura ambiente, a camada orgânica foi separada, lavada com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (salmoura), seca com sulfato do sódio anidro, concentrada sob pressão reduzida, e separada por cromatografia em coluna com o uso de 20% acetato de etila/solução de hexano para obter Composto VIII (50,5 g, 0,082 mol, 92%) como um óleo amarelo claro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46-7,43 (m, 1H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,31 (s, 6H), 7,11 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,01 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,76-3,50 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

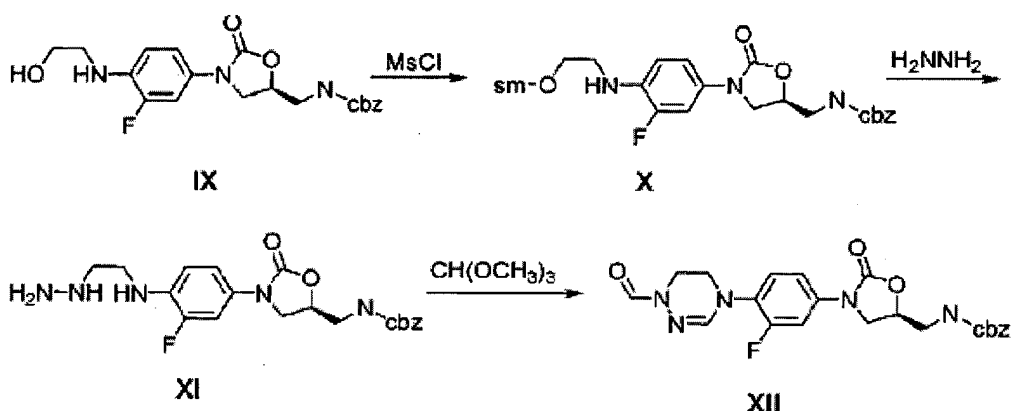
Exemplo de preparação 9 - Preparação do composto IX



Composto VIII (50,5 g, 0,082 mol) foi dissolvido em diclorometano (100 ml), agitado por 3 horas em temperatura ambiente depois da adição de 4 N de solução de HCl em dioxano (130 ml), e concentrado sob pressão reduzida para obter quantitativamente Composto IX (36 g, 0,082 mol) como um sólido branco.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,69 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,32 (s, 6H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,88 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz), 5,03 (s, 2H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,60-3,57 (m, 3H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H).

Exemplo de preparação 10 - Preparação do composto XII



Composto IX (36 g, 0,082 mol) foi dissolvido em
 10 diclorometano (300 ml) e agitado por 10 minutos depois da
 adição lenta de trietilamina (34,5 ml, 0,245 mol) e
 metanossulfonil cloreto (MsCl, 9,5 ml, 0,123 mol)
 sequencialmente a 0 °C em gotas. A solução foi aquecida até
 a temperatura ambiente, agitada por 2 horas, diluída com
 15 diclorometano, sequencialmente lavada com água, solução de
 bicarbonato de sódio aquosa saturada e solução de cloreto
 de sódio aquosa saturada (salmoura), seca com sulfato do
 sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O sólido
 resultante foi triturado com solvente de éter dietílico e
 20 filtrado para obter Composto X (30,5 g, 0,063 mol, 77%)
 como um sólido branco.

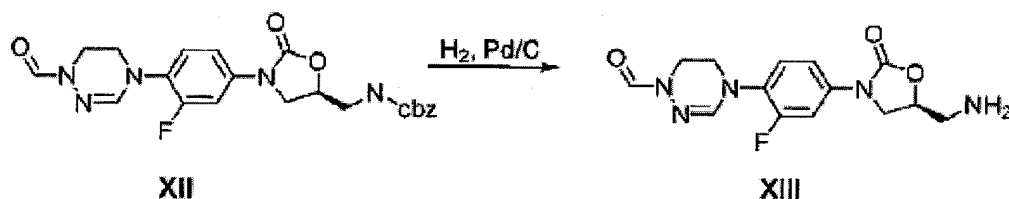
Composto X (20 g, 0,042 mol) foi adicionado a etanol
 (100 ml) e agitado por 2 horas a 60 °C depois da adição de
 hidrazina monohidrato ($\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 50 ml). A solução foi
 25 concentrada sob pressão reduzida para obter Composto XI
 (17,4 g, 0,042 mol) como um óleo.

Composto XI (17,4 g, 0,042 mol) foi adicionado a ácido
 acético (200 ml) e refluído por 8 horas depois da adição de
 trimetil ortoformato (100 ml). A solução foi destilada sob
 30 pressão reduzida, dissolvida em diclorometano,

sequencialmente lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (salmoura), seca com sulfato do sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado foi separado por cromatografia em coluna com o uso de 5% metanol/diclorometano solução para obter Composto XII (5,8 g, 0,013 mol, 31%) como um sólido branco.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ = 8,52 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 6H), 7,19-7,18 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,27 (t, J = 6 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,97 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,70 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H).

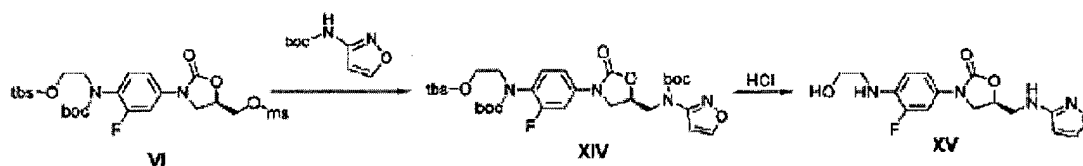
Exemplo de preparação 11 - Preparação do composto XIII



Composto XII (5 g, 0,011 mol) foi dissolvido em metanol (100 ml) e agitado por 4 horas sob balão de hidrogênio depois da adição de Pd/C (0,5 g). A solução foi filtrada com celite e concentrada sob pressão reduzida para obter Composto XIII (3,2 g, 0,010 mol, 91%) como um sólido oleoso.

^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,43 (s, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,85 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H).

Exemplo de preparação 12 - Preparação do composto XV

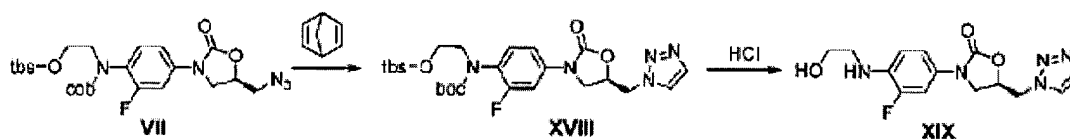


5 Boc-3-aminoisoxazol (1,22g, 6,6 mmol) foi dissolvido em DMF (40 ml) e agitado por 30 minutos depois da adição de 50% NaH (0,32 g, 6,6 mmol). Depois da adição lenta de Composto VI (3,6 g, 6,6 mmol) dissolvido em DMF (10 ml) em gotas, a solução foi agitada a 80 °C por 4 horas. A solução
10 foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila, lavada duas vezes com água, seca com sulfato do sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida para obter Composto XIV (4,16 g, 6,4 mmol).

 Composto XIV (4,16 g, 6,4 mmol) foi dissolvido em
15 diclorometano (20 ml), agitado de um dia para o outro em temperatura ambiente depois da adição de 4 N de solução de HCl em dioxano (20 ml), concentrada sob pressão reduzida, e triturada com solvente de éter dietílico para obter Composto XV (2,2 g, 6,2 mmol, 94%) como um sólido branco.

20 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J_1 = 13,8 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4 Hz, J_2 = 1,8 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,11 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,80-3,19 (m, 7H).

25 Exemplo de preparação 13 - Preparação do composto XIX

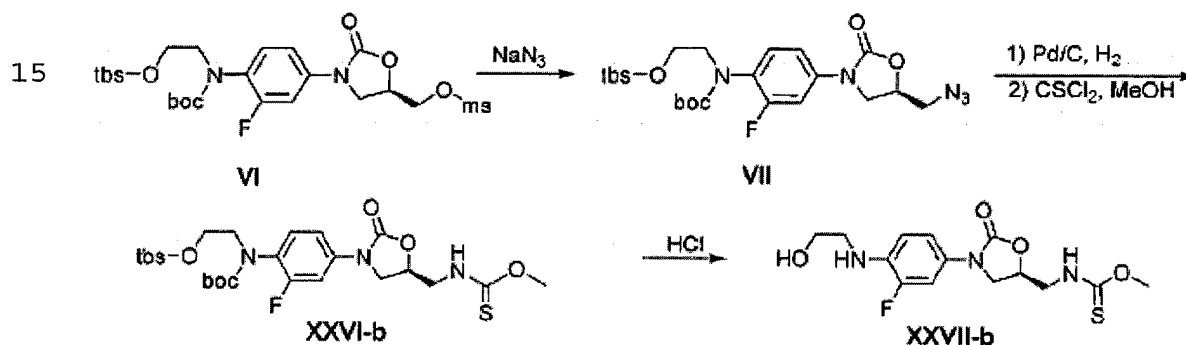


 Composto VII (0,613 g, 1,2 mmol) foi dissolvido em
30 dioxano (10 ml), agitado por 4 horas sob refluxo depois da

adição de 2,5-norbornadieno (0,6 ml, 6 mmol), e resfriado até a temperatura ambiente. A solução foi concentrada sob pressão reduzida, dissolvido em diclorometano, lavada com água, e seca com sulfato de sódio para obter Composto XVIII (triazol, 98%), que foi tratado com ácido clorídrico como no Exemplo de Preparação 9 para obter Composto XIX (0,35 g, 1,1 mmol, 92 %).

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,18 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,39 (dd, J_1 = 13 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 7,09-7,00 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,82 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

Exemplo de preparação 14 - Preparação do composto XXVII-b



20

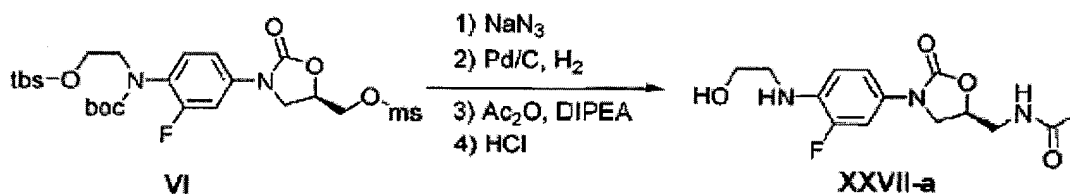
Composto VI (12 g, 21 mmol) foi dissolvido em DMF (100 ml) e agitado a 80 °C por 3 horas depois da adição de NaN_3 (1,65 g, 26 mmol). A solução foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila/hexano (150 ml/30 ml), lavada 3 vezes com água destilada (200 ml), seca com sulfato do sódio anidro, concentrada sob pressão reduzida, e separada por cromatografia em coluna com o uso de 30% acetato de etila/solução de hexano para obter Composto VII (9,6 g, 19 mmol, 89%).

30 Composto VII (9,6 g, 19 mmol) foi dissolvido em

metanol (120 ml), agitado por 4 horas sob balão de hidrogênio depois da adição de Pd/C (1 g), e filtrado com celite para obter um composto de amina (8,6 g, 95%). O composto de amina (8,6 g) foi dissolvido em diclorometano (120 ml) e, depois da adição de solução saturada aquosa de NaHCO₃ (40 ml) e então adição de tiofosgeno (1,6 ml, 21 mmol) a 0° C, foi agitada por 2 horas. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, destilada sob pressão reduzida, dissolvida em metanol (150 ml), agitada de um dia para o outro sob refluxo, concentrada sob pressão reduzida, e separada por cromatografia em coluna para obter Composto XXVI-b (2,6 g, 7,6 mmol), que foi tratado com ácido clorídrico como no Exemplo de Preparação 9 para obter quantitativamente Composto XXVII-b.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 7,35 (dd, J₁ = 13 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 6,99-6,89 (m, 2H), 6,70 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,10-3,91 (m, 6H), 3,88-3,78 (m, 3H), 3,32 (t, J = 5,2 Hz, 2H).

Exemplo de preparação 15 - Preparação do composto XXVII-a

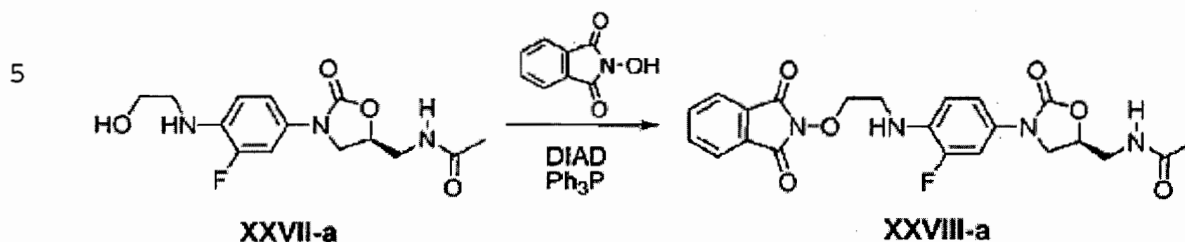


Um cloridrato do Composto XXVII-a (3,4 g, 9,8 mmol, 85 %) foi obtido a partir do Composto VI como no Exemplo de Preparação 14, com o uso de Ac₂O em vez de tiofosgeno.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,69 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,46 (dd, 1H, J₁ = 13,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz), 7,41-7,26 (m, 5H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,00 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 6,21-5,73 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,07 (t, 1H, J =

9,0 Hz), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,60 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,42-3,33 (m, 2H), 3,19 (t, 2H, J = 5,7 Hz).

Exemplo de preparação 16 - Preparação do composto XXVIII-a

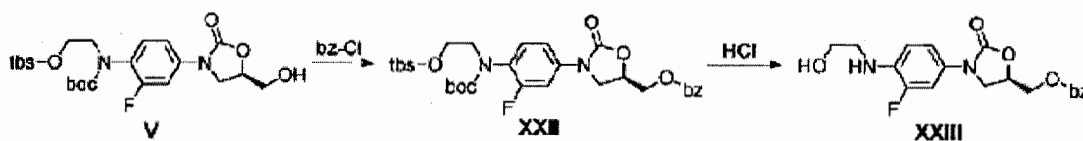


Um cloridrato do Composto XXV-a (1,69 g, 4,86 mmol),
10 hidroxiftalimida (0,83 g, 5,11 mmol), trifenilfosfino (1,34
g, 5,11 mmol) e trietilamina (0,7 ml, 4,87 mmol) foram
adicionados a THF (20 ml). Depois da adição lenta de
diisopropil azodicarboxilato (DIAD, 1,15 ml, 5,84 mmol) em
gotas com agitação, a solução foi agitada por 3 horas em
15 temperatura ambiente. Depois da filtração, o filtrado foi
concentrado sob pressão reduzida e separado por
cromatografia em coluna para obter Composto XXVIII-a (1,49
g, 3,26 mmol, 88%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,86 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,13 (t, J = 4,0 Hz), 4,92 (br, s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,42 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6 Hz, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,50 (br, s, 2H), 2,03 (s, 3H).

25 LCMS: 457 ($M + H^+$) para $C_{22}H_{21}FN_4O_6$.

Exemplo de preparação 17 - Preparação do composto XXIII



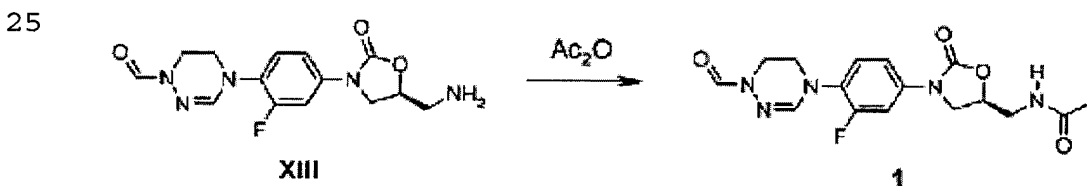
30 Composto V (26 g, 0,053 mol) foi dissolvido em

diclorometano (180 ml) e agitado por 10 minutos depois da
 adição lenta de diisopropiletilamina (DIPEA, 13 ml, 0,079
 mol) e benzoil cloreto (Bz-Cl, 7,4 ml, 0,064 mol)
 sequencialmente em gotas a 0 °C. Depois de aquecimento até
 5 a temperatura ambiente, seguido por adição de uma pequena
 quantidade de DMAP, a solução foi agitada por 2 horas. A
 solução foi concentrada sob pressão reduzida, dissolvida em
 acetato de etila, sequencialmente lavada com solução de
 bicarbonato de sódio aquosa saturada e solução de cloreto
 10 de sódio aquosa saturada (salmoura), seca com sulfato do
 sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida para obter
 quantitativamente Composto XXII (31 g, 0,053 mol), que foi
 tratado com ácido clorídrico como no Exemplo de Preparação
 9 para obter quantitativamente Composto XXIII

15 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 2H),
 7,63 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,46 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 7,41
 (dd, 1H, J_1 = 13,8 Hz, J_2 = 2,4 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 9,0
 Hz), 6,88 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 5,02 (m, 1H), 4,54-4,45 (m,
 2H), 4,16 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,88 (m, 1H), 3,54 (t, 2H, J
 20 = 6,0 Hz), 3,13 (t, 2H, J = 6,0 Hz).

Métodos para a síntese de compostos alvo a partir do
 intermediário preparado nos Exemplos de Preparação 1 a 17
 são exemplificados pelos exemplos a seguir.

Exemplo 1- Preparação do composto 1



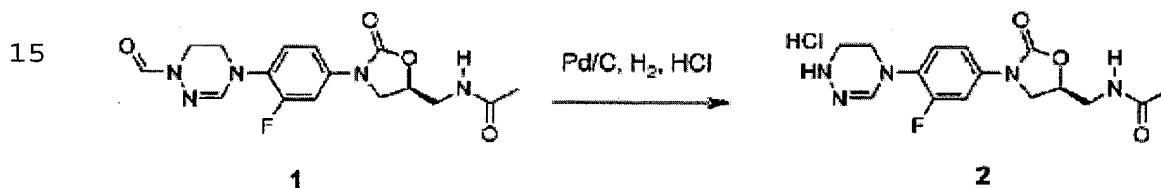
30 Composto XIII (0,1 g, 0,31 mmol) obtido no Exemplo de
 Preparação 11 foi dissolvido em diclorometano (3 ml),

agitado por 2 horas em temperatura ambiente depois de
adição seqüencial de DIPEA (0,1 ml, 0,6 mmol) e Ac₂O (0,06
ml, 0,6 mmol) em gotas, concentrado sob pressão reduzida, e
separado por cromatografia em coluna para obter Composto 1
5 (0,098 g, 0,27 mmol, 87%) como um sólido branco.

¹H RMN (400 MHz, clorofórmio-d₄) δ = 8,54 (s, 1H),
7,59 (dd, J = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 13,6, 2,4
Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,8, Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,19 (t,
J = 6,0 Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,05 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,99
10 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,80 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 3,73
(t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

LCMS: 364 (M + H⁺) para C₁₆H₁₈FN₅O₄.

Exemplo 2- Preparação do composto 2

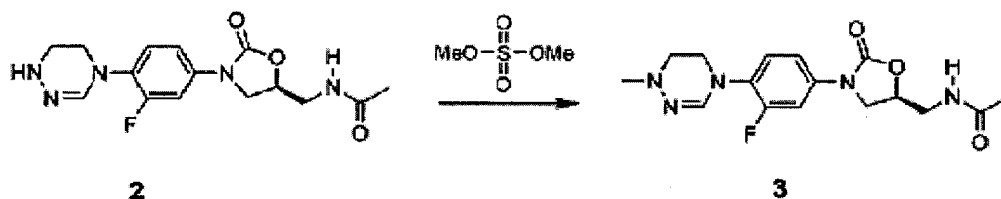


Composto 1 (0,7 g, 1,93 mmol), 4 N ácido clorídrico
dissolvido em 1,4-dioxano (3 ml, 12 mmol) e Pd/C (70 mg)
20 foram adicionados a THF (20 ml), e agitados por 2 horas sob
gás hidrogênio. A solução foi filtrada com celite e
concentrada sob pressão reduzida para obter Composto 2
(0,72 g, 1,93 mmol, 100%) como um sólido branco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,34-8,31 (m, 2H), 7,68
25 (dd, J = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41
(dd, J = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,15 (t, J = 8,8
Hz, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,35 (t, J = 8,4 Hz,
2H), 1,83 (s, 3H).

LCMS: 336 (M + H⁺) para C₁₅H₁₈FN₅O₃.

30 Exemplo 3- Preparação do composto 3

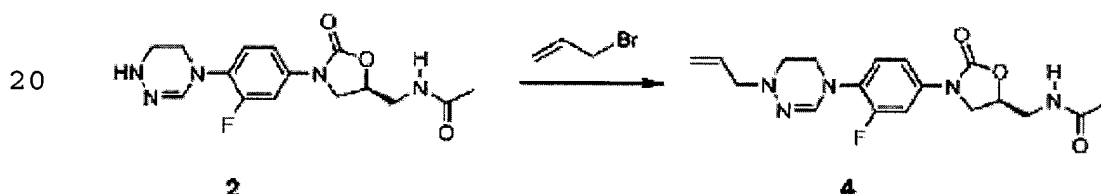


5 Composto 2 (0,11 g, 0,34 mmol) foi dissolvido em metanol (3 ml), agitado por 6 horas em temperatura ambiente depois da adição de DIPEA (0,17 ml, 1 mmol) e dimetil sulfato (52 mg, 0,41 mmol), e separado por cromatografia em coluna para obter Composto 3 (29 mg, 0,083 mmol, 24%) como
10 um sólido branco.

^1H RMN (600 MHz, clorofórmio- d_1) δ 7,52 (dd, 1H, $J_1 = 13,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,18-7,62 (m, 1H), 7,10 (t, 1H, 8,4 Hz), 6,90 (s, 1H), 6,70 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 4,82-4,75 (m, 1H), 4,04 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,85 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz),
15 3,82 (t, 1H, 4,8 Hz), 3,74-3,60 (m, 2H), 2,99 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 2,79 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

LCMS: 350 ($M + H^+$) para $C_{16}H_{20}F-N_5O_3$.

Exemplo 4- Preparação do composto 4



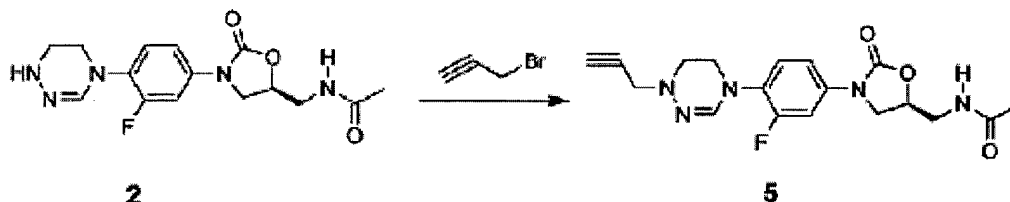
20 Composto 2 (0,21 g, 0,63 mmol) foi dissolvido em DMF (3 ml), agitado por 6 horas em temperatura ambiente depois da adição de DIPEA (0,17 ml, 1 mmol) e alil brometo (0,1 g, 0,8 mmol), e separado por cromatografia em coluna para obter Composto 4 (80 mg, 0,21 mmol, 33%) como um sólido
25 branco.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ = 7,51 (dd, $J_1 = 13$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,18 (br, t,
30

1H), 6,02 (m, 1H), 5.30-5,22 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,05 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,79-3,58 (m, 6H), 3,00 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H).

LCMS: 376 (M + H⁺) para C₁₈H₂₂F₋₁-N₅O₃.

5 Exemplo 5- Preparação do composto 5

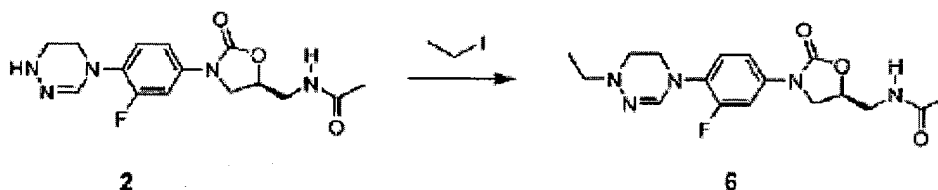


10 Composto 5 (34 mg, 0,091 mmol, 43%) foi obtido a partir do Composto 2 como no Exemplo 4, com o uso de propargil brometo.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 7,51 (dd, J₁ = 13 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,00 (br, t, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,04 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,79- 3,62 (m, 3H), 3,13 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,31 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H).

LCMS: 374 (M + H⁺) para C₁₈H₂₀F₋₁-N₅O₃.

20 Exemplo 6- Preparação do composto 6



25 Composto 2 (30 mg, 0,08 mmol), DIPEA (66 uL, 0,40 mmol) e iodeto de etila (20 uL, 0,24 mmol) foram sequencialmente adicionados a diclorometano (2 ml) a 0 °C e agitados por 8 horas sob refluxo. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e separada por cromatografia em coluna
30 para obter Composto 6 (5 mg, 0,01 mmol, 13%) como uma

LCMS: 418 ($M + H^+$) para $C_{17}H_{19}F_4N_5O_3$.

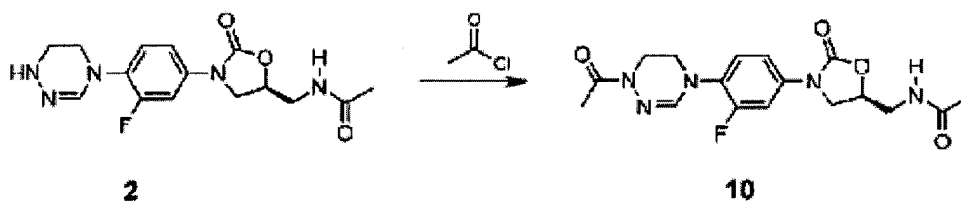
15

2

9

¹H RMN (400 MHz, clorofórmio-d₄) δ = 7,60 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,8, Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,05 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,85-3,61 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

Exemplo 10- Preparação do composto 10



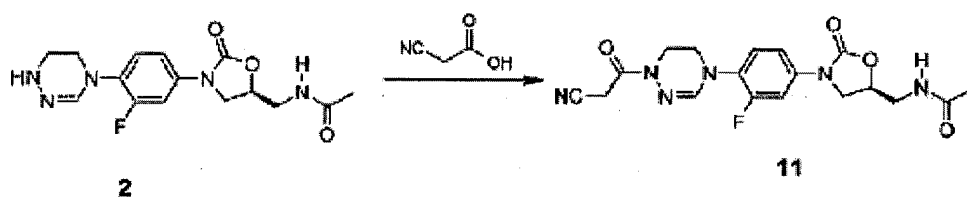
5 Composto 2 (5 mg, 0,013 mmol), DIPEA (4 uL, 0,026 mmol) e acetil cloreto (1,5 uL, 0,02 mmol) foram sequencialmente adicionados a diclorometano (2 ml) a 0 °C e agitados por 1,5 hora. Depois da adição de diclorometano (30 ml), a solução foi lavada com solução de bicarbonato de

10 sódio aquosa saturada (15 ml), seca com sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida, e separada por cromatografia em coluna para obter Composto 10 (2 mg, 0,004 mmol, 30%) como um sólido branco.

¹H RMN (600 MHz, clorofórmio-d₄) δ = 7,57 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9,6, Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,03 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,79 (dd, J = 9,0, 6,6 Hz, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,62 (m, 1H) 2,03 (s, 3H).

LCMS: 378 (M + H⁺) para C₁₇H₂₀FN₅O₄.

20 Exemplo 11- Preparação do composto 11



25 Composto 2 (30 mg, 0,08 mmol), (1H-benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfônio hexafluorofosfato (PyB OP, 105 mg, 0,20 mmol), ácido cianoacético (14 mg, 0,16 mmol) e DIPEA (40 uL, 0,24 mmol) foram sequencialmente adicionados a DMF (2 ml) a 0 °C e agitados por 1,5 hora em temperatura

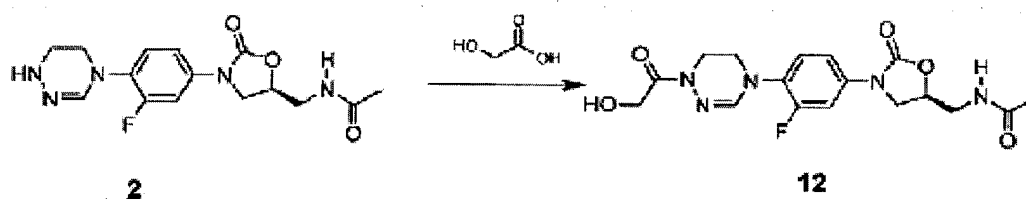
30 ambiente. Depois da adição de diclorometano (30 ml), a

solução foi lavada 3 vezes com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, seca com sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida, e separada por cromatografia em coluna para obter Composto 11 (5 mg, 0,01 mmol, 13%) como um sólido branco.

^1H RMN (400 MHz, clorofórmio- d_4) δ = 7,61 (dd, J = 13,2, 2,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 13,2, 2,8 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,8, Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,19 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,85 (m, 3H), 3,75 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

LCMS: 403 ($M + H^+$) para $C_{18}H_{19}FN_6O_4$.

Exemplo 12- Preparação do composto 12



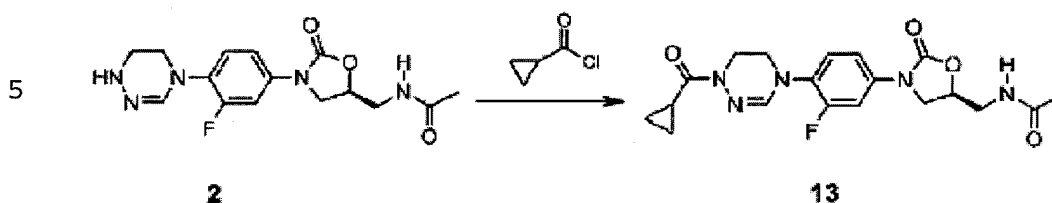
Composto 2 (200 mg, 0,54 mmol), PyBOP (700 mg, 1,34 mmol), ácido glicólico (82 mg, 1,07 mmol) e DIPEA (266 μL , 1,61 mmol) foram sequencialmente adicionados a DMF (2 ml) a 0 °C e agitados por 2 horas em temperatura ambiente. Depois da adição de diclorometano (100 ml), a solução foi lavada 3 vezes com água destilada, seca com sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida, e separada por cromatografia em coluna para obter Composto 12 (83 mg, 0,21 mmol, 39%) como um sólido branco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,25 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,53 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 2H),

3,75-3,69 (m, 3H), 3,40 (m, 2H), 1,83 (s, 3H).

LCMS: 394 (M + H⁺) para C₁₇H₂₀FN₅O₅.

Exemplo 13- Preparação do composto 13



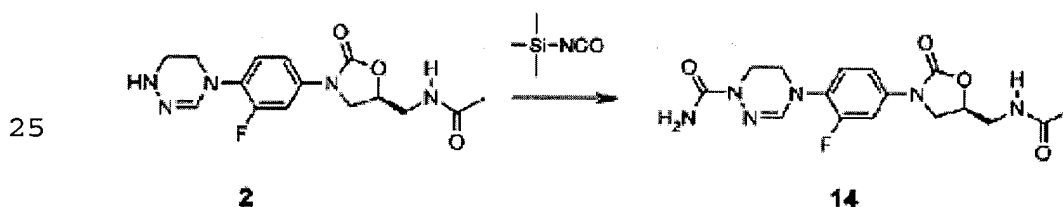
Composto 2 (35 mg, 0,09 mmol), DIPEA (45 uL, 0,28 mmol) e ciclopropanocarbonil cloreto (13 uL, 0,14 mmol) foram sequencialmente adicionados a diclorometano (3 ml) a 0 °C e agitados por 1 hora em temperatura ambiente. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e separada por cromatografia em coluna para obter Composto 13 (13 mg, 0,03 mmol, 33%) como um sólido branco.

15 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,25 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,6 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,12 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,74 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,42 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H), 0,85 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

20

LCMS: 404 (M + H⁺) para C₁₉H₂₂FN₅O₄.

Exemplo 14- Preparação do composto 14



Composto 2 (30 mg, 0,08 mmol), trietilamina (23 uL, 0,16 mmol) e trimetilsilil isocianato (63 uL, 0,40 mmol) foram sequencialmente adicionados a diclorometano (3 ml) a 0 °C e agitados por 2 horas em temperatura ambiente. Depois

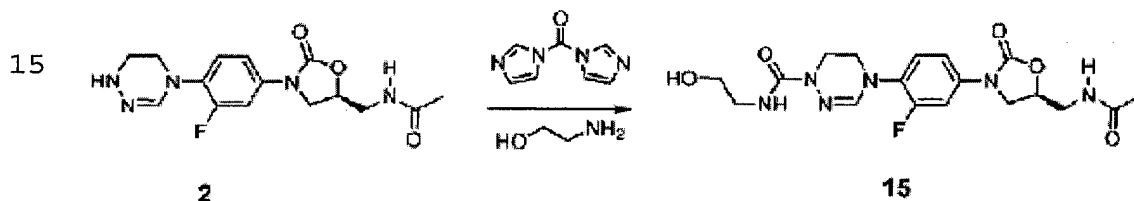
30

da adição de diclorometano (30 ml), a solução foi lavada duas vezes com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, seca com sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida, e separada por cromatografia em coluna para obter Composto 14 (8 mg, 0,02 mmol, 26%) como um sólido branco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,26 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 15,0, 2,4 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 6,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,12 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,78-3,67 (m, 4H), 3,40-3,28 (m, 3H), 1,83 (s, 3H).

LCMS: 379 ($M + H^+$) para $C_{16}H_{19}FN_6O_4$.

Exemplo 15- Preparação do composto 15

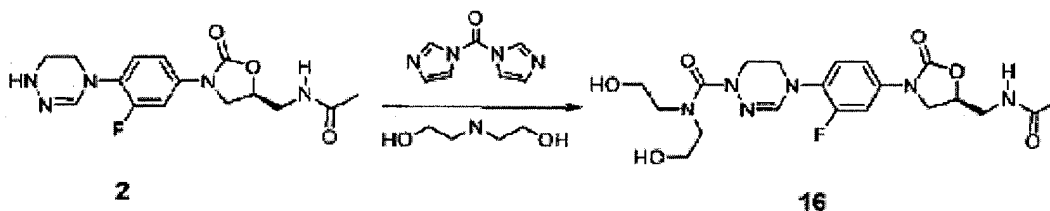


Composto 15 (25 mg, 0,059 mmol, 42%) foi obtido a partir do Composto 2 como no Exemplo 6, com o uso de carbonildiimidazol (437 mg, 2,7 mmol) e etanolamina.

^1H RMN (600 MHz, clorofórmio- d_1) δ 7,69 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H, J_1 = 13,2 Hz, J_2 = 2,4 Hz), 7,16 (dd, 1H, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 1,8 Hz), 7,10-7,08 (m, 1H), 6,87 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,78 (s, 1H), 6,72 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 4,83-7,49 (m, 1H), 4,04 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,95 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,76 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,72 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,67 (dd, 2H, J_1 = 6,0 Hz, J_2 = 4,8 Hz), 2,03 (s, 3H).

LCMS: 423 ($M + H^+$) para $C_{18}H_{23}FN_6O_5$.

30 Exemplo 16- Preparação do composto 16

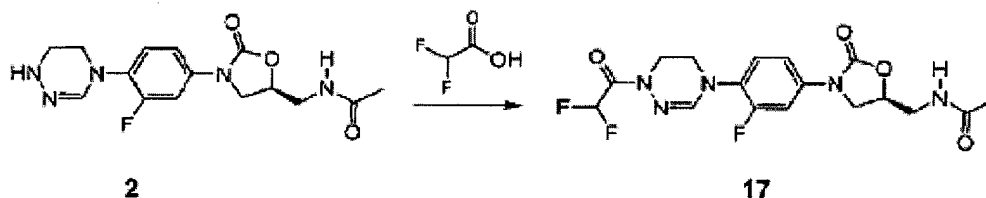


5 Composto 16 (15 mg, 0,032 mmol, 25%) foi obtido a partir do Composto 2 como no Exemplo 15, com o uso carbonildiimidazol e dietanolamina.

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70-7,62 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 2H), 4,14 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,82-3,78 (m, 4H), 3,55 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,29 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz).

LCMS: 467 ($M + H^+$) para $C_{20}H_{27}FN_6O_6$.

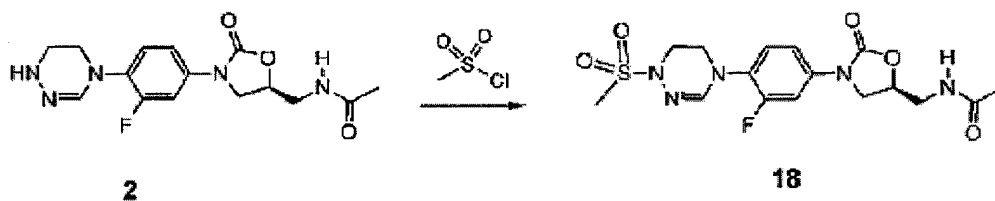
15 Exemplo 17- Preparação do composto 17



20 Composto 17 (31 mg, 0,075 mmol, 88%) foi obtido a partir do Composto 2 como no Exemplo 11, com o uso de ácido difluoracético.

^1H RMN (600 MHz, clorofórmio- d_1) δ 7,61 (dd, 1H, $J_1 = 13,2$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz), 7,22 (dd, 1H, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,14 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,90 (s, 1H), 6,77 (t, 1H, $J = 53,4$ Hz), 6,04 (t, 1H, $J = 6,3$ Hz), 4,83-4,79 (m, 1H), 4,08 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,05 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,78 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 2,03 (s, 3H).

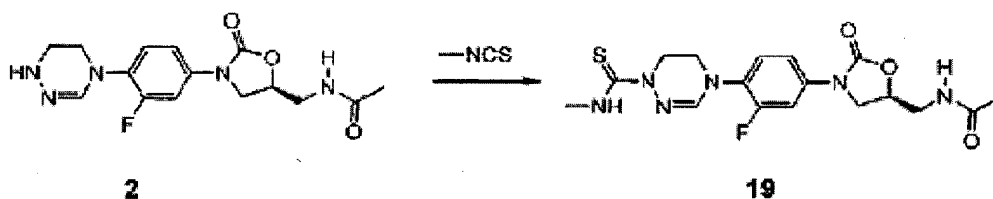
30 LCMS: 414 ($M + H^+$) para $C_{17}H_{18}F_3N_5O_4$.

Exemplo 18- Preparação do composto 18

Composto 2 (35 mg, 0,09 mmol), DIPEA (45 uL, 0,28 mmol) e metanossulfonil cloreto (11 uL, 0,14 mmol) foram sequencialmente adicionados a diclorometano (3 ml) a 0 °C e agitados por 1 hora em temperatura ambiente. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e separada por cromatografia em coluna para obter Composto 18 (13 mg, 0,03 mmol, 33%) como um sólido branco.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,26 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,13 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,74 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

LCMS: 414 (M + H⁺) para C₁₆H₂₀FN₅O₅S.

Exemplo 19 Preparação do composto 19

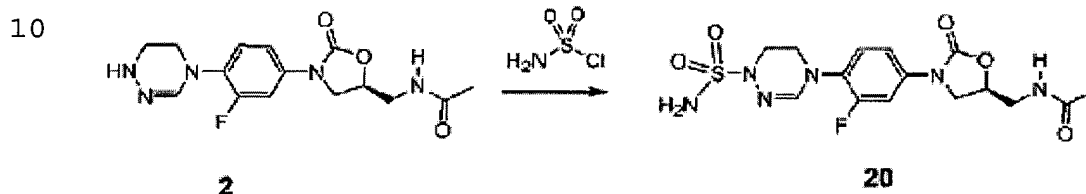
Composto 2 (30 mg, 0,08 mmol), DIPEA (66 uL, 0,40 mmol) e metil isotiocianeto (6 uL, 0,24 mmol) foram sequencialmente adicionados a diclorometano (2 ml) a 0 °C e agitados por 12 horas. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e separada por cromatografia em coluna para obter Composto 19 (17 mg, 0,03 mmol, 38%) como um

sólido branco.

^1H RMN (600 MHz, clorofórmio- d_4) δ = 7,78 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,4, Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,96 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,59 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,81-3,77 (m, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,20 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H).

LCMS: 409 ($M + H^+$) para $C_{17}H_{21}FN_6O_3S$.

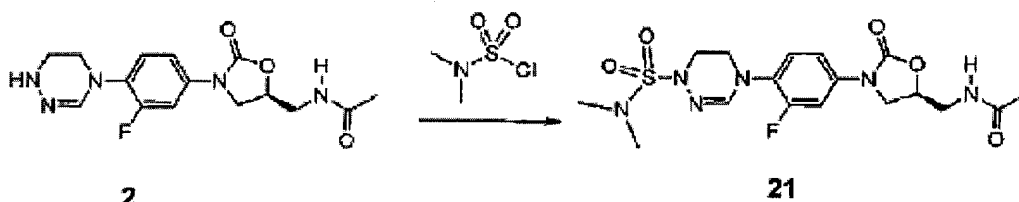
Exemplo 20- Preparação do composto 20



Composto 2 (50 mg, 0,13 mmol), trietilamina (55 μL , 0,39 mmol) e amidosulfonil cloreto (145 μL , 0,26 mmol) foram sequencialmente adicionados a diclorometano (3 ml) a 0 °C e agitados por 12 horas em temperatura ambiente. Depois da adição de diclorometano (30 ml), a solução foi lavada duas vezes com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, seca com sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida, e separada por cromatografia em coluna para obter Composto 20 (5 mg, 0,01 mmol, 10%) como um sólido branco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,26 (t, J = 4,8 Hz, 1H) 7,60 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,12 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,73 (dd, J = 9,2, 6,4 Hz, 1H), 3,50-3,38 (m, 4H), 1,83 (s, 3H).

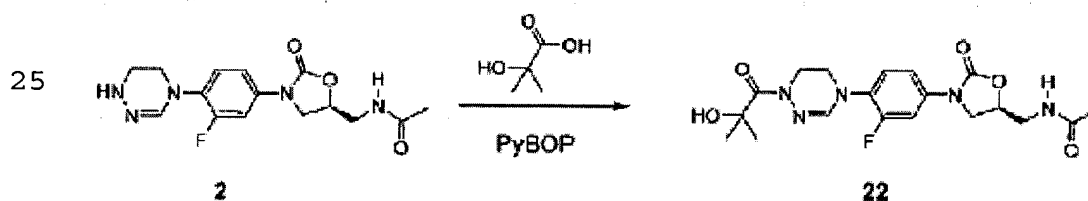
LCMS: 414 ($M + H^+$) para $C_{15}H_{19}FN_6O_5S$.

Exemplo 21- Preparação do composto 21

Composto 2 (50 mg, 0,13 mmol), trietilamina (36 uL, 0,26 mmol) e dimetilaminosulfonil cloreto (16 uL, 0,15 mmol) foram sequencialmente adicionados a DMF (1 ml) a 0 °C e agitados por 12 horas em temperatura ambiente. Depois da
 10 adição de diclorometano (30 ml), a solução foi lavada duas vezes com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (10 ml), seca com sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida, e separada por cromatografia em coluna para obter Composto 21 (6 mg, 0,01 mmol, 10%) como um
 15 sólido branco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,62 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 13,2, 2,0 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,00 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,05 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 4,4 Hz, 2H),
 20 3,79 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 3,71-3,60 (m, 4H), 3,03 (s, 6H), 2,03 (s, 3H).

LCMS: 443 ($M + H^+$) para $C_{17}H_{23}FN_6O_5$.

Exemplo 22- Preparação do composto 22

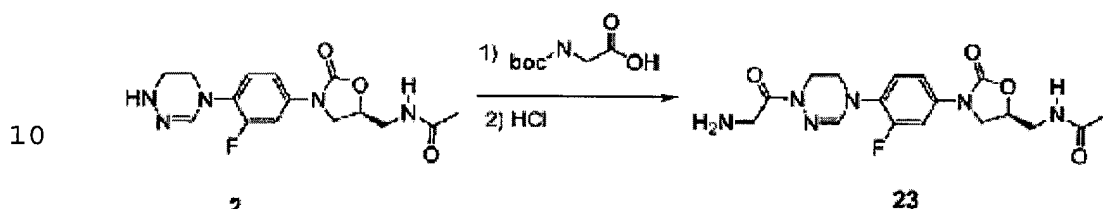
Composto 22 (36 mg, 0,085 mmol, 78%) foi obtido a partir do Composto 2 como no Exemplo 11.

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,26 (t, J = 6,0 Hz,

1H), 7,50 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H),
 7,24 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,61 (m, 1H), 4,72
 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 2H),
 3,08 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,31 (s, 3H),
 5 1,24 (s, 3H).

LCMS: 422 ($M + H^+$) para $C_{19}H_{24}FN_5O_5$.

Exemplo 23- Preparação do composto 23

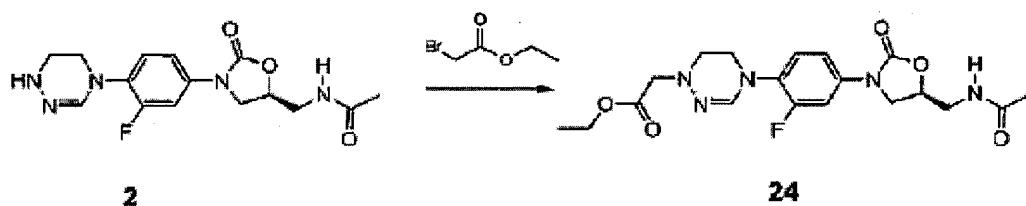


Composto 2 (30 mg, 0,08 mmol), PyBOP (105 mg, 0,20
 mmol), Boc-Gly-OH (28 mg, 0,16 mmol) e DIPEA (40 μ L, 0,24
 mmol) foram sequencialmente adicionados a DMF (2 ml) 0 °C e
 15 agitados por 1,5 horas em temperatura ambiente. Depois da
 adição de diclorometano (30 ml), a solução foi lavada 3
 vezes com água destilada (10 ml), seca com sulfato de
 magnésio, concentrada sob pressão reduzida, separada por
 cromatografia em coluna, e agitada por 0,5 hora depois da
 20 adição de 4 N ácido clorídrico dissolvido em 1,4-dioxano (3
 ml). O produto foi concentrado sob pressão reduzida para
 obter Composto 23 (10 mg, 0,02 mmol, 29%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,29 (t, $J = 6$ Hz, 1H),
 8.10 (s, 3H), 7,62 (dd, $J = 15,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J =$
 25 8,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 15,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H),
 4,74 (m, 1H), 4,13 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,99-3,94 (m, 3H),
 3,74 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 1,83
 (s, 3H).

LCMS: 393 ($M + H^+$) para $C_{17}H_{21}FN_6O_4$.

30 Exemplo 24- Preparação do composto 24

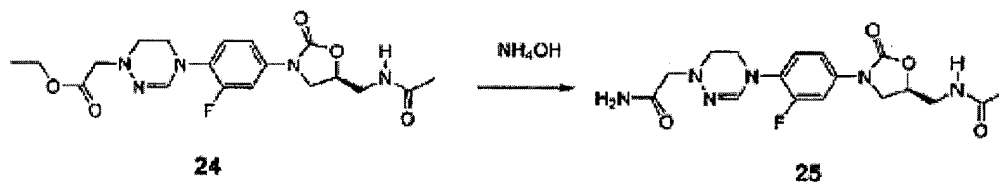


5 Composto 24 (200 mg, 0,48 mmol, 34%) foi obtido a partir do Composto 2 como no Exemplo 7, com o uso de bromoacetato de etila.

^1H RMN (600 MHz, clorofórmio-di) δ 7,50 (dd, 1H, $J_1 = 13,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,13 (dd, 1H, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz),
 10 7,10 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,89 (s, 1H), 6,70 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 4,82-4,79 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 2H), 4,04 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,84 (t, 2H, $J = 4,2$ Hz), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,66 (t, 2H, $J = 4,2$ Hz), 3,24 (t, 2H, $J = 4,2$ Hz), 2,02 (s, 3H).

15 LCMS: 422 ($M + H^+$) para $C_{19}H_{24}FN_5O_5$.

Exemplo 25- Preparação do composto 25



20

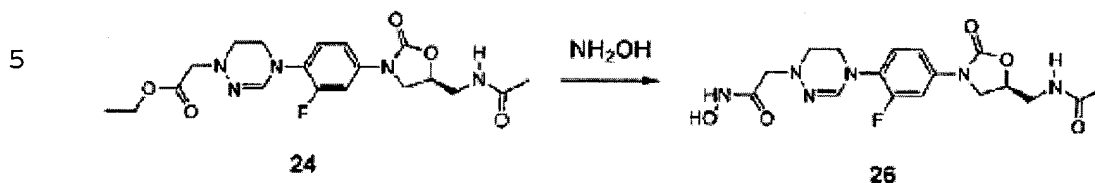
Composto 24 (100 mg, 0,24 mmol) foi dissolvido em metanol (2 mL), agitado de um dia para o outro a 100 °C em um tubo selado depois da adição de água amoniacal (0,5 mL), concentrado sob pressão reduzida, e separado por
 25 cromatografia em coluna para obter Composto 25 (20 mg, 0,051 mmol, 21%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,56 (d, 1H, 14,0 Hz), 7,83-7,26 (m, 2H), 7,21-7,08 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,75-4,71 (m, 1H), 4,11 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz),
 30 3,82-3,69 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,31 (s, 2H),

3,03 (t, 2H, J = 4,4 Hz), 1,83 (s, 3H).

LCMS: 393 (M + H⁺) para C₁₇H₂₂FN₆O₄.

Exemplo 26- Preparação do composto 26

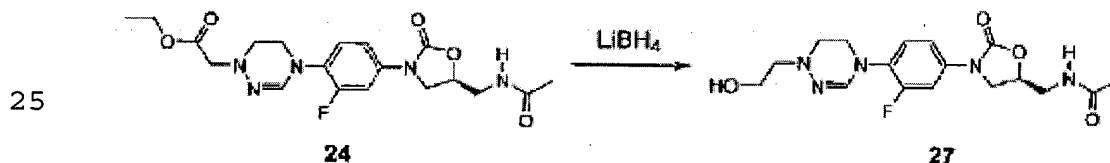


Composto 24 (100 mg, 0,24 mmol) foi dissolvido em metanol (20 mL), agitado de um dia para o outro em temperatura ambiente depois da adição de solução de hidroxilamina (obtida por adição de 2,4 g de KOH a 2,4 g de NH₂OH-HCl e então filtragem) dissolvida em metanol (20 mL), concentrado sob pressão reduzida, e separado por cromatografia em coluna para obter Composto 26 (22 mg, 0,054 mmol, 23%).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30-8,20 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,33-5,28 (m, 1H), 4,71-7,64 (m, 1H), 4,11 (t, 2H, J = 9,0 Hz), 4,04 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,17 (s, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 1,83 (s, 1H).

LCMS: 409 (M + H⁺) para C₁₇H₂₂FN₆O₅.

Exemplo 27- Preparação do composto 27



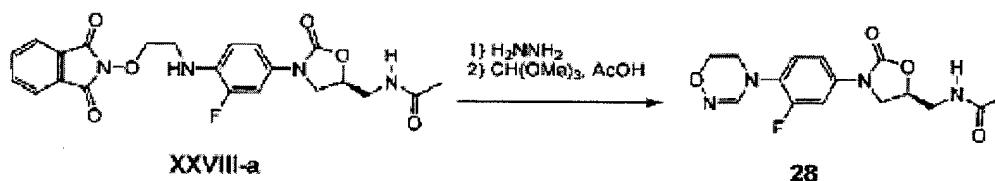
Composto 24 (110 mg, 0,26 mmol) foi dissolvido em THF (10 mL) e agitado por 3 horas em temperatura ambiente depois da adição de 2M de solução de LiBH₄ (0,2 mL, 0,4 mmol). Depois da adição de uma pequena quantidade de água,

a solução foi separada por cromatografia em coluna para obter Composto 27 (24 mg, 0,063 mmol, 29%) como um sólido amarelo claro.

^1H RMN (600 MHz, clorofórmio- d_1) δ 7,54 (dd, 1H, $J_1 = 13,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,16 (dd, 1H, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,12 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,90 (s, 1H), 5,98 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 4,87 (m, 1H), 4,05 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,97 (m, 2H), 3,85 (t, 2H, $J = 4,2$ Hz), 3,82-3,6 (m, 3H), 3,07 (t, 2H, $J = 4,2$ Hz), 3,00 (m, 2H), 2,04 (s, 3H).

LCMS: 380 ($M + H^+$) para $C_{17}H_{22}FN_5O_4$.

Exemplo 28- Preparação do composto 28

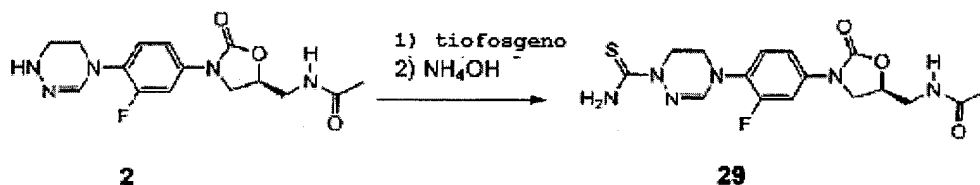


Composto XXVIII-a (0,22 g, 0,49 mmol) e hidrazina (monohidrato, 1 mL) foram dissolvidos em metanol (10 mL), agitados por 2 horas sob refluxo, concentrados sob pressão reduzida, e agitados por 4 horas sob refluxo depois da adição de trimetil ortoformato (5 mL) e ácido acético (5 mL). A solução foi concentrada sob pressão reduzida e separada por cromatografia em coluna para obter Composto 28 (32 mg, 0,10 mmol, 20%) como um sólido branco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,25 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 14,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 9,2, 2,0$ Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,12 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,04 (t, $J = 3,6$ Hz, 2H), 3,75-3,67 (m, 3H), 3,41 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,83 (s, 3H).

LCMS: 337 ($M + H^+$) para $C_{15}H_{17}FN_4O_4$.

Exemplo 29- Preparação do composto 29

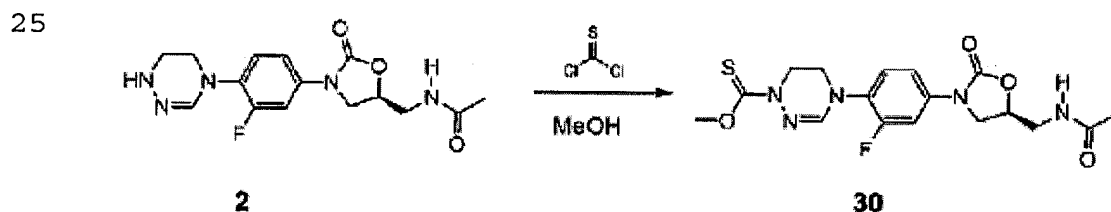


Composto 2 (100 mg, 0,27 mmol) foi dissolvido em
 5 clorofórmio (3 mL) e agitado por 30 minutos depois da
 adição de solução saturada aquosa de NaHCO_3 (3 mL) e então
 adição de tiofosgeno (0,021 mL) a 0 °C. A camada orgânica
 foi separada e água amoniacal (1 mL) foi adicionada. A
 solução foi diluída com THF (10 mL) e destilada sob pressão
 10 reduzida para remover a quantidade do solvente ao meio.
 Depois de adição adicional de água amoniacal (2 mL), a
 solução foi agitada de um dia para o outro em temperatura
 ambiente. A solução foi destilada sob pressão reduzida e
 triturada com éter etílico para obter Composto 29 (80 mg,
 15 0,20 mmol, 74%) como um sólido branco.

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (t, 1H, J = 4,8 Hz),
 7,98 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J_1 = 13,8 Hz, J_2 = 2,4 Hz),
 7,59-7,46 (m, 1H), 7,42 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,34 (d, 1H, J
 = 9,0 Hz), 7,16 (s, 1H), 7,51-6,89 (bs, 2H), 4,79-4,69 (m,
 20 1H), 4,37 (t, 2H, J = 4,2 Hz), 4,13 (t, 1H, J = 9,6 Hz),
 3,79-3,70 (m, 3H), 3,42 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,38-3,29 (m,
 1H), 1,83 (s, 3H).

LCMS: 395 ($M + H^+$) para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}$.

Exemplo 30- Preparação do composto 30



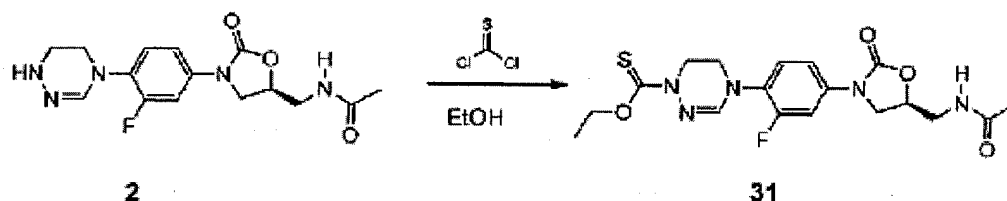
Composto 2 (100 mg, 0,27 mmol) foi dissolvido em
 30 clorofórmio (3 mL), agitado por 30 minutos depois da adição

de solução saturada aquosa de NaHCO_3 (3 mL), e então adição de tiofosgeno (0,021 mL) a 0 °C. A camada orgânica foi separada, destilada sob pressão reduzida, e agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente depois da adição de metanol (5 mL). A solução foi destilada sob pressão reduzida e separada por cromatografia em coluna para obter Composto 30 (31 mg, 0,20 mmol, 74%) como um sólido branco.

^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (dd, 1H, $J_1 = 13,2$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,16 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,96 (s, 1H), 6,51 (bs, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,64-4,54 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,06 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,88-3,76 (m, 3H), 3,74-3,66 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

LCMS: 410 ($M + H^+$) para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$.

Exemplo 31- Preparação do composto 31

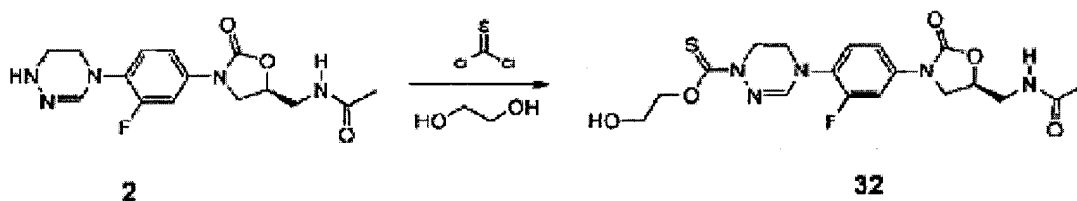


Composto 31 (26 mg, 0,061 mmol, 32%) foi obtido a partir do Composto 2 como no Exemplo 30, com o uso de etanol em vez de metanol.

^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (d, $J = 12,0$ Hz), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,15 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,97 (s, 1H), 6,32 (bs, 1H), 4,88-4,76 (m, 1H), 4,75-4,64 (m, 2H), 4,64-4,53 (m, 2H), 4,06 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,88-3,77 (m, 3H), 3,74-3,60 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,46 (t, 3H, $J = 6,6$ Hz).

LCMS: 424 ($M + H^+$) para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$.

Exemplo 32- Preparação do composto 32

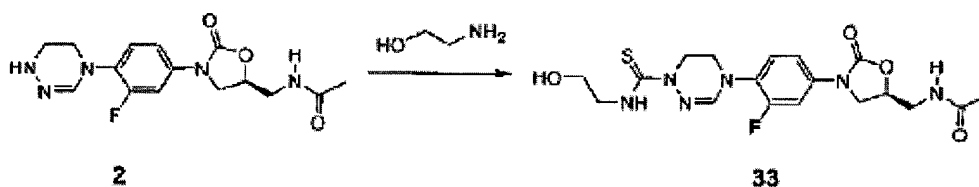


5 Composto 32 (23 mg, 0,052 mmol, 22%) foi obtido a partir do Composto 2 como no Exemplo 30, com o uso de etileno glicol em vez de metanol.

¹H RMN (600 MHz, clorofórmio-d1) δ 7,62 (dd, 1H, J₁ = 12,6 Hz, J₂ = 1,8 Hz), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,18 (t, 1H, 9,0 Hz), 7,06 (s, 1H), 6,42 (t, 1H, J = 6,6 Hz), 4,96-4,86 (bs, 1H), 4,86-4,77 (m, 1H), 4,65 (t, 2H, J = 3,6 Hz), 4,59 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 4,07 (t, 1H, 9,0 Hz), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,88-3,79 (m, 3H), 3,72-3,65 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

LCMS: 440 (M + H⁺) para C₁₈H₂₂FN₅O₅S.

15 Exemplo 33- Preparação do composto 33

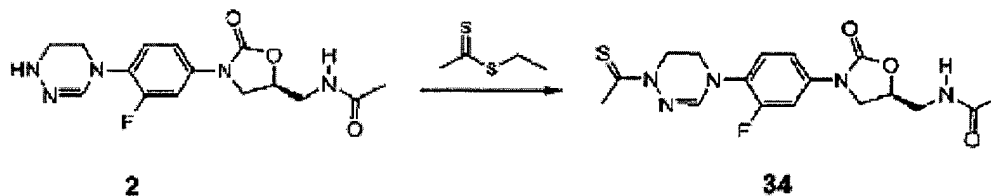


20 Composto 33 (16 mg, 0,036 mmol, 35%) foi obtido a partir do Composto 2 como no Exemplo 30, com o uso de aminoetanol em vez de metanol.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,43 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,08 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,39 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 4,13 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,58 (t, 2H, J = 4,2 Hz), 3,53 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,42 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 1,83 (s, 3H).

LCMS: 439 (M + H⁺) para C₁₈H₂₃FN₆O₄S.

30 Exemplo 34- Preparação do composto 34

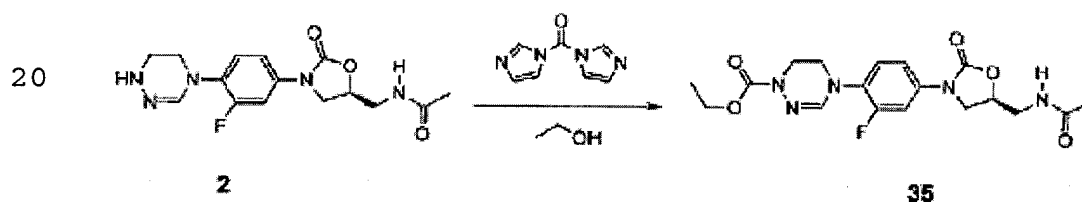


5 Composto 2 (50 mg, 0,13 mmol) foi dissolvido em etanol (5 mL) e agitado de um dia para o outro em temperatura ambiente depois da adição de DIPEA (0,03 mL, 0,2 mmol), NaF (7 mg, 0,17 mmol) e etil ditioacetato (0,019 mL, 0,16 mmol). A solução foi destilada sob pressão reduzida e
10 separada por cromatografia em coluna para obter Composto 34 (10 mg, 0,025 mmol, 19%) como um sólido branco.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ = 7,62 (dd, J_1 = 13,8 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,16 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,93 (br, t, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,73 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,83-3,62 (m, 5H),
15 2,81 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

LCMS: 394 ($M + H^+$) para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$.

Exemplo 35- Preparação do composto 35

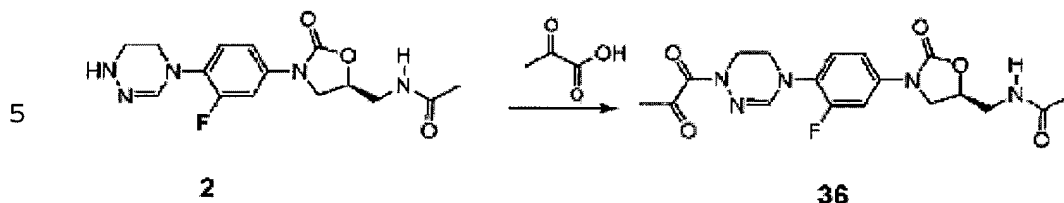


Composto 35 (35 mg, 0,086 mmol, 65%) foi obtido a partir do Composto 2 como no Exemplo 6, com o uso de
25 carbonildiimidazol e etanol.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ = 7,58-7,56 (m, 1H), 7,19-7,18 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,21 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,33-4,32 (m, 2H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,81-3,77 (m, 3H), 3,71-3,66 (m, 2H), 2,03
30 (s, 3H), 1,38 (t, J = 6,3 Hz, 3H).

LCMS: 407 ($M + H^+$) para $C_{18}H_{22}FN_5O_5$.

Exemplo 36- Preparação do composto 36

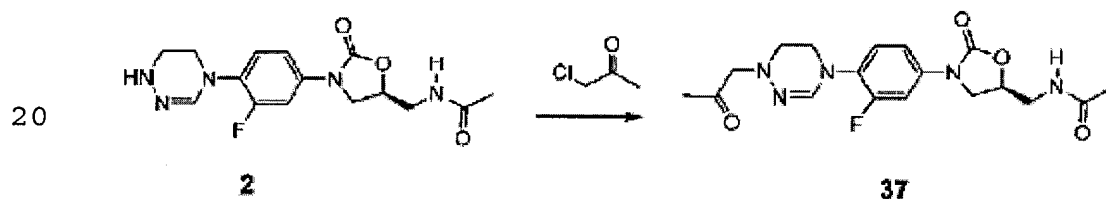


Composto 36 (14 mg, 0,034 mmol, 74%) foi obtido a partir do Composto 2 como no Exemplo 11, com o uso de ácido pirúvico.

10 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (t, J = 6,0 Hz, 1H) 7,61 (dd, J = 13,2 Hz, J_2 = 3,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,13 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,77-3,72 (m, 3H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

LCMS: 406 ($M + H^+$) para $C_{18}H_{20}FN_5O_5$.

Exemplo 37- Preparação do composto 37

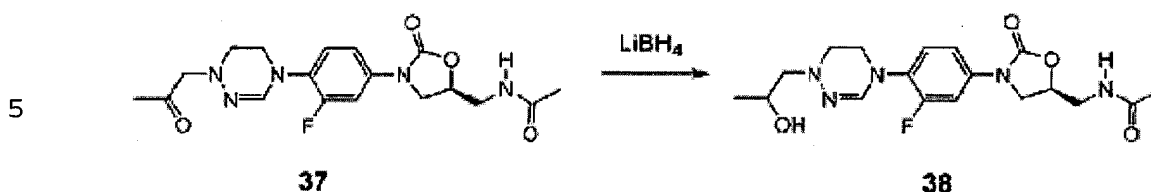


Composto 37 (13 mg, 0,033 mmol, 65%) foi obtido a partir do Composto 2 como no Exemplo 4, com o uso de cloroacetona.

25 ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,52 (dd, J_1 = 13,8 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,09 (br, t, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,04 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,79-3,62 (m, 5H), 3,12 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

LCMS: 392 ($M + H^+$) para $C_{18}H_{22}FN_5O_4$.

Exemplo 38- Preparação do composto 38

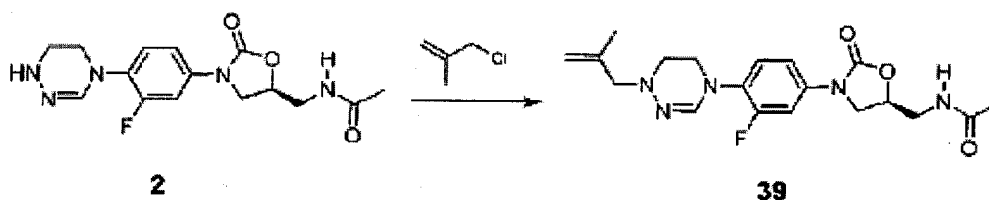


Composto 37 (7 mg, 0,018 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2 mL) e agitado por 2 horas em temperatura ambiente depois da adição de 2M de solução de $LiBH_4$. Depois da adição de uma pequena quantidade de água, a solução foi separada por cromatografia em coluna para obter Composto 38 (3,6 mg, 0,009 mmol, 50%) como um sólido branco.

^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,54 (dd, J_1 = 13,8 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,4 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,09 (br, t, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,04 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,79-3,62 (m, 5H), 3,12 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

LCMS: 394 ($M + H^+$) para $C_{18}H_{24}FN_5O_4$.

20 **Exemplo 39- Preparação do composto 39**



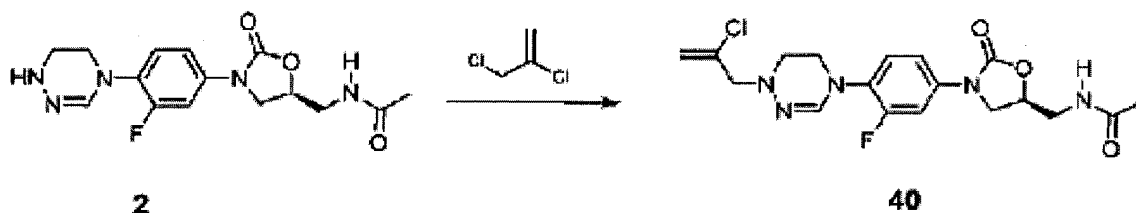
25 Composto 39 (15 mg, 0,039 mmol, 74%) foi obtido a partir do Composto 2 como no Exemplo 4, com o uso de 3-cloro-2-metilpropeno.

^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,51 (dd, J_1 = 13 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,06 (br, t, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,04 (t, J =

9 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,78-3,61 (m, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,94 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

LCMS: 390 (M + H⁺) para C₁₉H₂₄FN₅O₃.

5 **Exemplo 40- Preparação do composto 40**

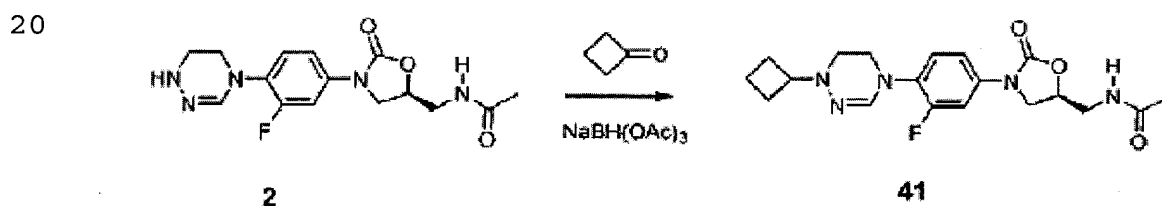


10 Composto 40 (11 mg, 0,027 mmol, 34%) foi obtido a partir do Composto 2 como no Exemplo 4, com o uso de 2,3-dicloro-1-propeno.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 7,52 (dd, J₁ = 13 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,23 (br, t, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,04 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,79-3,62 (m, 5H), 3,08 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H).

LCMS: 410 (M + H⁺) para C₁₈H₂₁ClFN₅O₃.

Exemplo 41- Preparação do composto 41



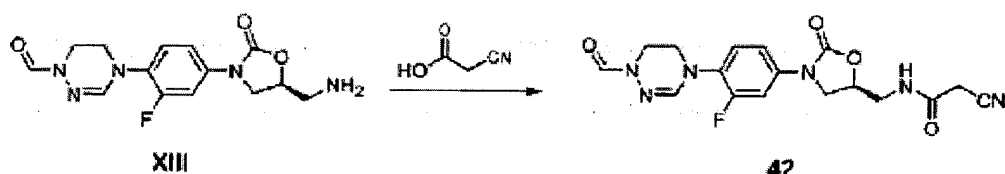
20 Composto 2 (228 mg, 0,68 mmol), ciclobutanona (0,076 mL, 1,02 mmol) e NaBH(OAc)₃ (187 mg, 0,88 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (20 mL) e agitados por 2 horas em temperatura ambiente depois da adição de ácido acético (1 mL). A solução foi diluída com diclorometano, sequencialmente lavada com solução de bicarbonato de sódio 25 aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa 30

saturada (salmoura), seca com sulfato do sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida para obter Composto 41 (200 mg, 0,51 mmol, 75%) como um sólido branco.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ = 7,51 (dd, J_1 = 13 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,09 (br, t, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,03 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,78-3,61 (m, 3H), 3,41 (m, 1H), 2,91 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,21-2,11 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,81-1,72 (m, 2H).

LCMS: 390 ($M + H^+$) para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3$.

Exemplo 42- Preparação do composto 42

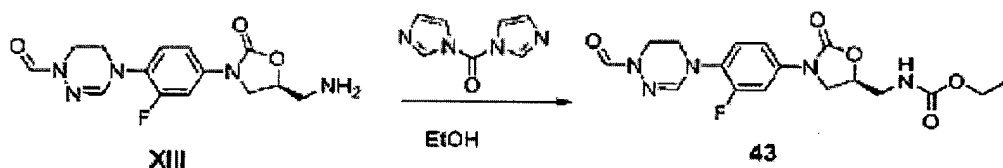


Composto 42 (15 mg, 0,039 mmol, 79%) foi obtido a partir do Composto XIII como no Exemplo 11.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,64 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (dd, J_1 = 14 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,14 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,75-3,47 (m, 7H).

LCMS: 389 ($M + H^+$) para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}_4$.

Exemplo 43- Preparação do composto 43



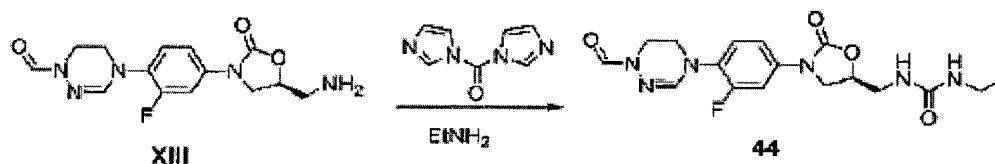
Composto XIII (190 mg, 0,6 mmol) e carbonildiimidazol (143 mg, 0,9 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (5

mL) e agitados por 6 horas em temperatura ambiente depois da adição de trietilamina (0,25 mL, 1,8 mmol). Depois, 1/3 da solução foi destilada sob pressão reduzida, dissolvida em diclorometano (5 mL) e etanol (10 mL), e agitada por 36 horas em temperatura ambiente. A solução foi lavada com água destilada, seca com sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida, e separada por cromatografia em coluna para obter Composto 43 (23 mg, 0,058 mmol, 29%).

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,38 (s, 1H), 7,56 (dd, J_1 = 14 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (br, t, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,10 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,95 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 3,80-3,3 (m, 7H), 1,09 (t, J = 6,6 Hz, 3H).

LCMS: 394 ($M + H^+$) para $C_{17}H_{20}FN_5O_5$.

Exemplo 44- Preparação do composto 44



Composto XIII (190 mg, 0,6 mmol) e carbonildiimidazol (143 mg, 0,9 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (5 mL) e agitados por 6 horas em temperatura ambiente depois da adição de trietilamina (0,25 mL, 1,8 mmol). Depois, 1/3 da solução foi destilada sob pressão reduzida, dissolvida em THF (5 mL) e etilamina (50 mg), agitada por 36 horas em temperatura ambiente, e refluída por 2 horas. A solução foi lavada com água destilada, seca com sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida, e separada por cromatografia em coluna para obter Composto 44 (35 mg, 0,089 mmol, 45%).

5 $J = 6,6 \text{ Hz}, 3\text{H})$.

LCMS: 393 (M + H⁺) para C₁₇H₂₁FN₆O₄.

Exemplo 45- Preparação do composto 45



ácido difluoracético.

15

LCMS: 400 (M + H⁺) para C₁₆H₁₆F₃N₅O₄.

Exemplo 46- Preparação do composto 46



partir do Composto 45 como no Exemplo 2.

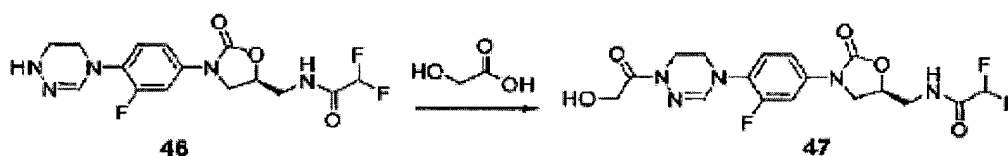
30

$J = 53,4 \text{ Hz}$), 4,85-4,80 (m, 1H), 4,19 (t, 1H, $J = 9,0 \text{ Hz}$), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 2H).

LCMS: 372 ($M + H^+$) para $C_{15}H_{16}F_3N_5O_4$.

Exemplo 47- Preparação do composto 47

5



Composto 47 (16 mg, 0,037 mmol, 25%) foi obtido a partir do Composto 46 como no Exemplo 12.

10 ^1H RMN (600 MHz, clorofórmio- d_1) δ 7,57 (dd, 1H, $J_1 = 13,8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2,4 \text{ Hz}$), 7,21 (dd, 1H, $J_1 = 9,0 \text{ Hz}$, $J_2 = 2,4 \text{ Hz}$), 7,13 (t, 1H, $J = 9,0 \text{ Hz}$), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,94 (t, 1H, $J = 54,0 \text{ Hz}$), 4,88-4,83 (m, 1H), 4,12 (t, 1H, $J = 9,0 \text{ Hz}$), 4,06 (t, 2H, $J = 5,4 \text{ Hz}$), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 3H), 3,74-3,66 (m, 1H), 3,64 (s, 2H).

LCMS: 430 ($M + H^+$) para $C_{17}H_{18}F_3N_5O_5$.

Exemplo 48- Preparação do composto 48

20

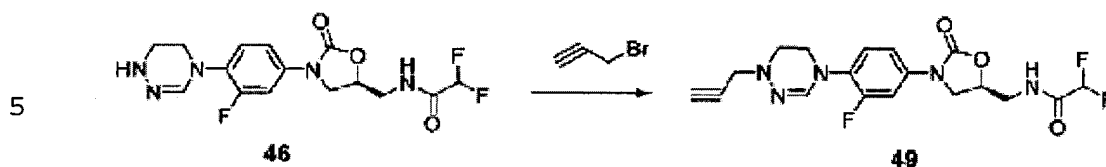


Composto 48 (16 mg, 0,04 mmol, 61%) foi obtido a partir do Composto 46 como no Exemplo 6.

25 ^1H RMN (600 MHz, clorofórmio- d_1) δ 7,48 (dd, 1H, $J_1 = 13,2 \text{ Hz}$, $J_2 = 2,4 \text{ Hz}$), 7,23 (t, 1H, $J = 5,4 \text{ Hz}$), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,94 (t, 1H, $J = 54,0 \text{ Hz}$), 4,86-4,82 (m, 1H), 4,10 (t, 1H, $J = 9,0 \text{ Hz}$), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,83 (t, 2H, $J = 4,8 \text{ Hz}$), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,02 (t, 2H, $J = 4,8 \text{ Hz}$), 3,00-2,94 (m, 3H), 1,23 (t, 2H, 7,2 Hz).

LCMS: 400 ($M + H^+$) para $C_{17}H_{20}F_3-N_5O_3$.

Exemplo 49- Preparação do composto 49

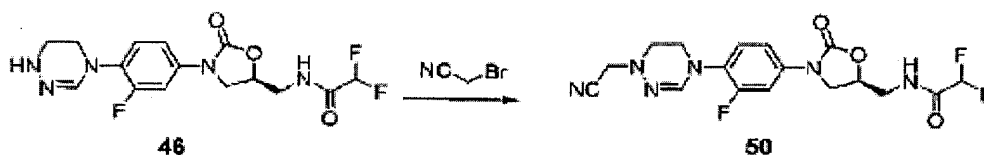


Composto 49 (15 mg, 0,037 mmol, 57%) foi obtido a partir do Composto 46 como no Exemplo 5.

^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (dd, $J_1 = 13,8$ Hz, $J_2 =$
 10 2,4 Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (br, t, 1H), 5,94 (t, $J = 54,0$ Hz, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,11 (t, $J =$
 9,0 Hz, 1H), 3,89-3,64 (m, 7H), 3,13 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,31 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H).

LCMS: 410 ($M + H^+$) para $C_{18}H_{18}F_3-N_5O_3$.

15 **Exemplo 50- Preparação do composto 50**

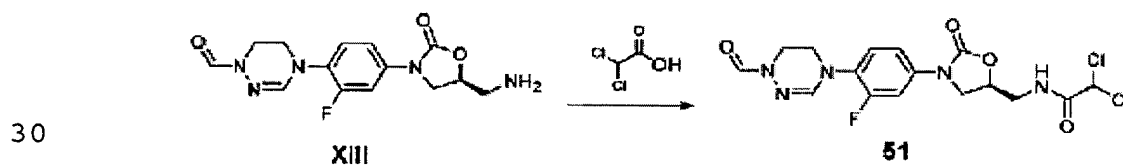


20 Composto 50 (15 mg, 0,037 mmol, 68%) foi obtido a partir do Composto 46 como no Exemplo 7.

^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (dd, $J_1 = 13,8$ Hz, $J_2 =$
 2,4 Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 7,01 (br, t, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,94 (t, $J = 54,0$ Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,11 (t, $J =$
 9,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H) 3,89-3,66 (m, 5H), 3,15 (t, $J =$
 25 4,8 Hz, 2H).

LCMS: 411 ($M + H^+$) para $C_{17}H_{17}F_3-N_6O_3$.

Exemplo 51- Preparação do composto 51

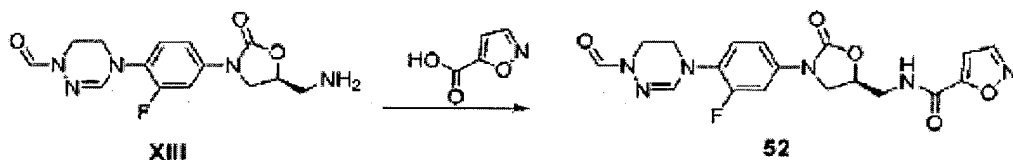


Composto 51 (155 mg, 0,36 mmol, 86%) foi obtido a partir do Composto XIII como no Exemplo 11, com o uso de ácido dicloroacético.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,99 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,16 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,74-3,66 (m, 3H), 3,55 (t, J = 5,2 Hz, 2H).

LCMS: 432 (M + H⁺) para C₁₆H₁₆Cl₂-FN₅O₄.

10 Exemplo 52- Preparação do composto 52

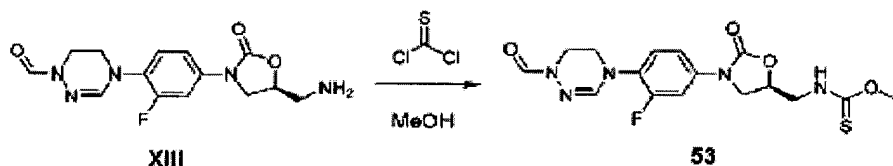


15 Composto 52 (250 mg, 0,6 mmol, 92%) foi obtido a partir do Composto XIII como no Exemplo 11, com o uso de isoxazol ácido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,32 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 8,42 (s, 1H), 7,60 (dd, J_1 = 14 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, = 8,8 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,18 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,88-3,82 (m, 3H), 3,69 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

LCMS: 417 ($M + H^+$) para $C_{18}H_{17}FN_6O_5$.

25 Exemplo 53- Preparação do composto 53

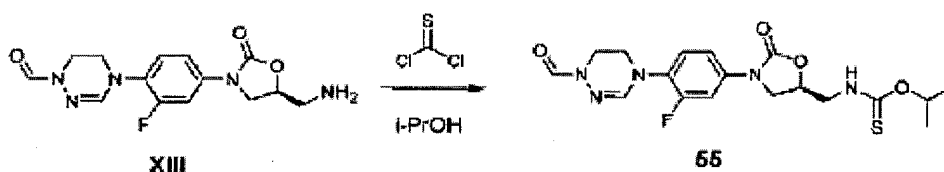


Composto XIII (4,5 g, 14 mmol) foi dissolvido em
30 diclorometano (75 mL) e agitado por 1 hora depois da adição

LCMS: 396 (M + H⁺) para C₁₆H₁₈FN₅O₄S.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ = 8,54 (s, 1H), 7,58 (dd, J_1 = 14 Hz, J_2 = 2,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J_1 = 14 Hz, J_2 = 3,8 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,75 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,54-4,44 (m, 2H), 4,09-4,02 (m, 3H), 3,98 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,73 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7 Hz, 3H).

30 Exemplo 55- Preparação do composto 55

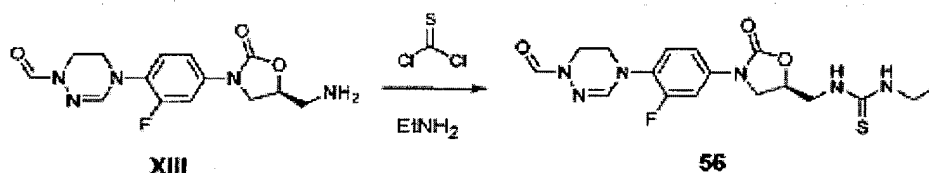


Composto 55 (52 mg, 0,12 mmol, 52%) foi obtido a partir do Composto XIII como no Exemplo 53, com o uso de isopropanol em vez de metanol.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ = 8,55 (s, 1H), 7,58 (dd, J_1 = 13 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 2,7 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,57 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 5,54 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,99 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,73 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6 Hz, 3H).

LCMS: 424 ($\text{M} + \text{H}^+$) para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$.

Exemplo 56- Preparação do composto 56

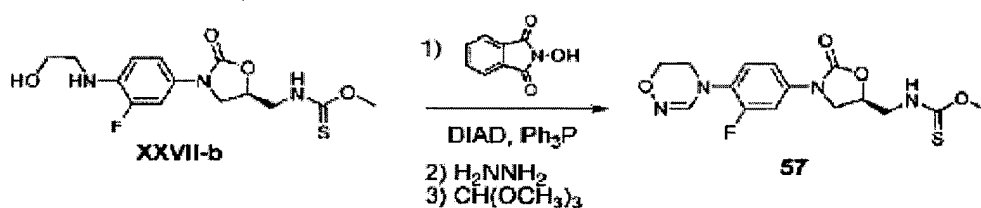


Composto 56 (36 mg, 0,088 mmol, 57%) foi obtido a partir do Composto XIII como no Exemplo 53, com o uso de etilamina em vez de metanol.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ = 8,54 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H, J_1 = 13,2 Hz, J_2 = 2,4 Hz), 7,20-7,19 (m, 1H), 7,13 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 6,88 (s, 1H), 4,92-4,96 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 3H), 3,99 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 1,44-1,43 (m, 2H), 1,21 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

LCMS: 409 ($\text{M} + \text{H}^+$) para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$.

Exemplo 57- Preparação do composto 57

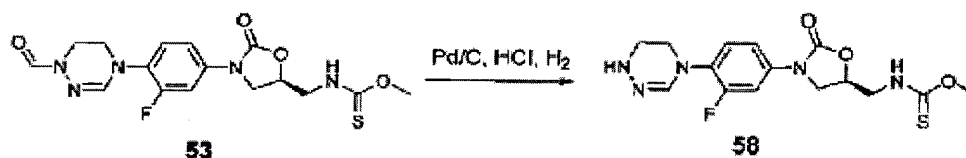


Composto XXVII-b preparado no Exemplo de Preparação 14 foi submetido a reação de Mitsunobu como no Exemplo 16. Então, o composto 57 (84 mg, 0,23 mmol, 31%) foi obtido como no Exemplo 28.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 8,25 (s, 1H), 7,62 (dd, J₁ = 13 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,24 (dd, J₁ = 9 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1H), 6,73 (br, t, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,21-4,04 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 4,8 Hz, 2H).

LCMS: 369 (M + H⁺) para C₁₅H₁₇FN₄O₄S.

Exemplo 58- Preparação do composto 58

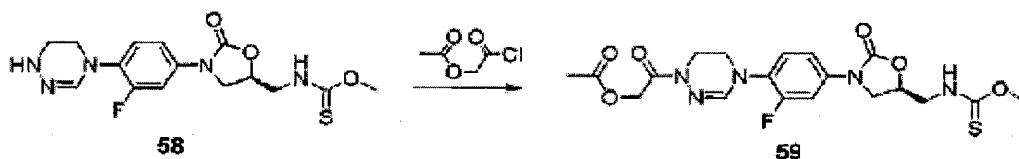


Composto 53 (400 mg, 1,01 mmol) foi dissolvido em metanol (20 mL), agitado por 2 horas sob balão de hidrogênio depois da adição de 4N de solução de HCl dioxano (2 mL) e 10% Pd/C (50 mg), filtrado com celite, e destilado sob pressão reduzida para obter quantitativamente Composto 58 como um sólido branco.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 7,51 (dd, J₁ = 14 Hz, J₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,78 (br, t, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,10-3,98 (m, 6H), 3,88-3,81 (m, 3H), 3,32 (t, J = 4,8 Hz, 2H).

LCMS: 368 (M + H⁺) para C₁₅H₁₈FN₅O₃S.

Exemplo 59- Preparação do composto 59



Composto 58 (150 mg, 0,41 mmol) foi dissolvido em diclorometano (5 mL), agitado em temperatura ambiente por 6 horas depois da adição de DIPEA (0,14 mL, 0,82 mmol) e acetoxiacetil cloreto (0,066 mL, 0,61 mmol) a 0 °C. A solução foi destilada sob pressão reduzida e separada por cromatografia em coluna para obter Composto 59 (31 mg, 0,066 mmol, 16%) como um sólido branco.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (dd, $J_1 = 13,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,22-7,11 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,69 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,96 (m, 1H), 4,10-3,89 (m, 9H), 3,74 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).

LCMS: 468 ($\text{M} + \text{H}^+$) para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_6\text{S}$.

Exemplo 60- Preparação do composto 60



20

Composto 58 (0,013 mg, 0,035 mmol) foi dissolvido em DMF (2 mL), agitado de um dia para o outro em temperatura ambiente depois da adição de DIPEA (0,01 mL, 0,07 mmol) e iodometano (0,003 mL, 0,035 mmol), e separado por cromatografia em coluna para obter Composto 60 (3,1 mg, 0,0081 mmol, 23%) como um sólido branco.

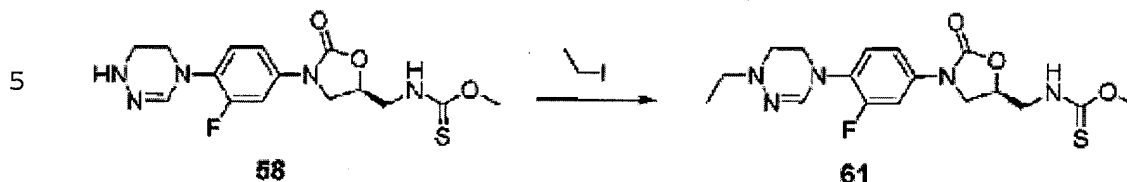
^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ = 7,52 (dd, $J_1 = 14$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,76 (br, t, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,10-3,85 (m, 7H), 3,82 (t, $J_1 = 4,8$ Hz, 2H), 2,99 (t,

30

$J_1 = 4,8 \text{ Hz}$, 2H), 2,79 (s, 3H).

LCMS: 382 ($M + H^+$) para $C_{16}H_{20}FN_5O_3S$.

Exemplo 61- Preparação do composto 61

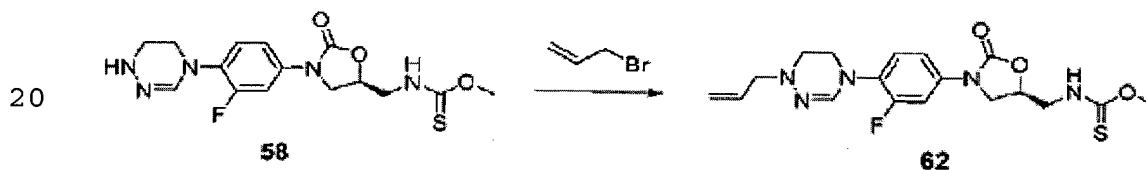


Composto 61 (15 mg, 0,038 mmol, 45%) foi obtido a partir do Composto 58 como no Exemplo 60, com o uso de iodoetano em vez de iodometano.

^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,51 (dd, $J_1 = 14 \text{ Hz}$, $J_2 = 1,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,15 (dd, $J_1 = 8,4 \text{ Hz}$, $J_2 = 2,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,77 (br, t, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,11-4,02 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,83 (t, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 2H), 3,02 (t, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 2H), 2,98-2,94 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H).

LCMS: 396 ($M + H^+$) para $C_{17}H_{22}FN_5O_3S$.

Exemplo 62- Preparação do composto 62



Composto 62 (15 mg, 0,037 mmol, 67%) foi obtido a partir do Composto 58 como no Exemplo 60, com o uso de alil brometo em vez de iodometano.

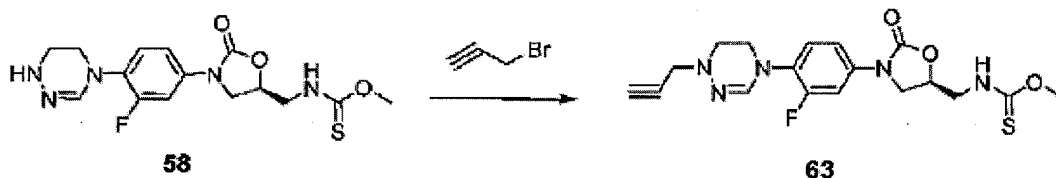
25 ^1H RMN (600 MHz, clorofórmio- d_1) δ 7,51 (dd, 1H, $J_1 = 13,2 \text{ Hz}$, $J_2 = 1,8 \text{ Hz}$), 7,15 (dd, 1H, $J_1 = 9,0 \text{ Hz}$, $J_2 = 2,4 \text{ Hz}$), 7,11 (t, 1H, 8,4 Hz), 6,92 (s, 1H), 6,68 (t, 1H, $J = 6,0 \text{ Hz}$), 6,08-5,96 (m, 1H), 5,29 (dd, 1H, $J_1 = 10,2 \text{ Hz}$, $J_2 = 1,8 \text{ Hz}$), 5,24 (dd, 1H, $J_1 = 10,2 \text{ Hz}$, $J_2 = 1,8 \text{ Hz}$), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 4,02-3,98 (m, 1H), 4,01

30

(s, 3H), 3,86 (dd, 1H, $J_1 = 9,6$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz), 3,82 (t, 2H, $J = 4,2$ Hz), 3,58 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,00 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz).

LCMS: 408 ($M + H^+$) para $C_{18}H_{22}FN_5O_3S$.

5 **Exemplo 63- Preparação do composto 63**

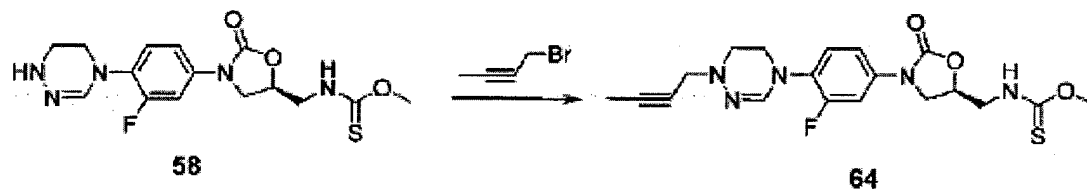


10 Composto 63 (36 mg, 0,089 mmol, 68%) foi obtido a partir do Composto 58 como no Exemplo 60, com o uso de propargil brometo em vez de iodometano.

^1H RMN (600 MHz, clorofórmio- d_1) δ 7,53 (dd, 1H, $J_1 = 13,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,16 (dd, 1H, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,13 (t, 1H, 8,4 Hz), 6,96 (s, 1H), 6,69 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,14-3,98 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,85 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,83 (d, 2H, $J = 2,4$ Hz), 3,13 (t, 2H, $J = 5,4$ Hz), 2,31 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz).

LCMS: 406 ($M + H^+$) para $C_{18}H_{20}FN_5O_3S$.

20 **Exemplo 64- Preparação do composto 64**



25 Composto 64 (16 mg, 0,038 mmol, 74%) foi obtido a partir do Composto 58 como no Exemplo 60, com o uso de 1-bromo-2-butino em vez de iodometano.

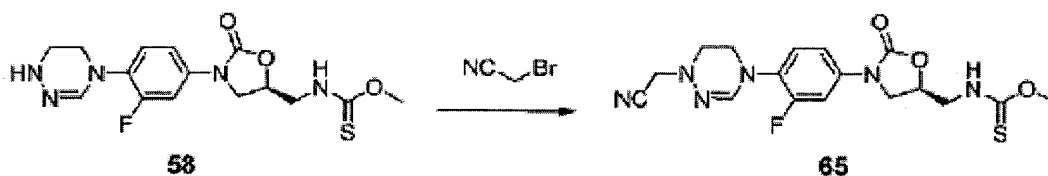
^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (dd, $J_1 = 13,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,12 (t, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,70 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H),

4,94 (m, 1H), 4,13-3,75 (m, 11H), 3,12 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,87 (t, $J = 2,4$ Hz, 3H).

LCMS: 420 ($M + H^+$) para $C_{19}H_{22}FN_5O_3S$.

Exemplo 65- Preparação do composto 65

5

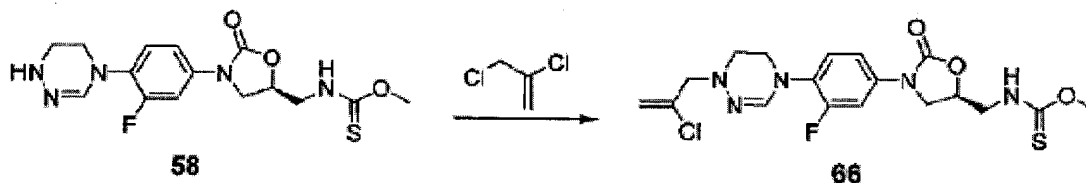


Composto 65 (22 mg, 0,054 mmol, 64%) foi obtido a partir do Composto 58 como no Exemplo 60, com o uso de bromoacetonnitrila em vez de iodometano.

^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (dd, $J_1 = 13,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,14 (t, 8,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,68 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,12-3,86 (m, 11H), 3,15 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H). LCMS: 407 ($M + H^+$) para $C_{17}H_{19}FN_6O_3S$.

Exemplo 66- Preparação do composto 66

20

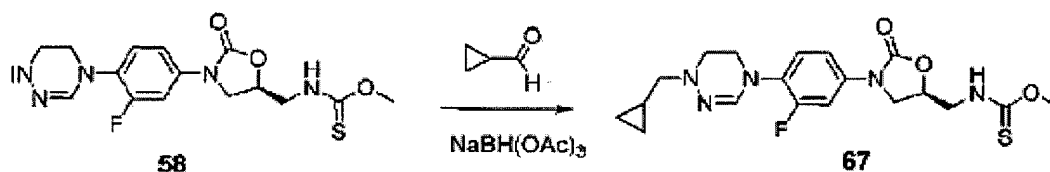


Composto 66 (15 mg, 0,034 mmol, 54%) foi obtido a partir do Composto 58 como no Exemplo 60, com o uso de 2,3-dicloropropeno em vez de iodometano.

^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (dd, $J_1 = 13,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,11 (t, 8,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,73 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,12-3,84 (m, 9H), 3,72 (s, 2H), 3,08 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H).

LCMS: 442 ($M + H^+$) para $C_{18}H_{21}ClFN_5O_3S$.

30

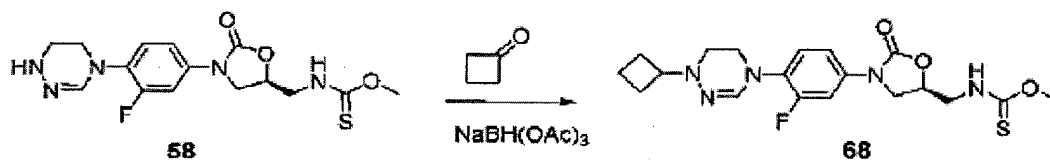
Exemplo 67- Preparação do composto 67

5 Composto 67 (18 mg, 0,043 mmol, 84%) foi obtido a partir do Composto 58 como no Exemplo 41, com o uso de ciclopropanocarboxaldeído.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (dd, $J_1 = 13,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,11 (t, 8,4 Hz, 1H), 7,01 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,12-3,83 (m, 9H), 3,13 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,08 (m, 1H), 0,57 (m, 2H), 0,21 (m, 2H).

LCMS: 422 ($\text{M} + \text{H}^+$) para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$.

15 **Exemplo 68- Preparação do composto 68**

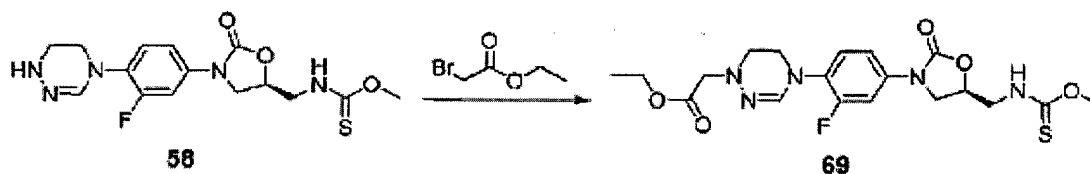


20 Composto 68 (19 mg, 0,045 mmol, 76%) foi obtido a partir do Composto 58 como no Exemplo 41, com o uso de ciclobutanona.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (dd, $J_1 = 13,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,64 (br, t, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,11-3,98 (m, 6H), 3,87 (m, 1H), 3,82 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,91 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,23-2,12 (m, 4H), 1,81-1,73 (m, 2H).

LCMS: 422 ($\text{M} + \text{H}^+$) para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$.

Exemplo 69- Preparação do composto 69

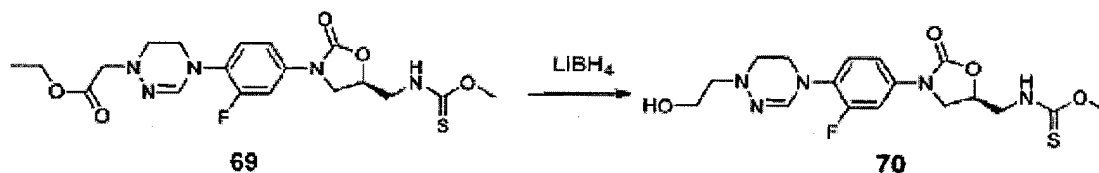


Composto 69 (24 mg, 0,053 mmol, 47%) foi obtido a partir do Composto 58 como no Exemplo 60, com o uso de etil bromoacetato em vez de iodometano.

^1H RMN (600 MHz, clorofórmio- d_1) δ 7,52 (dd, 1H, $J_1 = 13,2$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz), 7,15 (dd, 1H, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,11 (t, 1H, 8,4 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,83 (t, 1H, $J = 6,6$ Hz), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 2H), 4,13-3,97 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (t, 2H, $J = 4,2$ Hz), 3,78 (s, 2H), 3,24 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 1,03 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

LCMS: 454 ($M + H^+$) para $C_{19}H_{24}FN_5O_5S$.

Exemplo 70- Preparação do composto 70



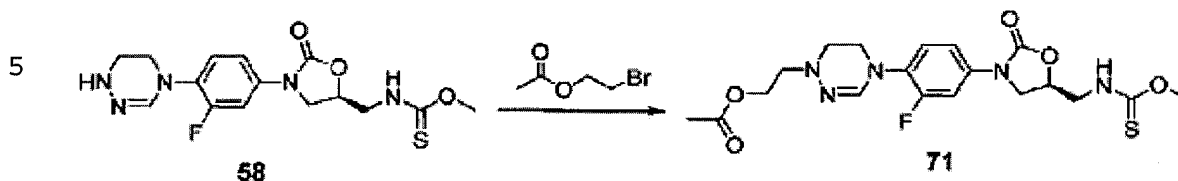
Composto 69 (17 mg, 0,037 mmol) foi dissolvido em THF (2 mL) e agitado em temperatura ambiente por 3 horas depois da adição de 2M de solução de LiBH_4 (1 mL). Depois da adição de uma pequena quantidade de água, a solução foi separada por cromatografia em coluna para obter Composto 70 (6,5 mg, 0,016 mmol, 43%) como um sólido branco.

^1H RMN (600 MHz, clorofórmio- d_1) δ 7,53 (dd, 1H, $J_1 = 13,2$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz), 7,17 (dd, 1H, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,12 (t, 1H, 9,0 Hz), 6,90 (s, 1H), 6,73 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,18-4,04 (m, 2H), 4,04-3,98 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,96 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,87 (dd, 1H, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz), 3,84 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz),

3,07 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,00 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz).

LCMS: 412 ($M + H^+$) para $C_{17}H_{22}FN_5O_4S$.

Exemplo 71- Preparação do composto 71

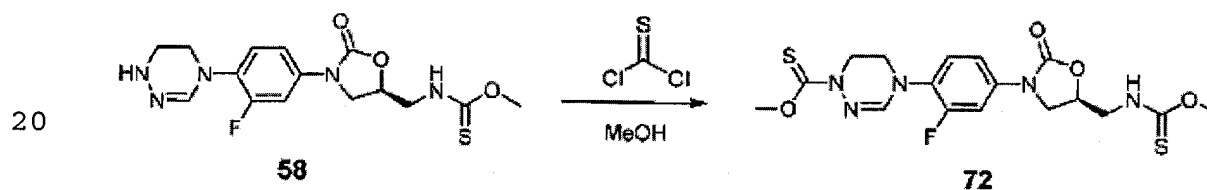


Composto 71 (84 mg, 0,19 mmol, 76%) foi obtido a partir do Composto 58 como no Exemplo 60, com o uso de bromoacetato de etila em vez de iodometano.

^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (dd, $J_1 = 13,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,16-7,07 (m, 2H), 6,91-6,89 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,40 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H) 4,13-3,86 (m, 7H), 3,83 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,15 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,09 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,10 (s, 3H).

LCMS: 454 ($M + H^+$) para $C_{19}H_{24}FN_5O_5S$.

Exemplo 72- Preparação do composto 72

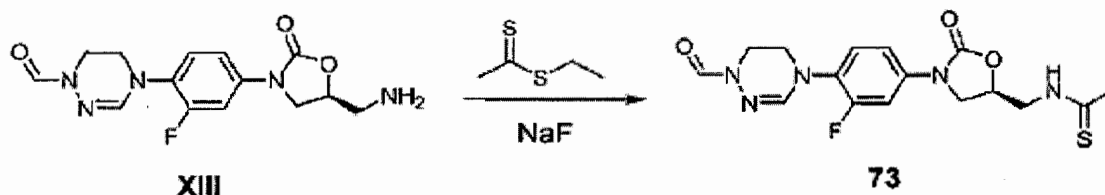


Composto 72 (54 mg, 0,12 mmol, 61%) foi obtido a partir do Composto 58 como no Exemplo 53.

^1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 9,56 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J_1 = 14$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,41 (br, t, 2H), 4,17 (t, $J_1 = 9$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,85-3,76 (m, 5H).

LCMS: 442 ($M + H^+$) para $C_{17}H_{20}FN_5O_4S_2$.

30 Exemplo 73- Preparação do composto 73

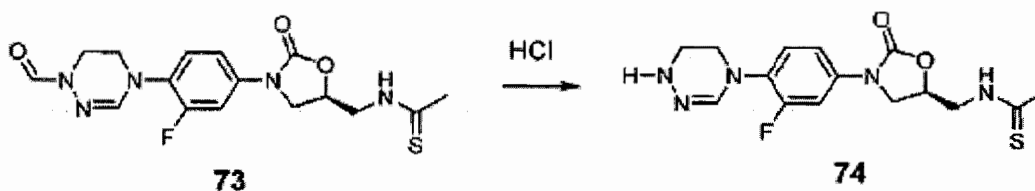


5 Composto XIII (223 mg, 0,69 mmol) e NaF (38 mg, 1,3 equivalentes) foram dissolvidos em etanol (10 mL) e agitados de um dia para o outro em temperatura ambiente depois da adição de etil ditioacetato (0,1 mL, 1,2 equivalente). Depois de destilação sob pressão reduzida, a
10 mistura foi dissolvida em acetato de etila, lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, e separada por cromatografia em coluna para obter Composto 73 (220 mg, 0,58 mmol, 84%) como um sólido branco.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 8,52 (s, 1H) 7,91 (br, t, 1H), 7,56 (dd, J₁ = 13 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 2,7 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 4,12-4,07 (m 2H), 3,97 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,71 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H).

20 LCMS: 380 (M + H⁺) para C₁₆H₁₈-FN₅O₃S.

Exemplo 74- Preparação do composto 74



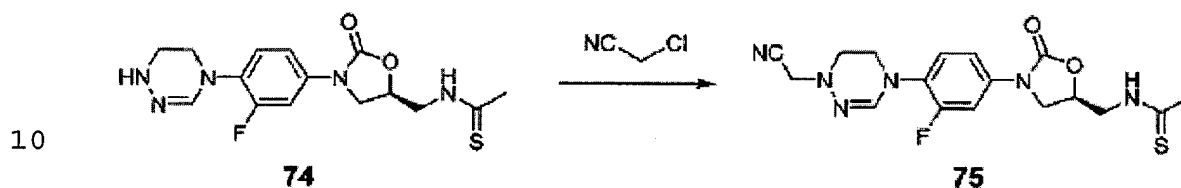
25 Composto 73 (220 mg, 0,58 mmol) foi dissolvido em metanol (10 mL) e agitado em temperatura ambiente por 2 horas depois da adição de 4 M de solução de HCl dioxano (1 mL), e concentrado sob pressão reduzida para obter
30 quantitativamente Composto 74 (240 mg) como uma forma de

sal cloridrato.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,5 (br, t, 1H), 7,70 (d, J = 14 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,94-3,78 (m, 5H), 3,62 (br, t, 2H), 2,45 (s, 3H).

LCMS: 352 ($M + H^+$) para $C_{15}H_{18}\text{-FN}_5\text{O}_2\text{S}$.

Exemplo 75- Preparação do composto 75

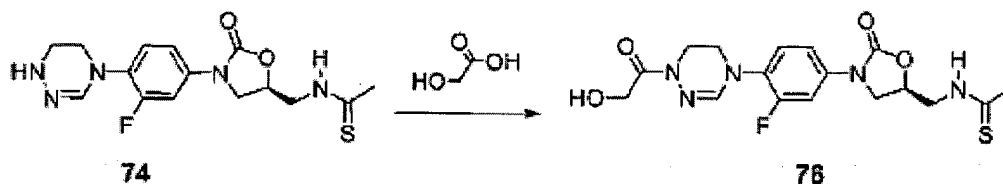


Composto 75 (35 mg, 0,090 mmol, 42%) foi obtido a partir do Composto 74 como no Exemplo 7.

15 ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ = 7,74 (br, t, 1H), 7,55 (dd, J_1 = 14 Hz, J_2 = 1,8 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,88-3,83 (m, 3H), 3,15 (t, J = 4, Hz, 2H), 2,98-2,94 (m, 2H), 1,24 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H).

LCMS: 391 ($M + H^+$) para $C_{17}H_{19}\text{-FN}_6\text{O}_2\text{S}$.

20 Exemplo 76- Preparação do composto 76



25 Composto 76 (35 mg, 0,086 mmol, 36%) foi obtido a partir do Composto 74 como no Exemplo 12.

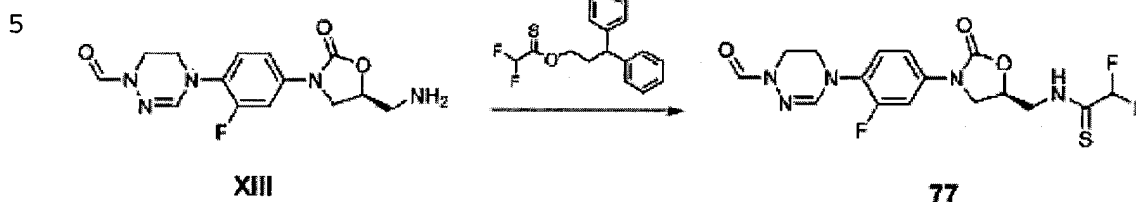
^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ = 7,80 (m, 1H), 7,56 (dd, J_1 = 13 Hz, J_2 = 2,4 Hz), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 5,00-4,96 (m, 1H), 4,48 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,10-4,07 (m, 2H), 4,05 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,86-

30

3,83 (m, 1H), 3,74 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,27 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,58 (s, 3H).

LCMS: 410 ($M + H^+$) para $C_{17}H_{20}FN_5O_4S$.

Exemplo 77- Preparação do composto 77

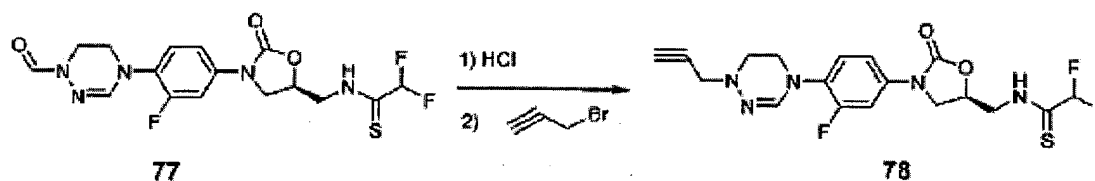


10 Composto 77 (350 mg, 0,84 mmol, 79%) foi obtido por reação do Composto XIII com $Ph_2CHCH_2CH_2OC(S)CHF_2$ de um dia para o outro em temperatura ambiente como em *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 3.475-3.478.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,55 (s, 1H), 8,48 (br, t, 1H), 7,56 (dd, $J_1 = 14$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,22 (t, $J = 56$ Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,16 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,99 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,82-3,73 (m, 3H).

*LCMS: 416 ($M + H^+$) para $C_{16}H_{16}F_3N_5O_3S$.

20 Exemplo 78- Preparação do composto 78



25 Composto 77 reagiu como no Exemplo 74. Então, o composto 78 (26 mg, 0,061 mmol, 35%) foi obtido como no Exemplo 5.

^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,65 (br, t, 1H), 7,49 (dd, $J_1 = 14$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,14-7,13 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,22 (t, $J = 56$ Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,34 (m,

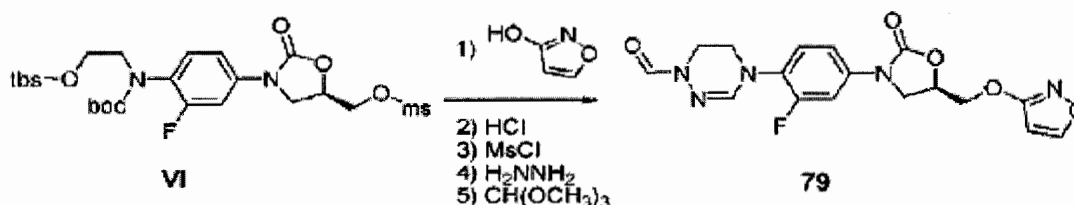
30

1H), 4,15 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 5H), 3,14 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,31 (t, J = 1,8 Hz, 1H).

LCMS: 426 (M + H⁺) para C₁₈H₁₈F₃N₅O₂S.

Exemplo 79- Preparação do composto 79

5



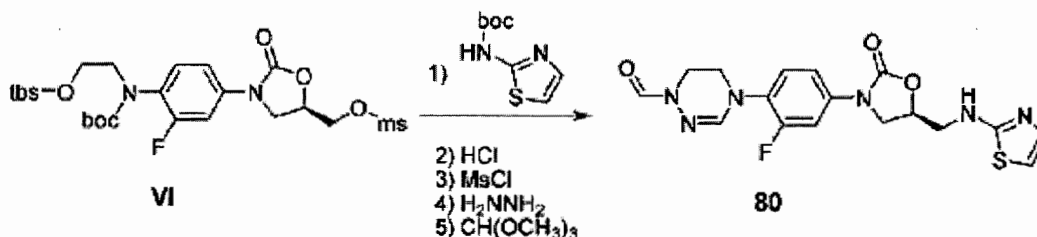
10 Composto VI preparado no Exemplo de Preparação 6 reagiu como no Exemplo de Preparação 12, com o uso de hidroxiiisoxazol em vez de boc-aminoisoxazol. Então, o composto 79 (53 mg, 0,14 mmol, 28%) foi obtido como no Exemplo de Preparação 10.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,71 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,65 (dd, J₁ = 14 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,39 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,21 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,84 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,70 (t, J =
20 4,8 Hz, 2H).

LCMS: 390 (M + H⁺) para C₁₇H₁₆-FN₅O₅.

Exemplo 80- Preparação do composto 80

25



Composto VI reagiu como no Exemplo de Preparação 12, com o uso de boc-aminotiazol em vez de boc-aminoisoxazol.

30 Então, composto 80 (26 mg, 0,064 mmol, 16%) foi obtido como

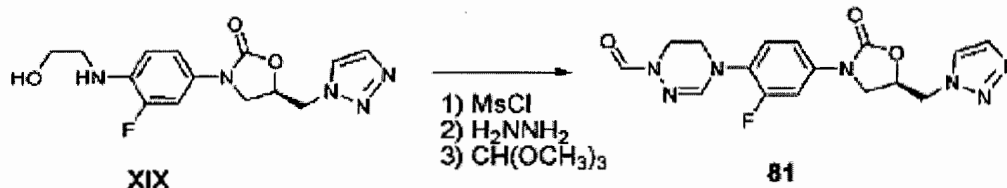
no Exemplo de Preparação 10.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,55 (s, 1H), 7,57 (dd, J_1 = 13 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 2,7 Hz, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,55 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,34 (br, s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,10 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,92-3,79 (m, 3H), 3,73 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

LCMS: 405 ($M + H^+$) para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{-FN}_6\text{O}_3\text{S}$.

Exemplo 81- Preparação do composto 81

10



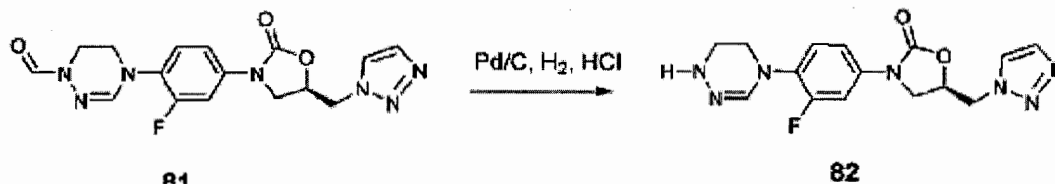
Composto 81 (35 mg, 0,094 mmol, 25%) foi obtido a partir do Composto XIX como no Exemplo de Preparação 10.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,49 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (dd, J_1 = 13 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,84 (d, J = 1 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,78 (d, J = 4 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,94-3,64 (m, 7H).

LCMS: 374 ($M + H^+$) para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{-FN}_7\text{O}_3$.

Exemplo 82- Preparação do composto 82

25



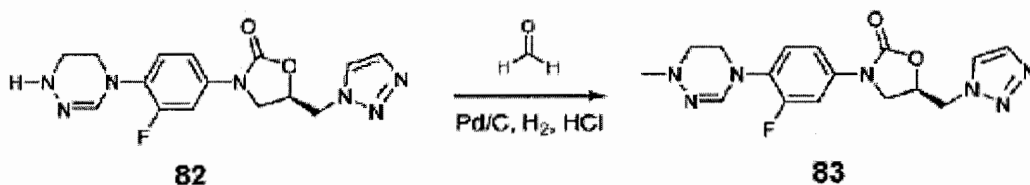
Composto 82 (84 mg, 0,24 mmol, 73%) foi obtido a partir do Composto 81 como no Exemplo 2.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 9,0

Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,85 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,27 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,78 (br, t, 2H), 3,35 (br, t, 2H).

LCMS: 346 ($M + H^+$) para $C_{15}H_{16}FN_7O_2$.

5 Exemplo 83- Preparação do composto 83

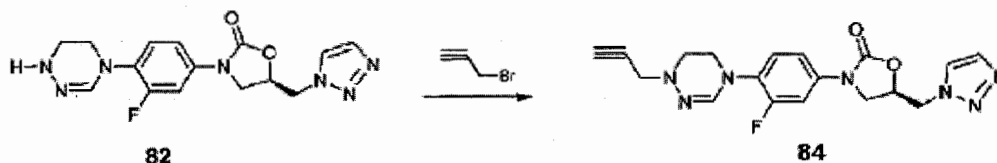


10 Composto 82 (62 mg, 0,16 mmol) foi dissolvido em metanol (5 mL) e reagiu por 2 horas em temperatura ambiente sob balão de hidrogênio depois da adição de 4 M de solução de HCl dioxano (0,1 mL), formalina (0,2 mL) e Pd/C (6 mg). A solução foi filtrada com celite, dissolvida em água
15 destilada (10 mL), neutralizada, extraída com diclorometano, seca com sulfato de sódio, e concentrada sob pressão reduzida para obter Composto 83 (34 mg, 0,086 mmol, 54%).

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7,78$ (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,39-7,00 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,80 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,80 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H) 2,79 (s, 3H).

LCMS: 360 ($M + H^+$) para $C_{16}H_{18}FN_7O_2$.

25 Exemplo 84- Preparação do composto 84



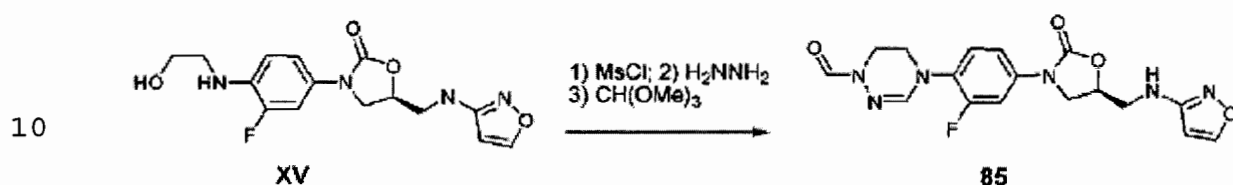
30 Composto 84 (26 mg, 0,068 mmol, 74%) foi obtido a

partir do Composto 82 como no Exemplo 5.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,79 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,39-7,03 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,80 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,84-3,82 (m, 4H), 3,12 (br, t, 2H), 2,34 (s, 1H).

LCMS: 384 ($M + H^+$) para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{-FN}_7\text{O}_2$.

Exemplo 85- Preparação do composto 85

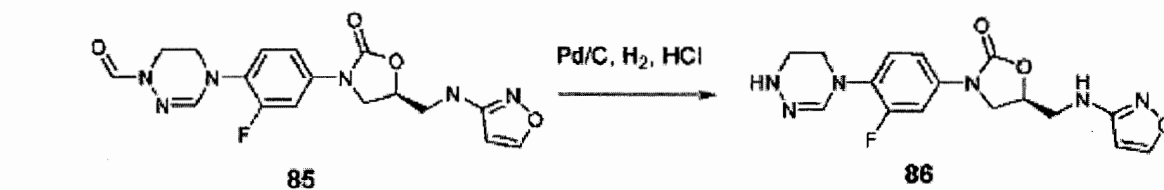


Composto 85 (81 mg, 0,21 mmol, 31%) foi obtido a partir do Composto XV como no Exemplo de Preparação 10.

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,49 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, 13 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, 11, 9,0 Hz, J_2 = 2,7 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,06 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,87-3,57 (m, 5H).

20 LCMS: 389 ($M + H^+$) para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{-FN}_6\text{O}_4$.

Exemplo 86- Preparação do composto 86



Composto 86 (35 mg, 0,097 mmol, 71%) foi obtido a partir do Composto 85 como no Exemplo 2.

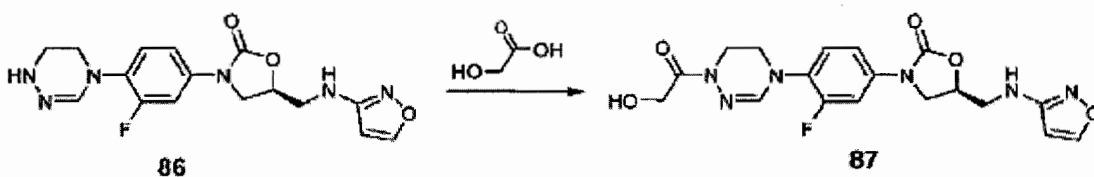
30 ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,70 (d, J = 13 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,86 (d, J = 2,0 Hz,

1H), 4,92 (m, 1H), 4,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,89-3,36 (m, 7H).

LCMS: 361 ($M + H^+$) para $C_{16}H_{17}FN_6O_3$.

Exemplo 87- Preparação do composto 87

5



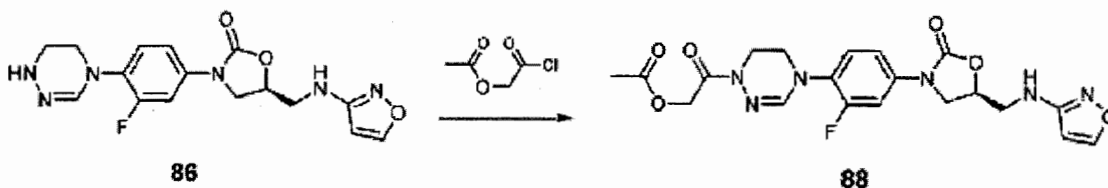
10 Composto 87 (15 mg, 0,036 mmol, 35%) foi obtido a partir do Composto 86 como no Exemplo 12.

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,39$ (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J_1 = 14$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,56 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,91-4,87 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 1H), 4,32 (d, $J =$
15 6,0 Hz, 2H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,89 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,70 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H).

LCMS: 419 ($M + H^+$) para $C_{18}H_{19}FN_6O_5$.

Exemplo 88- Preparação do composto 88

20



25 Composto 88 (210 mg, 0,46 mmol, 42%) foi obtido a partir do Composto 86 como no Exemplo 59.

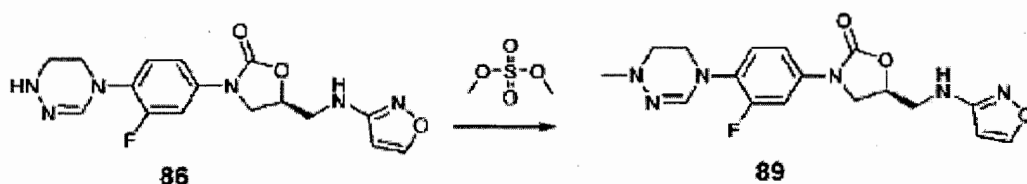
^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8,07$ (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,58 (dd, 1H, $J_1 = 13,2$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz), 7,21 (dd, 1H $J_1 =$
30 8,4 Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,11 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,82 (s, 1H), 5,88 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 5,08 (s, 2H), 4,96-5,00 (m, 1H), 4,40 (t, 1H, $J = 6,6$ Hz), 4,09 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz),

4,02 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,77-3,78 (m, 1H), 3,74-3,76 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H).

LCMS: 461 ($M + H^+$) para $C_{20}H_{21}FN_6O_6$.

Exemplo 89- Preparação do composto 89

5



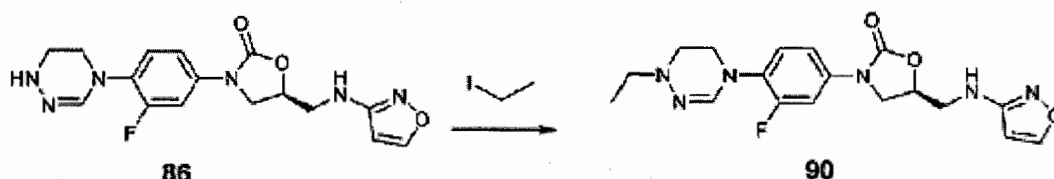
Composto 89 (36 mg, 0,096 mmol, 68%) foi obtido a partir do Composto 86 como no Exemplo 3.

^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J_1 = 13,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,09 (t, 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,87 (d, $J = 1,2$ Hz 1H), 4,97 (m, 1H), 4,42 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,08 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,87-3,60 (m, 5H), 2,98 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,79 (s, 3H).

LCMS: 375 ($M + H^+$) para $C_{17}H_{19}FN_6O_3$.

Exemplo 90- Preparação do composto 90

20



Composto 90 (15 mg, 0,039 mmol, 45%) foi obtido a partir do Composto 86 como no Exemplo 6.

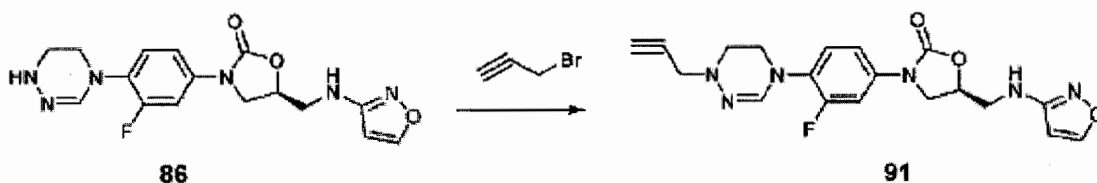
^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,51 (dd, 1H, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,15 (dd, 1H, $J_1 = 9,2$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 7,09 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,91 (s, 1H), 5,87 (dd, 1H, $J = 1,6$ Hz), 4,99-4,93 (m, 1H), 4,40 (t, 1H, $J = 6,4$ Hz), 4,07 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,86-3,81 (m, 3H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,64 (t, 1H, $J = 3,2$ Hz), 3,62-3,58

(m, 1H), 3,01 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 2,95 (t, 2H, $J = 7,07$ Hz), 1,23 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

LCMS: 389 ($M + H^+$) para $C_{18}H_{21}FN_6O_3$.

Exemplo 91- Preparação do composto 91

5



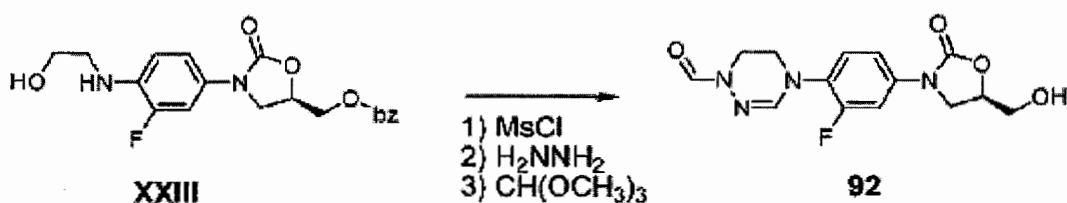
Composto 91 (25 mg, 0,063 mmol, 64%) foi obtido a partir do Composto 86 como no Exemplo 5.

^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J_1 = 13,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,11 (t, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,87 (d, $J = 1,8$ Hz 1H), 4,96 (m, 1H), 4,35 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,08 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 3,87-3,60 (m, 7H), 3,13 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,31 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H).

LCMS: 399 ($M + H^+$) para $C_{19}H_{19}FN_6O_3$.

Exemplo 92- Preparação do composto 92

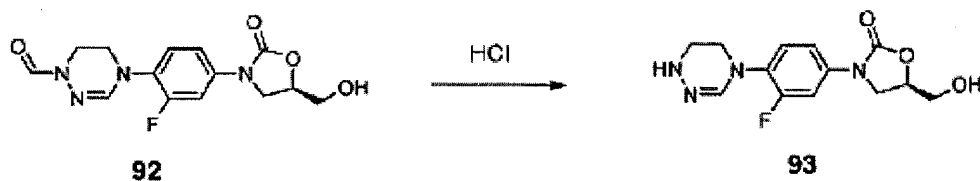
20



Composto 92 (240 mg, 0,75 mmol, 32%) foi obtido a partir do Composto XXIII como no Exemplo de Preparação 10.

^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,55 (s, 1H), 7,61 (dd, $J_1 = 13$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,04-3,99 (m, 5H), 3,79-3,73 (m, 3H), 2,58 (br, s, 1H).

LCMS: 323 ($M + H^+$) para $C_{14}H_{15}FN_4O_4$.

Exemplo 93- Preparação do composto 93

5

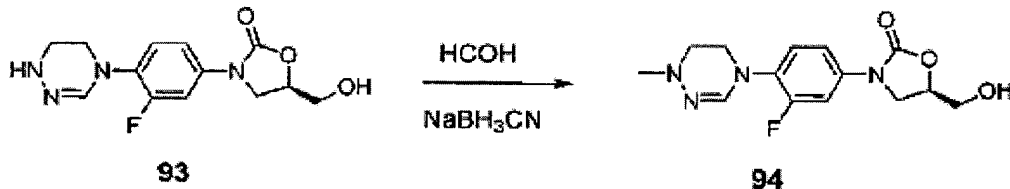
Composto 93 (190 mg, 0,65 mmol, 74%) foi obtido a partir do Composto 92 como no Exemplo 2.

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,73 (dd, J_1 = 13,8 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,11 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,78 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,36 (t, J = 4,8 Hz, 2H).

LCMS: 295 ($M + H^+$) para $C_{13}H_{15}FN_4O_3$.

Exemplo 94- Preparação do composto 94

15



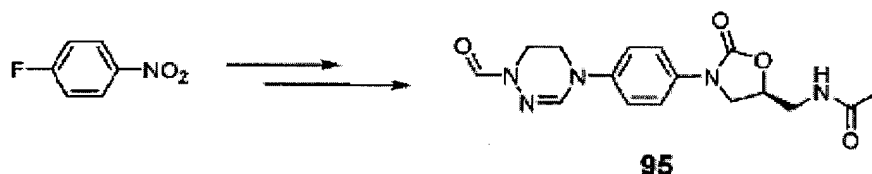
Composto 93 (150 mg, 0,51 mmol) foi dissolvido em metanol (5 mL), formaldeído (37% solução aquosa, 0,21 mL, 2,55 mmol), e agitado por 1 hora em temperatura ambiente depois da adição de ácido acético (0,03 mL, 0,51 mmol) e NaBH_3CN (48 mg, 0,77 mmol). A solução foi destilada sob pressão reduzida, dissolvida em diclorometano (100 mL), sequencialmente lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (salmoura), seca com sulfato do sódio anidro, concentrada sob pressão reduzida, e separada por cromatografia em coluna para obter Composto 94 (71 mg, 0,23 mmol, 45%).

30

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,59 (dd, J_1 = 13,8 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,23 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,07 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,71 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,69-3,54 (m, 2H), 2,87 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H).

LCMS: 309 ($M + H^+$) para $C_{14}H_{17}FN_4O_3$.

Exemplo 95- Preparação do composto 95

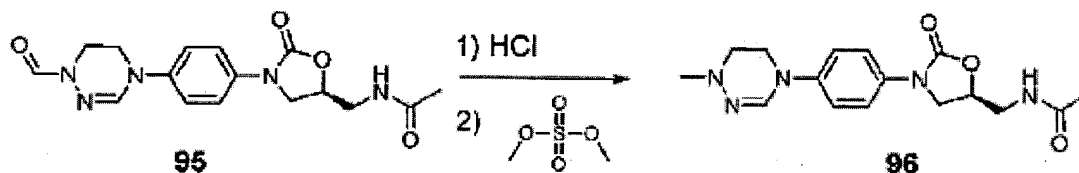


Composto 95 (300 mg, 0,86 mmol) foi obtido a partir de 4-fluornitrobenzeno de acordo com o Esquema 6, como na síntese do Composto 1.

15 ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,56 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,00 (br, t, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,07 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,76 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,72-3,61 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

LCMS: 346 ($M + H^+$) para $C_{16}H_{19}N_5O_4$.

20 Exemplo 96- Preparação do composto 96



25 Composto 96 (42 mg, 0,13 mmol, 48%) foi obtido a partir do Composto 95 como no Exemplo 3.

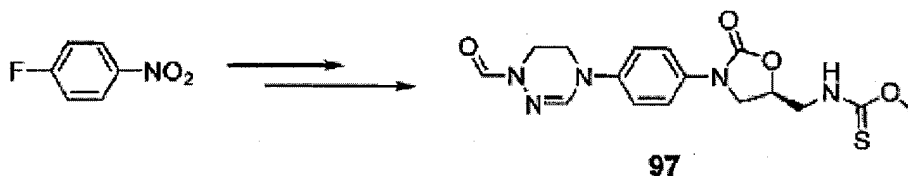
^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,93 (br, t, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,05 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,79-3,58 (m, 3H), 3,01 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,80

30

(s, 3H), 2,03 (s, 3H).

LCMS: 332 (M + H⁺) para C₁₆H₂₁N₅O₃.

Exemplo 97- Preparação do composto 97

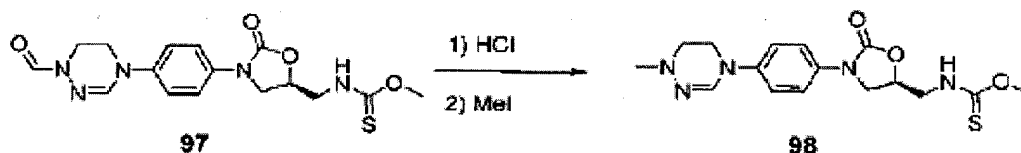


Composto 97 (540 mg, 1,4 mmol) foi obtido a partir de 4-fluornitrobenzeno de acordo com o Esquema 6, como na síntese do Composto 53.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 8,56 (s, 1H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,69 (br, t, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 3H), 4,04-3,99 (m, 5H), 3,90 (m, 1H), 3,76 (t, J = 4,8 Hz, 2H).

LCMS: 378 (M + H⁺) para C₁₆H₁₉N₅O₄S.

Exemplo 98- Preparação do composto 98

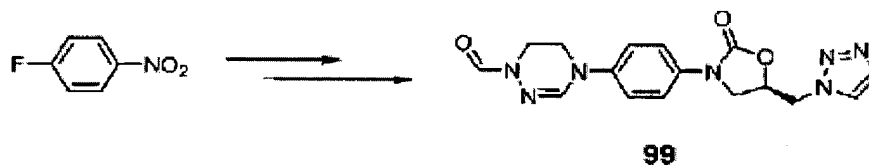


Composto 98 (160 mg, 0,44 mmol, 62%) foi obtido a partir do Composto 97 como no Exemplo 60.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ = 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,69 (br, t, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 4H), 3,86 (m, 1H), 3,81 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H).

LCMS: 364 (M + H⁺) para C₁₆H₂₁N₅O₃S.

Exemplo 99- Preparação do composto 99

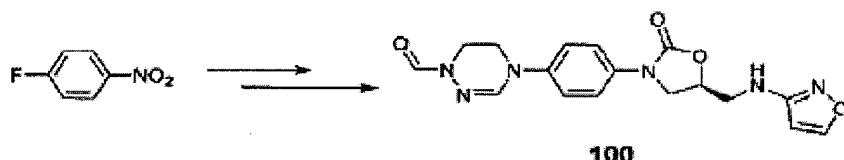


Composto 99 (340 mg, 0,96 mmol) foi obtido a partir de 4-fluornitrobenzeno de acordo com Esquema 6, como na síntese do Composto 81.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ = 8,55 (s, 1H), 7,80 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,81 (d, J = 4 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,00-3,97 (m, 4H), 3,73 (t, J = 4,8 Hz, 2H).

LCMS: 356 ($M + H^+$) para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{-N}_7\text{O}_3$.

10 Exemplo 100- Preparação do composto 100

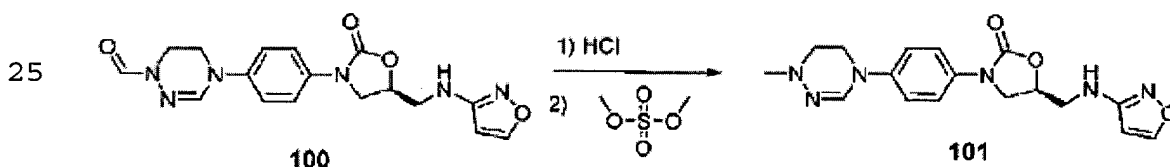


Composto 100 (280 mg, 0,76 mmol) foi obtido a partir de 4-fluornitrobenzeno de acordo com Esquema 6, como na síntese do Composto 85.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ = 8,55 (s, 1H), 8,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,06 (d, J = 9 Hz, 2H), 5,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,10 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 3H), 3,62 (m, 1H).

LCMS: 371 ($M + H^+$) para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{-N}_6\text{O}_4$.

Exemplo 101- Preparação do composto 101



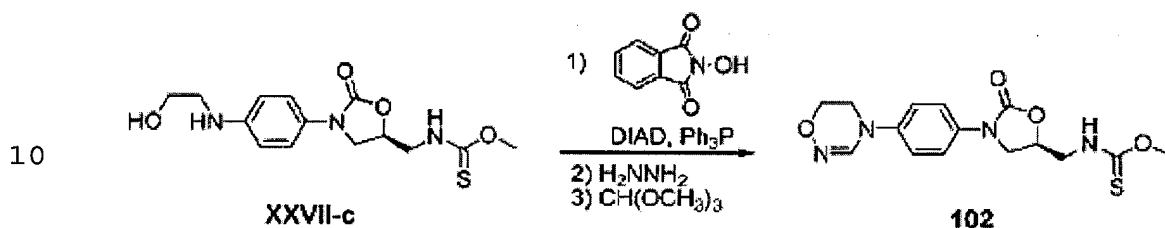
Composto 101 (37 mg, 0,10 mmol, 68%) foi obtido a partir do Composto 100 como no Exemplo 89.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ = 8,07 (s, 1H), 7,48 (d, J =

9 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9 Hz, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,40 (br, t, J = 6 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,80 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,76-3,59 (m, 2H), 3,00 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H).

LCMS: 357 (M + H⁺) para C₁₇H₂₀-N₆O₃.

Exemplo 102- Preparação do composto 102

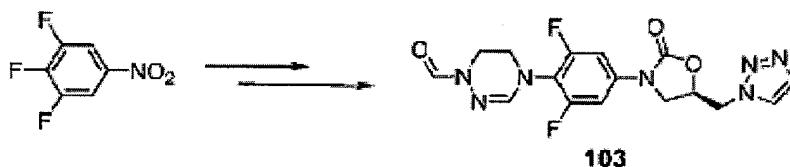


Composto 102 (24 mg, 0,069 mmol, 37%) foi obtido a partir do Composto XXVII-c, que foi preparado a partir de 4-fluornitrobenzeno de acordo com o Esquema 6 como no Exemplo de Preparação 14, como no Exemplo 57.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 7,56 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,67 (br, t, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,21 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,13-4,07 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 4,8 Hz, 2H).

20 LCMS: 351 (M + H⁺) para C₁₅H₁₈-N₄O₄S.

Exemplo 103- Preparação do composto 103



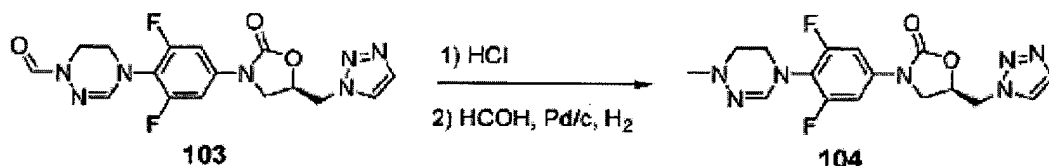
Composto 103 (350 mg, 0,90 mmol) foi obtido a partir de 3,4,5-trifluornitrobenzeno de acordo com o Esquema 6, como na síntese do Composto 81.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 8,54 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,13 (s,

1H), 6,69 (s, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,81 (d, J = 4 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,02-3,98 (m, 3H), 3,65 (t, J = 4,8 Hz, 2H).

LCMS: 392 (M + H⁺) para C₁₆H₁₅-F₂N₇O₃.

5 Exemplo 104- Preparação do composto 104



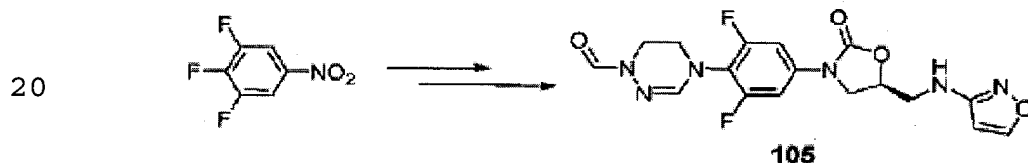
Composto 104 (23 mg, 0,061 mmol, 62%) foi obtido a partir do Composto 103 como no Exemplo 83.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,81 (d, J = 4 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,73 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 4,8 Hz, 2H).

LCMS: 378 (M + H⁺) para C₁₆H₁₇-F₂N₇O₂.

Exemplo 105- Preparação do composto 105

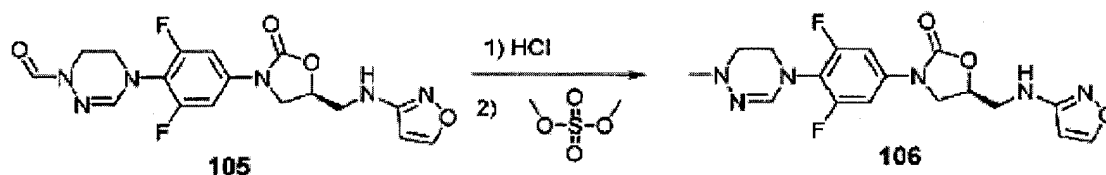
*



Composto 105 (640 mg, 1 6 mmol) foi obtido a partir de 3,4,5-trifluornitrobenzeno de acordo com o Esquema 6, como na síntese do Composto 85.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,54 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,54 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 9 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,90-3,73 (m, 2H), 3,69-3,62 (m, 3H).

LCMS: 407 (M + H⁺) para C₁₇H₁₆-F₂N₆O₄.

Exemplo 106- Preparação do composto 106

5

Composto 106 (24 mg, 0,061 mmol, 74%) foi obtido a partir do Composto 105 como no Exemplo 89.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,92 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,89-3,61 (m, 5H), 3,00 (t, J = 4,8 Hz, 2H). LCMS: 393 ($M + \text{H}^+$) para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$.

Exemplo de Teste 1- Medição da atividade antibacteriana *in vitro*

15 Para testar a atividade antibacteriana dos derivados de oxazolidinona sintetizados nos Exemplos 1 a 106, foi realizado um teste de atividade *in vitro* como se segue.

A atividade antibacteriana *in vitro* dos derivados de oxazolidinona dos Exemplos 1 a 106 foi avaliada por método de microdiluição de caldo, como comparado ao crescimento bacteriano no grupo de controle não tratado. A concentração inibidora mínima de um antibiótico em que o crescimento de bactérias pode ser inibido em até 90% (MIC_{90} , $\mu\text{g/ml}$) foi medida. A medição de MIC_{90} foi feita de acordo com o método de microdiluição de caldo com base no documento CLSI [Clinical and Laboratory Standards Institute Document. (2000) "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically" - quinta edição: M7-A5. CLSI, Villanova, PA].

30 1) Bactérias de teste - a atividade antibacteriana foi

medida contra 14 espécies bacterianas que incluem *Staphylococcus aureus* suscetível à meticilina (MSSA), *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE), *Enterococcus*
 5 *faecalis* resistente à linezolida e vancomicina (LYRE), *Haemophilus influenzae* e *Moraxellacatarrhalis* (*S. aureus*, *S. aureus*^{MR}, *S. epidermidis*, *S. epidermidis*^{MR}, *E. faecalis*, *E. faecalis*^{VanA}, *E. faecalis*^{VanA LR}, *E. faecium*^{VanA}, *E. faecium*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M.*
 10 *catarrhalis*). O resultado de MIC₉₀ contra as duas bactérias mais importantes, MRSA e LYRE, é dado na Tabela 1.

2) Preparação do composto de teste

Os compostos de teste (Compostos 1 a 106, ou seja, os derivados de oxazolidinona sintetizados nos Exemplos 1 a
 15 106) foram dissolvidos em DMSO na concentração de 10.240 ug/ml e submetidos a diluição de duas vezes em série com DMSO. Os compostos de teste em solução de DMSO foram também diluídos 20 vezes com água destilada estéril. A
 20 concentração final do composto de teste em incubações antibacterianas foi de 0,0625 a 128 ug/ ml. A concentração final de DMSO, que foi usado como um excipiente, foi 2,5% (v/v). Linezolida (Fórmula química B) foi usada como um
 25 composto de comparação. Os resultados da atividade antibacteriana dos compostos de teste são sumarizados na Tabela 1.

Fórmula química B

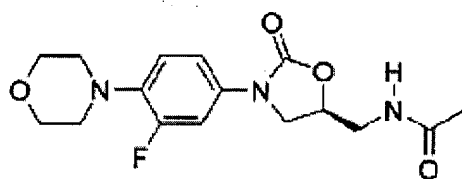


Tabela 1- Atividade antibacteriana (MIC₉₀, ug/ml) de compostos representados pela Fórmula Química 1

Cpd	MRSA ¹	LVRE ²	Cpd	MRSA	LVRE	Cpd	MRSA	LVRE
Linezolida	2	32	36	2	8	72	0.5	2
1	1	8	37	2	8	73	0.0625	2
2	2	16	38	4	8	74	0.25	2
3	2	8	39	2	8	75	0.25	2
4	1	8	40	2	8	76	0.5	2
5	1	8	41	2	4	77	0.5	4
6	2	8	42	8	32	78	0.5	4
7	1	8	43	2	32	79	8	> 64
8	4	16	44	8	64	80	2	16
9	0.5	8	45	1	4	81	1	16
10	4	32	46	2	16	82	2	32
11	1	8	47	2	8	83	1	16
12	2	8	48	4	16	84	0.5	16
13	4	16	49	1	8	85	0.5	16
14	2	8	50	2	16	86	0.5	8
15	4	8	51	1	4	87	0.5	8
16	128	> 128	52	2	16	88	0.5	8
17	1	8	53	0.5	8	89	0.5	8
18	4	16	54	0.5	4	90	2	8
19	0.5	4	55	2	8	91	0.5	8
20	16	64	56	4	8	92	1	64
21	2	4	57	0.25	2	93	1	32
22	16	128	58	0.25	4	94	1	64
23	32	64	59	0.5	2	95	1	16
24	2	16	60	0.25	2	96	2	16
25	4	32	61	0.5	4	97	0.5	8
26	16	64	62	0.0625	2	98	1	16
27	4	64	63	0.5	4	99	2	32
28	2	16	64	2	8	100	0.5	32
29	0.5	4	65	0.5	4	101	1	32
30	1	4	66	0.5	4	102	0.25	4
31	1	8	67	0.5	4	103	0.25	16
32	8	32	68	0.25	2	104	2	32
33	2	8	69	2	8	105	0.5	16
34	0.5	4	70	1	4	106	0.5	16
35	2	8	71	0.5	4			

1. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

2. *Enterococcus faecalis* resistente à linezolida e vancomicina

Como observado a partir da Tabela 1, os derivados de oxazolidinona da presente invenção mostraram potente
5 atividade antibacteriana contra algumas bactérias gram-positivas resistentes aos antibióticos existentes, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina, em concentrações muito menores quando comparados ao composto
10 de comparação linezolida. Embora não mostrado na Tabela 1, eles também foram eficazes contra várias bactérias gram-positivas, e alguns deles foram eficazes contra bactérias gram-negativas, como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Especialmente, uma vez que eles mostram
15 excelente atividade antibacteriana contra *Enterococcus faecalis* resistente à linezolida, eles podem ser usados de forma útil contra bactérias resistentes à linezolida, que se disseminam atualmente.

Portanto, percebe-se que os derivados de oxazolidinona
20 da presente invenção podem ser usados como antibióticos que têm um amplo espectro antibacteriano contra bactérias gram-positivas.

Exemplo de Teste 2- Medição de solubilidade em água

As solubilidades em água de metanossulfonatos (MSA) de
25 compostos representativos entre os derivados de oxazolidinona de Fórmula química 1 foram medidas. Linezolida de Fórmula química B foi usada como um material de referência. Os resultados são dados na Tabela 2.

A medição da solubilidade foi feita por ^1H RMN de
30 acordo com o seguinte método. Primeiramente, um

metanossulfonato (100 mg) do composto foi adicionado a D₂O (0,5 ml). Depois da preparação de uma solução saturada por agitação vigorosa por 30 minutos, a solução foi filtrada e 0,3 ml foi retirado dela. Uma solução do composto de referência (0,3 ml) (neste exemplo de teste, DMSO diluído com D₂O foi usado) com uma concentração exatamente conhecida foi adicionada a ela. A partir do espectro de ¹H RMN da solução, a proporção integral do pico da amostra para o pico de referência (DMSO) foi calculada. Uma vez que a concentração da solução de referência é conhecida, os mols da amostra podem ser calculados a partir da proporção integral. Então, a solubilidade da amostra foi calculada.

Tabela 2- Solubilidade de metanossulfonato em água

Composto	Linezolida	83	89	94
Solubidade (mg/ml)	3	117	129	136
(% de solubilidade)	(0.3%)	(12%)	(13%)	(14%)

Como observado a partir da tabela, as solubilidades dos compostos representados pela Fórmula Química 1 em água são maiores que 10%, porque eles podem ser preparados como sais. Em contraste, a solubilidade da linezolida em água é apenas 0,3%. Ou seja, as solubilidades dos compostos da presente invenção em água são até 50 vezes maiores que aquela da linezolida. Essa vantagem permite o desenvolvimento dos compostos da presente invenção em antibióticos que podem ser administrados por via oral ou por via intravenosa como bolo, o que não é realizável para linezolida. Além disso, uma vez que eles são eficazes contra bactérias resistentes à linezolida, bem como MRSA e VRE, eles podem ser desenvolvidos em antibióticos notáveis capazes de substituir a linezolida.

**Exemplo de Teste 3- Citotoxicidade e inibição de MAO
(monoamina oxidase)**

1) Medição da citotoxicidade por ensaio MTT

O ensaio MTT é um ensaio qualitativo, colorimétrico,
5 para sobrevivência de célula de mamífero e proliferação
celular. Ele depende da redução de MTT de sal tetrazólio
pela succinato desidrogenase mitocondrial de células
viáveis para formar um produto de azul formazan. O ensaio
mede a respiração celular e a quantidade de produto
10 formazan para o número de células vivas presentes em
cultura. Nesse teste, células ovarianas de hamster da China
(CHO-K1) foram adquiridas de ATCC (USA). As células CHO
subcultivadas foram destacadas do frasco de cultura por
tratamento com solução de tripsina-EDTA, e semeadas em uma
15 microplaca de 96 cavidades, com 5.000 células por cada
cavidade. Depois da cultura por 24 horas em um incubador a
5% CO₂ a 37 °C, as células foram tratadas com os derivados
de oxazolidinona de acordo com a presente invenção
sintetizados nos exemplos acima, em 7 diferentes
20 concentrações. Depois de cultivo adicional por 48 horas em
um incubador a 5% CO₂ a 37 °C, 15 uL de solução a 5 ug/ml
MTT foram adicionados a cada cavidade. As células foram
também incubadas no incubador a 5% CO₂ a 37 °C por cerca de
2 horas. Então, o meio de cultura foi descartado e 100 uL
25 de solução de DMSO foram adicionados a cada cavidade.
Depois de agitação da microplaca por 30 minutos, a
absorvência foi medida a 550 nm com o uso de um leitor de
placa "Spectramax plus 190" (Molecular Devices, USA). A
diminuição da absorvência dos grupos tratados com composto
30 comparada ao grupo de controle não tratado é uma indicação

da diminuição de células sobreviventes, que permite a medição da citotoxicidade dos compostos. O valor de CC_{50} , ou seja, a concentração em que a proliferação celular é reduzida a 50%, dos compostos de acordo com a presente invenção foi computada com o uso do programa de análise estatística GraFit (versão 5.0.12) adquirido de Erithacus Software depois do cálculo das percentagens da absorvência em várias concentrações quando comparado ao grupo de controle.

10 2) Inibição de MAO

Linezolida é conhecida por agir como um inibidor não seletivo, reversível de monoamina oxidases, e pode interagir possivelmente com fármacos adrenérgicos ou serotonérgicos. Os derivados de oxazolidinona de acordo com a presente invenção sintetizados nos exemplos foram testados para inibição de monoamina oxidase A (MAO A) e monoamina oxidase B (MAO B). O kit de ensaio MAO-GLO foi adquirido de Promega (USA) e as enzimas MAO A e MAO B foram adquiridas de Sigma-Aldrich (USA). A partir do produto de aldeído que resulta da ação da enzima MAO sobre o grupo amina do substrato, luciferina metil éster é produzido. O reagente de detecção de luciferina é então adicionado para inativar a enzima MAO. A esterase e a luciferase incluídas no reagente oxidam luciferina, assim emitindo luz. A emissão de luz é detectada para medir a atividade de MAO. A emissão de luz foi detectada com o uso de "LEADseeker" (Amershan Bioscience, Sweden). A atividade de MAO foi medida na presença dos compostos de acordo com a presente invenção a 3,9-500 μ M e comparada com o grupo controle não tratado. Linezolida foi usada como um composto de

comparação. Para a medição da atividade de inibição de MAO dos compostos representados pela Fórmula Química 1, o valor de IC_{50} , ou seja, a concentração dos compostos em que a atividade enzimática é inibida em 50% (esse valor está
 5 relacionado com a constante de inibição K_i) pode ser determinada. A concentração do inibidor em que a taxa de hidrólise do substrato é reduzida em 50% (ou seja, o valor de IC_{50}) pode ser determinada a partir de um gráfico de log da taxa relativa de hidrólise (quando comparada ao grupo
 10 controle não inibido) versus a concentração dos compostos de Fórmula química 1.

O efeito de inibição de MAO dos compostos de Fórmula química 1 foi medido por determinação da constante de inibição K_i .

15 Equação 1

$$K_i = IC_{50} / \{1 + ([S]/K_m)\}$$

Na Equação 1, K_m é a constante de Michaelis-Menten, ou seja, a concentração do substrato em que a taxa de reação enzimática é metade da máxima, e IC_{50} é a concentração do
 20 inibidor em que a taxa da hidrólise do substrato é reduzida em 50%. O valor de IC_{50} foi medido por tabulação de log da taxa relativa de hidrólise (quando comparado ao grupo de controle não inibido) versus a concentração dos compostos de Fórmula química 1. O programa de análise estatística
 25 GraFit (versão 5.0.12), adquirido de Erithacus Software, foi usado.

Os resultados de teste de citotoxicidade e de inibição de MAO para compostos representativos entre os derivados de oxazolidinona de Fórmula química 1 são dados na Tabela 3.

30 Uma vez que o composto de comparação linezolidina exibe

ação inibidora significativa contra enzimas MAO e tem a possibilidade de causar toxicidade ou outros efeitos colaterais, tem sido feito um grande esforço para descobrir um composto sem efeito de inibição da MAO. Em geral, compostos à base de oxazolidinona mostram tal efeito forte de inibição de MAO de modo a serem usados como inibidores da MAO. No entanto, embora o inibidor da MAO possa fornecer um efeito terapêutico para aqueles que dele necessitam, ele pode resultar em toxicidade ou outros efeitos colaterais quando ele é usado como um antibiótico. Portanto, a determinação do efeito de inibição de MAO dos antibióticos de oxazolidinona é absolutamente necessária, e um com menos de tal efeito é favorável.

Linezolida e TR-700 de Fórmula química D, desenvolvidos por Trius Therapeutics, foram usados como compostos de comparação. Uma vez que TR-701 é um pró-fármaco de TR-700, TR-700 foi usado.

Tabela 3- Testes de citotoxicidade e inibição de MAO

	CC ₅₀ (uM)	MAOA (uM)	MAOB (uM)
Linezolida	> 130	7.9	4.3
TR-700	28	< 2.0	6.1
53	> 130	24	58
83	> 130	19	207
89	> 130	5.2	> 250
94	> 130	4	176
102	> 130	89	84

Como observado a partir da tabela 3, TR-700 exibe quantidade substancial de efeito citotóxico e potente efeito inibidor contra MAO A e MAO B também. Em contraste, a maior parte dos compostos da presente invenção é segura em termos de citotoxicidade e exibe menos efeito inibidor que TR-700 em 1/10.

Pelo fato de os compostos da presente invenção exibirem alta solubilidade e boa atividade antibacteriana com menos toxicidade, eles são altamente promissores como prováveis antibióticos da próxima geração.

5 O presente pedido contém material relacionado ao Pedido de Patente Coreana No. 10-2008-0093712, depositado no "Korean Intellectual Property Office" em 24 de setembro de 2008, cujo conteúdo é aqui incorporado por referência.

Embora a presente invenção tenha sido descrita com
10 relação às modalidades específicas, será aparente para aqueles habilitados na técnica que várias alterações e modificações podem ser feitas sem fugir do espírito e escopo da invenção, como definido nas reivindicações a seguir.

15 **Aplicabilidade Industrial**

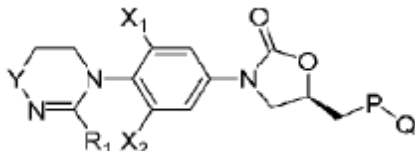
Como acima descrito, os novos derivados de oxazolidinona da presente invenção exibem um espectro antibacteriano contra bactérias resistentes, que incluem *Staphylococcus* resistente à meticilina (MRSA), uma baixa
20 toxicidade, e uma forte atividade antibacteriana contra as bactérias resistentes aos antibióticos existentes, como *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*, especialmente uma excelente atividade antibacteriana contra *Enterococcus faecalis* resistente à linezolida. Portanto,
25 eles podem ser usados, de modo útil, como os antibióticos de oxazolidinona de segunda geração. Além disso, os derivados de oxazolidinona com um grupo de amidoxima cíclica ou amidrazona cíclica de acordo com a presente invenção podem ser facilmente preparados em formulação para
30 administração oral ou injeção porque eles têm solubilidade

mais alta em água que outros compostos de oxazolidinona que já existem.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de oxazolidinona caracterizado por ser representado pela Fórmula Química 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste:

Fórmula química 1



na Fórmula química 1,

R₁ representa hidrogênio, (C₁-C₆)alquil ou (C₃-C₆)cicloalquil;

Y representa -O- ou -N(R₂)-;

R₂ representa hidrogênio, ciano, (C₁-C₆)alquil, (C₃-C₆)cicloalquil, -(CH₂)_mOC(=O)R₁₁, -(CH₂)_mC(=O)R₁₂, -(CH₂)_mC(=S)R₁₂ ou -SO₂R₁₃, em que o alquil de R₂ pode ser também substituído por um ou mais substituintes selecionados de um grupo que consiste em (C₂-C₆)alquenil, (C₂-C₆)alquinil, halogênio, halo(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alquil(C₂-C₆)alquinil, hidroxil, (C₃-C₆)cicloalquil e ciano;

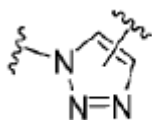
R₁₁ até R₁₃ representam independentemente hidrogênio, (C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcoxi, amino, (C₃-C₆)cicloalquil, (C₂-C₆)alquenil, (C₂-C₆)alquinil ou (C₁-C₆)alquilcarbonil, em que o alquil, alcoxi ou amino de R₁₁ até R₁₃ pode ser também substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, amino, hidroxil, ciano, (C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alquilcarboniloxi e hidroxil(C₁-C₆)alquil;

m representa um número inteiro de 0 a 2;

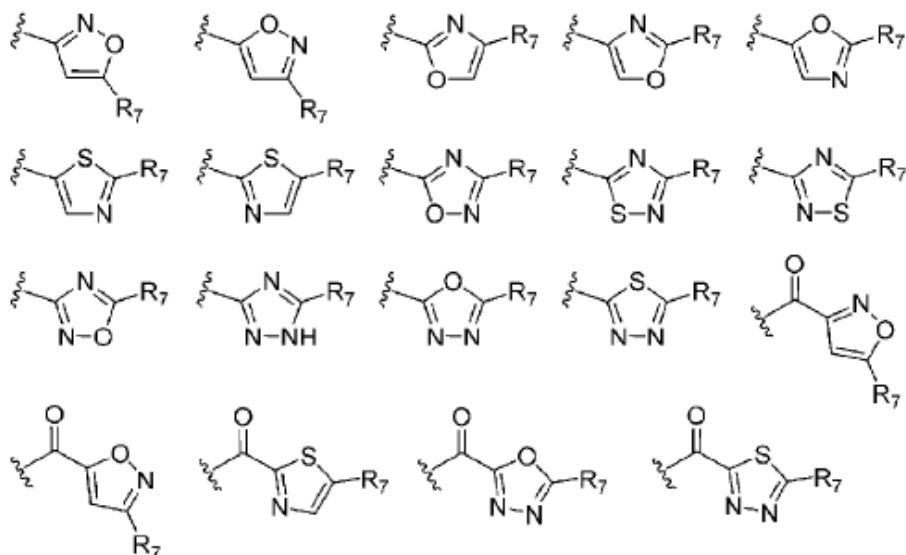
X₁ e X₂ representam independentemente hidrogênio ou

flúor;

P representa -O-, -NH- ou um heterociclo aromático de cinco membros com a seguinte estrutura



Q representa hidrogênio, $-C(=O)R_3$, $-C(=S)R_4$, $-C(=O)NR_5R_6$, $-C(=S)NR_5R_6$, ou um heterociclo aromático de cinco membros com a estrutura selecionada das seguintes:



R_3 e R_4 representam independentemente hidrogênio, (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcoxi, (C_3-C_6) cicloalquil, (C_2-C_6) alquenil ou (C_2-C_6) alquinil;

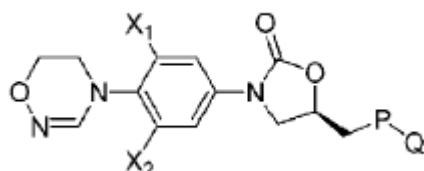
R_5 e R_6 representam independentemente hidrogênio, (C_1-C_6) alquil, (C_3-C_6) cicloalquil ou (C_2-C_6) alquenil;

R_7 representa hidrogênio, halogênio, (C_1-C_6) alquil ou (C_3-C_6) cicloalquil; e

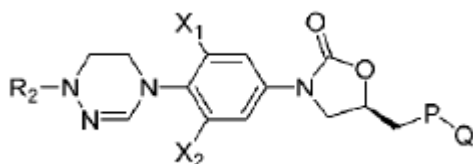
o alquil de R_3 até R_7 pode ser também substituído por um ou mais substituintes selecionados de um grupo que consiste em hidroxil, ciano, halogênio, (C_1-C_6) alquilcarboniloxi e amino.

2. Derivado de oxazolidinona, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser representado pela Fórmula Química 2 ou 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste:

Fórmula química 2



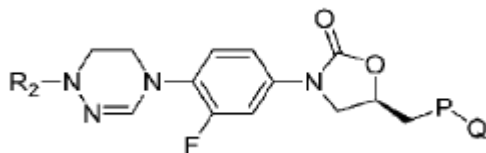
Fórmula química 3



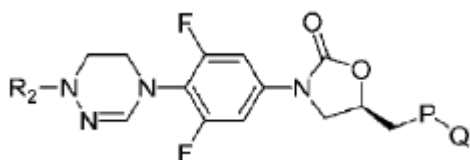
em que R_2 , X_1 , X_2 , P e Q são os mesmos como definidos na reivindicação 1.

3. Derivado de oxazolidinona, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por ser representado pela Fórmula química 4, 5 ou 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste:

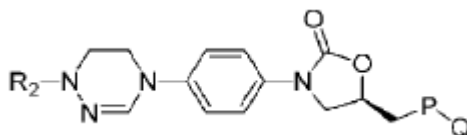
Fórmula química 4



Fórmula química 5



Fórmula química 6

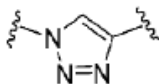


em que

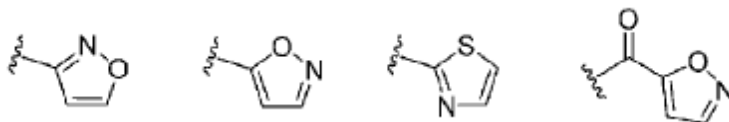
R_2 representa hidrogênio, ciano, (C_1-C_6) alquil, (C_3-C_6) cicloalquil, $-(CH_2)_mOC(=O)R_{11}$, $-(CH_2)_mC(=O)R_{12}$, $-(CH_2)_mC(=S)R_{12}$ ou $-SO_2R_{13}$, em que o alquil de R_2 pode ser também substituído por um ou mais substituintes selecionados de um grupo que consiste em (C_2-C_6) alquenil, (C_2-C_6) alquinil, halogênio, halo (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquil (C_2-C_6) alquinil, hidroxil, (C_3-C_6) cicloalquil e ciano;

R_{11} até R_{13} representam independentemente hidrogênio, (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcoxi, amino, (C_3-C_6) cicloalquil ou (C_1-C_6) alquilcarbonil, e o alquil, alcoxi ou amino de R_{11} até R_{13} pode ser também substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, amino, hidroxil, ciano, (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquilcarboniloxi e hidroxil (C_1-C_6) alquil; m representa um número inteiro de 0 a 2;

P representa $-O-$, $-NH-$, ou um heterociclo aromático de cinco membros com a seguinte estrutura



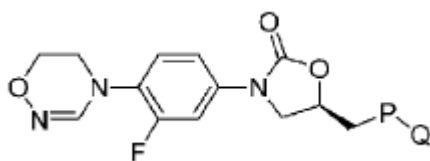
Q representa hidrogênio, $-C(=O)R_3$, $-C(=S)R_4$, $-C(=O)NR_5R_6$, $-C(=S)NR_5R_6$, ou um heterociclo aromático de cinco membros com a estrutura selecionada das seguintes:



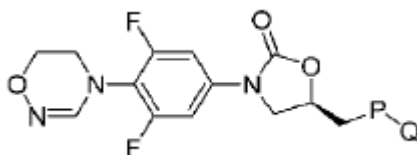
R₃ e R₄ representam independentemente hidrogênio, (C₁-C₆)alquil ou (C₁-C₆)alcoxi; R₅ e R₆ representam independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)alquil; e o alquil de R₃ a R₆ pode ser também substituído por um ou mais substituintes selecionados de um grupo que consiste em hidroxil, ciano, halogênio, (C₁-C₆)alquilcarboniloxi e amino.

4. Derivado de oxazolidinona, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por ser representado pela Fórmula Química 7, 8 ou 9, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste:

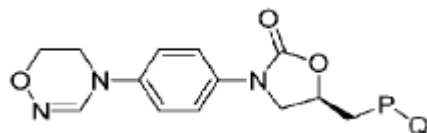
Fórmula química 7



Fórmula química 8

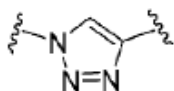


Fórmula química 9



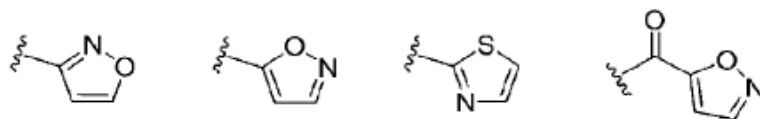
em que

P representa -O-, -NH-, ou um heterociclo aromático de cinco membros com a seguinte estrutura:



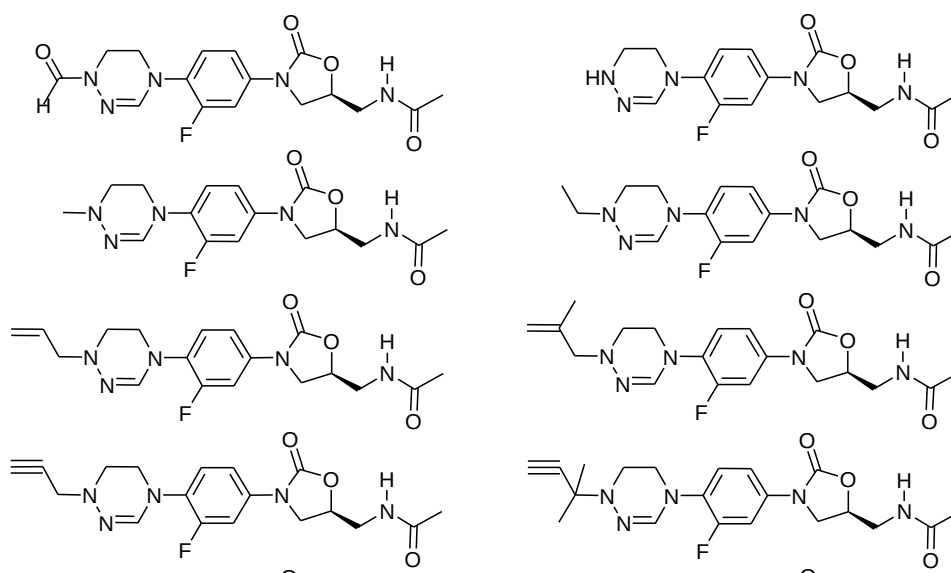
Q representa hidrogênio, -C(=O)R₃, -C(=S)R₄, -

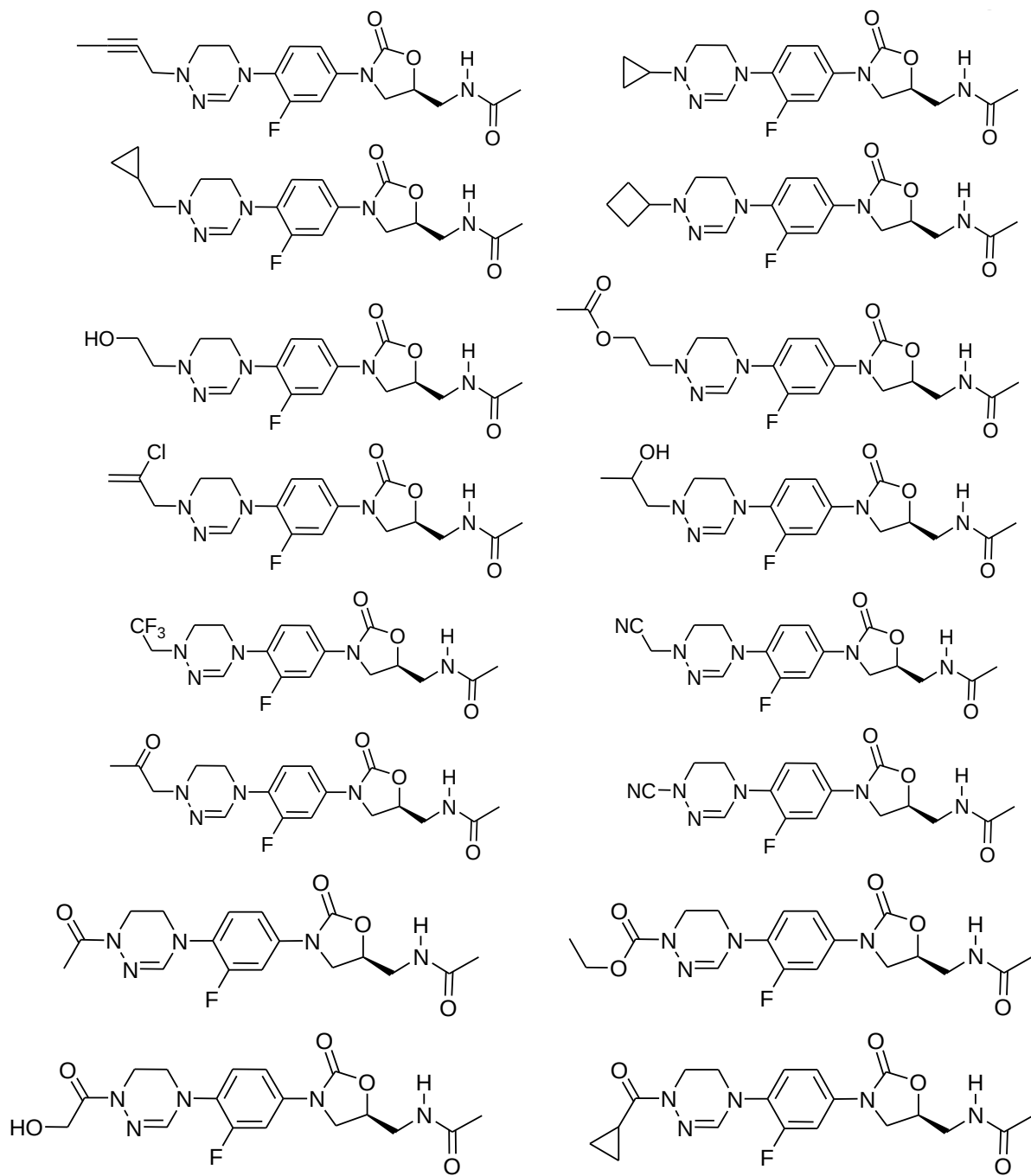
$C(=O)NR_5R_6$, $-C(=S)NR_5R_6$, ou um heterociclo aromático de cinco membros com a estrutura selecionada das seguintes:

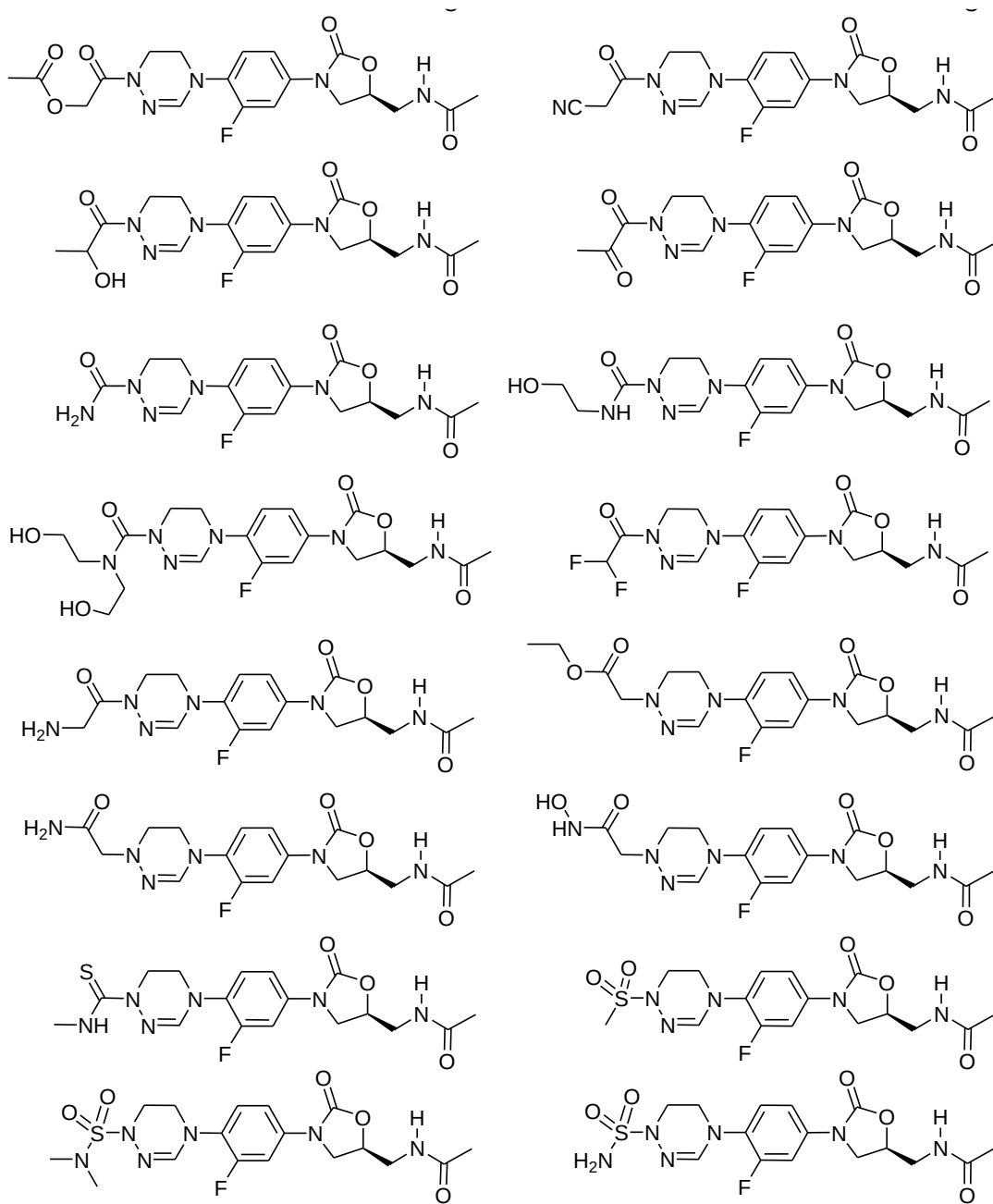


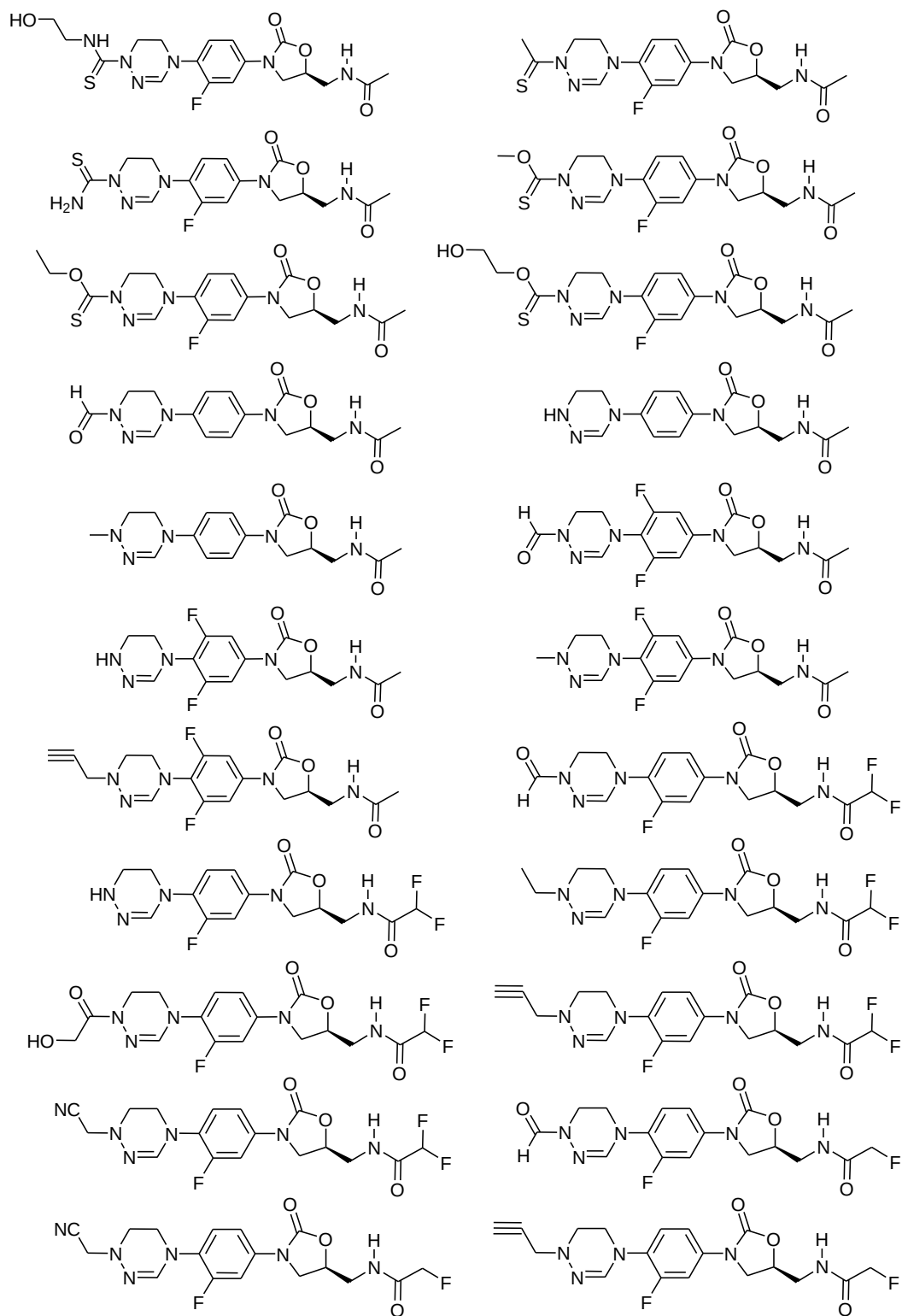
R_3 e R_4 representam independentemente hidrogênio, (C_1-C_6) alquil ou (C_1-C_6) alcoxi; R_5 e R_6 representam independentemente hidrogênio ou (C_1-C_6) alquil; e o alquil de R_3 a R_6 pode ser também substituído por um ou mais substituintes selecionados de um grupo que consiste em hidroxil, ciano, halogênio, (C_1-C_6) alquilcarboniloxi e amino.

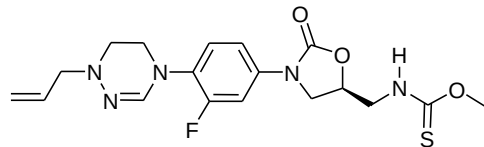
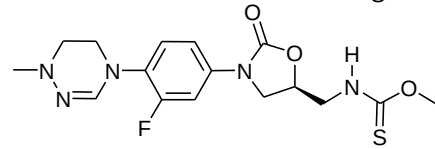
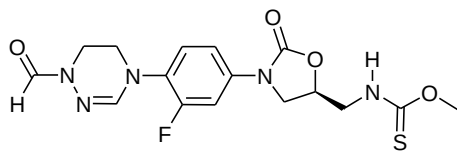
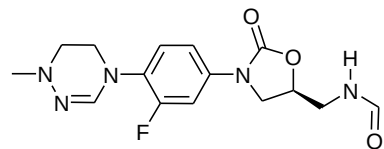
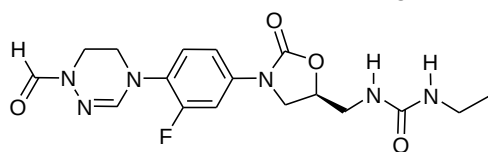
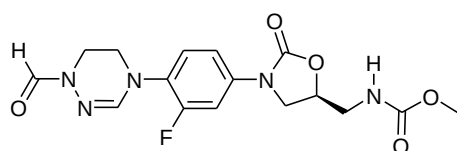
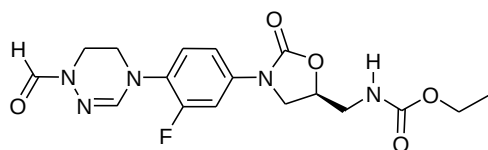
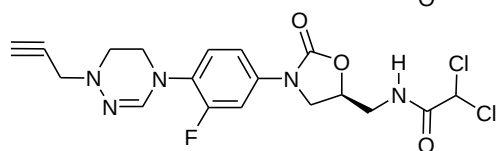
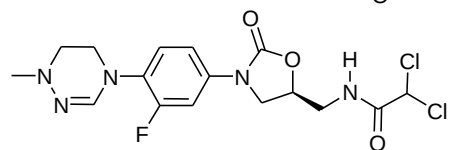
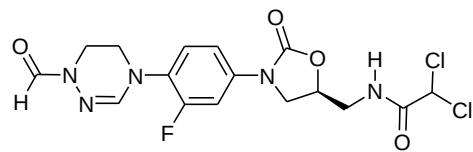
5. Derivado de oxazolidinona, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por ser selecionado dos seguintes compostos, ou um sal farmacologicamente aceitável deste:

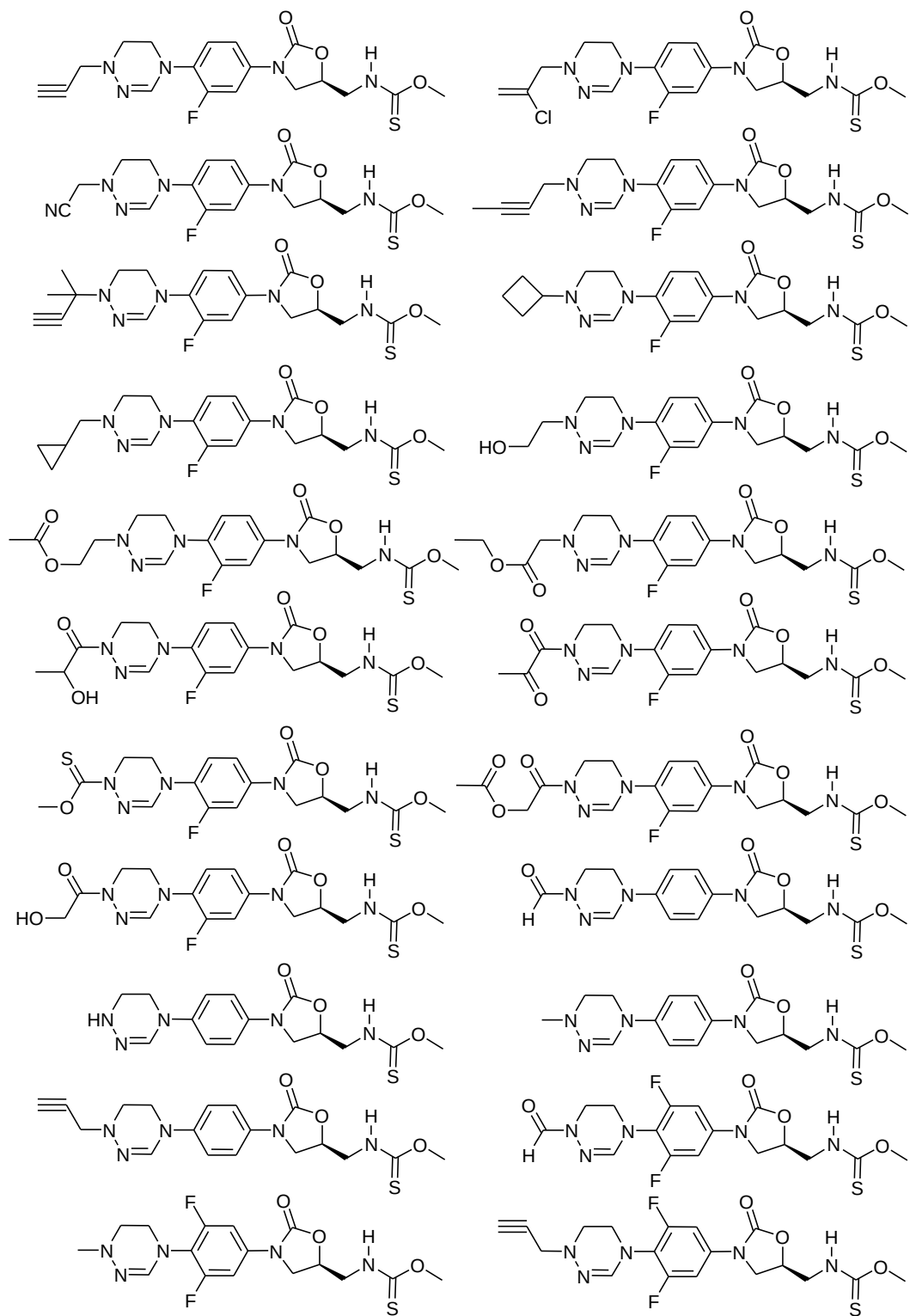


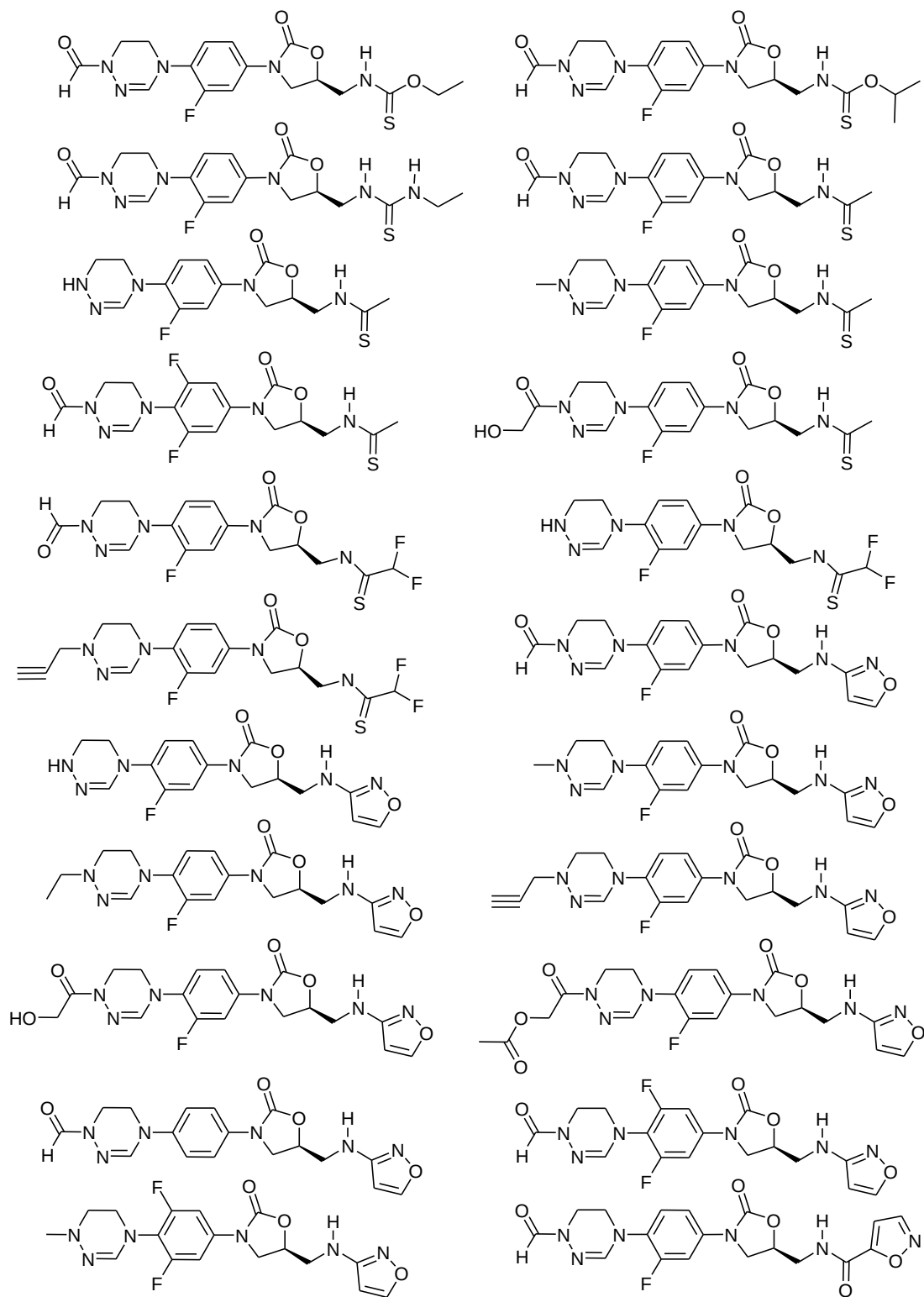






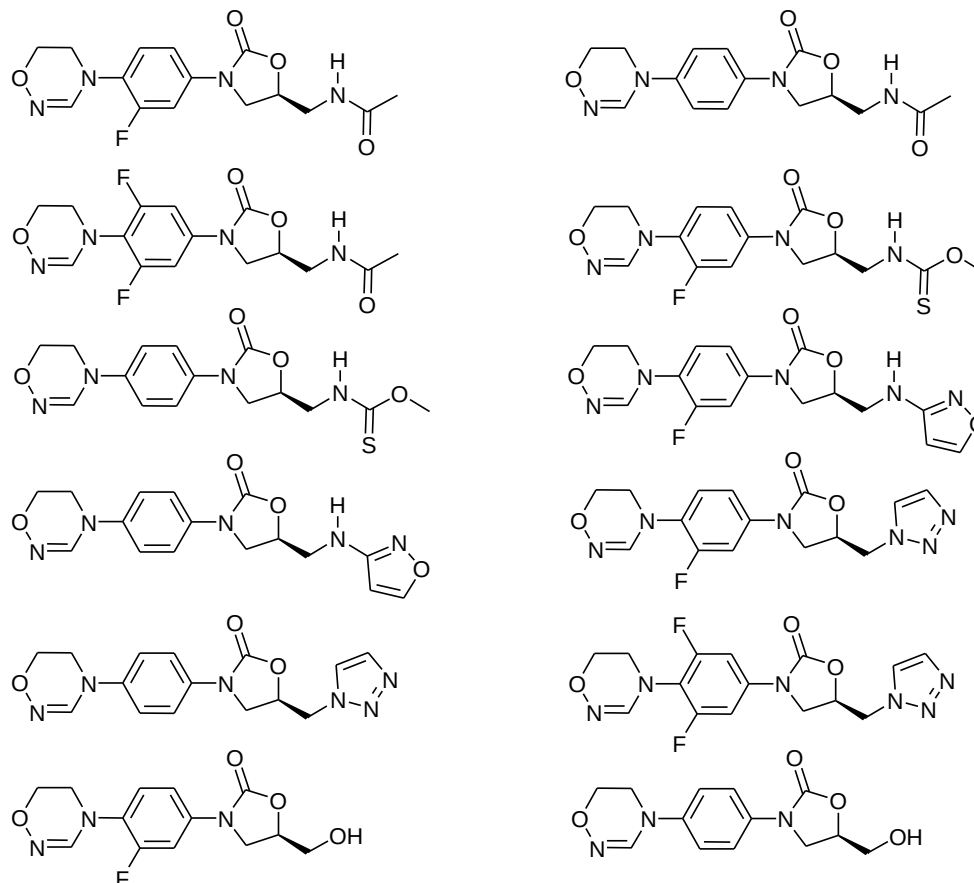








6. Derivado de oxazolidinona, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por ser selecionado dos seguintes compostos, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste:



7. Composição farmacêutica antibiótica caracterizada por compreender o derivado de oxazolidinona conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como um ingrediente eficaz.