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

(21) **PI0611635-3 A2**

BRPI0611635A2

(22) Data de Depósito: 14/06/2006
(43) Data da Publicação: 21/09/2010
(RPI 2072)

(51) Int.Cl.:
C07D 207/08
A61K 31/495
A61K 31/496
A61K 31/5377
A61K 31/538
A61K 31/54
A61P 1/04
A61P 11/06
A61P 17/06
A61P 19/02
A61P 25/00
A61P 29/00
A61P 37/02
A61P 37/08
A61P 43/00
C07D 207/27
C07D 207/404
C07D 211/22
C07D 211/46
C07D 211/58

(54) Título: **DERIVADO DE BENZENO 1,2-DI(CÍCLICO)SUBSTITUÍDO**

(30) Prioridade Unionista: 14/06/2005 JP 2005-174072

(73) Titular(es): EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

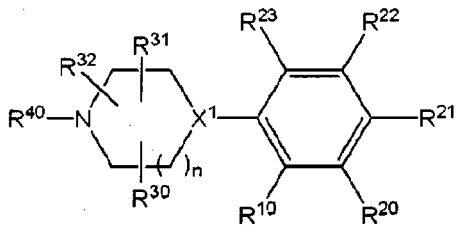
(72) Inventor(es): Makoto Kotake, Masayoshi Ohkuro, Naoki Yoneda, Shinsuke Hirota, Tetsuya Kawahara

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

(86) Pedido Internacional: PCT JP2006311900 de 14/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/134955de 21/12/2006

(57) Resumo: DERIVADO DE BENZENO 1,2-DI(CÍCLICO)SUBSTITUÍDO. A presente invenção refere-se a um composto representado pela seguinte fórmula geral (1) ou (100), um sal do mesmo ou um hidrato do antecedente, tem excelente ação inibidora de adesão celular e ação inibidora de infiltração celular. em que R^{10} representa cicloalquila de 5 a 10 membros etc. opcionalmente substituida com hidroxila etc., R^{30}, R^{31} e R^{32} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio etc., R^{40} representa C1-1O alquila etc. opcionalmente substituida com hidroxila etc., n representa um número inteiro de 0,1 ou 2, X^1 representa CH ou nitrogênio, e R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio etc..



(1)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADO DE BENZENO 1,2-DI(CÍCLICO)SUBSTITUÍDO".**

Campo da Técnica

A presente invenção refere-se a derivados de benzeno 1,2-di(cíclico)substituído que são úteis como inibidores de adesão celular ou inibidores de infiltração celular, bem como a seus sais e a hidratos do antecedente.

A presente invenção refere-se a derivados de benzeno 1,2-di(cíclico)substituído que são úteis como agentes terapêuticos ou profiláticos para doenças inflamatórias e doenças auto-imunes, bem como a seus sais e a hidratos do antecedente.

A invenção também refere-se a derivados de benzeno 1,2-di(cíclico)substituído que são úteis como agentes terapêuticos ou profiláticos para várias doenças associadas com adesão e infiltração de leucócito, tal como doença inflamatória intestinal (particularmente colite ulcerativa ou doença de Crohn), síndrome de intestino irritável, artrite reumatóide, psoríase, esclerose múltipla, asma e dermatite atópica, bem como a seus sais e a hidratos do antecedente.

Antecedentes da Técnica

A reação inflamatória é acompanhada por infiltração de leucócitos, tipicamente neutrófilos e linfócitos, em sítios inflamatórios.

A infiltração de leucócitos é definida como migração de leucócitos, tais como neutrófilos e linfócitos fora de vasos e nos tecidos circunjacentes como uma conseqüência de iniciação e ativação por citocinas, quimiocinas, lipídios e complemento para interagir chamado "laminação" ou "amarração" com células endoteliais vasculares ativadas por citocinas tal como IL-1 ou TNFα, seguidas por adesão às células endoteliais vasculares.

Como explicado abaixo, a relação entre adesão ou infiltração de leucócito e várias doenças inflamatórias e doenças auto-imunes foi relatada. Tais relatórios elevaram a possibilidade que compostos tendo ação inibidora de adesão celular ou ação inibidora de infiltração celular podem servir como agentes terapêuticos ou profiláticos para tais doenças.

(1) Agentes terapêuticos ou profiláticos para doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn e similares) (vide os documentos de Não-patente 1, 2 e 3)

(2) Agentes terapêuticos ou profiláticos para síndrome de intestino irritável (vide o documento de Não-patente 4)

(3) Agentes terapêuticos ou profiláticos para artrite reumatóide (vide o documento de Não-patente 5)

(4) Agentes terapêuticos ou profiláticos para psoríase (vide o documento de Não-patente 6)

(5) Agentes terapêuticos ou profiláticos para esclerose múltipla (vide o documento de Não-patente 7)

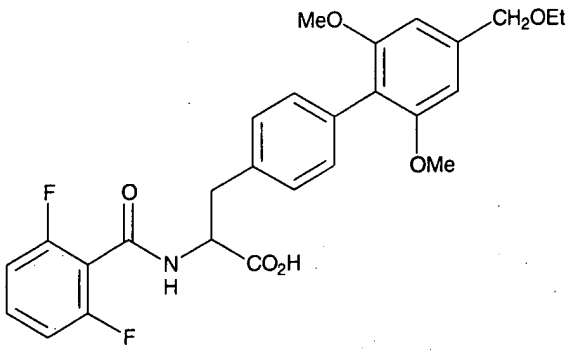
(6) Agentes terapêuticos ou profiláticos para asma (vide o documento de Não-patente 8)

(7) Agentes terapêuticos ou profiláticos para dermatite atópica (vide o documento de Não-patente 9)

Desse modo, substâncias que inibem a adesão celular ou infiltração celular espera-se que sejam úteis como agentes terapêuticos ou profiláticos para doenças inflamatórias e doenças auto-imunes e como agentes terapêuticos ou profiláticos para várias doenças associadas com adesão e infiltração de leucócitos, tal como doença inflamatória intestinal (particularmente colite ulcerativa ou doença de Crohn), síndrome de intestino irritável, artrite reumatóide, psoríase, esclerose múltipla, asma e dermatite atópica.

Compostos são da mesma forma conhecidos, os quais têm ação antiinflamatória com base na inibição de adesão de leucócito e célula endotelial vascular, ou ação antiinflamatória com base na inibição de infiltração de leucócito (estes serão em seguida chamados inibidores de adesão celular e inibidores de infiltração celular, respectivamente), tal como o seguinte composto:

[Fórmula Química 1]

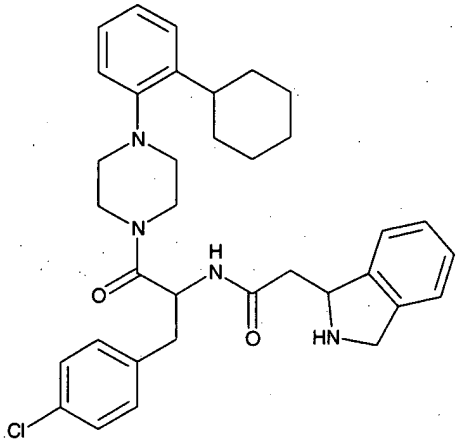


(vide o documento de Patente 1).

Entretanto, os compostos representados pela fórmula geral (1) ou fórmula geral (100) de acordo com a presente invenção são caracterizados incluindo-se uma estrutura química parcial tal como piperazina, piperidina ou tetraidropiridina na posição orto de um anel de benzeno ligado a um grupo carbocíclico alifático tal como cicloexila, portanto difere em suas estruturas dos inibidores de adesão celular ou inibidores de infiltração celular acima mencionados.

O composto conhecido que compreende uma estrutura química parcial tal como tendo piperazina, piperidina ou tetraidropiridina na posição orto de um anel de benzeno ligado a um grupo carbocíclico alifático tal como cicloexila, como uma característica estrutural química dos compostos representados pela fórmula geral (1) ou fórmula geral (100) de acordo com a presente invenção, é o composto representado pela seguinte fórmula:

[Fórmula Química 2]



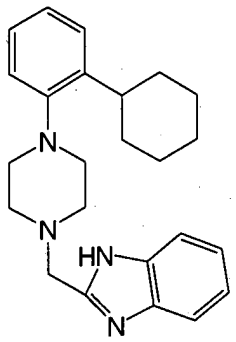
(vide o documento de Patente 2).

Entretanto, o pedido de patente descreve apenas seu uso como um agente antiobesidade e tratamento de diabete com base na atividade

agonística receptora de melanocortina do composto, ao mesmo tempo que nem descreve nem sugestiona seu uso como um agente antiinflamatório com base na ação inibidora de adesão de leucócito ou infiltração.

Diferente do composto anterior, o composto representado pela seguinte fórmula:

[Fórmula Química 3]



é conhecido (vide o documento de Não-patente 10, composto número 45).

[Documento de Patente 1] WO 2002/018320

[Documento de Patente 2] WO 2002/059108

[Documento de Não-patente 1] *Inflammatory Bowel Disease* (N. Engl. J. Med., 347: 417-429 (2002))

[Documento de Não-patente 2] *Natalizumab for active Crohn's disease* (N. Engl. J. Med., 348: 24-32 (2003))

[Documento de Não-patente 3] *Granulocyte adsorption therapy in active period of ulcerative colitis* (Japanese Journal of Apheresis 18: 117-131 (1999))

[Documento de Não-patente 4] *A role for inflammation in irritable bowel syndrome* (Gut., 51: i41-i44 (2002))

[Documento de Não-patente 5] *Rheumatoid arthritis* (Int. J. Biochem. Cell Biol., 36:372-378(2004))

[Documento de Não-patente 6] *Psoriasis* (Lancet, 361: 1197-1204 (2003))

[Documento de Não-patente 7] *New and emerging treatment options for multiple sclerosis* (Lancet Neurology, 2: 563-566 (2003))

[Documento de Não-patente 8] *The role of T mymphocytes in the pathogenesis of asthma* (J. Allergy Clin. Immunol., 111: 450-463 (2003)

[Documento de Não-patente 9] *The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin* (J. Invest. Dermatol., 121: 951-962 (2003))

[Documento de Não-patente 10] *Discovery of 2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-benzimidazole (ABT-724), a dopaminergic agent with a novel mode of action for the potential treatment of erectile dysfunction* (J. Med. Chem., 47: 3853-3864(2004))

Descrição da Invenção

Problemas a serem Resolvidos pela Invenção

É um objetivo da presente invenção fornecer novos compostos que têm excelente ação inibidora de adesão celular e ação inibidora de infiltração celular, que são úteis como agentes terapêuticos ou profiláticos para várias doenças inflamatórias e doenças auto-imunes associadas com adesão e infiltração de leucócitos, tal como doença inflamatória intestinal (particularmente colite ulcerativa ou doença de Crohn), síndrome de intestino irritável, artrite reumatóide, psoríase, esclerose múltipla, asma e dermatite atópica.

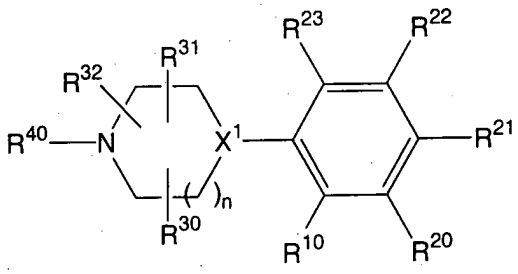
Meios para Resolver os Problemas

Como resultado de pesquisa intensiva, os presentes inventores descobriram que derivados de benzeno 1,2-di(cíclico)-substituído que têm uma estrutura química específica, exibem excelente ação inibidora de adesão celular ou ação inibidora de infiltração celular, e são particularmente úteis como agentes terapêuticos ou profiláticos para várias doenças inflamatórias e doenças auto-imunes associadas com adesão e infiltração de leucócitos, tal como doença inflamatória intestinal (particularmente colite ulcerativa ou doença de Crohn), síndrome de intestino irritável, artrite reumatóide, psoríase, esclerose múltipla, asma e dermatite atópica, e a presente invenção foi concluída com base nesta descoberta.

Especificamente, a invenção é um composto de acordo com o seguinte [1] ou [2], um sal deste ou um hidrato do antecedente.

[1] Um composto representado pela seguinte fórmula geral (1), um sal deste ou um hidrato do antecedente:

[Fórmula Química 4]



(1)

em que R^{10} representa cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo A1 ou cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo A1,

R^{30}, R^{31} e R^{32} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio, hidroxila, halogênio, ciano, carboxila, C1-6 alquila, C1-6 alcóxi ou C2-7 alcoxicarbonila, ou

dois dentre R^{30}, R^{31} e R^{32} ligam-se juntos para formar oxo (=O) ou metileno (-CH_2-) e o outro representa hidrogênio, hidroxila, halogênio, ciano, carboxila, C1-6 alquila, C1-6 alcóxi ou C2-7 alcoxicarbonila,

R^{40} representa C1-10 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo D1, cicloalquila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo E1, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo E1, C2-7 alquenila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1, C2-7 alquinila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1, C2-7 alquilcarbonila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo G1, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila, carbonila heterocíclica de 4 a 8 membros, C2-7 alcoxicarbonila ou C1-6 alquilsulfonila,

n representa um número inteiro de 0, 1 ou 2,

X^1 representa CH ou nitrogênio, e

R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio, hidroxila, halogênio, nitro, ciano, carboxila, C1-6 alquiltio opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1, C2-7 alcoxicarbonila, fenóxi, -SO_3H, C1-6 alquila opcionalmen-

te substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W^1, C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo K1, C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W^1, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W^1, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo V1, um grupo anel de heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W^1, um grupo anel de arila de 6 a 10 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W^1, C2-7 alquenila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W^1, C2-7 alquinila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W^1, cicloalquila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W^1, cicloalquenila de 5 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W^1 $-NR^{1X}R^{2X}$, $-CO-R^{1X}$, $-CO-NR^{1X}R^{2X}$, $-NR^{1X}-CO-R^{2X}$, $-SO_2-R^{3X}$ ou $-O-SO_2-R^{3X}$,

em que R^{1X} e R^{2X} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio, C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo U1 ou um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros, e

R^{3X} representa C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1; ou

(i) R^{20} e R^{21}, (ii) R^{21} e R^{22} ou (iii) R^{22} e R^{23} ligam-se juntos para formar um anel selecionado a partir do Grupo Z1,

em que o Grupo A1 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, C1-6 alcóxi, fenila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo C1, C1-6 alquila, C1-6 haloalquila e C2-7 alquileno onde C2-7 alquileno é apenas permissível no caso em que uma espiro união é formada junto com a cicloalquila de 5 a 10 membros substituída ou a cicloalquenila de 5 a 10 membros substituída,

Grupo C1 consiste em ciano, halogênio, C1-6 alquila e C1-6 al-

cóxi,

Grupo D1 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, C1-6 alcóxi, C1-6 alquiltio, C1-6 alquilsulfonila, C1-6 alquilsulfinila, mono(C1-6 alquil)amino, di(C1-6 alquil)amino, C2-7 alquilcarbonilamino, cicloalquila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo H1, C2-7 alcoxicarbonila, carboxila, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros, um grupo anel de heteroarila de 5 a 10 membros, um grupo anel de arila de 6 a 10 membros, C2-7 alquilcarbonila, carbonila de anel de arila de 6 a 10 membros, aminocarbonila, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila opcionalmente substituída com halogênio, mono(cicloalquil de 3 a 8 membros)aminocarbonila, mono(C2-7 alcoxialquil)aminocarbonila, di(C1-6 alquil)aminocarbonila, mono(anel de heteroarila de 5 a 10 membros)aminocarbonila, carbonila heterocíclica de 4 a 8 membros opcionalmente substituída com C1-6 alquila, e carbonila de anel de heteroarila de 5 a 10 membros,

Grupo E1 consiste em halogênio, C1-6 alcóxi, oxo (=O) e C1-6 alquila,

Grupo F1 consiste em halogênio e C1-6 alcóxi,

Grupo G1 consiste em cicloalquila de 3 a 8 membros,

Grupo H1 consiste em hidroxila, C1-6 haloalquila, C1-6 alquila, C2-7 alcoxialquila, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila, di(C1-6 alquil)aminocarbonila, C2-7 alcoxicarbonila, carboxila e C2-7 cianoalquila,

Grupo W^1 consiste em halogênio, hidroxila, ciano, carboxila, C1-6 alquila, C2-7 alcoxialquila, C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo T1, fenóxi, C2-7 alcoxicarbonila, C2-7 alquilcarbonila, $-NR^{6X}R^{7X}$ e $-CO-NR^{6X}R^{7X}$ em que R^{6X} e R^{7X} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila,

Grupo T1 consiste em C1-6 alcóxi, carboxila, C2-7 alcoxicarbonila e $-CONR^{4X}R^{5X}$ em que R^{4X} e R^{5X} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila,

Grupo V1 consiste em oxo(=O) e etilenodióxi ($-O-CH_2CH_2-O-$) onde etilenodióxi é permissível apenas no caso em que uma espiro união é

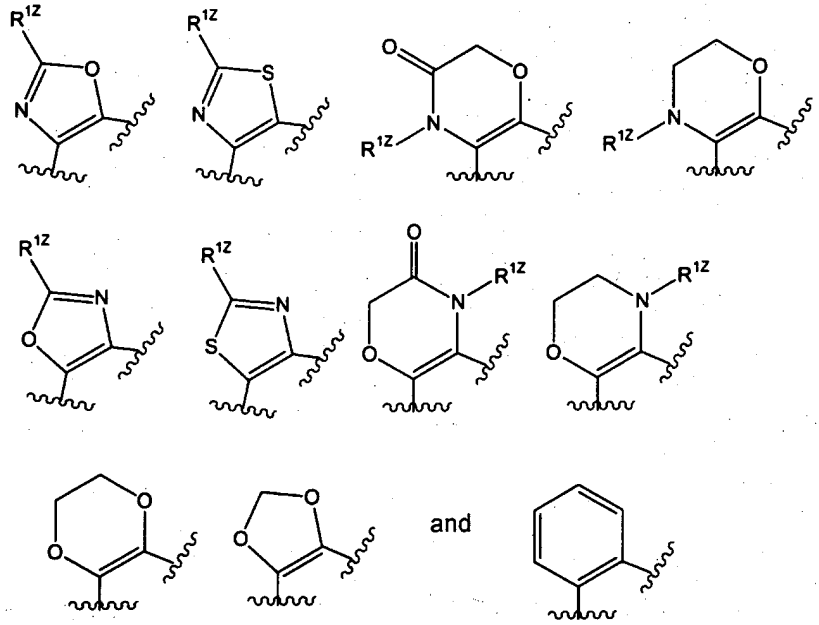
formada junto com o grupo heterocíclico de 4 a 8 membros substituído,

Grupo K1 consiste em um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros,

Grupo U1 consiste em carboxila, C1-6 alcóxi, C2-7 alcoxicarbonila, halogênio, um grupo anel de arila de 6 a 10 membros e -CO-$NR^{8x}R^{9x}$ em que R^{8x} e R^{9x} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila, e,

Grupo Z1 consiste em

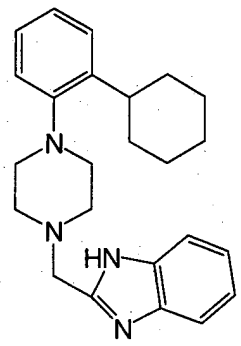
[Fórmula Química 6]



em que R^{1Z} representa hidrogênio, C1-6 alquila ou benzila,

com a condição que um composto representado pela seguinte fórmula:

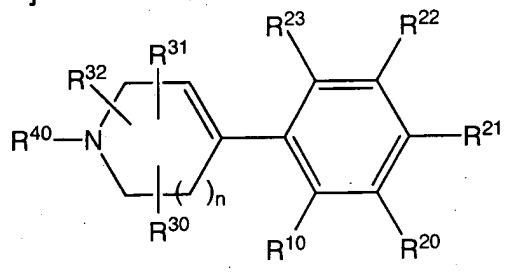
[Fórmula Química 5]



seja esperado.

[2] Um composto representado pela seguinte fórmula geral (100), um sal deste ou um hidrato do antecedente:

[Fórmula Química 7]



(100)

em que R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40} e n têm as mesmas respectivas definições como R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40} e n em [1] acima.

Como exemplos da "cicloalquila de 5 a 10 membros" da "cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo A1" para R^{10}, pode ser mencionada ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, ciclononila ou ciclodecila, entre os quais ciclopentila, cicloexila, cicloeptila ou ciclooctila é preferida, e cicloexila é particularmente preferida.

A "cicloalquenila de 5 a 10 membros" da "cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo A1" para R^{10} pode ter ligações duplas múltiplas, e como exemplo pode ser mencionado ciclopentenila (1-ciclopentenila, 2-ciclopentenila ou 3-ciclopentenila), cicloexenila (1-cicloexenila, 2-cicloexenila ou 3-cicloexenila), cicloeptenila (1-cicloeptenila, 2-cicloeptenila, 3-cicloeptenila ou 4-cicloeptenila), ciclooctenila (1-ciclooctenila, 2-ciclooctenila, 3-ciclooctenila ou 4-ciclooctenila), ciclononenila (1-ciclononenila, 2-ciclononenila, 3-ciclononenila, 4-ciclononenila ou 5-ciclononenila) ou ciclodecenila (1-ciclodecenila, 2-ciclodecenila, 3-ciclodecenila, 4-ciclodecenila ou 5-ciclodecenila) entre os quais ciclopentenila, cicloexenila, cicloeptenila ou ciclooctenila é preferida, cicloexenila é mais preferida, e 1-cicloexenila é ainda mais preferida.

Como exemplos do "halogênio" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23}, pode ser mencionado flúor, cloro, bromo, iodo ou similares, entre os quais, bromo, flúor ou cloro é preferido.

O "C1-6 alquiltio" do "C1-6 alquiltio opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} é um grupo tio que tem a "C1-6 alquila" descrita abaixo ligada a isto, e como exemplos podem ser mencionados grupos de cadeia linear ou cadeia ramificada tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, carbonilbutiltio, isobutiltio, s-butiltio, t-butiltio, pentiltio, isopentiltio, 2-metilbutiltio, neopentiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, isoexiltio, 4-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 1-metilpentiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 1-etilbutiltio ou 2-etilbutiltio entre os quais são preferidos grupos C1-4, e metiltio é particularmente preferido.

A "C2-7 alcoxicarbonila" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} é um grupo carbonila que tem o "C1-6 alcóxi" descrito abaixo ligado a isto, e como exemplos podem ser mencionados grupos de cadeia linear ou cadeia ramificada tal como metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, isopropoxicarbonila, butoxicarbonila, isobutoxicarbonila, s-butoxicarbonila, t-butoxicarbonila, pentoxicarbonila, isopentoxicarbonila, 2-metilbutoxicarbonila, neopentoxicarbonila, hexiloxicarbonila, 4-metilpentoxicarbonila, 3-metilpentoxicarbonila, 2-metilpentoxicarbonila, 3,3-dimetilbutoxicarbonila, 2,2-dimetilbutoxicarbonila, 1,1-dimetilbutoxicarbonila, 1,2-dimetilbutoxicarbonila, 1,3-dimetilbutoxicarbonila ou 2,3-dimetilbutoxicarbonila entre os quais metoxicarbonila ou etoxicarbonila é preferida.

Como exemplos da "C1-6 alquila da "C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W^1" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23}, podem ser mencionados grupos de cadeia linear ou cadeia ramificada tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, s-butila, t-butila, n-pentila, isopentila, s-pentila, t-pentila, 2-metilbutila, 1-metilbutila, 2-metilbutila, neopentila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, n-hexila, isoexila, 4-metilpentila, 3-metilpentila, 2-metilpentila, 1-metilpentila, 3,3-dimetilbutila, 2,2-dimetilbutila, 1,1-dimetilbutila, 1,2-dimetilbutila, 1,3-dimetilbutila, 2,3-dimetilbutila, 1-etilbutila, 2-etilbutila, 1,1,2-trimetilpropila, 1,2,2,-trimetilpropila, 1-etil-1-metilpropila ou 1-etil-2-

metilpropila entre os quais são preferidos grupos C1-4, metila, etila ou t-butila é mais preferida, e metila é ainda mais preferida.

Como exemplos da "C1-6 alquila" da "C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo K1" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais são preferidos, grupos C1-4, e metila é particularmente preferida.

Como exemplos do "C1-6 alcóxi" do "C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} podem ser mencionados grupos de cadeia linear ou cadeia ramificada tal como metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, s-butóxi, t-butóxi, pentóxi, isopentóxi, 2-metilbutóxi, neopentóxi, hexilóxi, 4-metilpentóxi, 3-metilpentóxi, 2-metilpentóxi, 3,3-dimetilbutóxi, 2,2-dimetilbutóxi, 1,1-dimetilbutóxi, 1,2-dimetilbutóxi, 1,3-dimetilbutóxi ou 2,3-dimetilbutóxi entre os quais metóxi, etóxi, propóxi ou isopropóxi é preferido, metóxi ou etóxi é mais preferido, e metóxi é ainda mais preferido.

O "grupo heterocíclico de 4 a 8 membros" do "grupo heterocíclico de 4 a 8 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} é um grupo monovalente obtido removendo-se um hidrogênio de qualquer posição desejada de um "heterociclo de 4 a 8 membros" como descrito abaixo.

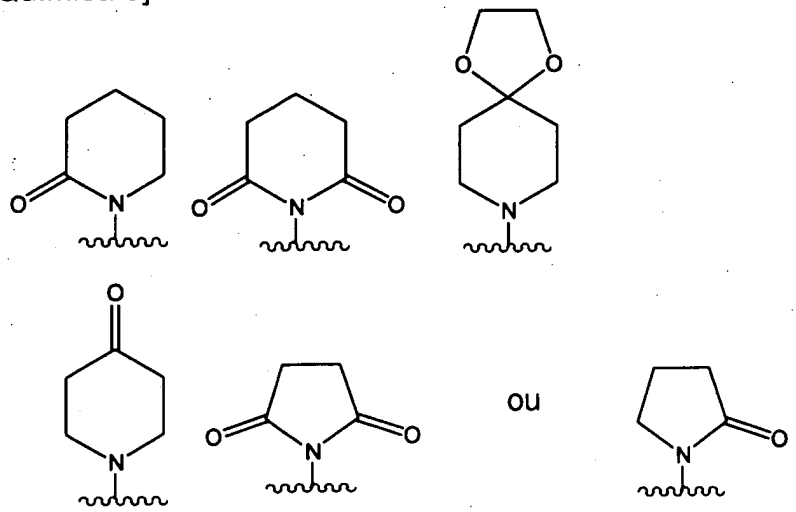
O "heterociclo de 4 a 8 membros" é um anel não aromático (um anel completamente saturado ou um anel parcialmente insaturado) tendo 4-8 átomos formando o anel e contendo um ou mais heteroátomos entre os átomos que formam o anel, e como exemplo pode ser mencionado anel de azetidina, um anel de pirrolidina, um anel de piperidina, um anel de azepano, um anel de azocano, um anel de tetraidrofurano, um anel de tetraidropirano, um anel de tetraidrotiopirano, um anel de morfolina, um anel de tiomorfolina, um anel de piperazina, um anel de diazepano, um anel de tiazolidina, um anel de isoxazolidina, um anel de imidazolidina, um anel de pirazolidina, um anel de dioxano, um anel de 1,3-dioxolano, um anel de oxatiano, um anel de ditiano, um anel de pirano, um anel de diidropirano, um anel de pirrolina, um anel de diidropiridina, um anel de pirazolina, um anel de oxazolina, um anel

de imidazolina ou um anel de tiazolina. "Grupos heterocíclicos de 4 a 8 membros" preferíveis, são grupos heterocíclicos de 4 a 8 membros completamente saturados, grupo heterocíclico de 4 a 8 membros completamente saturado derivado eliminando-se um hidrogênio ligado a nitrogênio que constitui o anel é mais preferido, piperazin-1-ila, pirrolidin-1-ila, azetidin-1-ila, tiomorfolin-4-ila, piperidin-1-ila ou morfolin-4-ila também é preferida, e pirrolidin-1-ila, piperidin-1-ila ou morfolin-4-ila é ainda mais preferida.

Como exemplos do "grupo heterocíclico de 4 a 8 membros" do "grupo heterocíclico de 4 a 8 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo V1" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23}, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais anel de pirrolidina, anel de piperidina, tiomorfolin-4-ila ou 1,6-diidropiridin-2-ila é preferida, pirrolidin-1-ila ou piperidin-1-ila é mais preferida, e piperidin-1-ila é ainda mais preferida.

O "grupo heterocíclico de 4 a 8 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo V1" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} não está particularmente restrito, contanto que seja o "grupo heterocíclico de 4 a 8 membros" anteriormente mencionado opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo V1, porém é preferivelmente um grupo representado pela seguinte fórmula:

[Fórmula Química 8]



O "grupo anel de heteroarila de 5 a 10 membros" do "grupo anel de heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente substituído com um substi-

tuinte selecionado a partir do Grupo W1" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} é um grupo monovalente obtido eliminando-se um hidrogênio de qualquer posição desejada de um "anel de heteroarila de 5 a 10 membros" como descrito abaixo.

O "anel de heteroarila de 5 a 10 membros" é um anel aromático que tem 5-10 átomos que formam o anel e contém um ou mais heteroátomos entre os átomos que formam o anel (com respeito a anéis fundidos, pelo menos um dos anéis é aromático), e como exemplos pode ser mencionado um anel de piridina, um anel de tiofeno, um anel de furano, um anel de pirrol, um anel de oxazol, um anel de isoxazol, um anel de tiazol, um anel de tiadiazol, um anel de isotiazol, um anel de imidazol, um anel de triazol, um anel de tetrazol, um anel de pirazol, um anel de furazano, um anel de tiadiazol, um anel de oxadiazol, um anel de piridazina, um anel de pirimidina, um anel de pirazina, um anel de triazina, um anel de indol, um anel de isoindol, um anel de indazol, um anel de quinolina, um anel de isoquinolina, um anel de cinolina, um anel de quinazolina, um anel de quinoxalina, um anel de naftilidina, um anel de ftalazina, um anel de purina, um anel de pteridina, um anel de tienofurano, um anel de imidazotiazol, um anel de benzofurano, um anel de benzotiofeno, um anel de benzoxazol, um anel de benzotiazol, um anel de benzotiadiazol, um anel de benzimidazol, um anel de imidazopiridina, um anel de pirrolopiridina, um anel de pirrolopirimidina, um anel de piridopirimidina, um anel de cumarano, um anel de cromeno, um anel de cromano, um anel de isocromano, um anel de indolina ou um anel de isoindolina. "Anel de heteroarila de 5 a 10 membros" preferível é um anel de 5 a 6 membros, um anel de isoxazol, um anel de oxadiazol, um anel de tetrazol, um anel de piridina, um anel de tiazol ou um anel de tiofeno é mais preferido, e um anel de piridina, um anel de tiazol, um anel de tiofeno ou um anel de tetrazol é ainda mais preferido.

O "grupo anel de arila de 6 a 10 membros" do "grupo anel de arila de 6 a 10 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} é um grupo anel de hidrocarboneto aromático de 6 a 10 carbonos (com respeito a anéis fundidos, pelo menos um dos anéis é aromático), como exemplos pode ser men-

cionado fenila, 1-naftila, 2-naftila, indenila, indanila, azulenila ou heptalenila entre os quais fenila é preferida.

A "C2-7 alquenila" da "C2-7 alquenila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W[1]" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} são grupos de alquenila de cadeia linear ou cadeia ramificada de 2 a 7 carbono que podem conter 1 ou 2 ligações duplas, e como exemplos pode ser mencionado etenila, 1-propenila, 2-propenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-metil-1-propenila, 2-metil-2-propenila, 1-pentenila, 1-hexenila, 1,6-hexanodienila ou 1-heptenila, entre os quais grupos C2-5 contendo uma ligação dupla são preferidos, e etenila é particularmente preferida.

A "C2-7 alquinila" da "C2-7 alquinila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W[1]" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} são grupos de alquinila de cadeia linear ou cadeia ramificada de 2 a 7 carbonos que podem conter 1 ou 2 ligações triplas, e como exemplos pode ser mencionado etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 1-pentinila, 1-hexinila, 1,6-hexanodiinila ou 1-heptinila, entre os quais grupos C2-5 contendo uma ligação tripla são preferidos, e etinila ou 1-propinila é particularmente preferida.

Como exemplos da "cicloalquila de 3 a 8 membros" da "cicloalquila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W[1]" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23}, podem ser mencionados os mesmos listados abaixo, entre os quais ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila é preferida, e ciclopropila, ciclopentila ou cicloexila é particularmente preferida.

A "cicloalquenila de 5 a 8 membros" da "cicloalquenila de 5 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W[1]" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23}, pode ter múltiplas ligações duplas, e como exemplos podem ser mencionados ciclopentenila (1-ciclopentenila, 2-ciclopentenila ou 3-ciclopentenila), cicloexenila (1-cicloexenila, 2-cicloexenila ou 3-cicloexenila), cicloeptenila (1-cicloeptenila, 2-cicloeptenila, 3-cicloeptenila ou 4-cicloeptenila) e ciclooctenila (1-ciclooctenila, 2-ciclooctenila, 3-ciclooctenila ou 4-ciclooctenil), entre os quais ciclopentenila

ou cicloexenila é preferida, e 1-ciclopentenila ou 1-cicloexenila são particularmente preferidas.

Como exemplos da "C1-6 alquila" da "C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo U1" para R^{1X} e R^{2X}, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos do "grupo heterocíclico de 4 a 8 membros" para R^{1X} e R^{2X}, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais, grupos heterocíclico de 4 a 8 membros completamente saturados, são preferidos, um grupo anel de tetraidropirano, um grupo anel de morfolina, um grupo anel de piperidina ou um grupo anel de pirrolidina é mais preferido, e tetraidropiran-4-ila ou morfolin-4-ila é ainda mais preferida.

Como exemplos da "C1-6 alquila" da "C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1" para R^{3X}, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais grupos C1-4 são preferidos, e metila ou etila é particularmente preferida.

"$-NR^{1X}R^{2X}$" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} é um grupo amino ($-NH_2$) tendo dois hidrogênios substituídos com R^{1X} e R^{2X}.

Quando nem R^{1X} nem R^{2X} de "$-NR^{1X}R^{2X}$" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} for um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros, então "$-NR^{1X}R^{2X}$" é preferivelmente metilamino, etilamino, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, (metoxietil)amino, di(metoxietil)amino ou metil (metoxietil)amino.

"$-CO-R^{1X}$" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} é um grupo carbonila que tem R^{1X} ligado a isto, e morfolin-4-ilcarbonila, metoxietilcarbonila, etilcarbonila ou acetila é preferido.

"$-CO-NR^{1X}R^{2X}$" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} é um grupo carbonila que tem $-NR^{1X}R^{2X}$ ligado a ele.

"$-NR^{1X}-CO-R^{2X}$" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} é um grupo amino ($-NH_2$) tendo dois hidrogênios substituídos com "um grupo carbonila que tem R^{2X} ligado a ele" e R^{1X}.

"$-SO_2-R^{3X}$" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} é um grupo sulfonila que tem R^{3X} ligado a ele.

"$-O-SO_2-R_{3X}$" para R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} é um grupo sulfonilóxi que

tem R^{3X} ligado a ele.

Como exemplos do "halogênio" para R^{30}, R^{31} e R^{32} podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais flúor ou cloro é preferido.

Como exemplos da "C1-6 alquila" para R^{30}, R^{31} e R^{32} podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais são preferidos grupos C1-4, e metila é particularmente preferida.

Como exemplos do "C1-6 alcóxi" para R^{30}, R^{31} e R^{32} podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais são preferidos grupos C1-4, e metóxi é particularmente preferido.

A "C2-7 alcoxicarbonila" para R^{30}, R^{31} e R^{32} é um grupo carbonila que tem o "C1-6 alcóxi acima mencionado" ligado a ele, e como exemplos podem ser mencionados grupos de cadeia linear ou cadeia ramificada tal como metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, isopropoxicarbonila, butoxicarbonila, isobutoxicarbonila, s-butoxicarbonila, t-butoxicarbonila, pentoxicarbonila, isopentoxicarbonila, 2-metilbutoxicarbonila, neopentoxicarbonila, hexiloxicarbonila, 4-metilpentoxicarbonila, 3-metilpentoxicarbonila, 2-metilpentoxicarbonila, 3,3-dimetilbutoxicarbonila, 2,2-dimetilbutoxicarbonila, 1,1-dimetilbutoxicarbonila, 1,2-dimetilbutoxicarbonila, 1,3-dimetilbutoxicarbonila ou 2,3-dimetilbutoxicarbonila entre os quais metoxicarbonila ou etoxicarbonila é preferida.

Dois dentre R^{30}, R^{31} e R^{32} "ligam-se juntos para formar oxo (=O)", significa que dois dentre R^{30}, R^{31} e R^{32} ligam-se ao mesmo átomo de carbono para formar um grupo oxo.

Dois dentre R^{30}, R^{31} e R^{32} "ligam-se juntos para formar metileno ($-CH_2-$)", significa que dois dentre R^{30}, R^{31} e R^{32} ligam-se a átomos de carbono diferentes para formar um grupo metileno.

Como exemplos da "C1-10 alquila" da "C1-10 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo D1" para R^{40}, podem ser mencionados os mesmos exemplos como listado para "C1-6 alquila" acima, bem como grupos alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada de C7-10 tal como heptila, 3-metilhexila, octila, nonila ou decila

entre os quais são preferidos grupos C1-6, e metila, etila, propila, isopropila, isobutila, butila ou pentila é particularmente preferida.

Como exemplos da "cicloalquila de 3 a 8 membros" da "cicloalquila de 3 a 8 membros substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo E1" para R^{40}, pode ser mencionado ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila ou ciclooctila entre os quais ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila ou cicloeptila é preferida, e ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila é particularmente preferida.

Como exemplo do "grupo heterocíclico de 4 a 8 membros" do "grupo heterocíclico de 4 a 8 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo E1" para R^{40}, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais um grupo anel de pirrolidina, um grupo anel de piperidina, um grupo anel de tetraidrotiopirano ou um grupo anel de tetraidropirano é preferido.

A "C2-7 alquenila" da "C2-7 alquenila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1" para R^{40}, são grupos alquenila de cadeia linear ou cadeia ramificada de 2 a 7 carbonos que podem conter 1 ou 2 ligações duplas, e como exemplos, pode ser mencionado etenila, 1-propenila, 2-propenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-metil-1-propenila, 2-metil-2-propenila, 1-pentenila, 1-hexenila, 1,6-hexanodienila ou 1-heptenila entre os quais são preferidos grupos C2-5, e 2-propenila ou 2-metil-2-propenila é particularmente preferida.

A "C2-7 alquinila" da "C2-7 alquinila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1" para R^{40}, são grupos alquinila de cadeia linear ou cadeia ramificada de 2 a 7 carbonos que podem conter 1 ou 2 ligações triplas, e como exemplos pode ser mencionado etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 1-pentinila, 1-hexinila, 1,6-hexanodiinila ou 1-heptinila entre os quais são preferidos grupos C2-5, e 2-butinila ou 2-propinila é particularmente preferida.

O "grupo C2-7 alquilcarbonila" do "grupo C2-7 alquilcarbonila opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo G1" para R^{40} é uma carbonila que tem a "C1-6 alquila" acima mencionada

ligada a ela, e como exemplos podem ser mencionados grupos de cadeia linear ou cadeia ramificada tal como acetila, etilcarbonila, n-propilcarbonila, isopropilcarbonila, n-butilcarbonila, isobutilcarbonila, s-butilcarbonila, t-butilcarbonila, pentilcarbonila, isopentilcarbonila, 2-metilbutilcarbonila, neopentilcarbonila, 1-etilpropilcarbonila, hexilcarbonila, isoexilcarbonila, 4-metilpentilcarbonila, 3-metilpentilcarbonila, 2-metilpentilcarbonila, 1-metilpentilcarbonila, 3,3-dimetilbutilcarbonila, 2,2-dimetilbutilcarbonila, 1,1-dimetilbutilcarbonila, 1,2-dimetilbutilcarbonila, 1,3-dimetilbutilcarbonila, 2,3-dimetilbutilcarbonila, 1-etilbutilcarbonila ou 2-etilbutilcarbonila entre os quais são preferidos grupos C2-5, e acetila ou propilcarbonila é particularmente preferida.

A "mono(C1-6 alquil)aminocarbonila para R^{40} é um grupo carbonila que tem "mono(C1-6 alquil)amino" ligado a ele, e como exemplos, podem ser mencionados grupos de cadeia linear ou cadeia ramificada tal como metilaminocarbonila, etilaminocarbonila, propilaminocarbonila, isopropilaminocarbonila, butilaminocarbonila, isobutilaminocarbonila, s-butilaminocarbonila, t-butilaminocarbonila, pentilaminocarbonila, isopentilaminocarbonila, 2-metilbutilaminocarbonila, neopentilaminocarbonila, 1-etilpropilaminocarbonila, hexilaminocarbonila, isoexilaminocarbonila, 4-metilpentilaminocarbonila, 3-metilpentilaminocarbonila, 2-metilpentilaminocarbonila, 1-metilpentilaminocarbonila, 3,3-dimetilbutilaminocarbonila, 2,2-dimetilbutilaminocarbonila, 1,1-dimetilbutilaminocarbonila, 1,2-dimetilbutilaminocarbonila, 1,3-dimetilbutilaminocarbonila, 2,3-dimetilbutilaminocarbonila, 1-etilbutilaminocarbonila ou 2-etilbutilaminocarbonila entre os quais, grupos C2-5 (número total de carbono) são preferidos, e etilaminocarbonila é particularmente preferida.

A "carbonila heterocíclica de 4 a 8 membros" para R^{40} é um grupo carbonila que tem o acima mencionado, "grupo heterocíclico de 4 a 8 membros" ligado a ele, entre os quais piperidin-1-ilcarbonila ou morfolin-4-ilcarbonila é preferida.

Como exemplos da "C2-7 alcoxicarbonila" para R^{40}, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais metoxicarbonila ou

etoxicarbonila é preferida.

A "C1-6 alquilsulfonila" para R^{40} é um grupo sulfonila que tem a "C1-6 alquila" acima mencionado" ligada a ele, como exemplos podem ser mencionados grupos de cadeia linear ou cadeia ramificada tal como metilsulfonila, etilsulfonila, propilsulfonila, isopropilsulfonila, carbonilbutilsulfonila, isobutilsulfonila, s-butilsulfonila, t-butilsulfonila, pentilsulfonila, isopentilsulfonila, 2-metilbutilsulfonila, neopentilsulfonila, 1-etilpropilsulfonila, hexilsulfonila, isoexilsulfonila, 4-metilpentilsulfonila, 3-metilpentilsulfonila, 2-metilpentilsulfonila, 1-metilpentilsulfonila, 3,3-dimetilbutilsulfonila, 2,2-dimetilbutilsulfonila, 1,1-dimetilbutilsulfonila, 1,2-dimetilbutilsulfonila, 1,3-dimetilbutilsulfonila, 2,3-dimetilbutilsulfonila, 1-etilbutilsulfonila ou 2-etilbutilsulfonila entre os quais propilsulfonila é preferida.

Como exemplos do "halogênio" para Grupo A1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais bromo, flúor ou cloro é preferido.

Como exemplos do "C1-6 alcóxi" do Grupo A1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais são preferidos grupos C1-4, e metóxi é particularmente preferido.

Como exemplos da "C1-6 alquila" do Grupo A1 e Grupo A2 (mencionado abaixo), podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais são preferidos grupos C1-4, e metila, etila, n-butila ou t-butila é particularmente preferida.

A "C1-6 haloalquila" do Grupo A1 e Grupo A2 (mencionado abaixo), é "C1-6 alquila" acima mencionada que tem 1-6 "halogênios" acima mencionados ligados a ele, como exemplos podem ser mencionados grupos alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, s-butila, t-butila, pentila, isopentila, 2-metilbutila, neopentila, 1-etilpropila, hexila, isoexila, 4-metilpentila, 3-metilpentila, 2-metilpentila, 1-metilpentila, 3,3-dimetilbutila, 2,2-dimetilbutila, 1,1-dimetilbutila, 1,2-dimetilbutila, 1,3-dimetilbutila, 2,3-dimetilbutila, 1-etilbutila ou 2-etilbutila, tendo flúor ou cloro ligado a ele, entre os quais C1-4 alquila que tem 1 a 3 flúor ou cloro ligados a ele é preferida, e trifluorometila é parti-

cularmente preferida.

Como exemplos do "C2-7 alquileno" onde C2-7 alquileno apenas é permissível no caso em que uma espiro união é formada junto com a cicloalquila de 5 a 10 membros substituída ou a cicloalquenila de 5 a 10 membros substituída, do Grupo A1 e Grupo A2 (mencionados abaixo), podem ser mencionados grupos de cadeia linear ou cadeia ramificada tal como 1,2-etileno, trimetileno, propileno, etiletileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno ou heptametileno entre os quais 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno ou pentametileno é preferido, e 1,2-etileno, tetrametileno ou pentametileno é particularmente preferido.

Como exemplos do "halogênio" do Grupo W^1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais flúor ou cloro é preferido.

Como exemplos da "C1-6 alquila" do Grupo W^1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais são preferidos grupos C1-4, e metila ou etila é particularmente preferida.

A "C2-7 alcoxialquila" do Grupo W^1 é "C1-6 alquila" acima mencionada que tem o "C1-6 alcóxi" acima mencionado ligado a ela, de 2 a 7 carbonos (número total de carbono), e como exemplos podem ser mencionados metoximetila, metoxietila, etoxietila, metoxipropila ou propoxietila, entre os quais metoximetila é preferida.

Como exemplos do "C1-6 alcóxi" do "C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo T1" do Grupo W^1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais são preferidos grupos C1-4, e metóxi, etóxi, isopropóxi ou propóxi é particularmente preferido.

Como exemplos da "C2-7 alcoxicarbonila" do Grupo W^1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais metoxicarbonila ou etoxicarbonila é preferida.

Como exemplos da "C2-7 alquilcarbonila" do Grupo W^1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais são preferidos grupos C2-5, e acetila é particularmente preferida.

Como exemplos da "C1-6 alquila" para R^{6X} e R^{7X}, podem ser

mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos do "halogênio" do Grupo C1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais bromo, flúor ou cloro é preferido.

Como exemplos da "C1-6 alquila" do Grupo C1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais são preferidos grupos C1-4, e metila é particularmente preferida.

Como exemplos do "C1-6 alcóxi" do Grupo C1 podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais são preferidos grupos C1-4, e metóxi ou etóxi é particularmente preferido.

Como exemplos do "halogênio" do Grupo D1 e Grupo D2 (mencionado abaixo), podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais flúor ou cloro é preferido.

Como exemplos do "C1-6 alcóxi" do Grupo D1 e Grupo D2 (mencionados abaixo), podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais são preferidos grupos C1-4, e metóxi ou etóxi é particularmente preferido.

O "C1-6 alquiltio" do Grupo D1 é um grupo tio que tem a "C1-6 alquila" acima mencionada ligada a ele, e como exemplos podem ser mencionados grupos de cadeia linear ou cadeia ramificada tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, carbonilbutiltio, isobutiltio, s-butiltio, t-butiltio, pentiltio, isopentiltio, 2-metilbutiltio, neopentiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, isoexiltio, 4-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 1-metilpentiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 1-etilbutiltio ou 2-etilbutiltio entre os quais são preferidos grupos C1-4, e metiltio ou etiltio é particularmente preferido.

Como exemplos da "C1-6 alquilsulfonila" do Grupo D1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais são preferidos grupos C1-4, e metilsulfonila ou etilsulfonila é particularmente preferida.

A "C1-6 alquilsulfinila" do Grupo D1 é um grupo sulfinila que tem a "C1-6 alquila" acima mencionada ligada a ele, como exemplos podem ser mencionados grupos de cadeia linear ou cadeia ramificada tal como metilsul-

finila, etilsulfinila, propilsulfinila, isopropilsulfinila, carbonilbutilsulfinila, isobutilsulfinila, s-butilsulfinila, t-butilsulfinila, pentilsulfinila, isopentilsulfinila, 2-metilbutilsulfinila, neopentilsulfinila, 1-etilpropilsulfinila, hexilsulfinila, isoexilsulfinila, 4-metilpentilsulfinila, 3-metilpentilsulfinila, 2-metilpentilsulfinila, 1-metilpentilsulfinila, 3,3-dimetilbutilsulfinila, 2,2-dimetilbutilsulfinila, 1,1-dimetilbutilsulfinila, 1,2-dimetilbutilsulfinila, 1,3-dimetilbutilsulfinila, 2,3-dimetilbutilsulfinila, 1-etilbutilsulfinila ou 2-etilbutilsulfinila entre os quais são preferidos grupos C1-4, e metilsulfinila ou etilsulfinila é particularmente preferida.

Como exemplos do "mono(C1-6 alquil)amino" do Grupo D1, podem ser mencionados grupos de cadeia linear ou cadeia ramificada tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, s-butilamino, t-butilamino, pentilamino, isopentilamino, 2-metilbutilamino, neopentilamino, 1-etilpropilamino, hexilamino, isoexilamino, 4-metilpentilamino, 3-metilpentilamino, 2-metilpentilamino, 1-metilpentilamino, 3,3-dimetilbutilamino, 2,2-dimetilbutilamino, 1,1-dimetilbutilamino, 1,2-dimetilbutilamino, 1,3-dimetilbutilamino, 2,3-dimetilbutilamino, 1-etilbutilamino ou 2-etilbutilamino, entre os quais metilamino ou etilamino é preferido, e metilamino é particularmente preferido.

O "di(C1-6 alquil)amino" do Grupo D1 pode ser simétrico ou assimétrico, e como exemplos podem ser mencionados grupos de cadeia linear ou cadeia ramificada tal como dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, etilpropilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, di(s-butil)amino, di(t-butil)amino, metilpentilamino, dipentilamino, diisopentilamino, di(2-metilbutil)amino, di(neopentil)amino, di(1-etilpropil)amino, diexilamino, metilisoexilamino, diisoexilamino, di(4-metilpentil)amino, di(3-metilpentil)amino, di(2-metilpentil)amino, di(1-metilpentil)amino, di(3,3-dimetilbutil)amino, di(2,2-dimetilbutil)amino, di(1,1-dimetilbutil)amino, di(1,2-dimetilbutil)amino, di(1,3-dimetilbutil)amino, di(2,3-dimetilbutil)amino, di(1-etilbutil)amino ou di(2-etilbutil)amino entre os quais, dimetilamino, metiletilamino ou dietilamino é preferido, e dimetilamino é particularmente preferido.

O "C2-7 alquilcarbonilamino" do Grupo D1 é um grupo amino que tem a "C2-7 alquilcarbonila" acima mencionada, ligada a ele, e como exemplos podem ser mencionados grupos de cadeia linear ou cadeia ramificada tal como acetilamino, etilcarbonilamino, n-propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, n-butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, s-butilcarbonilamino, t-butilcarbonilamino, pentilcarbonilamino, isopentilcarbonilamino, 2-metilbutilcarbonilamino, neopentilcarbonilamino, 1-etilpropilcarbonilamino, hexilcarbonilamino, isoexilcarbonilamino, 4-metilpentilcarbonilamino, 3-metilpentilcarbonilamino, 2-metilpentilcarbonilamino, 1-metilpentilcarbonilamino, 3,3-dimetilbutilcarbonilamino, 2,2-dimetilbutilcarbonilamino, 1,1-dimetilbutilcarbonilamino, 1,2-dimetilbutilcarbonilamino, 1,3-dimetilbutilcarbonilamino, 2,3-dimetilbutilcarbonilamino, 1-etilbutilcarbonilamino ou 2-etilbutilcarbonilamino, entre os quais grupos amino que têm C2-5 alquilcarbonila ligada a eles são preferidos, e acetilamino ou etilcarbonilamino é particularmente preferido.

Como exemplos da "cicloalquila de 3 a 8 membros" da "cicloalquila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo H1" do Grupo D1 e da "cicloalquila de 3 a 8 membros" do Grupo D2 (mencionado abaixo), podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila é preferida, ciclopropila ou ciclobutila é mais preferida, e ciclopropila é ainda mais preferido.

Como exemplo da "C2-7 alcoxicarbonila" do Grupo D1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais metoxicarbonila ou etoxicarbonila é preferida.

Como exemplos do "grupo heterocíclico de 4 a 8 membros" do Grupo D1 e Grupo D2 (mencionados abaixo), podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais um grupo anel de tetraidropirano ou um grupo anel de tetraidrofurano é preferido, e tetraidropiran-4-ila é particularmente preferida.

Como exemplos do "grupo anel de heteroarila de 5 a 10 mem-

bros" do Grupo D1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais furila, tienila, piridila, pirazila, pirimidinila ou piridazinila é preferida, e furila, tienila ou piridila é particularmente preferida.

O "grupo anel de arila de 6 a 10 membros" do Grupo D1 é um grupo anel de hidrocarboneto aromático de 6 a 10 carbonos (com respeito a anéis fundidos, pelo menos um dos anéis é aromático), como exemplos pode ser mencionado fenila, 1-naftila, 2-naftila, indenila, indanila, azulenila ou heptalenila entre os quais fenila, 1-naftila ou 2-naftila é preferida, e fenila é particularmente preferida.

Como exemplos da "C2-7 alquilcarbonila" do Grupo D1 e Grupo D2 (mencionados abaixo), podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais são preferidos grupos C2-5, e acetila ou etilcarbonila é particularmente preferida.

O "grupo carbonila de anel de arila de 6 a 10 membros" do Grupo D1 é um grupo carbonila que tem o acima mencionado "grupo anel de arila de 6 a 10 membros" ligado a ele, como exemplos pode ser mencionado benzoíla, 1-naftoíla, 2-naftoíla, indenilcarbonila, indanilcarbonila, azulenilcarbonila ou heptalenilcarbonila entre os quais benzoíla, 1-naftoíla ou 2-naftoíla é preferida, e benzoíla é particularmente preferida.

Como exemplos da "mono(C1-6 alquil)aminocarbonila da "mono(C1-6 alquil)aminocarbonila opcionalmente substituída com halogênio" do Grupo D1 e da "mono(C1-6 alquil)aminocarbonila do Grupo D2 (mencionado abaixo), podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais grupos C2-5 (número total de carbono) são preferidos, metilaminocarbonila, etilaminocarbonila, propilaminocarbonila, isopropilaminocarbonila ou butilaminocarbonila é mais preferida, e metilaminocarbonila, etilaminocarbonila, propilaminocarbonila ou isopropilaminocarbonila é ainda mais preferida.

Como exemplos da "mono(cicloalquila de 3 a 8 membros)aminocarbonila" do Grupo D1, pode ser mencionado ciclopropilaminocarbonila, ciclobutilaminocarbonila, ciclopentilaminocarbonila, cicloexilaminocarbonila, cicloeptilaminocarbonila ou ciclooctilaminocarbonila, entre os quais ciclopropilaminocarbonila, ciclobutilaminocarbonila, ciclopentilamino-

carbonila ou cicloexilaminocarbonila é preferida, e ciclopropilaminocarbonila é particularmente preferida.

A "mono(C2-7 alcoxialquil)aminocarbonila" do Grupo D1 é um grupo aminocarbonila que tem "C2-7 alcoxialquila" ligada a ele, onde "C2-7 alcoxialquila" é "C1-6 alquila" acima mencionada que tem o "C1-6 alcóxi" acima mencionado ligado a ela, de 2 a 7 carbonos (número total de carbono). Como exemplos da "mono(C2-7 alcoxialquil)aminocarbonila", pode ser mencionado metoximetilaminocarbonila, metoxietilaminocarbonila, etoxietilaminocarbonila, metoxipropilaminocarbonila ou propoxietilaminocarbonila, entre os quais metoxietilaminocarbonila é preferida.

A "di(C1-6 alquil)aminocarbonila" do Grupo D1 e Grupo D2 (mencionada abaixo) é um grupo carbonila que tem o "di(C1-6 alquil)amino" acima mencionado ligado a ele, e como exemplos preferidos podem ser mencionados grupos de cadeia linear ou cadeia ramificada tal como dimetilaminocarbonila, metiletilaminocarbonila, dietilaminocarbonila, metilpropilaminocarbonila, etilpropilaminocarbonila, dipropilaminocarbonila, diisopropilaminocarbonila, dibutilaminocarbonila, diisobutilaminocarbonila, di(s-butil)aminocarbonila, di(t-butil)aminocarbonila, metilpentilaminocarbonila, dipentilaminocarbonila, diisopentilaminocarbonila, di(2-metilbutil)aminocarbonila, di(neopentil)aminocarbonila, di(1-etilpropil)aminocarbonila, diexilaminocarbonila, metilisoexilaminocarbonila, diisoexilaminocarbonila, di(4-metilpentil)aminocarbonila, di(3-metilpentil)aminocarbonila, di(2-metilpentil)aminocarbonila, di(1-metilpentil)aminocarbonila, di(3,3-dimetilbutil)aminocarbonila, di(2,2-dimetilbutil)aminocarbonila, di(1,1-dimetilbutil)aminocarbonila, di(1,2-dimetilbutil)aminocarbonila, di(1,3-dimetilbutil)aminocarbonila, di(2,3-dimetilbutil)aminocarbonila, di(1-etilbutil)aminocarbonila ou di(2-etilbutil)aminocarbonila, entre os quais dimetilaminocarbonila, metiletilaminocarbonila ou dietilaminocarbonila é preferida, e dimetilaminocarbonila é particularmente preferida.

A "mono(anel de heteroarila de 5 a 10 membros)aminocarbonila do Grupo D1 é um grupo de aminocarbonila (carbamoíla) tendo um hidrogê-

nio substituído com o "anel de heteroarila de 5 a 10 membros" acima mencionado, e como exemplos do "anel de heteroarila de 5 a 10 membros", pode ser mencionado um anel de piridina, um anel de tiofeno, um anel de furano, um anel de pirrol, um anel de oxazol, um anel de isoxazol, um anel de tiazol, um anel de tiadiazol, um anel de isotiazol, um anel de imidazol, um anel de triazol, um anel de tetrazol, um anel de pirazol, um anel de furazano, um anel de tiadiazol, um anel de oxadiazol, um anel de piridazina, um anel de pirimidina, um anel de pirazina, um anel de triazina, um anel de indol, um anel de isoindol, um anel de indazol, um anel de quinolina, um anel de isoquinolina, um anel de cinolina, um anel de quinazolina, um anel de quinoxalina, um anel de naftilidina, um anel de ftalazina, um anel de purina, um anel de pteridina, um anel de tienofurano, um anel de imidazotiazol, um anel de benzofurano, um anel de benzotiofeno, um anel de benzoxazol, um anel de benzotiazol, um anel de benzotiadiazol, um anel de benzimidazol, um anel de imidazopiridina, um anel de pirrolopiridina, um anel de pirrolopirimidina, um anel de piridopirimidina, um anel de cumarano, um anel de cromeno, um anel de cromano, um anel de isocromano, um anel de indolina ou um anel de isoindolina. Grupo mono(anel de heteroarila de 5 a 10 membros)aminocarbonila preferível é piridin-2-ilaminocarbonila.

Como exemplos da "carbonila heterocíclica de 4 a 8 membros" da "carbonila heterocíclica de 4 a 8 membros opcionalmente substituída com C1-6 alquila" do Grupo D1 e da "carbonila heterocíclica de 4 a 8 membros" do Grupo D2 (mencionado abaixo), podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais pirrolidin-1-ilcarbonila, azepan-1-ilcarbonila, azocan-1-ilcarbonila, piperidin-1-ilcarbonila ou morfolin-4-ilcarbonila é preferida, e pirrolidin-1-ilcarbonila, piperidin-1-ilcarbonila ou morfolin-4-ilcarbonila é particularmente preferida.

A "carbonila de anel de heteroarila de 5 a 10 membros" do Grupo D1 é um grupo carbonila que tem o "grupo anel de heteroarila de 5 a 10 membros" acima mencionado ligado a ele.

O "grupo anel de heteroarila de 5 membros" do Grupo D2 (mencionado abaixo) é um grupo, o número de átomos que constituem o anel é 5

no "grupo anel de heteroarila de 5 a 10 membros" acima mencionado do Grupo D1, e como exemplos pode ser mencionado tienila, furila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, isotiazolila, imidazolila, triazolila, pirazolila, furazanila ou oxadiazolila entre os quais tienila ou furila é preferida.

Como exemplos do "halogênio" do Grupo E1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais bromo, flúor ou cloro é preferido.

Como exemplos do "C1-6 alcóxi" do Grupo E1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais são preferidos grupos C1-4, e metóxi é particularmente preferido.

Como exemplos da "C1-6 alquila" do Grupo E1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais são preferidos grupos C1-4, e metila é particularmente preferida.

Como exemplos do "halogênio" do Grupo F1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais flúor ou cloro é preferido.

Como exemplos do "C1-6 alcóxi" do Grupo F1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais são preferidos grupos C1-4, e metóxi é particularmente preferido.

Como exemplos da "cicloalquila de 3 a 8 membros" do Grupo G1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais cicloexila ou ciclopropila é particularmente preferida.

Como exemplos da "C1-6 haloalquila" do Grupo H1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais clorometila ou fluorometila é particularmente preferida.

Como exemplos da "C1-6 alquila" do Grupo H1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais são preferidos grupos C1-4, e metila é particularmente preferida.

Como exemplos da "C2-7 alcoxialquila" do Grupo H1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais metoximetila é preferida.

Como exemplos da "mono(C1-6 alquil)aminocarbonila" do Grupo

H1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais metilaminocarbonila é preferida.

Como exemplos da "di(C1-6 alquil)aminocarbonila" do Grupo H1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais dimetilaminocarbonila ou dietilaminocarbonila é preferida, e dimetilaminocarbonila é particularmente preferida

Como exemplos da "C2-7 alcoxicarbonila" do Grupo H1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais metoxicarbonila ou etoxicarbonila é preferida.

A "C2-7 cianoalquila" do Grupo H1 é "C1-6 alquila" acima mencionada que tem um grupo ciano ligado a ela, como exemplos podem ser mencionados grupos alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, s-butila, t-butila, pentila, isopentila, 2-metilbutila, neopentila, 1-etilpropila, hexila, isoexila, 4-metilpentila, 3-metilpentila, 2-metilpentila, 1-metilpentila, 3,3-dimetilbutila, 2,2-dimetilbutila, 1,1-dimetilbutila, 1,2-dimetilbutila, 1,3-dimetilbutila, 2,3-dimetilbutila, 1-etilbutila ou 2-etilbutila, tendo grupos de ciano ligados a ela, entre os quais C1-4 alquila que tem grupo ciano ligado a ela é preferida, e cianometila é particularmente preferida.

Como exemplos do "C1-6 alcóxi" do Grupo T1, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C2-7 alcoxicarbonila" do Grupo T1, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C1-6 alquila" para R^{4X} e R^{5X} podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos do "grupo heterocíclico de 4 a 8 membros" do Grupo K1, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais um grupo anel de piperidina, um grupo anel de tetraidropirano ou um grupo anel de morfolina é preferido, e tetraidropiran-4-ila ou morfolin-4-ila é particularmente preferida.

Como exemplos do "C1-6 alcóxi" do Grupo U1, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C2-7 alcoxicarbonila" do Grupo U1, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos do "halogênio" do Grupo U1, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos do "grupo anel de arila de 6 a 10 membros" do Grupo U1, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C1-6 alquila" para R^{8X} e R^{9X}, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C1-6 alquila" para R^{1Z}, podem ser mencionados os mesmos listados acima, entre os quais são preferidos grupos C1-4, e metila é particularmente preferida.

O termo "opcionalmente substituído com um substituinte" quando aqui empregado, tem o mesmo significado como "opcionalmente substituído com 1-6 substituinte de 1 ou 2 ou mais tipos em qualquer combinação desejada em posições substituíveis", contanto que o número e tipo de substituintes não seja particularmente restringido.

Várias das fórmulas estruturais para os compostos ao longo do presente relatório descritivo, representam apenas uma forma isomérica por conveniência, porém a invenção abrange quaisquer e todos os isômeros geométricos, bem como isômeros ópticos com base em carbonos assimétricos, estereoisômeros e tautômeros, e misturas desses isômeros, que estão incluídas pelas estruturas dos compostos sem estar limitadas a quaisquer das fórmulas estruturais, e elas podem estar na forma de um dos isômeros ou uma mistura destes. Os compostos da invenção portanto incluem todos aqueles tendo carbonos assimétricos na molécula e que existem na forma opticamente ativa ou racêmica. Alguns dos compostos podem existir nas formas cristalinas polimórficas, e os compostos podem estar em uma forma cristalina ou uma mistura de formas cristalinas diferentes. A invenção também abrange anidridos e hidratos dos compostos da invenção e seus sais. Da mesma forma abrangido dentro do escopo da invenção, estão metabolitos dos compostos de fórmulas gerais (1) e (100) da invenção, produzidos por decomposição dos compostos *in vivo*. Além disso, a invenção também

abrange compostos que são metabolizados *in vivo* por oxidação, redução, hidrólise, conjugação ou similares, para produzir os compostos de fórmulas gerais (1) e (100) da invenção (isto é, "pró-fármacos").

O termo "sal" quando aqui empregado, não está particularmente restrito, contanto que um um sal seja formado com um composto da invenção, e o sal seja farmacologicamente aceitável, e como exemplos podem ser mencionados sais de ácido inorgânico, sais de ácido orgânico, sais de base inorgânica, sais de base orgânica e sais de aminoácido acídicos ou básicos.

Como exemplos preferidos de sais de ácido inorgânico, podem ser mencionados cloridrato, bromidrato, sulfato, nitrato e fosfato, e como exemplos preferidos de sais de ácido orgânico, podem ser mencionados acetato, succinato, fumarato, maleato, tartarato, citrato, lactato, estearato, benzoato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato e p-toluenossulfonato.

Como exemplos preferidos de sais de base inorgânica, podem ser mencionados sais de metal alcalino (sais de sódio e sais de potássio, etc.), sais de metal alcalino-terroso (sais de cálcio e magnésio, etc.), sais de alumínio e sais de amônio, e como exemplos preferidos de sais de base orgânica, podem ser mencionados sais de dietilamina, sais de dietanolamina, sais de meglumina e sais de N,N'-dibenziletilenodiamina.

Como exemplos preferidos de sais de aminoácido acídicos, podem ser mencionados aspartato e glutamato, e como exemplos preferidos de sais de aminoácido básicos podem ser mencionados sais de arginina, sais de lisina e sais de ornitina.

Como aspectos preferidos do composto de [1] ou [2] acima, o sal deste ou o hidrato do antecedente, podem ser mencionados compostos de acordo com o seguinte [2-2] e [3]-[23], bem como os sais destes e os hidrato do antecedente.

[2-2] O composto de acordo com [1] ou [2], o sal deste ou o hidrato do antecedente, com a exceção de compostos em que R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} são todos hidrogênio.

[3] O composto de acordo com [1] ou [2], o sal deste ou o hidrato

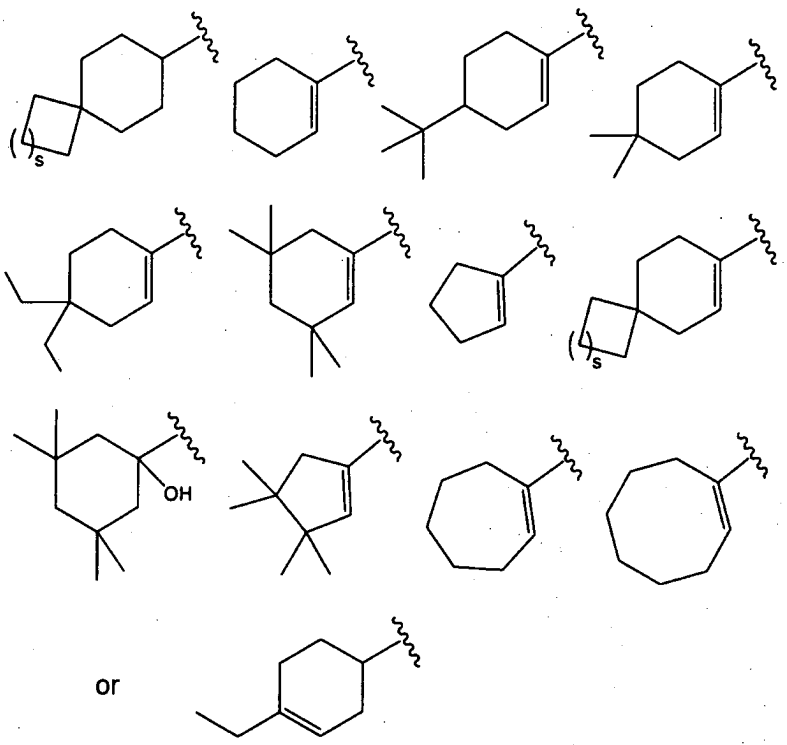
do antecedente, em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com um substituinte do Grupo A2, ou cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com um substituinte do Grupo A2,

em que o Grupo A2 consiste em hidroxila, fenila, C1-6 alquila, C1-6 haloalquila e C2-7 alquileno, onde C2-7 alquileno apenas é permissível no caso em que uma espiro união é formada junto com a cicloalquila de 5 a 10 membros substituída ou a cicloalquenila de 5 a 10 membros substituída.

[4] O composto de acordo com [1] ou [2], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com hidroxila, fenila, C1-6 alquila, C1-6 haloalquila, 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno ou pentametileno, ou cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com hidroxila, fenila, C1-6 alquila, C1-6 haloalquila, 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno ou pentametileno, onde 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno ou pentametileno apenas é permissível no caso em que uma espiro união é formada junto com a cicloalquila de 5 a 10 membros ou cicloalquenila de 5 a 10 membros.

[5] O composto de acordo com [1] ou [2], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que R^{10} é cicloexila, 4-t-butilcicloexila, 4,4-dimetilcicloexila, 4,4-dietilcicloexila, 3,3,5,5-tetrametilcicloexila, 3,5-dimetilcicloexila, 4-fenilcicloexila, 4-trifluorometilcicloexila, 4-n-butilcicloexila, ciclopentila, 3,3,4,4-tetrametilciclopentila, cicloeptila, ciclooctila, ou um grupo representado pela seguinte fórmula:

[Fórmula Química 9]



em que s é um número inteiro de 0, 1, 2 ou 3.

[6] O composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [5], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que R^{30}, R^{31} e R^{32} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila, ou R^{30} e R^{31} ligam-se juntos para formar oxo (=O) e R^{32} é hidrogênio ou C1-6 alquila.

[7] O composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [5], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que R^{30}, R^{31} e R^{32} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou metila, ou R^{30} e R^{31} ligam-se juntos para formar oxo (=O) e R^{32} é hidrogênio ou metila.

[8] O composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [5], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que R^{30}, R^{31} e R^{32} são todos hidrogênio.

[9] O composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [8], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que R^{40} é C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo D1, cicloalquila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo E1, C2 - 7 alquenila, C2-7 alquinila ou C2-7 alquilcarbonila em que Grupo D1 e Grupo E1 têm as mesmas respectivas definições

como Grupo D1 e Grupo E1 em [1].

[10] O composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [8], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que R^{40} é C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo D2.

em que o Grupo D2 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, C1-6 alcóxi, cicloalquila de 3 a 8 membros, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila, di(C1-6 alquil)aminocarbonila, C2-7 alquilcarbonila, um grupo anel de heteroarila de 5 membros, fenila e carbonila heterocíclica de 4 a 8 membros.

[11] O composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [8], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que R^{40} é n-propila, n-butila, n-pentila, isobutila, etilcarbonilmetila, metoxietila, etoxietila, ciclopropilmetila ou tetraidropirano-4-ilmetila.

[12] O composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [11], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que n é um número inteiro de 1.

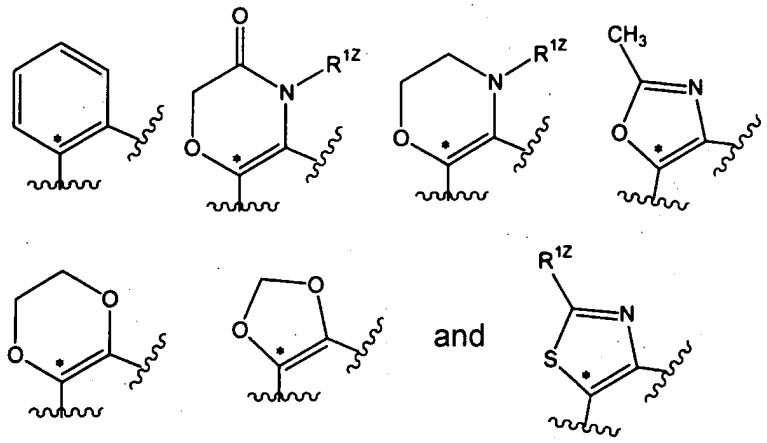
[13] O composto de acordo com qualquer um dentre [1] e [3] a [12], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que X^1 é nitrogênio.

[14] O composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [13], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que (i) R^{20} e R^{21}, (ii) R^{21} e R^{22} ou (iii) R^{22} e R^{23} ligam-se juntos para formar um anel selecionado a partir do Grupo Z1 em que o Grupo Z1 tem a mesma definição como o Grupo Z1 em [1].

[15] O composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [13], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que (i) R^{21} e R^{22} ou (ii) R^{22} e R^{23} ligam-se juntos para formar um anel selecionado a partir do Grupo Z2,

em que o Grupo Z2 consiste em

[Fórmula Química 10]

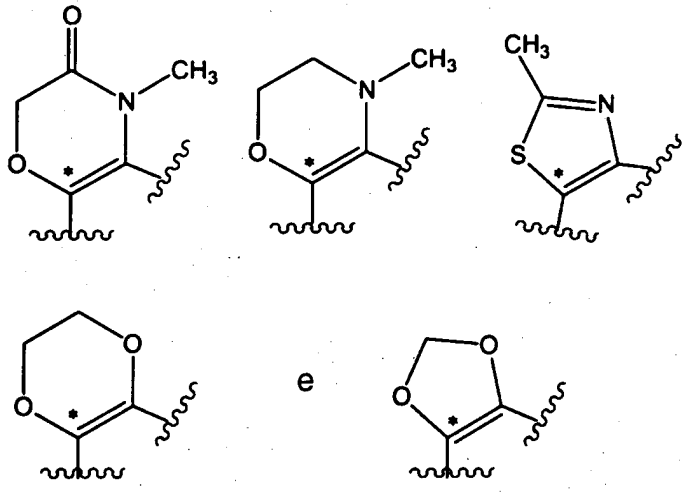


em que R^{1Z} representa hidrogênio, C1-6 alquila ou benzila, e o átomo de carbono indicado por "*" é o átomo de carbono em anel de benzeno ao qual R^{22} está ligado.

[16] O composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [13], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que (i) R^{21} e R^{22} ou (ii) R^{22} e R^{23} ligam-se juntos para formar um anel selecionado a partir do Grupo Z3,

em que o Grupo Z3 consiste em

[Fórmula Química 11]



em que o átomo de carbono indicado por "*" é o átomo de carbono em anel de benzeno ao qual R^{22} está ligado.

[17] O composto de acordo com qualquer um dentre [14] a [16], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que R^{20} e R^{23} são hidrogênio.

[18] O composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [13], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que pelo menos um dentre R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} é carboxila, C1-6 alquiltio opcionalmente substituído com um

substituinte selecionado a partir do Grupo F1, C2-7 alcoxicarbonila, fenóxi, -SO_3H, C1-6 alquila substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W2, C1-6 alquila substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo K1, C1-6 alcóxi substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W2, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W3, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo V1, um grupo anel de heteroarila de 5 a 10 membros substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W3, um grupo anel de arila de 6 a 10 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W^1, C2-7 alquenila opcionalmente substituída com substituinte selecionado a partir do Grupo W^1, C2-7 alquinila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W^1, cicloalquila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W^1, cicloalquenila de 5 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W^1, $-NR^{10X}R^{2X}$, $-CO-R^{11X}$, $-CO-NR^{1X}R^{2X}$, $-NR^{1X}-CO-R^{2X}$, $-SO_2-R^{3X}$ ou $-O-SO_2-R^{3X}$,

R^{1X} e R^{2X} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio, C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo U1 ou um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros,

R^{3X} representa C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1,

R^{10X} é C1-6 alquila substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo U1, ou um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros, e

R^{11X} é hidrogênio, C1-6 alquila substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo U1, ou um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros,

em que o Grupo W2 consiste em hidroxila, ciano, C1-6 alquila, C2-7 alcoxialquila, C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo T1, fenóxi, C2-7 alquilcarbonila, $-NR^{6X}R^{7X}$ e $-CO-NR^{6X}R^{7X}$ em que R^{6X} e R^{7X} podem ser os mesmos ou diferentes e cada

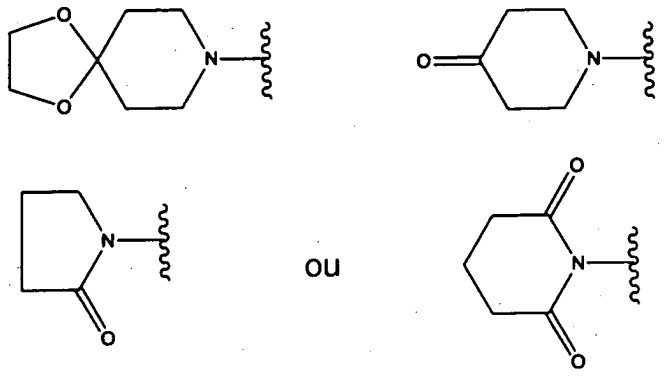
qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila,

Grupo W3 consiste em hidroxila, carboxila, C2-7 alcoxialquila, C1-6 alcóxi substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo T1, fenóxi, C2-7 alcoxicarbonila, C2-7 alquilcarbonila, $-NR^{6X}R^{7X}$ e $-CO-NR^{6X}R^{7X}$ em que R^{6X} e R^{7X} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila, e,

Grupo F1, Grupo G1, Grupo H1, Grupo W^1, Grupo T1, Grupo V1, Grupo K1 e Grupo U1 têm as mesmas respectivas definições como Grupo F1, Grupo G1, Grupo H1, Grupo W^1, Grupo T1, Grupo V1, Grupo K1 e Grupo U1 em [1].

[19] O composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [13], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que um dentre R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} representa fenila opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo P, C2-7 alquenila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo P, C2-7 alquinila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo P, carboxila, C1-6 alquilsulfoniloxi opcionalmente tendo 1-3 flúor, C1-6 alquiltio, C2-7 alcoxicarbonila, C1-6 alcóxi-C1-6 alcóxi, C2-7 alcoxialquila, morfolin-4-il-C1-6 alquila, pirrolidin-1-ila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo Q, piperidin-1-ila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo Q, um grupo representado pela seguinte fórmula:

[Fórmula Química 12]



$-NR^{80}R^{81}$, $-CO-R^{82}$, $-CO-NR^{83}R^{84}$ ou $-NR^{85}CO-R^{86}$,

em que R^{80} representa hidrogênio, C1-6 alquila, C2-7 alcoxial-

quila ou tetraidropiran-4-ila,

R^{81} representa C2-7 alcoxialquila ou tetraidropiran-4-ila,

R^{82} representa C2-7 alcoxialquila ou morfolin-4-ila,

R^{83} e R^{84} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio, C1-6 alquila, tetraidropiran-4-ila ou C2-7 alcoxialquila,

R^{85} representa hidrogênio ou C1-6 alquila, e

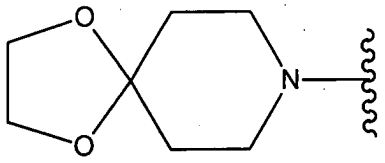
R^{86} representa C1-6 alquila,

em que o Grupo P consiste em carboxila, C2-7 alcoxicarbonila, C2-7 alcoxialquila, C1-6 alcóxi e ciano, e

Grupo Q consiste em carboxila, C2-7 alcoxicarbonila, C1-6 alcóxi-C1-6 alcóxi, carboxil-C1-6 alcóxi, C2-7 alcoxialquila e hidroxila.

[20] O composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [13], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que um dentre R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} representa fenila, C2-7 alcoxicarbonila, C1-6 alcóxi-C1-6 alcóxi, C2-7 alcoxialquila, morfolin-4-il-C1-6 alquila, pirrolidin-1-ila opcionalmente tendo um substituinte selecionado a partir do Grupo R, piperidin-1-ila opcionalmente tendo um substituinte selecionado a partir do Grupo R, um grupo representado pela seguinte fórmula,:

[Fórmula Química 13]



$-NR^{90}R^{91}$, $CO-R^{92}$ ou $-CO-NR^{93}R^{94}$,

em que R^{90} representa hidrogênio, C1-6 alquila, C2-7 alcoxialquila ou tetraidropiran-4-ila,

R^{91} representa C2-7 alcoxialquila ou tetraidropiran-4-ila,

R^{92} representa C2-7 alcoxialquila, e

R^{93} e R^{94} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila,

em que o Grupo R consiste em C1-6 alcóxi-C1-6 alcóxi e C2-7 alcoxialquila.

[21] O composto de acordo com qualquer um dentre [18] a [20],

o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que R^{20} é hidrogênio.

[22] O composto de acordo com qualquer um dentre [18] a [20], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que dois dentre R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} são hidrogênio, e um dos outros dois são hidrogênio ou C1-6 alcóxi.

[23] O composto de acordo com qualquer um dentre [18] a [20], o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que três dentre R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} são hidrogênio.

A "C1-6 alquila" do Grupo W2, a "C2-7 alquilcarbonila" do Grupo W2 e Grupo W3, a "C2-7 alcoxicarbonila" do Grupo W3, Grupo P e Grupo Q e a "C2-7 alcoxialquila" do Grupo W2, Grupo W3, Grupo P, Grupo Q e Grupo R todos têm as mesmas definições como no Grupo W^1.

O "C1-6 alcóxi" do "C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo T1" do Grupo W2, o "C1-6 alcóxi" do "C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo T1" do Grupo W3, o "C1-6 alcóxi" do Grupo P, o "C1-6 alcóxi" do "C1-6 alcóxi-C1-6 alcoxi" e "carboxil-C1-6 alcoxi" do Grupo Q, e o "C1-6 alcóxi" do "C1-6 alcóxi-C1-6 alcoxi" do Grupo R, têm as mesmas definições como o "C1-6 alcóxi" do "C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo T1" no Grupo W^1.

Como exemplos da "C1-6 alquila" da "C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo U1" para R^{10X}, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos do "grupo heterocíclico de 4 a 8 membros" para R^{10X}, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C1-6 alquila" da "C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo U1" para R^{11X} podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos do "grupo heterocíclico de 4 a 8 membros" para R^{11X} podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C1-6 alquila" para R^{80}, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C2-7 alcoxialquila" para R^{80}, podem ser

mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C2-7 alcoxialquila" para R^{81}, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C2-7 alcoxialquila" para R^{82}, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C1-6 alquila" para R^{83} e R^{84}, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C2-7 alcoxialquila" para R^{83} e R^{84}, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C1-6 alquila" para R^{85}, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C1-6 alquila" para R^{86}, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C1-6 alquila" para R^{90}, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C2-7 alcoxialquila" para R^{90}, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C2-7 alcoxialquila" para R^{91}, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C2-7 alcoxialquila" para R^{92}, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos da "C1-6 alquila" para R^{93} e R^{94}, podem ser mencionados os mesmos listados acima.

Como exemplos preferidos de compostos para a invenção, pode ser mencionado o seguinte:

1-[2-(4,4-dimetilcicloexil)-5-metoxifenil]-4-pentilpiperazina,

1-butil-4-[2-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina,

1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina,

1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina,

2-{4-[2-(4-t-butilcicloexil)fenil]piperazin-1-il}-N-etilacetamida,

cis-4-(4-t-butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzonitrila,

trans-4-(4-t-butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzonitrila,
1-butil-4-(2-cicloexilfenil)piperazina,
1-butil-4-[2-(4-t-butilcicloexil)fenil]piperazina,
1-{4-[2-(4,4-dimetilcicloexil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona,
4-[3-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]morfolina,
1-[2-(4-t-butilcicloexil)fenil]-4-(2-metoxietil)piperazina,
1-[2-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-ciclopropilmetilpiperazina,
1-(tetraidropirano-4-ilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)fenil]piperazina,
4-[4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)fenil]morfolina,
1-{4-[2-(4,4-dietilcicloex-1-enil)-4-morfolin-4-ilfenil]piperazin-1-il}butan-2-ona,
1-propil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina,
1-butil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina,
1-butil-4-[2-(3,5-dimetilcicloexil)fenil]piperazina,
1-[2-(4,4-dietilcicloexil)fenil]-4-(tetraidropirano-4-ilmetil)piperazina,
4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)fenil]morfolina,
4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]morfolina,
1-[4-(4-etoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]-4-propilpiperazina,
cis-4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilcicloexil)fenil]-2,6-dimetilmorfolina,
4-{4-(4-pentilpiperazin-1-il)-3-espiro[2,5]oct-6-ilfenil}morfolina,
1-[3-flúor-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)fenil]-4-propilpiperazina,
1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]-1,2,3,6-

tetraidropiridina,

1-butil-4-{2-(3,3,4,4-tetrametilciclopentil)fenil}piperazina,

1-butil-4-[2-(4,4-dimetilcicloexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina,

1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)fenil]piperazina,

1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)fenil]piperazina,

1-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona,

1-(2-metoxietil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)fenil]piperazina,

1-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona,

1-(2-metoxietil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina,

4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-5-(4,4-dietilcicloexil)-2-metoxifenil]-morfolina,

1-butil-4-(2-espiro[4,5]dec-8-ilfenil)piperazina,

1-[2-(4,4-dimetilcicloex-1-enil)fenil]-4-isobutilpiperazina,

1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dietilcicloexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina,

4-[3-(4,4-dimetilcicloexil)-4-(4-isobutilpiperazin-1-il)fenil]morfolina,

{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazin-1-il}acetonitrila,

1-(2-etoxietil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina,

(R)-1-butil-4-[2-(4,4-dietilcicloexil)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)fenil]piperazina,

1-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]-4-propilpiperazina,

1-[4-metóxi-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]-4-(tetraidropirano-4-ilmetil)piperazina,

1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperidina,

1-isobutil-4-[2-(3,3,4,4-tetrametilciclopent-1-enil)fenil]piperazina, e

1-[2-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)fenil]-3,3,5,5-

tetrametilcicloexanol.

Os compostos de acordo com [1] a [23] acima, ou os sais destes, ou os hidratos do antecedente, exibem excelente ação inibidora de adesão celular ou ação inibidora de infiltração celular, e podem ser utilizados como medicamentos. Mais especificamente, eles podem ser utilizados como agentes terapêuticos ou profiláticos para doenças inflamatórias e doenças auto-imunes, e particularmente para várias doenças associadas com adesão e infiltração de leucócitos, tais como doença inflamatória intestinal (especialmente colite ulcerativa ou doença de Crohn), síndrome de intestino irritável, artrite reumatóide, psoríase, esclerose múltipla, asma e dermatite atópica.

Em outros palavras, a invenção também fornece os seguintes [24] a [29].

[24] Um medicamento que compreende o composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [23], o sal deste ou o hidrato do antecedente.

[25] Um inibidor de adesão celular ou infiltração celular que compreende o composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [23], o sal deste ou o hidrato do antecedente.

[26] Agente terapêutico ou profilático para uma doença inflamatória ou uma doença auto-imune, compreendendo o composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [23], o sal deste ou o hidrato do antecedente.

[27] Agente terapêutico ou profilático para uma doença inflamatória intestinal, síndrome de intestino irritável, artrite reumatóide, psoríase, esclerose múltipla, asma ou dermatite atópica, compreendendo o composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [23], o sal deste ou o hidrato do antecedente.

[28] Agente terapêutico ou profilático para uma doença inflamatória intestinal, compreendendo o composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [23], o sal deste ou o hidrato do antecedente.

[29] Agente terapêutico ou profilático para colite ulcerativa ou doença de Crohn, compreendendo o composto de acordo com qualquer um dentre [1] a [23], o sal deste ou o hidrato do antecedente.

Efeito da Invenção

Os compostos da invenção têm excelente ação inibidora de adesão celular ou ação inibidora de infiltração celular, e são portanto úteis como agentes terapêuticos ou profiláticos para doenças inflamatórias e doenças auto-imunes, particularmente como agentes terapêuticos ou profiláticos para várias doenças associadas com adesão e infiltração de leucócitos, tais como doença inflamatória intestinal (particularmente colite ulcerativa ou doença de Crohn), síndrome de intestino irritável, artrite reumatóide, psoríase, esclerose múltipla, asma e dermatite atópica.

Melhor Modo para Realizar a Invenção

(Métodos de produção gerais)

Compostos (1) e (100) da invenção podem ser produzidos pelos métodos descritos abaixo. Entretanto, deve ser entendido que os métodos de produção para os compostos da invenção não são limitados a aqueles descritos abaixo.

Composto (1) da invenção pode ser produzido pelo seguinte Método A, Método B, Método C, Método D, Método E, Método N, Método P ou Método V.

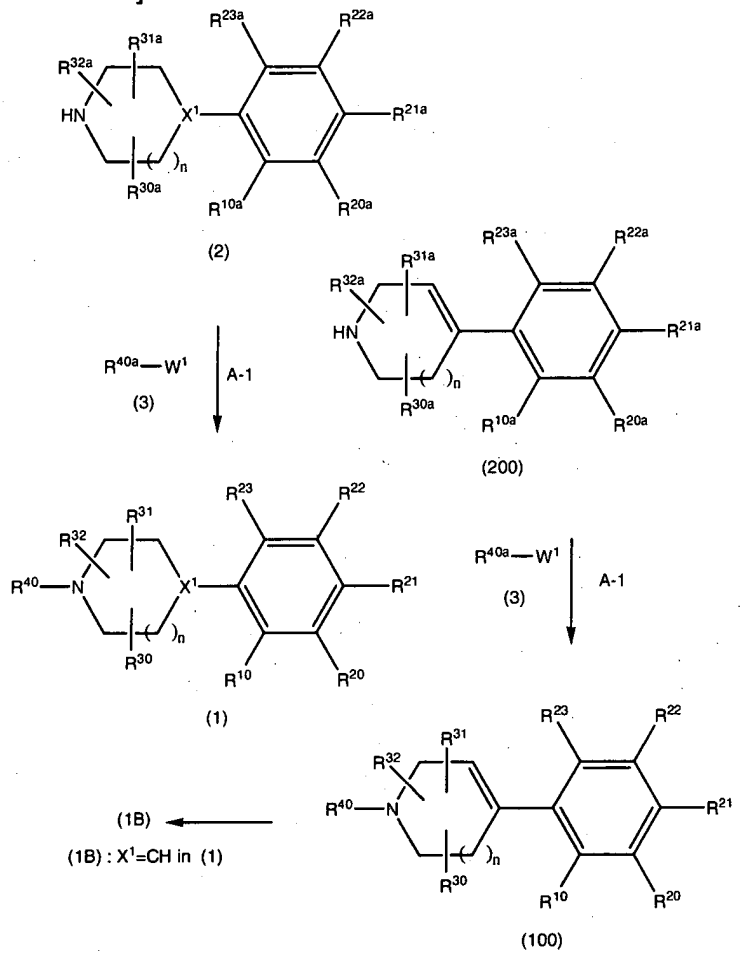
Composto (1A) da invenção (o composto (1) em que X^1 é nitrogênio) pode ser produzido pelo seguinte Método F, Método G, Método H, Método K, Método M, Método Q ou Método R.

Composto (1B) da invenção (o composto (1) em que X^1 é CH) e composto (100) da invenção podem ser produzidos pelo seguinte Método A, Método B, Método C, Método D, Método E, Método K, Método M, Método S, Método T ou Método U.

Cada um destes métodos será explicado agora em detalhes.

(Método A)

[Fórmula Química 14]



Método A é um método de produção do composto (1) da invenção reagindo-se o composto (2) com um agente de alquilação (3), agente de carbonilação (3) ou agente de sulfonilação (3) em um solvente inerte, na presença ou na ausência de uma base, na presença ou na ausência de um aditivo, e opcionalmente remoção de quaisquer grupos de proteção no composto resultante, ou um método de produzir o composto (100) da invenção reagindo-se o composto (200) de uma maneira similar.

Neste esquema, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, X^1 e n têm as mesmas definições como acima, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a}, R^{32a} e R^{40a} têm as mesmas definições como os grupos correspondentes R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32} e R^{40}, ou são os grupos correspondentes R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32} e R^{40} com os respectivos substituintes nos grupos protegidos, e W^1 representa um grupo de partida que é

cloro, bromo ou iodo, alquilsulfonilóxi tal como metanossulfonilóxi ou etanossulfonilóxi, haloalcanossulfonilóxi tal como trifluorometanossulfonilóxi ou nonafluorobutanossulfonilóxi, ou arilsulfonilóxi tal como benzenossulfonilóxi ou p-toluenossulfonilóxi entre os quais cloro, bromo, iodo, metanossulfonilóxi, p-toluenossulfonilóxi, nonafluorobutanossulfonilóxi ou trifluorometanossulfonilóxi é preferido.

(Alquilação)

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que ele dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionadas amidas tais como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica e N-metilpirrolidona, nitrilos tais como acetonitrila e isobutironitrila, hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno, benzeno e xileno, éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol ou sulfóxidos tais como dimetil sulfóxido, bem como misturas destes solventes entre os quais dimetilformamida, acetonitrila, tolueno ou tetraidrofurano é preferido.

Não há restrições particulares à base empregada, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionadas bases orgânicas tais como trietilamina e piridina ou bases inorgânicas tais como carbonato de potássio, carbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio e carbonato de césio entre os quais carbonato de potássio ou trietilamina é preferido.

Iodeto de sódio ou iodeto de potássio é empregado como um aditivo para acelerar a reação se necessário.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -30°C e 180°C, e está preferivelmente entre 0°C e 120°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,5 a 100 horas, e é preferivelmente 0,5 a 24 horas.

(Carbonilação ou sulfonilação)

Não há restrições particulares ao solvente empregado contanto que dissolve o composto de partida até certo ponto e não inibe a reação desta etapa, e especificamente pode ser mencionado hidrocarboneto halogenado tal como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono, éteres tal como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol, amidas tal como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica e N-metilpirrolidona, bases orgânicas tal como piridina, ou água, bem como misturas destes solventes entre os quais são preferidos diclorometano, tetraidrofurano, dioxano, dimetilformamida, piridina, água, e misturas dos mesmos.

Não há restrições particulares à base empregada contanto que possa produzir o composto-alvo e não produzir quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionadas bases orgânicas tais como trietilamina e piridina ou bases inorgânicas tais como carbonato de potássio, carbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, carbonato de césio e hidróxido de sódio entre os quais carbonato de potássio ou trietilamina é preferido.

4-Dimetilaminopiridina é empregada como um aditivo para acelerar a reação se necessário.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -70°C e 120°C, e está preferivelmente entre -70°C e 60°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,5 a 48 horas, e é preferivelmente 0,5 a 12 horas.

Compostos (1) e (100) da invenção podem ser isolados ou podem ser purificados a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método descrito abaixo.

Quando R^{10} do composto resultante (1) ou (100) for cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido a hi-

drogenação para produzir o composto (1) da invenção ou composto (1B) da invenção (o composto (1) em que X^1 é CH), em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com o substituinte correspondente.

Quando R^{10} do composto resultante (100) for cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido a hidrogenação para produzir o composto (1B) da invenção (o composto (1) em que X^1 é CH).

A hidrogenação pode ser realizada como segue.

Especificamente, a reação de hidrogenação pode ser realizada empregando-se um catalisador de metal em um solvente inerte, sob uma atmosfera de hidrogênio ou na presença de reagente de doação de hidrogênio, na presença ou na ausência de um ácido.

Não há restrições particulares ao solvente empregado contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente pode ser mencionada água, álcoóis tais como metanol e etanol, éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol, ésteres tais como acetato de metila, acetato de etila, acetato de propila, acetato de butila e carbonato de dietila, amidas tais como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica e N-metilpirrolidona, hidrocarboneto alifático tais como hexano, heptano, ligroína e éter de petróleo ou ácidos orgânicos tal como ácido acético, ou misturas destes solventes entre os quais metanol, etanol, acetato de etila, tetraidrofurano, um solvente misturado de metanol e tetraidrofurano, ou um solvente misturado de etanol e tetraidrofurano é preferido.

Não há restrições particulares ao catalisador de metal empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados catalisadores de metal raros heterogêneos tais como paládio, hidróxido de paládio, platina, óxido de platina, ródio, rutênio e níquel (preferivelmente sustentado em um veículo tal como carbono ativado, alumina, sílica ou zeólito) e catalisadores de complexo de metal homogêneo tal como cloro-

tris(trifenilfosfina) ródio(I) (complexo de Wilkinson) entre os quais, catalisadores de metal raros heterogêneos (especialmente 5 a 10% de paládio-carbono ativado ou óxido de platina, opcionalmente umidecido com água) são preferidos.

O número de equivalentes do catalisador de metal empregado (inclusive o veículo) diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente será uma proporção de 0,05 a 10 e preferivelmente 0,05 a 3, em termos da relação de peso com respeito ao material de partida.

Não há restrições particulares ao ácido empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados ácidos orgânicos tais como ácido metanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido acético e ácido trifluoroacético, ou ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico e ácido bromídrico.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -10°C e 80°C, e está preferivelmente entre 0°C e 50°C.

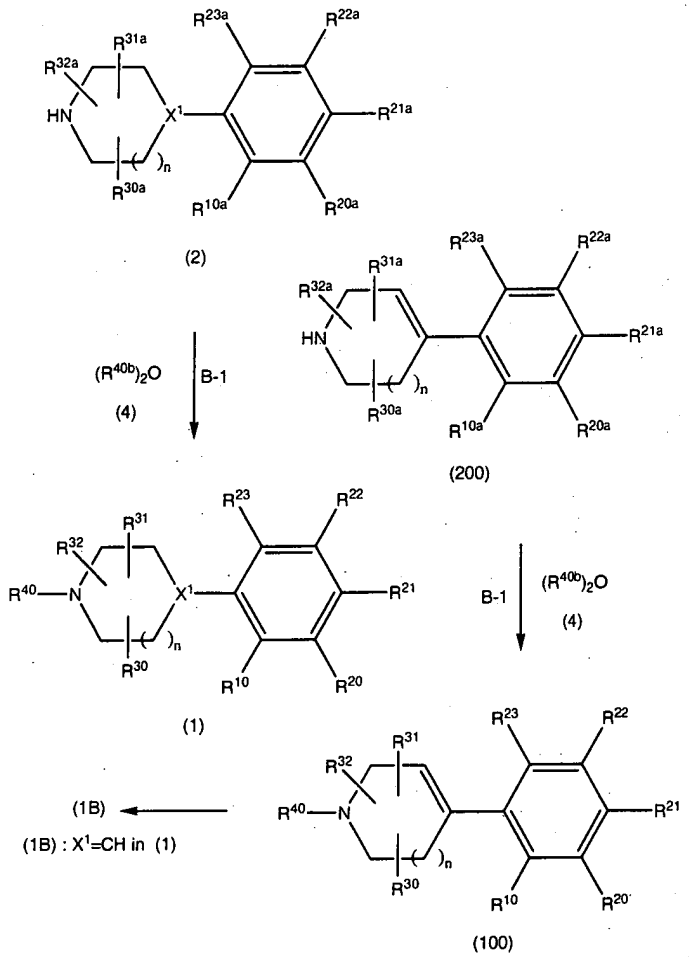
A pressão de reação do hidrogênio diferirá também dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre 1 e 100 atmosferas, e preferivelmente entre 1 e 5 atmosferas.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,5 a 200 horas, e será preferivelmente 0,5 a 100 horas.

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação descrita acima podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

(Método B)

[Fórmula Química 15]



Método B é um método de produzir o composto (1) da invenção reagindo-se o composto (2) com um anidrido ácido (4) em um solvente inerte, na presença ou na ausência de uma base, e opcionalmente remover quaisquer grupos de proteção no composto resultante, ou um método de produzir o composto (100) da invenção reagindo-se o composto (200) de uma maneira similar.

Neste esquema, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, X^1, n, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a} e R^{32a} têm as mesmas definições como acima. Da mesma forma, R^{40b} é um grupo que compreende carbonila ou sulfonila que é adequado para obter R^{40} e pode formar um anidrido ácido. Substituinte em R^{40b} pode da mesma forma ser protegido.

Este método pode ser da mesma forma realizado de um modo similar à etapa de carbonilação ou sulfonilação do Método A anterior.

Compostos (1) e (100) da invenção podem ser isolados ou podem ser purificados a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método

descrito abaixo.

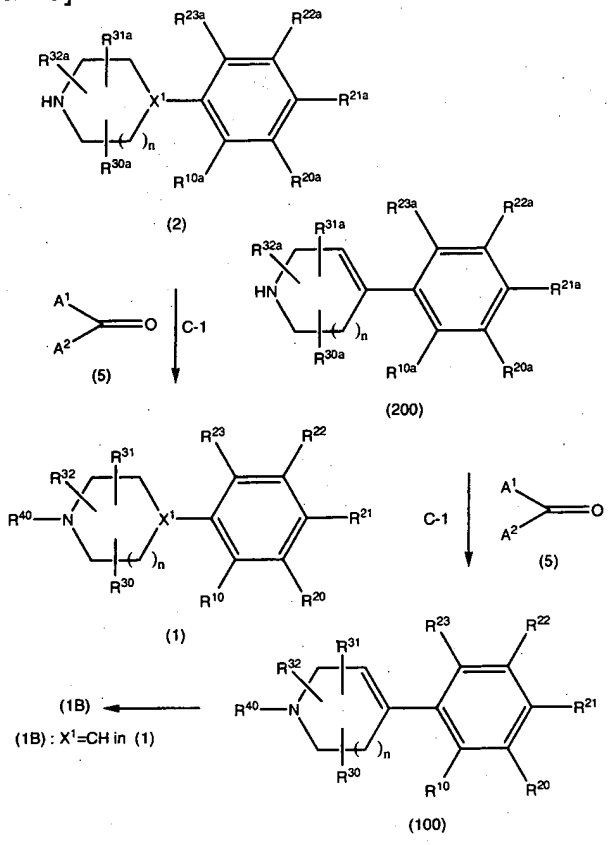
Quando R^{10} do composto resultante (1) ou (100) é cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido à hidrogenação descrita para o Método A anterior para produzir o composto (1) da invenção ou composto (1B) da invenção (o composto (1) em que X^1 é CH), em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com o substituinte correspondente.

Quando R^{10} do composto resultante (100) é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido a hidrogenação para produzir o composto (1B) da invenção (o composto (1) em que X^1 é CH).

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação descrita acima podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

(Método C)

[Fórmula Química 16]



Método C é um método de produzir o composto (1) da invenção reagindo-se o composto (2) com um aldeído (5) ou cetona (5) em um solvente inerte, na presença de um agente de redução, na presença ou na ausência de um ácido, na presença ou na ausência de um aditivo, e opcionalmente remover quaisquer grupos de proteção no composto resultante, ou um método de produzir o composto (100) da invenção reagindo-se o composto (200) de uma maneira similar.

Neste esquema, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, X^1, n, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a} e R^{32a} têm as mesmas definições como acima. Da mesma forma, A^1 e A^2 são grupos adequados para obter R^{40}. Substituintes em A^1 ou A^2 podem ser da mesma forma protegidos.

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente pode ser mencionado éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol, hidrocarboneto halogenado tal como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono, nitrilos tais como acetonitrila e isobutironitrila, hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno, benzeno e clorobenzeno ou álcoóis tais como metanol e etanol entre os quais éteres (particularmente tetraidrofurano) e hidrocarbonetos halogenados (particularmente dicloroetano) são preferidos.

Não há restrições particulares ao agente de redução empregado contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente pode ser mencionado agentes de redução de boro tal como triacetoxiboroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio e borano-piridina, e catalisador de metal-gás de hidrogênio entre os quais triacetoxiboroidreto de sódio é preferido.

Não há restrições particulares ao ácido empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados ácidos orgânicos tais como ácido acético e ácido trifluoroacético ou ácidos de Lewis tais como tetraisopropóxido de titânio e cloreto de zinco entre os quais ácidos orgâni-

cos (particularmente ácido acético) são preferidos.

Não há restrições particulares ao uso de um aditivo, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente pode ser mencionado peneira molecular ou sulfato de magnésio entre os quais Peneira Molecular 4Å é preferida.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -70°C e 120°C, e é preferivelmente entre 0°C e 50°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,1 a 200 horas, e será preferivelmente 0,1 a 24 horas.

Como literatura adicional a ser empregada como referência para realizar este método, pode ser mencionado, porém não limitado a, Ahmed F. Abdel-Magid e outros, J. Org. Chem. (1996), 61, 3849.

Compostos (1) e (100) da invenção podem ser isolados ou podem ser purificados a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método descrito abaixo.

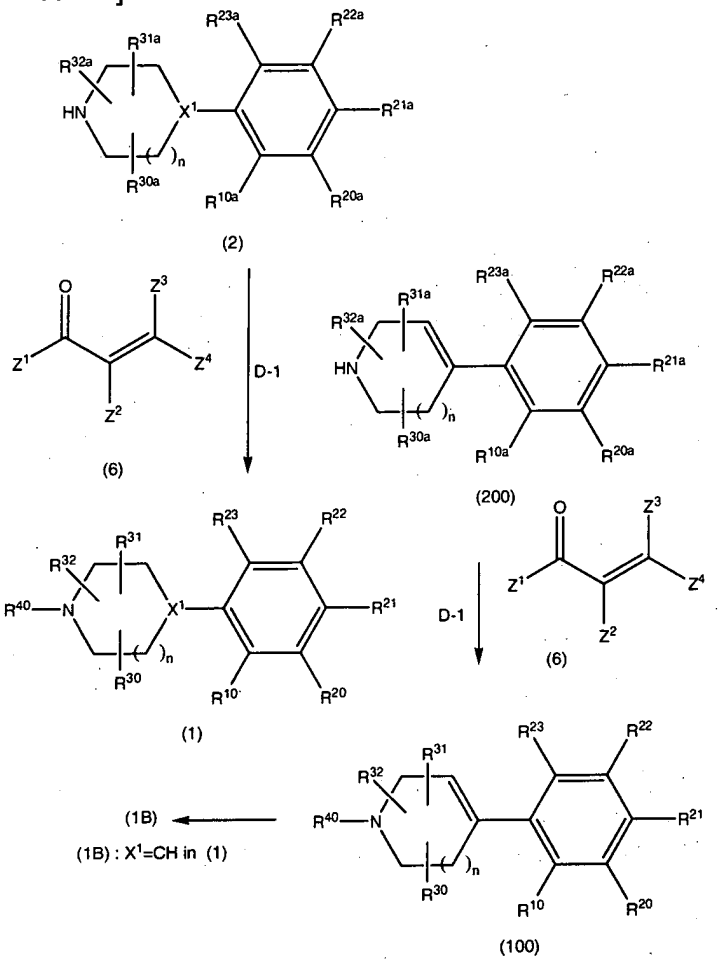
Quando R^{10} do composto resultante (1) ou (100) é opcionalmente cicloalquenila de 5 a 10 membros substituída, pode ser submetido a hidrogenação descrita para o Método A anterior para produzir o composto (1) da invenção ou composto (1B) da invenção (o composto (1) em que X^1 é CH), em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com o substituinte correspondente.

Quando R^{10} do composto resultante (100) é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido a hidrogenação para produzir o composto (1B) da invenção (o composto (1) em que X^1 é CH).

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação descrita acima, podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

(Método D)

[Fórmula Química 17]



Método D é um método de produzir o composto (1) da invenção reagindo-se o composto (2) com um composto de carbonila conjugado (6) por reação de adição de Michael em um solvente inerte, e opcionalmente remover grupos de proteção no composto resultante, ou um método de produzir o composto (100) da invenção reagindo-se o composto (200) de uma maneira similar.

Neste esquema, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, X^1, n, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a} e R^{32a} têm as mesmas definições como acima. Da mesma forma, Z^1, Z^2, Z^3 e Z^4 são grupos adequados para obter R^{40}. Substituintes em Z^1, Z^2, Z^3 e Z^4 podem da mesma forma ser protegidos.

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionados álcoóis tais como me-

tanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool isoamílico, dietileno glicol e glicerina, hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono, éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol, amidas tais como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica e N-metilpirrolidona, e hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno entre os quais hidrocarbonetos halogenados (particularmente clorofórmio) ou éteres (particularmente tetraidrofurano) são preferidos.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -30°C e 150°C, e estará preferivelmente entre 0°C e 120°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,5 a 48 horas, e será preferivelmente 0,5 a 24 horas.

Compostos (1) e (100) da invenção podem ser isolados ou purificados a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método descrito abaixo.

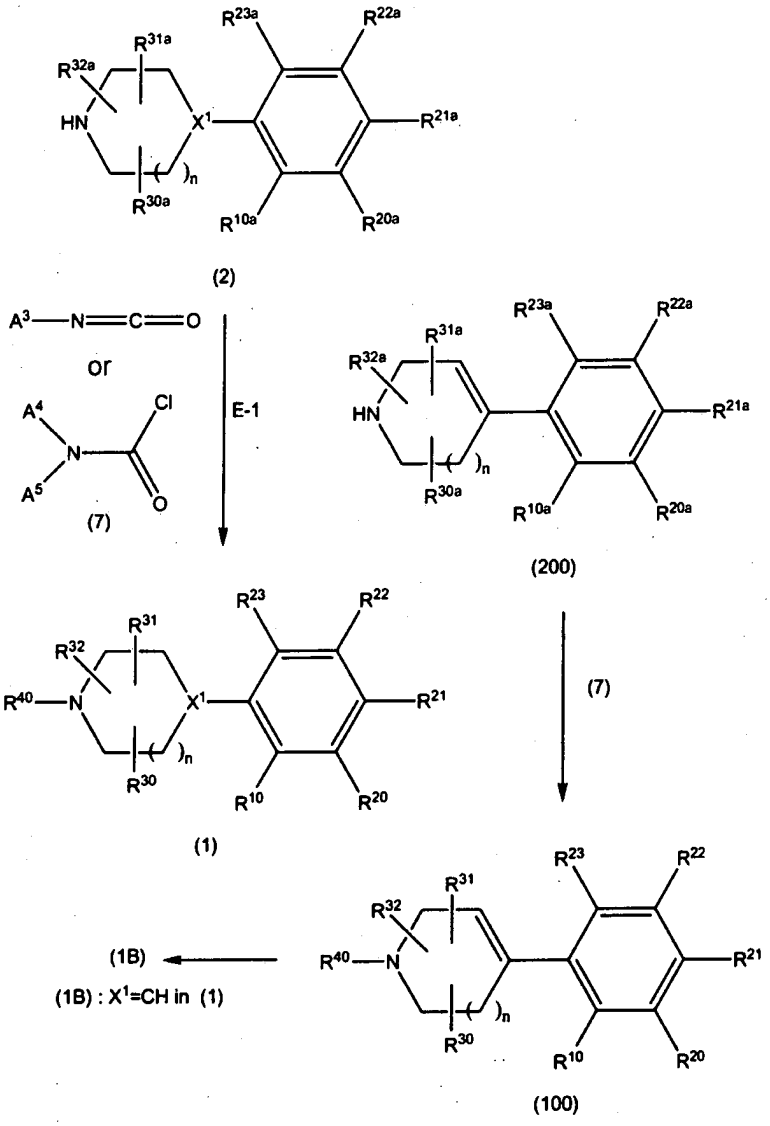
Quando R^{10} do composto resultante (1) ou (100) é opcionalmente cicloalquenila de 5 a 10 membros substituída, pode ser submetido a hidrogenação descrita para o Método A anterior para produzir o composto (1) da invenção ou composto (1B) da invenção (o composto (1) em que X^1 é CH), em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com o substituinte correspondente.

Quando R^{10} do composto resultante (100) é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido a hidrogenação para produzir o composto (1B) da invenção (o composto (1) em que X^1 é CH).

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação descrita acima podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

(Método E)

[Fórmula Química 18]



Método E é um método de produzir o composto (1) da invenção reagindo-se o composto (2) com um composto de isocianato (7) ou um composto de aminocarbonilcloreto substituído (7) em um solvente inerte, na presença ou na ausência de uma base, e opcionalmente remover grupos de proteção no composto resultante, ou um método de produzir o composto (100) da invenção reagindo-se o composto (200) de uma maneira similar.

Neste esquema, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, X^1, n, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a} e R^{32a} têm as mesmas definições como acima. Da mesma forma, A^3, A^4 e A^5 são grupos adequados para obter R^{40}. Substituintes em A^3, A^4 e A^5 podem da mesma forma ser protegidos.

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente pode ser mencionado hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono, hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e clorobenzeno, e éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol entre os quais diclorometano ou tetraidrofurano é preferido.

Não há restrições particulares na base empregada, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionadas bases orgânicas tais como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) e 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) entre os quais trietilamina ou piridina é preferida.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -70°C e 100°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 1 a 24 horas.

Compostos (1) e (100) da invenção podem ser isolados ou podem ser purificados a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método descrito abaixo.

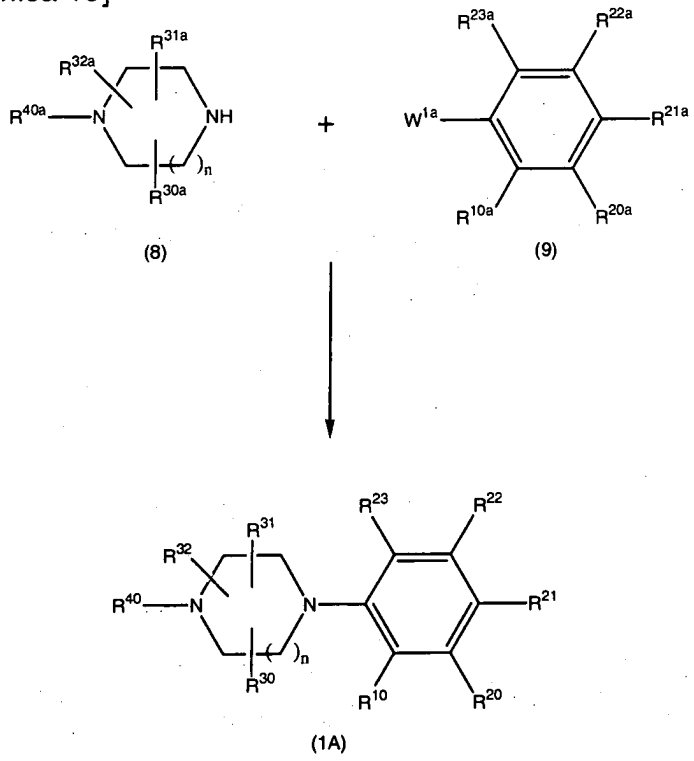
Quando R^{10} do composto resultante (1) ou (100) for opcionalmente cicloalquenila de 5 a 10 membros substituída, pode ser submetido à hidrogenação descrita para o Método A anterior para produzir o composto (1) da invenção ou composto (1B) da invenção (o composto (1) em que X^1 é CH), em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com o substituinte correspondente.

Quando R^{10} do composto resultante (100) é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido a hidrogenação para produzir o composto (1B) da invenção (o composto (1) em que X^1 é CH).

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação descrita acima podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

(Método F)

[Fórmula Química 19]



Método F é um método de produzir o composto (1A) da invenção (o composto (1) em que X^1 é nitrogênio) reagindo-se o composto (8) com o composto (9) (aminação ou amidação) em um solvente inerte, na presença de um paládio(0) catalisador ou catalisador de cobre, na presença ou na ausência de uma base, na presença ou na ausência de um aditivo, sob ou não uma atmosfera de gás inerte, e opcionalmente remover grupos de proteção no composto resultante.

Neste esquema, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, n, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a} e R^{32a} têm as mesmas definições como

acima. Da mesma forma, W^{1a} representa cloro, bromo ou iodo, ou um grupo de trifluorometanossulfoniloxi.

(Reação na presença de catalisador de paládio(0))

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionadas amidas tais como dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica e N-metilpirrolidona, hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno, benzeno, xileno e mesitileno, éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol, álcoóis tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool isoamílico, dietileno glicol, glicerina, octanol e cicloexanol, nitrilas tais como acetonitrila e isobutironitrila, ou misturas destes solventes entre os quais dimetilformamida, tolueno, xileno, tetraidrofurano, dioxano ou dimetoxietano é preferido.

Não há restrições particulares ao catalisador de paládio(0) empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente pode ser mencionado tetracis(trifenilfosfina)paládio, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, bis(dibenzilidenoacetona)paládio, bis(tri-t-butilfosfina)paládio e negro de paládio, ou catalisadores de paládio(0) produzidos no sistema de reação por combinação dos complexos de paládio que podem ser precursores de paládio(0) mencionados abaixo e vários ligandos mencionados abaixo.

Não há restrições particulares aos vários complexos de paládio que podem ser empregados como precursores de paládio(0), contanto que eles possam produzir o composto-alvo sem produzir quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados acetato de paládio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio, diclorobis(tri-o-tolilfosfina)paládio, diclorobis(triscicloexilfosfina)paládio, e similares. Não há restrições particulares em ligandos empregados, contanto que eles possam produzir o composto-alvo sem produzir quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-

binaftila (BINAP), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantfos), tri-t-butilfosfina, tri(4-metilfenil)fosfina, tri-2-furilfosfina, 2-(di-t-butilfosfino)bifenila, 2-(dicicloexilfosfino)bifenila, tricicloexilfosfina, 2-dicicloexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenila, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tetrafluoroborato de di-t-butilfosfônio e 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno.

Não há restrições particulares na base empregada, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionadas bases inorgânicas tais como t-butóxido de sódio, t-butóxido de potássio, fosfato de tripotássio, fosfato trissódico, carbonato de césio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de césio, hidrogenocarbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, acetato de sódio, acetato de potássio, acetato de césio, fluoreto de potássio, fluoreto de césio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio, ou bases orgânicas tais como trietilamina, 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) e 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Não há restrições particulares ao aditivo empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados fluoreto de lítio, fluoreto de sódio, cloreto de lítio, cloreto de sódio, brometo de lítio, brometo de sódio, 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano(18-Coroa-6), 1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecano(15-Coroa-5), fluoreto de tetrabutilamônio e brometo de tetrabutilamônio.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre 0°C e 150°C, e estará preferivelmente entre 20°C e 110°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,1 a 100 horas, e será preferivelmente 0,5 a 48 horas.

Quando a reação for realizada em uma atmosfera de gás inerte, o gás inerte não está particularmente restrito, contanto que não iniba a reação desta etapa, e especificamente pode ser argônio ou gás de nitrogênio.

Como literatura adicional a ser empregada como referência para realizar este método, pode ser mencionado, porém não limitado a: D. Prim e outros, Tetrahedron (2002), 58, 2041; e L. Buchwald e outros, J. Organomet. Chem. (1999), 576, 125.

(Reação na presença de catalisador de cobre)

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionadas amidas tais como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica e N-metilpirrolidona, hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno, benzeno, xileno, mesitileno e nitrobenzeno, éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol, álcoóis tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool isoamílico, dietileno glicol, glicerina, octanol, cicloexanol e metil cellosolve, ou misturas destes solventes entre os quais são preferidos, isopropanol, N-metilpirrolidona, tolueno e dimetilformamida.

Não há restrições particulares ao catalisador de cobre empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados cobre (pó), cloreto de cobre(I), cloreto de cobre(II), iodeto de cobre(I), óxido de cobre(I), óxido de cobre(II), acetato de cobre(II), pentaidrato de sulfato de cobre(II), acetilacetonato de cobre(II), tiocianato de cobre(I) e similares entre os quais cobre (pó), iodeto de cobre(I) e cloreto de cobre(I) são preferidos.

Não há restrições particulares ao ligando empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados etileno glicol, dietileno glicol, cresol, 2,6-dimetilfenol, 1-naftol, 2-naftol, etilenodiamina, N,N'-dimetiletilenodiamina e diisopropilamina entre os quais são preferidos etileno glicol e etilenodiamina.

Não há restrições particulares à base empregada, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inse-

paráveis, e especificamente podem ser mencionadas bases inorgânicas tais como t-butóxido de sódio, t-butóxido de potássio, fosfato de tripotássio, fosfato trissódico, carbonato de césio, carbonato de potássio, carbonato de sódio e hidreto de sódio, ou bases orgânicas tal como bis(trimetilsilil)amida de potássio, entre as quais são preferidos carbonato de potássio e fosfato de tripotássio.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre 0°C e 250°C, e estará preferivelmente entre 80°C e 150°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,1 a 100 horas, e será preferivelmente 0,5 a 48 horas.

Quando a reação for realizada em uma atmosfera de gás inerte, o gás inerte não está particularmente restrito, contanto que não iniba a reação desta etapa, e especificamente pode ser argônio ou gás de nitrogênio.

Como literatura adicional a ser empregada como referência para realizar este método, pode ser mencionado, porém não limitado a, L. Buchwald e outros, Org. Lett. (2002), 4, 581.

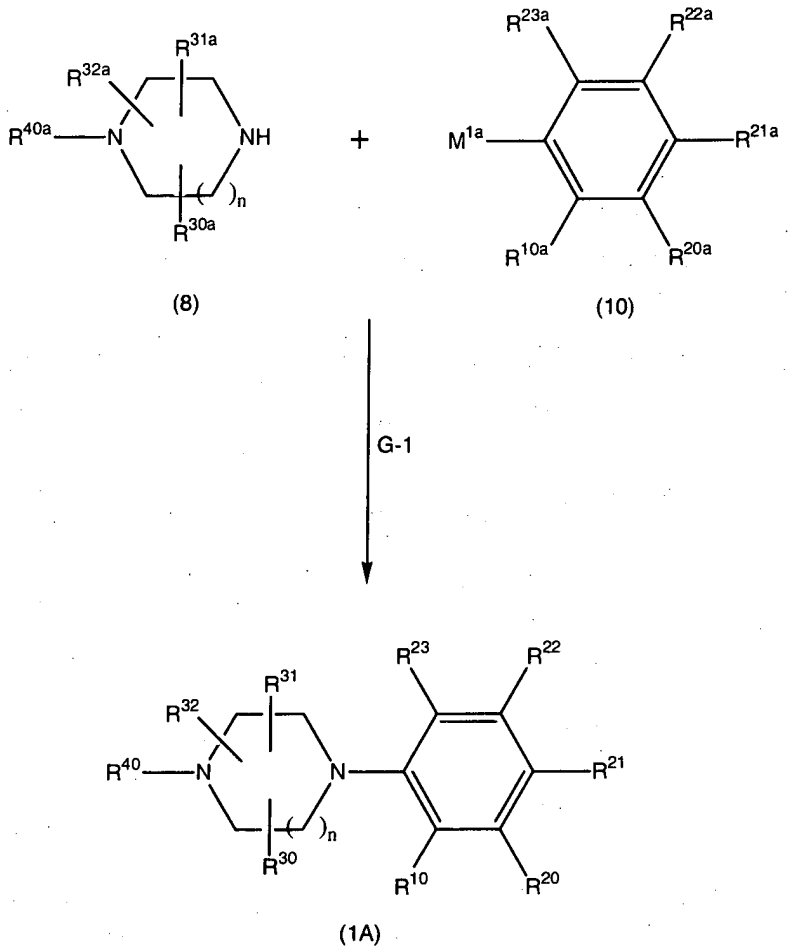
Composto (1A) da invenção pode ser isolado ou pode ser purificado a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método descrito abaixo.

Quando R^{10} do composto resultante (1A) for cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido à hidrogenação descrita para o Método A anterior para produzir o composto (1A) da invenção em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com o substituinte correspondente.

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação descritas acima podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

(Método G)

[Fórmula Química 20]



(8) (10) (1A)

Método G é um método de produzir o composto (1A) da invenção (o composto (1) em que X^1 é nitrogênio) reagindo-se o composto (8) com o composto (10) em um solvente inerte, na presença de um catalisador de cobre, na presença de uma base, na presença ou na ausência de oxigênio, e opcionalmente remover grupos de proteção no composto resultante.

Neste esquema, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, n, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a}, R^{32a} e R^{40a} têm as mesmas definições como acima. M^{1a} é um grupo representado pela fórmula $-B(OH)_2$.

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionadas amidas tais como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica e N-metilpirrolidona, hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono, hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno, benzeno e xileno ou éteres tais como éter die-

tila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol, ou misturas destes solventes entre os quais hidrocarbonetos halogenados (particularmente diclorometano) são preferidos.

Não há restrições particulares ao catalisador de cobre empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados acetato de cobre(II), acetato de cobre(I), trifluorometanossulfonato de cobre(II) e isobutirato de cobre(II) entre os quais acetato de cobre(II) é preferido.

Não há restrições particulares à base empregada, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionadas bases orgânicas tais como trietilamina, piridina, 2,6-lutidina, N-metilmorfolina e 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno entre os quais trietilamina ou piridina é preferida.

Não há restrições particulares ao aditivo empregado para acelerar a reação, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente pode ser mencionada peneira molecular, piridina-N-óxido e 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoóxi entre os quais peneira molecular (particularmente 4Å) é preferida.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre 0°C e 80°C, e estará preferivelmente entre 10°C e 50°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 1 a 100 horas, e será preferivelmente 24 a 48 horas.

Composto (1A) da invenção pode ser isolado ou pode ser purificado a partir da mistura de reação obtida da maneira descrita acima, pelo seguinte método.

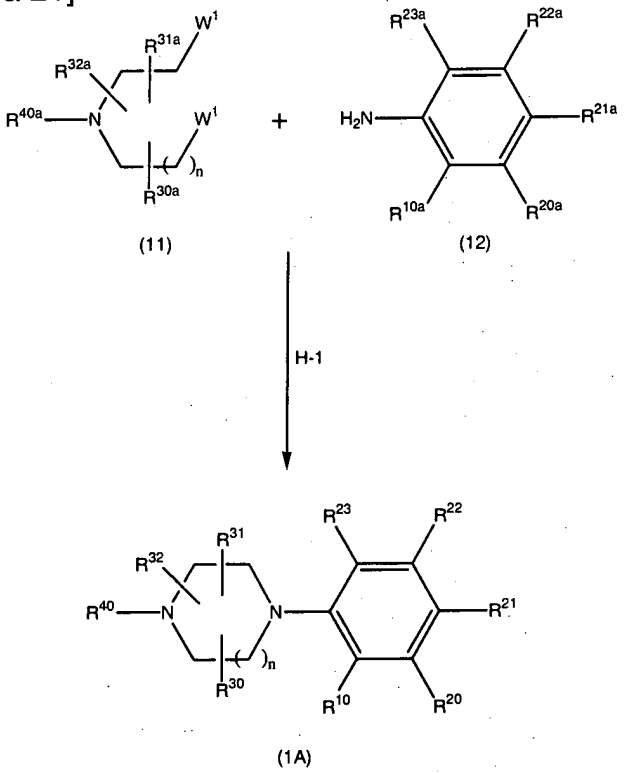
Quando R^{10} do composto resultante (1A) é opcionalmente cicloalquenila de 5 a 10 membros substituída, pode ser submetido à hidrogenação descrita para o Método A anterior para produzir o composto (1A) da invenção em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substi-

tuída com o substituinte correspondente.

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação descrita acima podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

(Método H)

[Fórmula Química 21]



Método H é um método de produzir o composto (1A) da invenção (o composto (1) em que X^1 é nitrogênio) reagindo-se o composto (11) com o composto (12) em um solvente inerte ou na ausência de um solvente, sob ou não uma atmosfera de gás inerte, na presença ou na ausência de uma base, na presença ou na ausência de um aditivo, e opcionalmente remover grupos de proteção no composto resultante.

Neste esquema, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, n, W^1, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a}, R^{32a} e R^{40a} têm as mesmas definições como acima.

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionados álcoóis tais como me-

tanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool isoamílico, dietileno glicol, glicerina, octanol, cicloexanol e metil cellosolve, hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, clorobenzeno, 1,2-diclorobenzeno, tolueno e xileno, éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol, e amidas tais como dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica e N-metilpirrolidona entre os quais butanol, 1,2-diclorobenzeno, tolueno, xileno, tetraidrofurano, dioxano, dimetilformamida ou triamida hexametilfosfórica é preferido.

Quando nenhum solvente for empregado, a reação pode realizada empregando-se um reator de microondas ou com alumina ou sílica-gel como um veículo.

Quando a reação for realizada sob uma atmosfera de um gás inerte, não há restrições particulares ao gás inerte contanto que não iniba a reação desta etapa, e especificamente pode ser mencionado argônio ou gás de nitrogênio.

Não há restrições particulares à base empregada, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionadas bases orgânicas tais como trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, DBU e DABCO, ou bases inorgânicas tais como carbonato de potássio, carbonato de sódio e hidrogenocarbonato de sódio.

Não há restrições particulares ao aditivo empregado para acelerar a reação, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados iodetos de metal de álcali tal como iodeto de sódio e iodeto de potássio.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre 0°C e 270°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,5 a 100 horas.

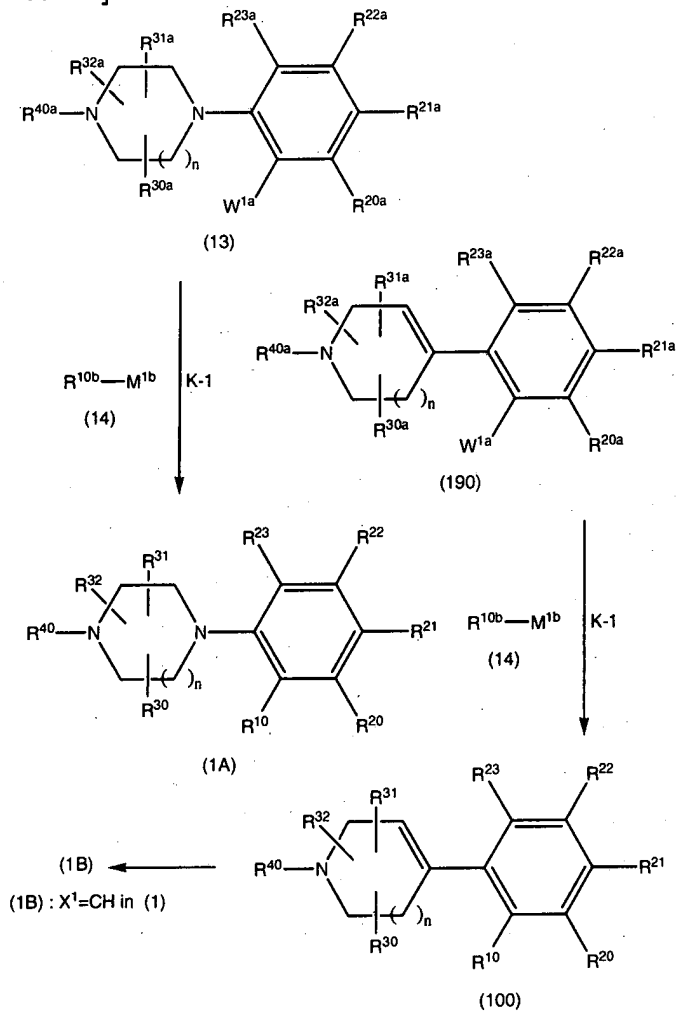
Composto (1A) da invenção pode ser isolado ou pode ser purificado a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método descrito abaixo.

Quando R^{10} do composto resultante (1A) for opcionalmente cicloalquenila de 5 a 10 membros substituída, pode ser submetido à hidrogenação descrita para o Método A anterior para produzir o composto (1A) da invenção em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com o substituinte correspondente.

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação descrita acima podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

(Método K)

[Fórmula Química 22]



Método K é um método de produzir o composto (1A) da invenção (o composto (1) em que X^1 é nitrogênio) reagindo-se o composto (13) com um reagente de metal de boro (14) ou um reagente de metal de estanho (14) (reação de Suzuki ou reação de Stille) em um solvente inerte, na presença de um catalisador de paládio(0), sob ou não uma atmosfera de gás inerte, na presença ou na ausência de uma base, na presença ou na ausência de um aditivo, e opcionalmente remover grupos de proteção no composto resultante, ou um método de produzir o composto (100) da invenção reagindo-se o composto (190) de uma maneira similar.

Neste esquema, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, n, W^{1a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a}, R^{32a} e R^{40a} têm as mesmas definições como acima. R^{10b} representa cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída onde o substituinte tem a mesma definição como o substituinte da "cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída" para R^{10}, com a condição que este substituinte possa ser protegido.

Da mesma forma, M^{1b} representa $B(OE^{10c})_2$ ou $Sn(E^{10b})_3$, em que E^{10c} representa C1-6 alquila ou os dois dentre ligação de E^{10c} juntos para formar C2-3 alquileno opcionalmente substituído com metila, e E^{10b} representa C1-6 alquila.

Este método diferirá dependendo da natureza de M^{1b}.

(reação de acoplamento de Suzuki)

Este método é um método de produzir o composto (1A) da invenção (o composto (1) em que X^1 é nitrogênio) reagindo-se o composto (13) com o composto (14) em um solvente inerte, na presença de um catalisador de paládio(0), na presença de uma base, na presença ou na ausência de um aditivo, sob ou não uma atmosfera de gás inerte, e opcionalmente remover grupos de proteção no composto resultante, ou um método de produzir o composto (100) da invenção reagindo-se o composto (190) de uma maneira similar.

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionadas amidas tais como for-

mamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica e N-metilpirrolidona, hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno, benzeno, xileno e mesitileno, éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol, álcoóis tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool isoamílico, dietileno glicol, glicerina, octanol, cicloexanol e metil cellosolve, nitrilos tais como acetonitrila e isobutironitrila, sulfóxidos tais como dimetilsulfóxido e sulfolano, ou água, ou misturas destes solventes entre os quais, dimetilformamida, tolueno, xileno, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano ou água, ou misturas destes solventes, são preferidos.

Não há restrições particulares ao catalisador de paládio(0) empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados tetracis(trifenilfosfina)paládio, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, bis(dibenzilidenoacetona)paládio, bis(tri-t-butilfosfina)paládio, negro de paládio e similares, ou catalisadores de paládio(0) produzidos no sistema de reação por combinação dos complexos de paládio que podem ser precursores de paládio(0) mencionados abaixo e vários ligandos mencionados abaixo.

Não há restrições particulares aos vários complexos de paládio que podem ser empregados como paládio(0) precursor, contanto que eles possam produzir o composto-alvo sem produzir quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados acetato de paládio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio, diclorobis(tri-o-tolilfosfina)paládio, diclorobis(triscicloexilfosfina)paládio, e similares.

Não há restrições particulares aos ligandos empregados contanto que eles possam produzir o composto-alvo sem produzir quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados trifenilfosfina, tri-t-butilfosfina, tri(4-metilfenil)fosfina, 2-(di-t-butilfosfino)bifenila, 2-(dicicloexilfosfino)bifenila, tricicloexilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno e tetrafluoroborato de di-t-butilfosfônio.

Não há restrições particulares à base empregada, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inse-

paráveis, e especificamente podem ser mencionadas bases inorgânicas tais como fosfato de tripotássio, fosfato trissódico, carbonato de césio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de césio, hidrogenocarbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, acetato de sódio, hidróxido de bário, hidróxido de potássio, fluoreto de potássio e fluoreto de césio, alcóxidos de metal tal como etóxido de sódio e t-butóxido de sódio, acetato de metal de álcali tal como acetato de sódio ou acetato de potássio, ou bases orgânicas tal como trietilamina.

Não há restrições particulares ao aditivo empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados cloreto de lítio, cloreto de sódio, brometo de lítio, brometo de sódio e brometo de tetrabutilamônio.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre 0°C e 150°C, e estará preferivelmente entre 20°C e 120°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,5 a 100 horas, e será preferivelmente 0,5 a 48 horas.

Quando a reação for realizada em uma atmosfera de gás inerte, o gás inerte não está particularmente restrito, contanto que não iniba a reação desta etapa, e especificamente pode ser argônio ou gás de nitrogênio.

Como literatura adicional a ser empregada como referência para realizar este método, pode ser mencionado, porém não limitado a: S. P. Stanforth, Tetrahedron (1998), 54, 263; e N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev. (1995), 95, 2457.

(Reação de acoplamento de Stille)

Este método é um método de produzir o composto (1A) da invenção (o composto (1) em que X^1 é nitrogênio) reagindo-se o composto (13) com o composto (14) em um solvente inerte, na presença de um catalisador de paládio(0), na presença ou na ausência de um aditivo, sob ou não uma atmosfera de gás inerte, e opcionalmente remover grupos de proteção

no composto resultante, ou um método de produzir o composto (100) da invenção reagindo-se o composto (190) de uma maneira similar.

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionadas amidas tais como dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica e N-metilpirrolidona, hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno, benzeno, xileno e mesitileno, éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol, ou misturas destes solventes entre os quais são preferidos dimetilformamida, tolueno, xileno, tetraidrofurano, dioxano e dimetoxietano.

Não há restrições particulares ao catalisador de paládio(0) empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados tetracis(trifenilfosfina)paládio, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, bis(dibenzilidenoacetona)paládio, bis(tri-t-butilfosfina)paládio, negro de paládio e similares, ou catalisadores de paládio(0) produzidos no sistema de reação por combinação dos complexos de paládio que podem ser precursores de paládio(0) mencionados abaixo e vários ligandos mencionados abaixo.

Não há restrições particulares aos vários complexos de paládio que podem ser empregados como precursores de paládio(0), contanto que eles possam produzir o composto-alvo sem produzir quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados acetato de paládio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio, diclorobis(tri-o-tolilfosfina)paládio, diclorobis(acetonitrila)paládio e diclorobis(triscicloexilfosfina)paládio. Não há restrições particulares aos ligandos empregados contanto que eles possam produzir o composto-alvo sem produzir quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados trifenilfosfina, tri-t-butilfosfina, tri(4-metilfenil)fosfina, 2-(di-t-butilfosfino)bifenila, 2-(dicicloexilfosfino)bifenila, tricicloexilfosfina, tri-2-furilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tetrafluoroborato de di-t-butilfosfônio e trifenilarsina.

Não há restrições particulares ao aditivo empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados fluoreto de césio, fluoreto de potássio, cloreto de lítio, brometo de lítio, brometo de sódio, fluoreto de tetrabutilamônio, iodeto de cobre, óxido de cobre e cloreto de zinco.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre 0°C e 150°C, e estará preferivelmente entre 20°C e 110°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,1 a 100 horas, e será preferivelmente 0,5 a 48 horas.

Quando a reação for realizada em uma atmosfera de gás inerte, o gás inerte não está particularmente restrito, contanto que não iniba a reação desta etapa, e especificamente pode ser argônio ou gás de nitrogênio.

Como literatura adicional a ser empregada como referência para realizar este método, pode ser mencionado, porém não limitado a: S. P. Stanforth, Tetrahedron (1998), 54, 263; e J.K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1986), 25, 508.

Compostos (1A) e (100) da invenção podem ser isolados ou podem ser purificados a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método descrito abaixo.

Quando R^{10} do composto resultante (1A) ou (100) for cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido à hidrogenação descrita para o Método A anterior para produzir o composto (1A) da invenção ou composto (1B) da invenção (o composto (1) em que X^1 é CH), em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com o substituinte correspondente.

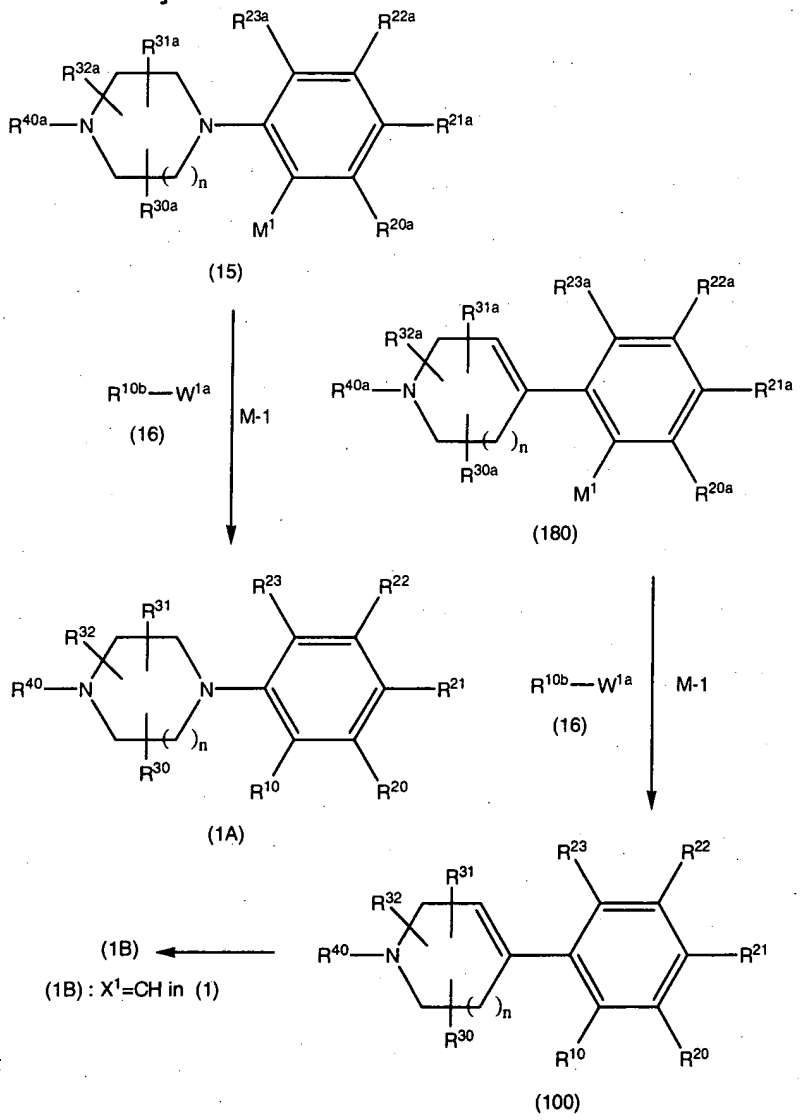
Quando R^{10} do composto resultante (100) for cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido a hidrogenação para produzir o composto (1B) da invenção (o composto (1) em que X^1 é CH).

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal áci-

do, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação descrita acima podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

(Método M)

[Fórmula Química 23]



Método M é um método de produzir o composto (1A) da invenção (o composto (1) em que X^1 é nitrogênio) reagindo-se o composto (16) com um reagente de metal de boro (15) ou reagente de metal de estanho (15) (reação de Suzuki ou reação de Stille) em um solvente inerte, na presença de um catalisador de paládio(0), sob ou não uma atmosfera de gás inerte, na presença ou na ausência de uma base, na presença ou na ausência de um aditivo, e opcionalmente remover grupos de proteção no composto

resultante, ou um método de produzir o composto (100) da invenção reagindo-se o composto (180) de uma maneira similar.

Neste esquema, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, n, W^{1a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a}, R^{32a} e R^{40a} têm as mesmas definições como acima. R^{10b} também tem a mesma definição como acima.

M^1 representa $B(OE^{10a})_2$ ou $Sn(E^{10b})_3$, em que E^{10a} representa hidrogênio, C1-6 alquila ou os dois dentre ligação de E^{10a} juntos formam C2-3 alquileno opcionalmente substituído com metila, e E^{10b} representa C1-6 alquila.

Este método pode ser realizado de uma maneira similar ao Método K acima.

Compostos (1A) e (100) da invenção podem ser isolados ou podem ser purificados a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método descrito abaixo.

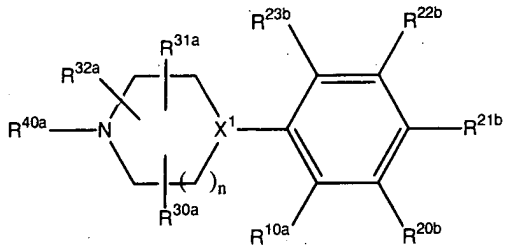
Quando R^{10} do composto resultante (1A) ou (100) é cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido à hidrogenação descrita para o Método A anterior para produzir o composto (1A) da invenção ou composto (1B) da invenção (o composto (1) em que X^1 é CH), em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com o substituinte correspondente.

Quando R^{10} do composto resultante (100) é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido a hidrogenação para produzir o composto (1B) da invenção (o composto (1) em que X^1 é CH).

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação descrita acima podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

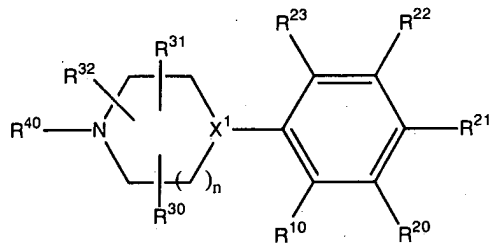
(Método N)

[Fórmula Química 24]



(17)

N-1



(1)

Método N é um método de produzir o composto (1) da invenção reagindo-se o composto (17) com um reagente de halogenação em um solvente inerte, na presença ou na ausência de um aditivo, na presença ou na ausência de um gás inerte, para produzir um composto halogenado no anel de benzeno ao qual R^{10a} está ligado (Etapa N-1-1), e opcionalmente remover grupos de proteção no composto resultante. Alternativamente, a Etapa N-1-1 pode ser seguida por reação do composto halogenado com um composto que pode introduzir um substituinte desejado, ou um derivado reativo deste, na presença de um catalisador de metal de transição, em um solvente inerte, na presença ou na ausência de um aditivo, na presença ou na ausência de um gás inerte (Etapa N-1-2), e opcionalmente remover quaisquer grupos de proteção no composto resultante, para produzir o composto (1) da invenção.

Neste esquema, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, n, X^1, R^{10a}, R^{30a}, R^{31a}, R^{32a} e R^{40a} têm as mesmas definições como acima. Da mesma forma, pelo menos um dentre R^{20b}, R^{21b}, R^{22b} e R^{23b} é hidrogênio, e os grupos restantes cada qual tem a mesma definição como o grupo correspondente de R^{20a}, R^{21a}, R^{22a} e R^{23a}.

(Etapa N-1-1)

Esta é uma etapa de halogenação.

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionados álcoóis tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool isoamílico, dietileno glicol, glicerina, octanol, cicloexanol e metil cellosolve, hidrocarboneto alifático tal como hexano, heptano, ligroína e éter de petróleo, éteres tais como dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol, hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono, éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol, amidas tais como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica, e ácidos orgânicos tais como ácido acético entre os quais álcoóis (particularmente metanol) são preferidos.

Não há restrições particulares ao agente de halogenação empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados cloro (Cl_2), bromo (Br_2), iodo (I_2), N-clorossuccinimida, bromossuccinimida, N-iodossuccinimida, monocloreto de iodo e cloreto de tionila entre os quais são preferidos cloro, bromo e iodo.

Como aditivos a ser empregados, podem ser mencionados acetato de metal de álcali tal como acetato de sódio e acetato de potássio entre os quais acetato de sódio é preferido.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -20°C e 100°C, e estará preferivelmente entre 20°C e 50°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,25 a 48 horas, e será preferivelmente 12 a 24 horas.

Composto (1) da invenção pode ser isolado ou pode ser purificado a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método descrito abai-

xo.

Quando R^{10} do composto resultante (1) for cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, a hidrogenação descrita para o Método A anterior pode ser realizada selecionando-se as condições de reação para evitar reduzir o halogênio introduzido, para produzir o composto (1) da invenção em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com o substituinte correspondente.

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação descrita acima podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

(Etapa N-1-2)

Nesta etapa, o composto halogenado obtido na Etapa N-1-1 é convertido a um composto tendo um substituinte desejado na presença de um catalisador de metal de transição, e grupos de proteção no composto resultante são opcionalmente removidos pelo método descrito abaixo, para produzir o composto (1) da invenção.

O composto de haleto de arila obtido na Etapa N-1-1 pode ser em seguida submetido reação de acoplamento cruzada com um composto que pode introduzir um substituinte desejado ou um derivado reativo deste, na presença de um metal de transição tal como paládio, cobre, níquel, zinco ou zircônio, ou um catalisador produzido por combinação de quaisquer destes metais com um ligando. O tipo de reação de formação de ligação pode ser formação de ligação carbono-carbono, formação de ligação carbono-nitrogênio ou formação de ligação carbono-oxigênio. Método F e Método K são exemplos destas reações.

Como literatura adicional a ser empregada como referência para realizar esta etapa, podem ser mencionados, porém não limitados a: John F. Hartwig, Angew. Chem. Int. Ed., (1998), 37, 2046; Steven P. Nolan, e outros., Org. Lett. (2001), 3, 10, 1511; Stephen L. Buchwald e Gregory C. Fu, e outros., Org. Lett. (2000), 2, 12, 1729; Stephen P. Stanforth, Tetrahedron (1998), 54, 263; Karen, E. e outros, J.A.C.S. (2001), 123, 10770; Stephen L.

Buchwald, e outros, J.A.C.S. (1999), 121, 4369; D. M. Tschaen e R. Desmond, e outros, Sint. Comm. (1994), 24, 6, 887; John F. Hartwig, e outros, J.A.C.S. (2001), 123, 8410; Gregory C. Fu, e outros, Org. Lett. (2001), 3, 26, 4295; e Damien Prim, e outros, Tetrahedron (2002), 58, 2041.

Por exemplo, introdução de morfolina como um substituinte em uma reação de formação de ligação carbono-nitrogênio pode ser realizada da seguinte maneira.

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionados hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno, éteres tais como dioxano, dimetoxietano e tetraidrofurano, e amidas tais como dimetilformamida entre os quais xileno é preferido.

Não há restrições particulares ao aditivo empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e pode ser uma combinação apropriada de catalisadores de paládio tal como acetato de paládio(II), bases tais como t-butóxido de potássio, t-butóxido de sódio e carbonato de césio, e fosfinas tais como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila e tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfônio entre os quais uma combinação de acetato de paládio(II), t-butóxido de sódio e tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfônio são preferidos.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre 50°C e 200°C, e estará preferivelmente entre 70°C e 150°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,5 a 72 horas, e será preferivelmente 2 a 24 horas.

Composto (1) da invenção pode ser isolado ou purificado a partir da mistura de reação obtida acima, pelo seguinte método.

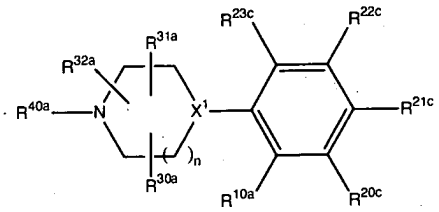
Quando R^{10} do composto resultante (1) for cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido à hidrogenação descrita para o Método A anterior para produzir o composto (1) da invenção

em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com o substituinte correspondente.

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação descrita acima podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

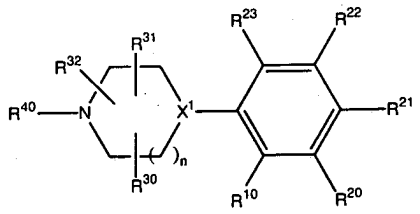
(Método P)

[Fórmula Química 25]



(18)

P-1



(1)

Método P é um método de produzir o composto (1) da invenção reagindo-se o composto (18) com agente de trifluorometanossulfonilação em um solvente inerte, para produzir um composto em que a hidroxila fenólica foi trifluorometanossulfonilada (Etapa P-1-1), e opcionalmente remover grupos de proteção no composto resultante. Alternativamente, a Etapa P-1-1 pode ser seguida por reação com um composto que pode introduzir um substituinte desejado no composto de feniltriflato, ou um derivado reativo deste (Etapa P-1-2), e opcionalmente remoção de grupos de proteção no compostos resultantes, para produzir o composto (1) da invenção.

Este método pode ser realizado quando um grupo de hidroxila fenólica estiver presente no anel de benzeno ao qual R^{10a} está ligado.

Neste esquema, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, n, X^1, R^{10a}, R^{30a}, R^{31a}, R^{32a} e R^{40a} têm as mesmas definições como acima. Da mesma forma, um dentre R^{20c}, R^{21c}, R^{22c} e R^{23c} é um grupo de hidroxila fenólica, e os grupos restantes cada qual tem a mesma definição como o grupo correspondente de R^{20a}, R^{21a}, R^{22a} e R^{23a}.

(Etapa P-1-1)

Esta etapa pode ser realizada de uma maneira similar à sulfonilação descrita para o Método A ou Método B acima. Trifluorometanossulfonilação pode ser substituída por nonafluorobutanossulfonilação ou toluenossulfonilação.

Composto (1) da invenção pode ser isolado ou purificado a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método descrito abaixo.

Quando R^{10} do composto resultante (1) for cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido à hidrogenação descrita para o Método A anterior para produzir o composto (1) da invenção em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com o substituinte correspondente.

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação descrita acima podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

(Etapa P-1-2)

Esta é uma etapa de converter o grupo de trifluorometanossulfoniloxi do composto obtido na Etapa P-1-1 para um substituinte desejado.

Esta etapa pode ser realizada de uma maneira similar ao Método N-1-2 acima. Como literatura adicional a ser empregada como referência para realizar este método, pode ser mencionado, porém não limitado a, Kurt Ritter, Synthesis, (1993), 735.

Composto (1) da invenção pode ser isolado ou purificado a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método descrito abaixo.

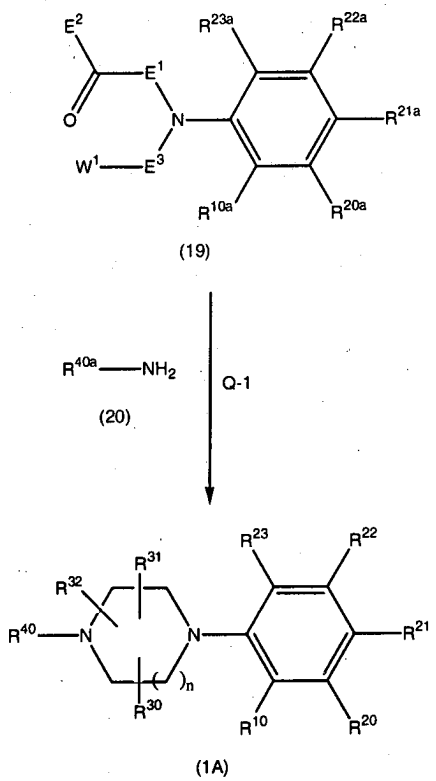
Quando R^{10} do composto resultante (1) for cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido à hidrogenação

descrita para o Método A anterior para produzir o composto (1) da invenção em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com o substituinte correspondente.

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação descrita acima podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

(Método Q)

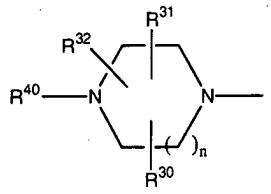
[Fórmula Química 26]



Método Q é um método de produzir o composto (1A) da invenção (o composto (1) em que X^1 é nitrogênio) reagindo-se o composto (19) com o composto (20) em um solvente inerte, na presença de um agente de redução, na presença ou na ausência de um ácido, na presença de um aditivo, e opcionalmente remover grupos de proteção no composto resultante.

Neste esquema, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, n, W^1, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a} e R^{40a} têm as mesmas definições como acima. Da mesma forma, E^1, E^2 e E^3 são grupos adequados para obter o grupo desejado da fórmula:

[Fórmula Química 27]



Substituinte em E^1, E^2 ou E^3 pode opcionalmente ser protegido.

Este método pode ser realizado de uma maneira similar ao Método C acima.

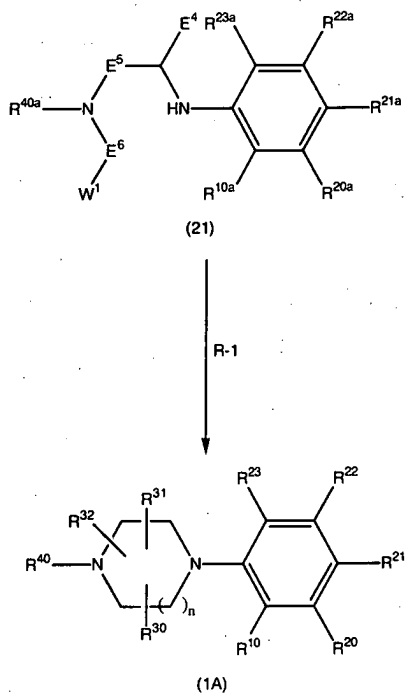
Composto (1A) da invenção pode ser isolado ou purificado a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método descrito abaixo.

Quando R^{10} do composto resultante (1A) for cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido à hidrogenação descrita para o Método A anterior para produzir o composto (1A) da invenção em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com o substituinte correspondente.

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação descrita acima podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

(Método R)

[Fórmula Química 28]

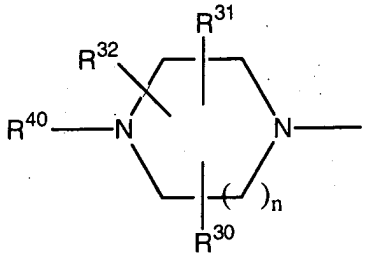


Método R é um método de produzir o composto (1A) da inven-

ção (o composto (1) em que X^1 é nitrogênio) reagindo-se o composto (21) com uma base em um solvente inerte, e opcionalmente remover grupos de proteção no composto resultante.

Neste esquema, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, n, W^1, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a} e R^{40a} têm as mesmas definições como acima. Da mesma forma, E^4, E^5 e E^6 são grupos adequados para obter o grupo desejado da fórmula:

[Fórmula Química 29]



Substituinte em E^4, E^5 ou E^6 pode opcionalmente ser protegido.

Este método pode ser realizado de uma maneira similar ao Método A anterior.

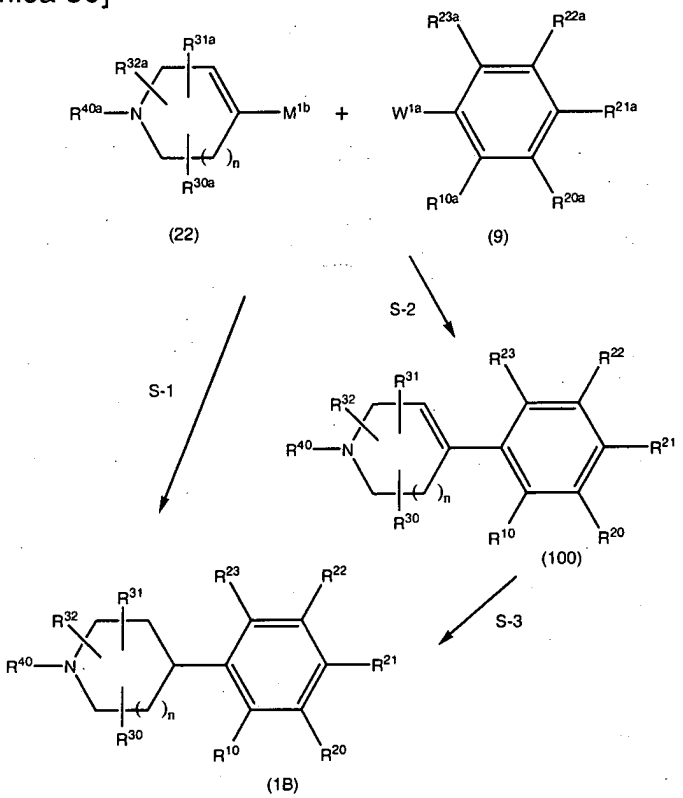
Composto (1A) da invenção pode ser isolado ou purificado a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método descrito abaixo.

Quando R^{10} do composto resultante (1A) for cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido à hidrogenação descrita para o Método A anterior para produzir o composto (1A) da invenção em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com o substituinte correspondente.

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação descrita acima podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

(Método S)

[Fórmula Química 30]



Método S é um método de produzir o composto (1B) da invenção (o composto (1) em que X^1 é CH) reagindo-se o composto (22) com o composto (9) em um solvente inerte, na presença de um catalisador de paládio(0) , e em seguida hidrogenar o produto e opcionalmente remover grupos de proteção no composto (Método S-1), ou um método de produzir o composto (100) da invenção reagindo-se o composto (22) com o composto (9) da mesma maneira e opcionalmente remover grupos de proteção no composto resultante (Método S-2), e se necessário, também levá-lo ao composto (1B) da invenção por hidrogenação (Método S-3).

Neste esquema, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, n, W^{1a}, M^{1b}, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a}, R^{32a} e R^{40a} têm as mesmas definições como acima.

Este método pode ser realizado de uma maneira similar a uma combinação de Método K acima e a reação de hidrogenação no Método A anterior.

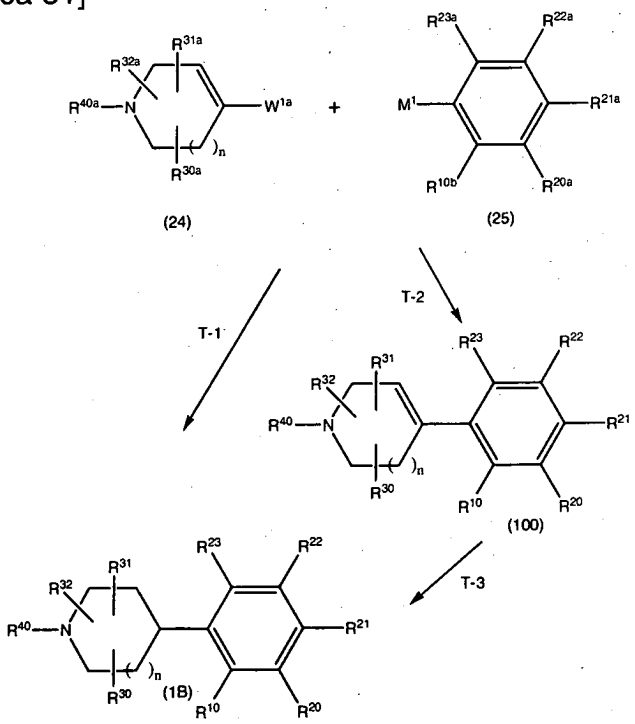
Compostos (1B) e (100) da invenção podem ser isolados ou pu-

rificados a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método descrito abaixo.

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação depois da reação entre o composto (22) e composto (9) podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

(Método T)

[Fórmula Química 31]



Método T é um método de produzir o composto (1B) da invenção (o composto (1) em que X^1 é CH) reagindo-se o composto (24) com o composto (25) em um solvente inerte, na presença de um catalisador de paládio(0), e em seguida hidrogenar o produto e opcionalmente remover grupos de proteção no composto resultante (Método T-1), ou um método de produzir o composto (100) da invenção reagindo-se o composto (24) com o composto (25) da mesma maneira e opcionalmente remover grupos de proteção no composto resultante (Método T-2), e se necessário, também levando-o ao composto (1B) da invenção por hidrogenação (Método T-3).

Neste esquema, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, n, W^{1a}, M1, R^{10b}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a}, R^{32a} e R^{40a} têm as mesmas defini-

ções como acima.

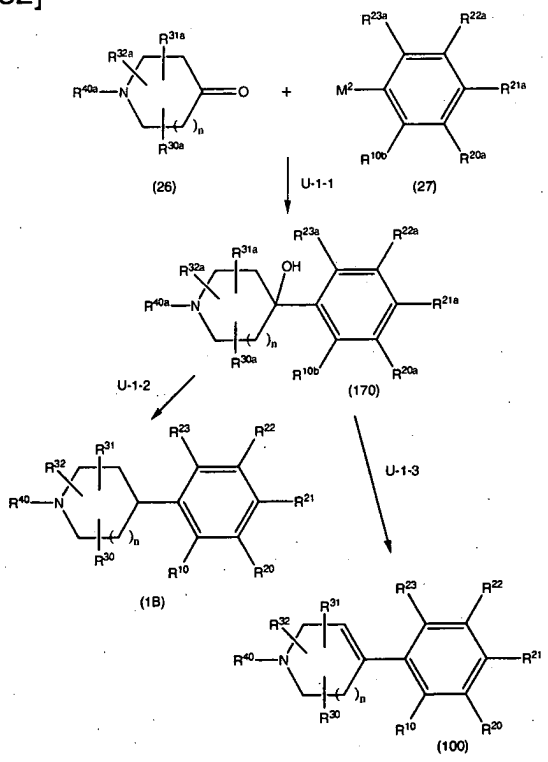
Este método pode ser realizado de uma maneira similar ao Método K acima e a reação de hidrogenação no Método A anterior.

Compostos (1B) e (100) da invenção podem ser isolados ou purificados a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método descrito abaixo.

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação depois da reação entre composto (24) e compostos (25) podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

(Método U)

[Fórmula Química 32]



Método U é um método de produzir o composto (1B) da invenção (o composto (1) em que X^1 é CH) reagindo-se o composto (26) com o composto (27) (isto é, um reagente de lítio ou reagente de Grignard) em um solvente inerte para produzir um aduzido (170) (Etapa U-1-1), e em seguida reduzir a hidroxila na posição de benzila do aduzido resultante (170) (Etapa U-1-2), e também opcionalmente remover grupos de proteção, ou um méto-

do de produzir o composto (100) da invenção pela reação, da mesma maneira para produzir um aduzido (170) (Etapa U-1-1), em seguida desidratar a hidroxila do aduzido (170) na presença de ou na ausência de ácido (Etapa U-1-3), e opcionalmente remover grupos de proteção.

Neste esquema, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, n, R^{10b}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a}, R^{32a} e R^{40a} têm as mesmas definições como acima. M^2 é um haleto de magnésio ou lítio.

(Etapa U-1-1)

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionados éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol entre os quais tetraidrofurano é preferido.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -80°C e 30°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,25 a 6 horas.

(Etapa U-1-2)

Esta etapa pode ser realizada por redução de uma maneira similar ao método de hidrogenação descrito para o Método A anterior, ou por redução empregando-se um hidreto de trialquilsilila descrito abaixo, embora não haja limitação a estes métodos.

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente pode ser mencionado, no caso de reação de redução empregando-se um hidreto de trialquilsilila, hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono (particularmente diclorometano).

Não há restrições particulares aos agentes de redução empregados, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quais-

quer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados hidretos de trialquilsilila tais como hidreto de trietilsilila e hidreto de triisopropilsilila entre os quais hidreto de trietilsilila é preferido.

Não há restrições particulares ao aditivo empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados ácidos acéticos halo-substituídos tais como ácido trifluoroacético, e ácidos de Lewis tais como trifluoreto de boro.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -70°C e 50°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,5 a 48 horas.

(Etapa U-1-3)

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente pode ser mencionado, éteres tais como éter dietila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e dimetiléter de dietilenoglicol, hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno, benzeno e xileno, hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono, água, e o solvente misturado destes, entre os quais tetraidrofurano, tolueno, diclorometano, clorofórmio ou água é preferido. Esta etapa pode ser realizada sem solvente.

Não há restrições particulares ao aditivo ácido empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados ácidos acéticos halo-substituídos tais como ácido trifluoroacético, ácidos de Lewis tais como trifluoreto de boro, ácidos sulfônicos orgânicos tais como ácido toluenossulfônico e ácido sulfônico de cânfora, e ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico e brometo de hidrogênio.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de

partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -80°C e 180°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,25 a 24 horas.

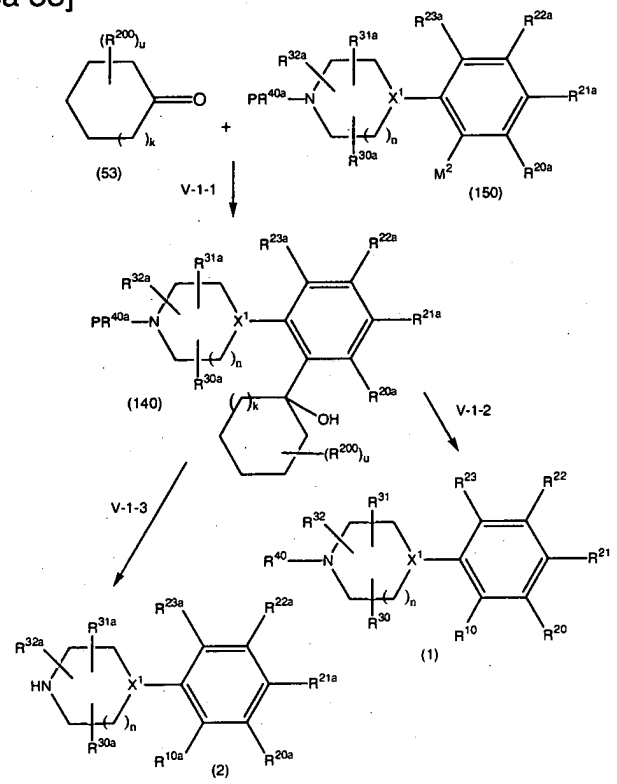
Compostos (1B) e (100) da invenção podem ser isolados ou purificados a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método descrito abaixo.

Quando R^{10} do composto resultante (1B) for cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido à hidrogenação descrita para o Método A anterior para produzir o composto (1B) da invenção em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com o substituinte correspondente.

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação descrita acima podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

(Método V)

[Fórmula Química 33]



Método V é um método de produzir o composto (1) da invenção reagindo-se o composto (53) com o composto (150) (isto é, um reagente de lítio ou reagente de Grignard) em um solvente inerte para produzir um aduzido (140) (Etapa V-1-1), e em seguida, se necessário, reduzir ou desidratar a hidroxila na posição de benzila do aduzido resultante (140) (Etapa V-1-2), e opcionalmente remover grupos de proteção, ou um método de produzir o composto (2) pela reação da mesma maneira para produzir um aduzido (140) (Etapa V-1-1), em seguida, se necessário, reduzir ou desidratar a hidroxila na posição de benzila do aduzido (140) (Etapa V-1-3), e também remover grupos de proteção.

Neste esquema, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40}, X^1, n, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a} e R^{32a} têm as mesmas definições como acima. M^2 é um haleto de magnésio ou lítio. R^{200} é um substituinte no Grupo A1, ou um substituinte no Grupo A1 que é protegido. u é um número inteiro de 0, 1, 2, 3, 4 ou 5. k é um número inteiro de 0, 1, 2, 3, 4 ou 5. PR^{40a} tem a mesma definição como R^{40a} acima ou representa grupo de proteção para amino (preferivelmente, t-butoxicarbonila ou benzila).

Este método pode ser realizado de uma maneira similar ao Método U acima e a reação de hidrogenação no Método A anterior.

Compostos (1) e (2) da invenção podem ser isolados ou purificados a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método descrito abaixo.

Quando R^{10} do composto resultante (1) for cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, pode ser submetido à hidrogenação descrita para o Método A anterior para produzir o composto (1) da invenção em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com o substituinte correspondente.

Quando o composto resultante deve ser convertido a um sal ácido, isto pode ser realizado por um método convencional. A etapa de produzir o sal e a etapa de hidrogenação descrita acima podem ser realizadas em uma ordem diferente onde apropriado.

A remoção do(s) grupo(s) de proteção diferirá dependendo de

seus tipos, e pode ser realizada da seguinte maneira, de acordo com protocolos geralmente conhecidos no campo da química orgânica sintética, tal como o protocolo descrito em, por exemplo: T.W. Greene, (Protective Groups in Organic Synthesis) John Wiley & Sons; ou J.F.W. McOmis, (Protective Groups in Organic Synthesis), Plenum Press.

Quando o grupo de proteção de amino for um grupo silila opcionalmente substituído, tal como trimetilsilila, trietilsilila, triisopropilsilila, t-butildimetilsilila ou t-butildifenilsilila, normalmente será removido por tratamento com um composto gerador de ânion de fluoreto, tal como fluoreto de tetrabutilamônio, ácido fluorídrico, ácido hidrofluórico-piridina ou fluoreto de potássio.

O solvente inerte empregado para a reação não está particularmente restrito, contanto que não iniba a reação, e por exemplo, éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol são preferidos.

Não há restrições particulares na temperatura de reação e tempo de reação, porém normalmente a temperatura de reação estará entre 0°C e 50°C, e o tempo de reação estará entre 10 a 18 horas.

Quando o grupo de proteção de amino é um grupo acila alifático opcionalmente substituído, um grupo acila aromático opcionalmente substituído, um grupo alcoxicarbonila opcionalmente substituído ou um grupo metileno substituído que forma uma base de Schiff, pode ser removido por tratamento com um ácido ou base na presença de um solvente aquoso.

O ácido empregado para esta reação não está particularmente restrito, contanto que seja um ácido que é normalmente empregado para remoção do grupo de proteção de amino, e por exemplo, pode ser um ácido inorgânico tal como ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido de perclórico, ácido fosfórico ou ácido nítrico, ou um ácido orgânico tal como ácido trifluoroacético e ácido trifluorometanossulfônico entre os quais ácido clorídrico ou ácido trifluoroacético é preferido.

A base empregada para esta reação não é particularmente restringida contanto que seja uma base que é normalmente empregada para

remoção do grupo de proteção de amino, porém há preferivelmente sais de ácido carbônico de metal de álcali empregados tais como carbonato de lítio, carbonato de sódio e carbonato de potássio; hidróxidos de metal de álcali tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; alcóxidos de metal tais como metóxido de lítio, metóxido de sódio, etóxido de sódio e t-butóxido de potássio; e misturas de amônia tais como água amonical e amônia-metanol concentrado.

O solvente empregado para a reação pode ser, por exemplo, um álcool tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool isoamílico, dietileno glicol, glicerina, octanol, cicloexanol ou metil cellosolve; um éter, tal como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano ou éter de dimetila de dietilenoglicol; água; ou uma mistura de água e quaisquer dos solventes acima mencionados entre os quais álcoóis (preferivelmente etanol) são preferidos.

A temperatura de reação e o tempo de reação diferirão dependendo dos compostos de partida, do solvente e o ácido ou base empregada e não estão restritos particularmente, porém para inibir subprodutos, a temperatura de reação estará normalmente entre 0°C e 150°C e o tempo de reação normalmente será 1 a 10 horas.

Quando o grupo de proteção de amino é um grupo aralquila opcionalmente substituído ou um grupo aralquiloxicarbonila opcionalmente substituído, um método de contato com agente de redução em um solvente inerte (preferivelmente redução catalítica em temperatura ordinária na presença de um catalisador) ou um método de remoção por oxidação geralmente é preferido.

O solvente inerte empregado para remoção por redução catalítica não está particularmente restrito, contanto que seja inerte à reação, e por exemplo, possa ser um hidrocarboneto alifático tal como hexano, heptano, ligroína ou éter de petróleo; um hidrocarboneto aromático tal como tolueno, benzeno ou xileno; um éster tal como acetato de metila, acetato de etila, acetato de propila, acetato de butila ou carbonato de dietila; um éter tal como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano ou

éter de dimetila de dietilenoglicol; um álcool tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool isoamílico, dietileno glicol, glicerina, octanol, cicloexanol ou metil cellosolve; um ácido orgânico tal como ácido acético; água; ou uma mistura de quaisquer destes solventes com água entre os quais álcoóis, éteres, ácidos orgânicos e água (preferivelmente álcoóis e ácidos orgânicos) são preferidos.

O catalisador empregado para remoção por redução catalítica é preferivelmente paládio-carbono, níquel de Raney, óxido de platina, negro de platina, ródio-óxido de alumínio, trifenilfosfina-cloreto de ródio ou paládio-sulfato de bário.

Não há restrições particulares à pressão, porém ordinariamente será de 1 a 10 atmosferas.

A temperatura de reação e o tempo de reação diferirão dependendo dos materiais de partida, catalisador e solvente de inserção, porém normalmente a temperatura de reação estará entre 0°C e 100°C, e o tempo de reação estará entre 5 minutos e 72 horas.

O solvente inerte empregado para remoção por oxidação não está particularmente restrito, contanto que não participe na reação, porém solventes orgânicos contendo água são preferidos. Por exemplo, tais solventes orgânicos incluem hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; nitrilos tais como acetonitrila; éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol; cetonas tal como acetona; amidas tais como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; e sulfóxidos tais como dimetilsulfóxido e sulfolano entre os quais hidrocarboneto halogenado, éteres ou sulfóxidos (preferivelmente hidrocarbonetos halogenados e sulfóxidos) são preferido.

O agente de oxidação empregado para esta reação não está particularmente restrito, contanto que seja um agente de oxidação empregado para remoção do grupo de proteção de amino, porém é preferivelmente persulfato de potássio, persulfato de sódio, nitrato de cério de amônio (CAN) ou 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ).

A temperatura de reação e o tempo de reação diferirão dependendo dos compostos de partida, agente de oxidação e solvente, porém normalmente a temperatura de reação estará entre 0°C e 150°C, e o tempo de reação estará entre 10 minutos e 24 horas.

Quando o grupo de proteção de amino for um grupo aralquila opcionalmente substituído, o grupo de proteção pode ser removido empregando-se um ácido ou base.

O ácido empregado para esta reação não está particularmente restrito, contanto que seja um um ácido empregado para remoção do grupo aralquila opcionalmente substituído como o grupo de proteção de amino, e por exemplo, pode ser um ácido de Bronsted, por exemplo, um ácido inorgânico tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico ou ácido fosfórico, ou um ácido orgânico tal como, ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido sulfônico de cânfora, ácido trifluoroacético ou ácido trifluorometanossulfônico; um ácido de Lewis tal como cloreto de zinco, tetracloreto de estanho, tricloreto de boro trifluoreto de boro ou tribrometo de boro; ou uma resina trocadora de íon acídica, entre os quais ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos (mais preferivelmente ácido clorídrico, ácido acético e ácido trifluoroacético) são preferidos.

A base empregada para a reação não está particularmente restringida contanto que seja uma base ordinariamente empregada para remoção do grupo aralquila opcionalmente substituído como o grupo de proteção de amino, porém é preferivelmente um carbonato de metal de álcali tal como carbonato de lítio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio; um hidróxido de metal de álcali tal como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio; um alcóxido de metal tal como metóxido de lítio, metóxido de sódio, etóxido de sódio ou t-butóxido de potássio; ou uma mistura de amônia tal como amônia aquosa ou amônia-metanol concentrado.

O solvente inerte empregado para o primeiro estágio da reação não está particularmente restrito, contanto que seja inerte à reação, e como exemplo pode ser mencionado hidrocarboneto alifático tais como hexano,

heptano, ligroína e éter de petróleo; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; ésteres tais como acetato de metila, acetato de etila, acetato de propila, acetato de butila e carbonato de dietila; éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol; álcoóis tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool isoamílico, dietileno glicol, glicerina, octanol, cicloexanol e metil cellosolve; amidas tais como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; água; e misturas dos solventes acima mencionados entre os quais éteres, álcoóis e água (preferivelmente dioxano, tetraidrofurano, etanol ou água) são preferidos.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos compostos de partida e do ácido e solvente empregados, porém ordinariamente estará entre -20°C e a temperatura de ebulição (preferivelmente entre 0°C e 100°C).

O tempo de reação diferirá dependendo dos compostos de partida, do solvente ácido e inerte empregado e da temperatura de reação, porém ordinariamente estará entre 15 minutos e 48 horas (preferivelmente entre 30 minutos e 20 horas).

Quando o grupo de proteção de amino for um grupo alqueniloxicarbonila opcionalmente substituído, normalmente a remoção pode ser realizada por tratamento com um ácido ou base, sob as mesmas condições como reação de remoção quando o grupo de proteção de amino for um grupo acila alifático opcionalmente substituído, um grupo acila aromático opcionalmente substituído, um grupo alcoxicarbonila opcionalmente substituído ou um grupo metileno substituído que forma uma base de Schiff.

No caso de um grupo aliloxicarbonila, é particularmente conveniente empregar um método de remoção empregando-se paládio e trifenilfosfina ou níquel-tetracarbonila, assim como a remoção pode ser realizada com poucas reações colaterais.

Quando o grupo de proteção de amino for um grupo alquila opcionalmente substituído, grupo alquenila opcionalmente substituído ou grupo

sulfonila opcionalmente substituído, normalmente a remoção pode ser realizada por tratamento com um ácido ou base, sob as mesmas condições como reação de remoção quando o grupo de proteção de amino for um grupo acila alifático, um grupo acila aromático, um grupo alcoxicarbonila ou um grupo metileno substituído que forma uma base de Schiff.

Quando o grupo de proteção de hidroxila for, por exemplo, um grupo silila opcionalmente substituído, tal como trimetilsilila, trietilsilila, triisopropilsilila, t-butildimetilsilila ou t-butildifenilsilila, normalmente será removido por tratamento com um composto gerador de ânion de fluoreto tal como fluoreto de tetrabutilamônio, ácido hidrofluórico, ácido hidrofluórico-piridina ou fluoreto de potássio, ou com um ácido inorgânico tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido de perclórico ou ácido fosfórico, ou um ácido orgânico tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido sulfônico de cânfora, ácido trifluoroacético ou ácido trifluorometanossulfônico.

Para remoção com ânion de fluoreto, um ácido orgânico tal como ácido fórmico, ácido acético ou ácido propiônico pode ser adicionado para acelerar a reação.

O solvente inerte empregado para a reação não está particularmente restrito, contanto que seja inerte à reação, porém é preferivelmente um éter tal como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano ou éter de dimetila de dietilenoglicol; uma nitrila tal como acetonitrila ou isobutironitrila; um ácido orgânico tal como ácido acético; água; ou uma mistura destes solventes.

A temperatura de reação e o tempo de reação diferirão dependendo dos compostos de partida, catalisador e solvente inerte empregados, porém ordinariamente a temperatura de reação estará entre 0°C e 100°C (preferivelmente entre 10°C e 50°C), e o tempo de reação será 1 a 24 horas.

Quando o grupo de proteção de hidroxila é um grupo aralquila opcionalmente substituído ou um grupo aralquiloxicarbonila opcionalmente substituído, um método de contato com agente de redução em um solvente inerte (preferivelmente redução catalítica em temperatura ordinária na pre-

sença de um catalisador) ou um método de remoção empregando-se um agente de oxidação geralmente é preferido.

O solvente inerte empregado para remoção por redução catalítica não está particularmente restrito, contanto que não participe na reação, e como exemplo pode ser mencionado hidrocarboneto alifático tal como hexano, heptano, ligroína e éter de petróleo; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno, benzeno e xileno; ésteres tais como acetato de etila e acetato de propila; éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol; álcoóis tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool isoamílico, dietileno glicol, glicerina, octanol, cicloexanol e metil cellosolve; amidas tais como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona e triamida hexametilfosfórica; ácidos alifático tal como ácido fórmico e ácido acético; água; e misturas destes solventes entre os quais álcoóis (preferivelmente metanol e etanol) são preferidos.

Não há restrições particulares ao catalisador empregado para remoção por redução catalítica contanto que seja um geralmente empregado para remoção do grupo de proteção de hidroxila por redução catalítica, e como exemplos podem ser mencionados paládio-carbono, negro-de-paládio, níquel de Raney, óxido de platina, negro de platina, ródio-óxido de alumínio, cloreto de ródio trifenilfosfina ou paládio-sulfato de bário entre os quais paládio-carbono é preferido.

Não há restrições particulares à pressão, porém ordinariamente será de 1 a 10 atmosferas.

A temperatura de reação e o tempo de reação diferirão dependendo dos compostos de partida, catalisador e solvente de inserção, porém normalmente a temperatura de reação estará entre 0°C e 100°C (preferivelmente entre 20°C e 70°C), e o tempo de reação estará entre 5 minutos e 48 horas (preferivelmente entre 1 hora e 24 horas).

O solvente inerte empregado para remoção por oxidação não está particularmente restrito, contanto que não participe na reação, porém é preferivelmente um solvente contendo água, e pode ser mencionado como

exemplos, cetonas tais como acetona; hidrocarbonetos halogenados tais como cloreto de metileno, clorofórmio e tetracloreto de carbono; nitrilos tais como acetonitrila; éteres tais como éter dietila, tetraidrofurano e dioxano; amidas tais como dimetilformamida, dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; e sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido.

O agente de oxidação empregado para esta reação não está particularmente restrito, contanto que seja um agente de oxidação empregado para remoção do grupo de proteção de hidroxila, porém é preferivelmente persulfato de potássio, persulfato de sódio, nitrato de cério de amônio (CAN) ou 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ).

A temperatura de reação e o tempo de reação diferirão dependendo dos compostos de partida, ao mesmo tempo que agente de oxidação e solvente inerte, porém normalmente a temperatura de reação estará entre 0°C e 150°C, e o tempo de reação estará entre 10 minutos e 24 horas.

A remoção pode ser realizada da mesma forma por reação com um metal de álcali tal como metal de lítio ou metal de sódio em amônia líquida ou um álcool tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool isoamílico, dietileno glicol, glicerina, octanol, cicloexanol ou metil cellosolve, a uma temperatura de entre -78°C e 0°C.

A remoção pode ser da mesma forma realizada empregando-se cloreto de alumínio-iodeto de sódio ou um iodeto de alquilsilila tal como iodeto de trimetilsilila, em um solvente inerte.

O solvente inerte empregado nesta reação não está particularmente restrito, contanto que não participe na reação, porém é preferivelmente um hidrocarboneto halogenado tal como cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono; uma nitrila tal como acetonitrila; ou uma mistura destes solventes.

A temperatura de reação e o tempo de reação diferirão dependendo dos compostos de partida e do solvente inerte, porém normalmente a temperatura de reação estará entre 0°C e 50°C, e o tempo de reação estará entre 5 minutos e 72 horas.

Quando o grupo de proteção de hidroxila for um grupo acila alifático, um grupo acila aromático ou um grupo alcoxicarbonila opcionalmente substituído, pode ser removido por tratamento com uma base em um solvente inerte.

Não há restrições particulares à base empregada para esta reação contanto que ordinariamente seja uma base empregada para remoção do grupo de proteção de hidroxila, e por exemplo, pode ser um sal de ácido carbônico de metal de álcali tal como carbonato de lítio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio; um hidrogenocarbonato de álcali tal como hidrogenocarbonato de lítio, hidrogenocarbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de potássio; um hidróxido de metal de álcali tal como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio; um alcóxido de metal tal como metóxido de lítio, metóxido de sódio, etóxido de sódio ou t-butóxido de potássio; ou uma mistura de amônia tal como amônia aquosa ou amônia-metanol concentrado entre os quais hidróxidos de metal de álcali, alcóxidos de metal e misturas de amônia (preferivelmente hidróxidos de metal de álcali e alcóxidos de metal) são preferidos.

O solvente inerte empregado para esta reação não está particularmente restrito, contanto que seja um normalmente empregado para reação de hidrólise, porém é preferivelmente um éter tal como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano ou éter de dimetila de dietilenoglicol; um álcool tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool isoamílico, dietileno glicol, glicerina, octanol, cicloexanol ou metil cellosolve; água; ou uma mistura destes solventes.

A temperatura de reação e o tempo de reação diferirão dependendo dos compostos de partida e do solvente básico e inerte empregado, porém para inibir subprodutos, a temperatura de reação estará normalmente entre -20°C e 150°C, e o tempo de reação normalmente será 1-10 horas.

Quando o grupo de proteção de hidroxila for alcoximetila opcionalmente substituída, alquiltiometila opcionalmente substituída, tetraidropiranila, tetraidrotiopiranila, tetraidrofuranila, tetraidrotiofuranila ou opcionalmen-

te substituída etila tal como 1-etoxietila, normalmente será removido por tratamento com um ácido em um solvente inerte.

Não há restrições particulares ao ácido empregado para esta reação contanto, seja um ácido empregado para remoção do grupo de proteção de hidroxila, porém normalmente compostos ordinariamente empregados como ácidos de Bronsted ou ácidos de Lewis podem ser mencionados, e ácidos de Bronsted são preferidos inclusive cloreto de hidrogênio; ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido nítrico; e ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanossulfônico e ácido p-toluenossulfônico; ou ácidos de Lewis tais como trifluoreto de boro, ao mesmo tempo que resinas trocadoras de cátion de ácido forte, tal como DOWEX 50W podem ser da mesma forma empregadas.

Não há restrições particulares ao solvente inerte empregado para esta reação, contanto que seja inerte à reação, e por exemplo, pode ser mencionado hidrocarboneto alifático tal como hexano, heptano, ligroína e éter de petróleo; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como cloreto de metileno, clorofórmio, tetracloreto de carbono, dicloroetano, clorobenzeno e diclorobenzeno; ésteres tais como formiato de etila, acetato de etila, acetato de propila, acetato de butila e carbonato de dietila; éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol; álcoóis tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool isoamílico, dietileno glicol, glicerina, octanol, cicloexanol e metil cellosolve; cetonas tais como acetona, cetona de metil etila, cetona de metil isobutila, isoforona e cicloexanona; água; e misturas destes solventes entre os quais éteres e álcoóis (preferivelmente tetraidrofurano e metanol) são preferidos.

A temperatura de reação e o tempo de reação diferirão dependendo do composto de partida e do solvente ácido e inerte empregado, porém normalmente a temperatura de reação estará entre -10°C e 200°C (preferivelmente entre 0°C e 150°C), e o tempo de reação estará entre 5 minutos e 48 horas (preferivelmente entre 30 minutos e 10 horas).

Quando o grupo de proteção de hidroxila for um grupo alqueniloxicarbonila opcionalmente substituído ou grupo sulfonila opcionalmente substituído, normalmente a remoção pode ser realizada por tratamento com uma base, sob as mesmas condições como reação de remoção quando o grupo de proteção de hidroxila for o grupo acila alifático opcionalmente substituído acima mencionado, grupo acila aromático opcionalmente substituído ou grupo alcoxicarbonila opcionalmente substituído.

No caso de um grupo aliloxicarbonila, é particularmente conveniente empregar um método de remoção empregando-se paládio e trifenilfosfina ou hexafluorofosfato de bis(metildifenilfosfina)(1,5-ciclooctadieno)-irídio (I), assim como a remoção pode ser realizada com poucas reações colaterais.

Quando o grupo de proteção de carboxila for um grupo alquila inferior, um grupo alquenila inferior ou um grupo alquinila inferior, ou um grupo silila opcionalmente substituído, ou quando o composto fosse convertido a um orto éster com a finalidade de proteção, um método de remoção por tratamento com um ácido ou base, ou empregando-se uma enzima, é preferido.

Não há restrições particulares ao ácido empregado para esta reação, contanto que seja empregado para remoção do grupo de proteção de carboxila, e por exemplo, pode ser ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou ácido bromídrico.

Não há restrições particulares à base empregada para esta reação contanto que seja empregada para remoção do grupo de proteção de carboxila, e por exemplo, pode ser um carbonato de metal de álcali tal como carbonato de sódio ou carbonato de potássio; um hidróxido de metal de álcali tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio; ou solução de amônia-metanol concentrada, entre os quais hidróxido de sódio é preferido.

Isomerização pode ocorrer com hidrólise empregando-se uma base.

Não há restrições particulares à enzima empregada para a reação, contanto que seja uma enzima empregada para remoção do grupo de

proteção de carboxila, e por exemplo, pode ser uma lipase ou uma esterase.

O solvente empregado para esta reação pode ser, por exemplo, água, um álcool tal como metanol, etanol ou n-propanol; um éter tal como tetraidrofurano ou dioxano; ou uma mistura de quaisquer destes solventes com água entre os quais um álcool (preferivelmente metanol) é preferido.

A temperatura de reação e o tempo de reação diferirão dependendo dos compostos de partida, do solvente e dos reagentes empregados e não são particularmente restritos, porém para inibir subprodutos, a temperatura de reação estará normalmente entre 0°C e 220°C, e o tempo de reação normalmente estará entre 30 minutos e 10 horas.

Quando o grupo de proteção de carboxila é um grupo aralquila opcionalmente substituído ou grupo alquila inferior de halogênio, normalmente será removido por redução em um solvente.

O método de redução é preferivelmente um método por redução química com zinco-ácido acético, quando o grupo de proteção de carboxila é um grupo alquila inferior de halogênio, e quando for um grupo aralquila opcionalmente substituído, o método pode ser um dentre redução catalítica empregando-se um catalisador tal como paládio-carbono ou platina, ou um método de redução química empregando-se um sulfeto de metal de álcali tal como sulfeto de potássio ou sulfeto de sódio.

O solvente empregado não está particularmente restrito, contanto que não participe na reação, porém é preferido álcoóis tais como metanol e etanol; éteres tais como tetraidrofurano e dioxano; ácidos alifático tal como ácido acético; e misturas destes solventes com água.

A temperatura de reação e o tempo de reação diferirão dependendo dos compostos de partida, do solvente e do método de redução, porém normalmente a temperatura de reação estará entre 0°C e aproximadamente temperatura ambiente e o tempo de reação estarão entre 5 minutos e 12 horas.

Se o grupo carbonila foi protegido por conversão a um cetal cíclico ou acíclico formado empregando-se, por exemplo, um álcool tal como metanol, isopropanol ou dietileno glicol ou um tiol tal como metanotiol, etano-

tiol ou propanoditiol, um ácido pode ser empregado para reconversão a um grupo carbonila.

O ácido empregado para esta reação não está particularmente restrito, contanto que seja um ácido ordinariamente empregado para reconversão a um grupo carbonila de um cetal cíclico ou acíclico formado com a finalidade de proteger o grupo carbonila, e por exemplo, pode ser um ácido de Bronsted, por exemplo um ácido inorgânico tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico ou ácido fosfórico, ou um ácido orgânico tal como, ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido sulfônico de cânfora, ácido trifluoroacético ou ácido trifluorometanossulfônico; um ácido de Lewis tal como cloreto de zinco, tetracloreto de estanho, tricloreto de boro, trifluoreto de boro ou tribrometo de boro; ou uma resina trocadora de íon acídica, entre os quais ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos (mais preferivelmente ácido clorídrico e ácido p-toluenossulfônico) são preferidos.

Não há restrições particulares ao solvente inerte empregado para o primeiro estágio da reação, contanto que seja inerte à reação, e como exemplo pode ser mencionado hidrocarboneto alifático tais como hexano, heptano, ligroína e éter de petróleo; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; ésteres tais como acetato de metila, acetato de etila, acetato de propila, acetato de butila e carbonato de dietila; éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol; álcoóis tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool isoamílico, dietileno glicol, glicerina, octanol, cicloexanol e metil cellosolve; amidas tais como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; água; e misturas destes solventes entre os quais éteres, álcoóis e água (preferivelmente acetona, tetraidrofurano e água) são preferidos.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos compostos de partida e do ácido e solvente empregado, porém normalmente estará entre -

20°C e o ponto de ebulição (preferivelmente entre 0°C e 100°C).

O tempo de reação diferirá dependendo dos compostos de partida, do solvente ácido e inerte empregado e da temperatura de reação, porém normalmente estará entre 5 minutos e 48 horas, (preferivelmente entre 10 minutos e 24 horas).

No caso de um cetal cíclico ou acíclico formado empregando-se um tiol, é particularmente conveniente empregar um método de remoção empregando-se uma substância tal como níquel de Raney ou nitrato de prata.

No caso de conversão a um cetal cíclico empregando-se, por exemplo, formalina ou acetona como proteção de um diol, um ácido pode ser empregado para reconversão ao diol.

O ácido empregado para esta reação não está particularmente restrito, contanto que seja um ácido ordinariamente empregado para reconversão a um diol a partir de um cetal cíclico ou acíclico formado com a finalidade de proteger o diol, e por exemplo, pode ser um ácido de Bronsted, por exemplo um ácido inorgânico tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico ou ácido fosfórico, ou um ácido orgânico tal como, ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido sulfônico de cânfora, ácido trifluoroacético ou ácido trifluorometanossulfônico; um ácido de Lewis tal como cloreto de zinco, tetracloreto de estanho, tricloreto de boro, trifluoreto de boro ou tribrometo de boro; ou uma resina trocadora de íon acídica, entre os quais ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos (mais preferivelmente ácido clorídrico e ácido p-toluenossulfônico), são preferidos.

Não há restrições particulares ao solvente inerte empregado para o primeiro estágio da reação, contanto que seja inerte à reação, e como exemplos pode ser mencionado hidrocarboneto alifático tal como hexano, heptano, ligroína e éter de petróleo; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; ésteres tais como acetato de metila, acetato de etila, acetato de propila, acetato de butila

e carbonato de dietila; éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol; álcoóis tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, álcool isoamílico, dietileno glicol, glicerina, octanol, cicloexanol e metil cellosolve; amidas tais como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica; água; e misturas destes solventes entre os quais éteres, álcoóis e água (preferivelmente acetona, tetraidrofurano e água) é preferido.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos compostos de partida e do ácido e solvente empregado, porém normalmente estará entre -20°C e o ponto de ebulição (preferivelmente entre 0°C e 100°C).

O tempo de reação diferirá dependendo dos compostos de partida, do solvente ácido e inerte empregado e da temperatura de reação, porém normalmente estará entre 5 minutos e 48 horas (preferivelmente entre 10 minutos e 24 horas).

Remoção dos grupos de proteção para grupos amino, hidroxila, carbonila ou carboxila, ou um diol, pode ser realizada em uma ordem apropriada.

Depois da conclusão das reações de cada qual dos métodos e etapas descritos acima, o composto-alvo de cada etapa pode ser recuperado a partir da mistura de reação de acordo com procedimentos convencionais.

Por exemplo, quando a mistura de reação inteira for um líquido, pode ser devolvido a temperatura ambiente se necessário, ou resfriada em gelo, em seguida permitida a neutralização de um ácido, um álcali, agente de oxidação ou um agente de redução, se necessário, e em seguida água e um solvente orgânico tal como acetato de etila que é imiscível com água e que não reage com o composto-alvo podem ser adicionados, e a camada que contém o composto-alvo é separada. Logo, pode ser adicionado um solvente que é imiscível com a camada resultante e que não reage com o composto-alvo, e a camada que contém o composto-alvo pode ser lavada e separada. Se a camada for uma camada orgânica, pode ser secada empregando-se um dessecante tal como sulfato de magnésio anidroso ou sulfato

de sódio anidroso, o solvente pode ser destilado para recuperar o composto-alvo. Se a camada for uma camada aquosa, pode ser eletricamente dessalinizada e em seguida liofilizada para recuperar o composto-alvo.

Quando a mistura de reação inteira for um líquido, em alguns casos, as substâncias diferentes do composto-alvo (por exemplo, solventes, reagentes, etc.) podem ser simplesmente destiladas em pressão atmosférica ou sob pressão reduzida para recuperar o composto-alvo.

Quando o composto-alvo precipitar apenas como um sólido, ou quando a mistura de reação inteira for um líquido e o composto-alvo precipitar apenas como um sólido durante o procedimento de recuperação, o composto-alvo pode ser primeiro filtrado por um método de filtração e o composto-alvo filtrado, lavado com um solvente orgânico ou inorgânico adequado e secado para permitir o tratamento do líquido mãe da mesma maneira como quando a mistura de reação inteira for um líquido para recuperar o composto-alvo.

Quando apenas o reagente ou catalisador estiver presente em forma sólida, ou quando a mistura de reação inteira for um líquido e o reagente ou catalisador apenas precipitar como um sólido durante o procedimento de recuperação, com o composto-alvo dissolvido na solução, o reagente ou catalisador pode ser primeiro filtrado por um método de filtração e o reagente filtrado ou catalisador lavado com um solvente orgânico ou inorgânico adequado, e em seguida os líquidos de lavagem obtidos combinados como o líquido mãe e a mistura obtida tratada da mesma maneira como quando a mistura de reação inteira for um líquido para recuperar o composto-alvo.

Particularmente, quando substâncias diferentes do composto-alvo na mistura de reação não inibirem a reação da etapa subseqüente, a mistura de reação pode ser empregada diretamente à etapa subseqüente sem isolamento do composto-alvo.

A pureza do composto-alvo recuperada pelo método descrito acima pode ser melhorada adequadamente empregando-se um método de recristalização, método de cromatografia ou método de destilação.

Quando o composto-alvo recuperado for um sólido, normalmente será possível melhorar a pureza do composto-alvo por recristalização. Para recristalização, um único solvente que não reage com o composto-alvo ou uma mistura de múltiplos solventes que não reage com o composto-alvo pode ser empregado. Especificamente, o composto-alvo é primeiro dissolvido nos únicos ou múltiplos solventes que não reagem com isto, ou em temperatura ambiente ou com aquecimento. A solução resultante é resfriada em gelo ou permitida repousar em temperatura ambiente para cristalização do composto-alvo da solução.

Quando o composto-alvo recuperado for um líquido ou um sólido, a pureza do composto-alvo pode ser melhorada por quaisquer dos vários métodos de cromatografia. Uma sílica-gel de ácido fraco tal como sílica-gel 60 (340-400 mesh) por Merck Co. ou BW-300 (300 mesh) por Fuji Silysia Chemical Ltd. pode ser empregada na maioria dos casos. Quando o composto-alvo for básico e adsorção for muito forte nas sílica-géis acima mencionadas, Propylamine Coating sílica-gel (200-300 mesh) por Fuji Silysia Chemical Ltd. ou similares pode ser empregado. Quando o composto-alvo for dipolar ou tem de ser eluído com um solvente polar tal como metanol, NAM-200H ou NAM-300H por Nam Research Co. pode ser empregado. Estas sílica-géis podem ser empregadas para eluição do composto-alvo com um único solvente ou múltiplos solventes que não reagem com o composto-alvo, seguido por destilação do solvente, para produzir o composto-alvo com pureza melhorada.

Quando o composto-alvo recuperado for um líquido, sua pureza pode ser melhorada por um método de destilação. Para destilação, o composto-alvo é submetido a pressão reduzida em temperatura ambiente ou com aquecimento para destilar o composto-alvo.

Exemplos representativos de métodos de produção para compostos (1) e (100) de acordo com a presente invenção foram descritos acima, porém os compostos de partida e reagentes empregados para produção dos compostos da invenção podem da mesma forma formar sais ou solvatos (hidrato, etc.), que diferirão dependendo dos materiais de partida e solventes

empregados, e não estão particularmente restritos, contanto que eles não inibam a reação. Os solventes empregados diferirão também dependendo dos materiais de partida e reagentes, porém claro que eles não estão particularmente restritos, contanto que eles dissolvam os materiais de partida até certo ponto e não inibam a reação.

Quando o composto (1) ou (100) da invenção for obtido na forma livre, um procedimento convencional pode ser realizado para convertê-lo a um sal ou hidrato, cujo composto (1) ou (100) pode formar-se.

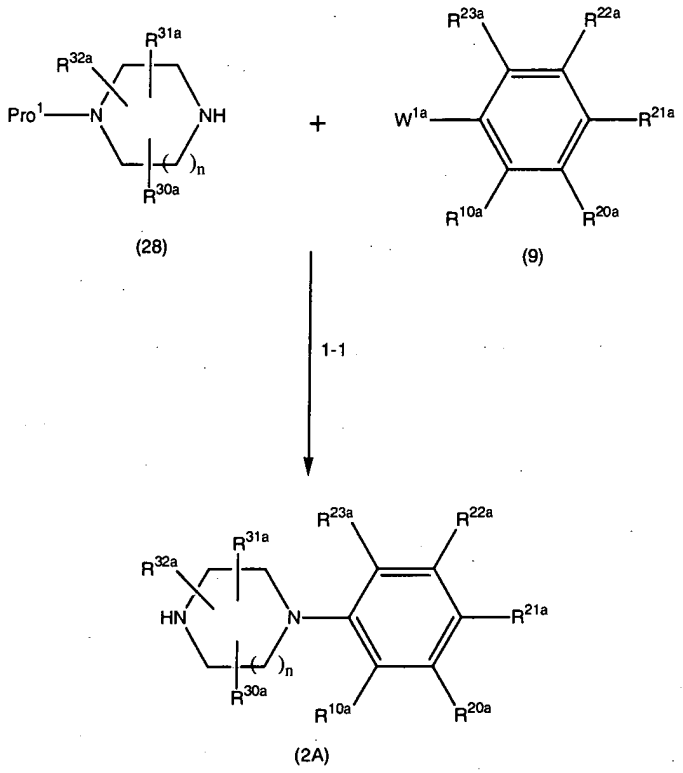
Quando o composto (1) ou (100) da invenção for obtido como um sal do composto (1) ou (100), ou um hidrato do composto (1) ou (100), pode ser convertido à forma livre do composto (1) ou (100) de acordo com um procedimento convencional.

Da mesma forma, os vários isômeros obtidos para o composto (1) ou (100) de acordo com a invenção (por exemplo, isômeros geométricos, isômeros ópticos com base em carbonos assimétricos, isômeros rotacionais, estereoisômeros e tautômeros, etc.) podem ser purificados e isolados empregando-se meios de separação ordinária tal como recristalização, métodos de sal de diastereômero, métodos de fracionamento de enzima, e várias cromatografias (por exemplo, cromatografia em camada fina, cromatografia de coluna, cromatografia de gás e similares).

Os compostos de partida para o Método A, Método B, Método C, Método D, Método E, Método F, Método G, Método H, Método K, Método M, Método N, Método P, Método Q, Método R, Método S, Método T, Método U e Método V descritos acima, podem ser compostos comercialmente disponíveis, ou eles podem ser produzidos facilmente a partir de compostos comercialmente disponíveis por métodos que são bem conhecidos no campo. Eles podem ser produzidos da mesma forma pelos seguintes métodos.

(Método de produção para composto (2A)) (Método 1-1)

[Fórmula Química 34]



Este método é um método de produzir o composto (2A) (o composto (2) em que X^1 é nitrogênio) reagindo-se o composto (28) com o composto (9) (aminação ou amidação) em um solvente inerte, na presença de um catalisador de paládio(0) ou catalisador de cobre, na presença ou na ausência de uma base, na presença ou na ausência de um aditivo, sob ou não uma atmosfera de gás inerte, e em seguida remover o grupo de proteção Pro^1.

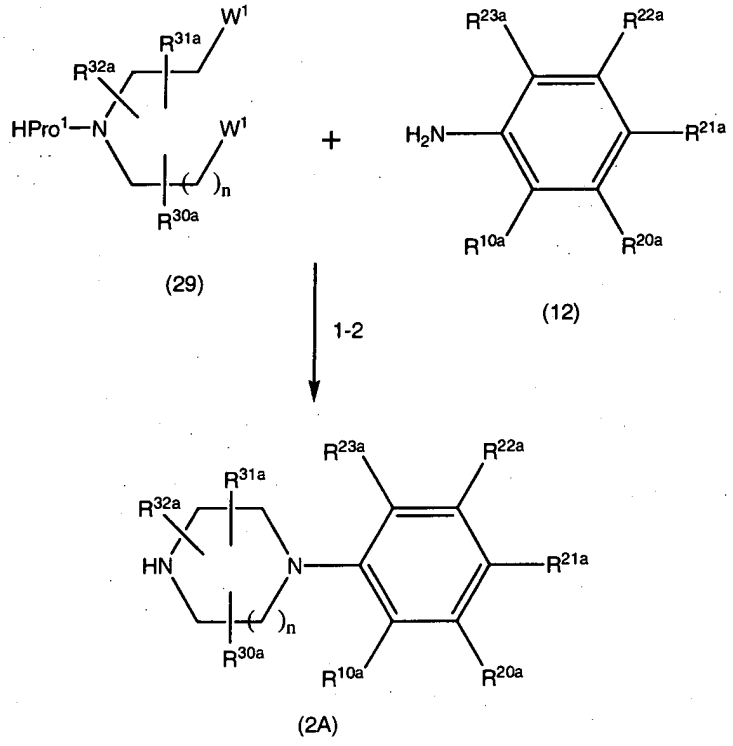
Neste esquema, n, W^{1a}, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a} e R^{32a} têm as mesmas definições como acima. Da mesma forma, Pro^1 é um grupo de proteção de amino, e por exemplo, pode ser um grupo silila opcionalmente substituído tal como trimetilsilila, trietilsilila ou t-butildifenilsilila, um grupo acila alifático opcionalmente substituído tal como formila ou acetila, um grupo acila aromático opcionalmente substituído tal como benzoíla, um grupo alcoxicarbonila opcionalmente substituído tal como etoxicarbonila ou t-butoxicarbonila, um grupo metileno substituído que forma uma base de S-chiff, um grupo aralquila opcionalmente substituído tal como benzila, 4-metoxibenzila ou 4-nitrobenzila, um grupo aralquiloxicarbonila opcionalmente substituído tal como benziloxicarbonila, 4-metoxibenziloxicarbonila ou 4-nitrobenziloxicarbonila, um grupo alqueniloxicarbonila opcionalmente substi-

tuído tal como viniloxicarbonila ou aliloxicarbonila, um grupo alquila opcionalmente substituído, um grupo alquenila opcionalmente substituído ou um grupo sulfonila opcionalmente substituído, preferivelmente um grupo alcoxicarbonila inferior tal como metoxicarbonila, etoxicarbonila, t-butoxicarbonila ou isobutoxicarbonila, um grupo alcoxicarbonila inferior substituído com halogênio ou tri alquil silila inferior, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarbonila ou 2-trimetilsililetoxicarbonila, um grupo alqueniloxicarbonila tal como viniloxicarbonila ou aliloxicarbonila, um grupo aralquiloxicarbonila opcionalmente substituído tal como benziloxicarbonila, 4-metoxibenziloxicarbonila, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonila, 2-nitrobenziloxicarbonila ou 4-nitrobenziloxicarbonila, ou um grupo aralquila opcionalmente substituído tal como benzila, 4-metoxibenzila, 3,4-dimetoxibenzila, 2-nitrobenzila ou 4-nitrobenzila, e mais preferivelmente benzila, 4-metoxibenzila, 4-nitrobenzila, etoxicarbonila, t-butoxicarbonila ou benziloxicarbonila.

O método pode ser realizado de uma maneira similar ao Método F acima.

(Método de produção para o composto (2A)) (Método 1-2)

[Fórmula Química 35]



Este método é um método de produzir o composto (2A) (o com-

posto (2) em que X^1 é nitrogênio) reagindo-se o composto (29) com o composto (12) em um solvente inerte ou sem um solvente, sob ou não uma atmosfera de gás inerte, na presença ou na ausência de uma base, na presença ou na ausência de um aditivo para produzir o composto (2A), e depois remover o grupo de proteção Pro^1.

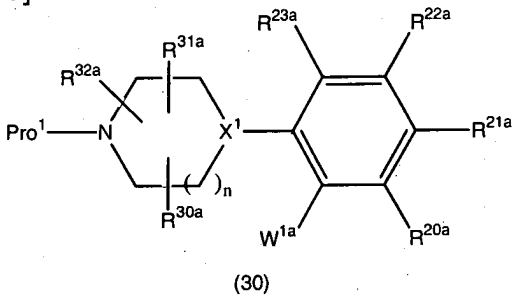
Neste esquema, n, W^1, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a} e R^{32a} têm as mesmas definições como acima.

HPro1 é hidrogênio ou tem a mesma definição como Pro^1 acima.

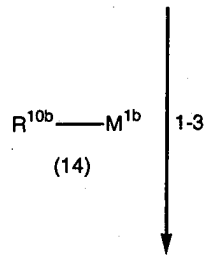
Este método pode ser realizado de uma maneira similar ao Método H acima.

(Método de produção para o composto (2C)) (Método 1-3)

[Fórmula Química 36]

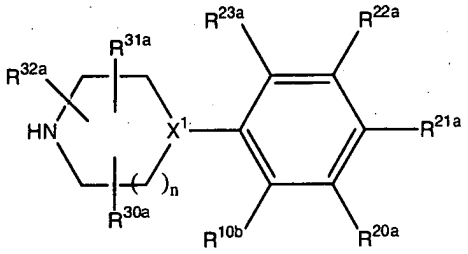


(30)



(14)

1-3



(2C)

Este método é um método de produzir o composto (2C) (o composto (2) em que R^{10a} é ^{R10b}) reagindo-se o composto (30) com o composto (14) em um solvente inerte, na presença de um catalisador de paládio(0),

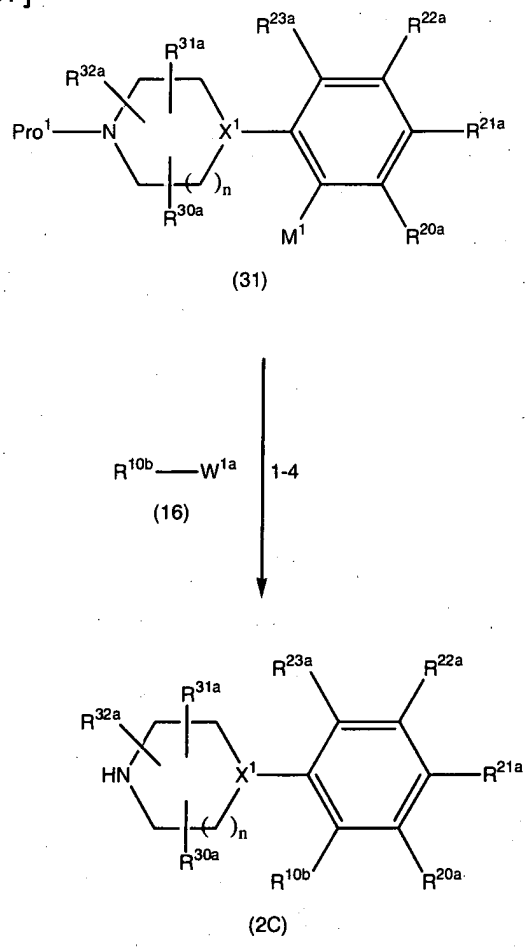
sob ou não uma atmosfera de gás inerte, na presença ou na ausência de uma base, na presença ou na ausência de um aditivo, e em seguida remover o grupo de proteção Pro1.

Neste esquema, X^1, n, W^{1a}, M^{1b}, Pro^1, ^{R10b}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a} e R^{32a} têm as mesmas definições como acima.

Este método pode ser realizado de uma maneira similar ao Método K descrito acima.

(Método de produção para o composto (2C)) (Método 1-4)

[Fórmula Química 37]



Este método é um método de produzir o composto (2c) (o composto (2) em que R^{10a} é ^{R10b}) reagindo-se o composto (31) com o composto (16) em um solvente inerte, na presença de um catalisador de paládio(0), sob ou não uma atmosfera de gás inerte, na presença ou na ausência de uma base, na presença ou na ausência de um aditivo, e em seguida remover o grupo de proteção Pro^1.

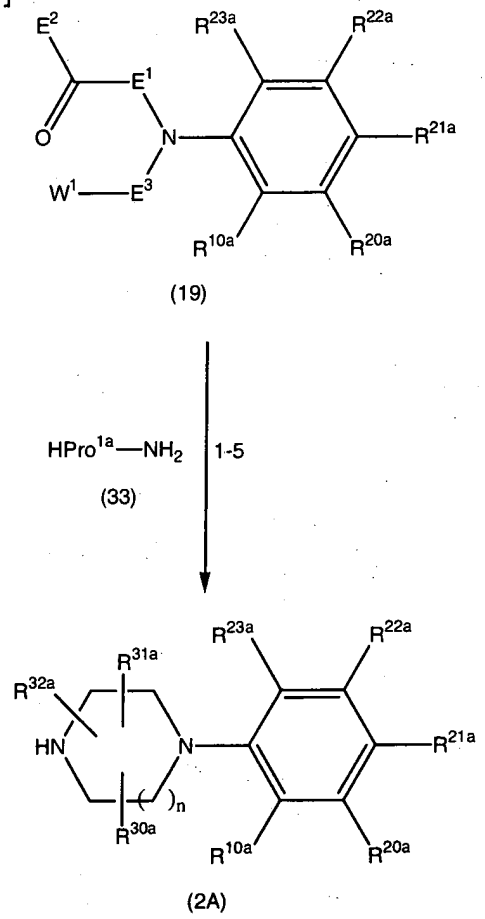
Neste esquema, X^1, n, W^{1a}, M^1, Pro^1, ^{R10b}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a},

R^{30a}, R^{31a} e R^{32a} têm as mesmas definições como acima.

Este método pode ser realizado de uma maneira similar ao Método K descrito acima.

(Método de produção para o composto (2A)) (Método 1-5)

[Fórmula Química 38]



Este método é um método de produzir o composto (2A) (o composto (2) em que X^1 é nitrogênio) reagindo-se o composto (19) com o composto (33) em um solvente inerte, na presença de um agente de redução, na presença ou na ausência de um ácido, na presença ou na ausência de um aditivo, para produzir o composto (2A), e depois remover o grupo de proteção Pro^{1a} pelo método acima descrito.

Neste esquema, n, W^1, E^1, E^2, E^3, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a} e R^{32a} têm as mesmas definições como acima.

Da mesma forma, $HPro^{1a}$ é hidrogênio ou um grupo representado por Pro^{1a} abaixo.

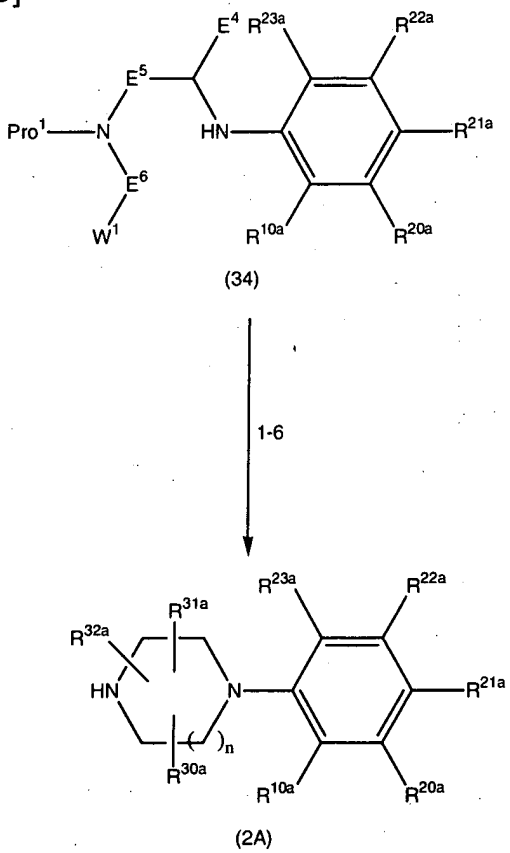
Grupo Pro^{1a} é um grupo aralquila opcionalmente substituído tal

como benzila, 4-metoxibenzila, 3,4-dimetoxibenzila, 2-nitrobenzila ou 4-nitrobenzila, e é preferivelmente benzila.

Este método pode ser realizado de uma maneira similar ao Método C descrito acima.

(Método de produção para o composto (2A)) (Método 1-6)

[Fórmula Química 39]



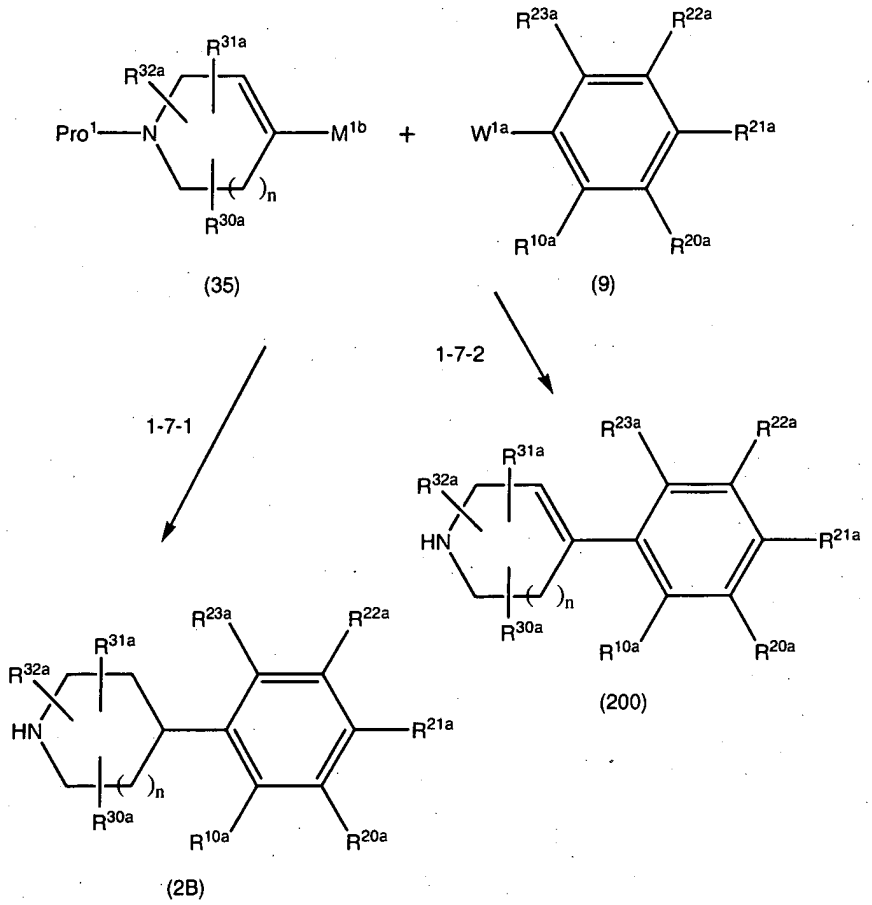
Este método é um método de produzir o composto (2A) (o composto (2) em que X^1 é nitrogênio) reagir uma base com o composto (34) em um solvente inerte, e em seguida remover o grupo de proteção Pro^1 pelo método descrito acima.

Neste esquema, n, W^1, Pro^1, E^4, E^5, E^6, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a} e R^{32a} têm as mesmas definições como acima.

Este método pode ser realizado de uma maneira similar ao Método A descrito acima.

(Método de produção para os compostos (2B) e (200)) (Método 1-7)

[Fórmula Química 40]



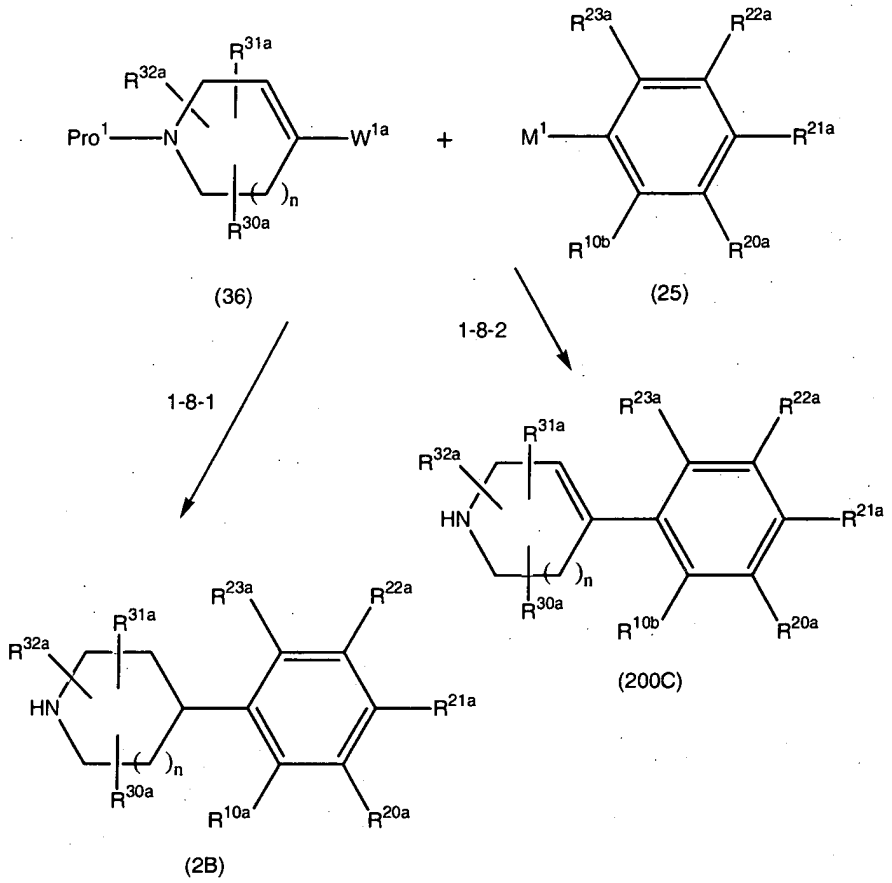
Este método é um método de produzir o composto (2B) (o composto (2) em que X^1 é CH) reagindo-se o composto (35) com o composto (9) em um solvente inerte, na presença de um catalisador de paládio(0), submetendo-o à reação de hidrogenação, e em seguida remover o grupo de proteção Pro^1 (Método 1-7-1), ou um método de produzir o composto (200) reagindo-se o composto (35) com o composto (9) da mesma maneira, em seguida remover o grupo de proteção Pro^1 (Método 1-7-2).

Neste esquema, n, W^{1a}, M^1, Pro^1, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a} e R^{32a} têm as mesmas definições como acima.

Este método pode ser realizado de uma maneira similar ao Método K descrito acima e a reação de hidrogenação no Método A anterior.

(Método de produção para os compostos (2B) e (200C)) (Método 1-8)

[Fórmula Química 41]



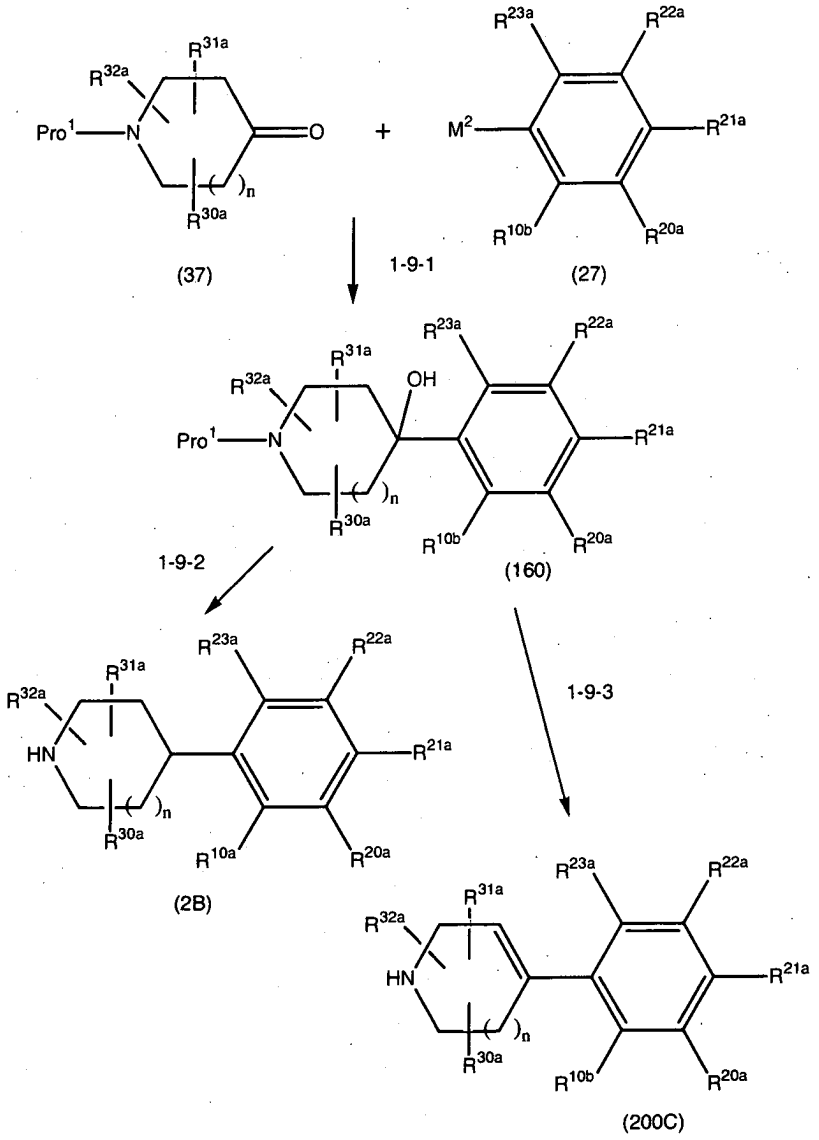
Este método é um método de produzir o composto (2B) (o composto (2) em que X^1 é CH) reagindo-se o composto (36) com o composto (25) em um solvente inerte, na presença de um catalisador de paládio(0), submetendo-o à reação de hidrogenação, e em seguida remover o grupo de proteção Pro^1 (Método 1-8-1), ou um método de produzir o composto (200C) (o composto (200) em que R^{10a} é ^{R10b}) reagindo-se o composto (36) com o composto (25) da mesma maneira, em seguida remover o grupo de proteção Pro^1 (Método 1-8-2).

Neste esquema, n, W^{1a}, M^1, Pro^1, R^{10a}, ^{R10b}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a} e R^{32a} têm as mesmas definições como acima.

Este método pode ser realizado de uma maneira similar ao Método K descrito acima e a reação de hidrogenação no Método A anterior.

(Método de produção para os compostos (2B) e (200C)) (Método 1-9)

[Fórmula Química 42]



Este método é um método de produzir o composto (2B) (o composto (2) em que X^1 é CH) reagindo-se o composto (37) com o composto (27) (isto é, um reagente de lítio ou reagente de Grignard) em um solvente inerte, na presença de um gás inerte para produzir um aduzido (160) (Etapa 1-9-1), e reduzindo-se hidroxila na posição de benzila do aduzido resultante (160) (Etapa 1-9-2), e remover o grupo de proteção Pro^1, ou um método de produzir o composto (200C) (o composto (200) em que R^{10a} é ^{R10b}) reagindo-se da mesma maneira para produzir um aduzido (160) (Etapa 1-9-1), em seguida desidratar hidroxila na posição de benzila do aduzido resultante (160) na presença de ou na ausência de ácido (Etapa 1-9-3), e também remover o grupo de proteção Pro^1.

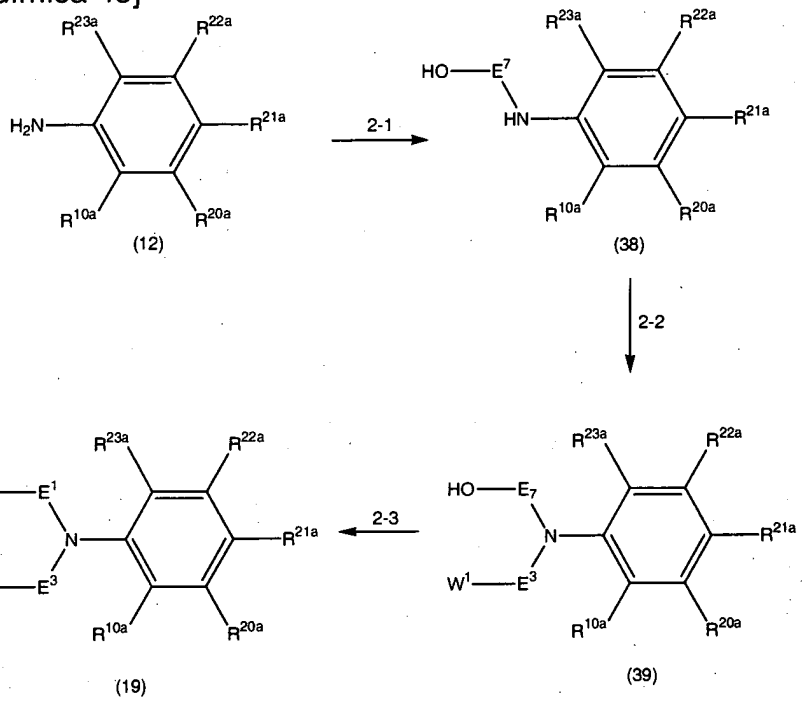
Neste esquema, n, M^2, Pro^1, R^{10a}, R^{10b}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a},

R^{30a}, R^{31a} e R^{32a} têm as mesmas definições como acima.

Este método pode ser realizado de uma maneira similar ao Método U descrito acima.

(Método de produção para o composto (19)) (Método 2)

[Fórmula Química 43]



Este método é um método de produzir o composto (19) reagindo-se um agente de N-alquilação com o composto (12) em um solvente inerte para produzir o composto (38) (Etapa 2-1), e em seguida reagir o agente de N-alquilação ou agente de N-carbonilação com o composto (38) para produzir o composto (39) (Etapa 2-2), e reagir um agente de oxidação com o composto (39) na presença ou na ausência de um aditivo (Etapa 2-3).

Neste esquema, W^1, E^1, E^2, E^3, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a} e R^{23a} têm as mesmas definições como acima. Da mesma forma, E^7 é um grupo adequado para obter o grupo desejado da fórmula $E^2(CO)E^1$-.

Etapa 2-1 e Etapa 2-2 podem ser realizadas de uma maneira similar ao Método A descrito acima.

(Etapa 2-3)

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionados hidrocarbonetos halo-

genados tais como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono, e nitrilas tais como acetonitrila e isobutironitrila entre os quais hidrocarbonetos halogenados (particularmente diclorometano) são preferidos.

Não há restrições particulares ao agente de oxidação empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados ácidos crômicos tal como clorocromato de piridínio (PCC) e dicromato de piridínio (PDC), reagente de Dess-Martin (Dess D. B., Martin J. C., J. Am. Chem. Soc. (1991), 113, 7277), ou quantidades catalíticas de agentes de oxidação de dimetilsulfóxido tais como perrutenato de tetrapropilamônio(VII) (TPAP; Ley S. V. e outros, Synthesis (1994), 639) e cloreto dimetilsulfóxido de oxalila (agente de oxidação de Swern; D. Swern e outros, Synthesis (1981), 165), na presença de N-metilmorfolina-N-óxido (NMO) como um agente de oxidação auxiliar entre os quais cloreto dimetilsulfóxido de oxalila (agente de oxidação de Swern) é preferido.

Não há restrições particulares ao aditivo empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados Celite e peneira molecular entre os quais peneira molecular é preferida.

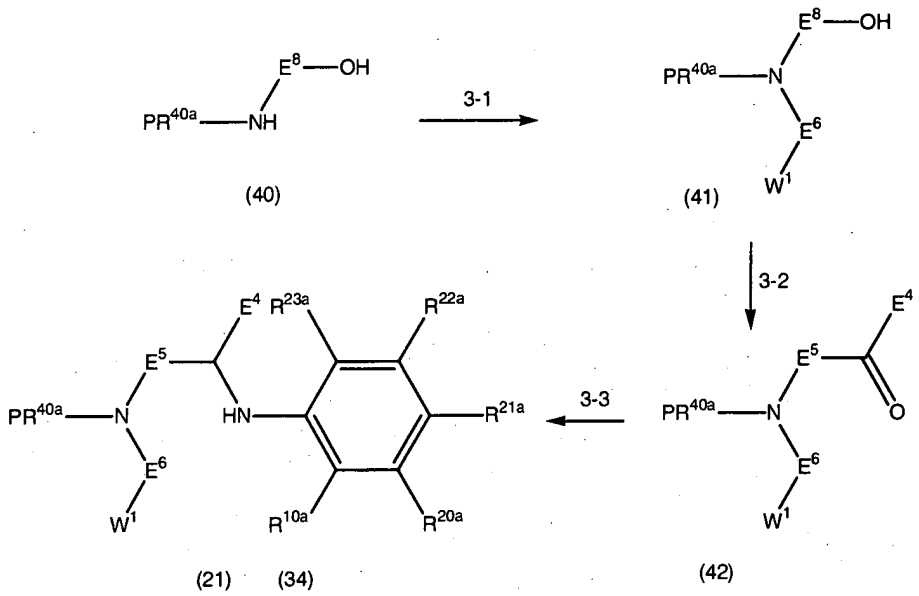
A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -80°C e 60°C, e estará preferivelmente entre -80°C e 40°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,1 a 100 horas, e será preferivelmente 1 a 12 horas.

Composto (38), (39) ou (19) pode ser isolado ou purificado a partir das misturas de reação obtidas acima, pelos métodos descritos acima.

(Método de produção para os compostos (21) e (34)) (Método 3)

[Fórmula Química 44]



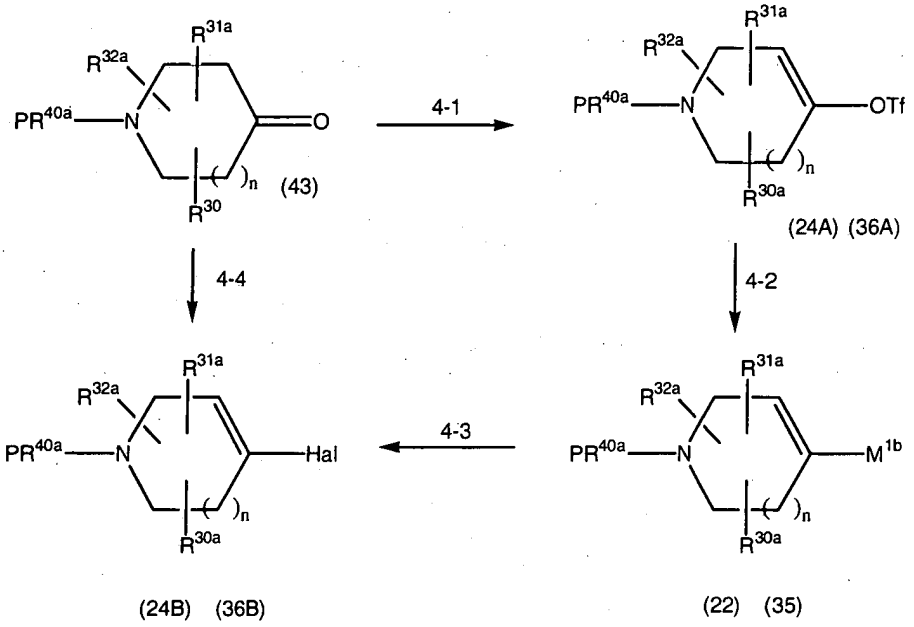
Este método é um método de produzir o composto (21) ou (34) reagindo-se um agente de N-alquilação ou agente de N-carbonilação com o composto (40) em um solvente inerte para produzir o composto (41) (Etapa 3-1), e em seguida oxidar o composto (41) para produzir o composto (42) (Etapa 3-2), e reagir o composto (42) com o composto (12) (Etapa 3-3).

Neste esquema, W^1, E^4, E^5, E^6, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a} e R^{23a} têm as mesmas definições como acima. Da mesma forma, E^8 é um grupo adequado para obter o grupo desejado da fórmula $E^4(CO)E^5$-. PR^{40a} tem a mesma definição como R^{40a} acima, ou é um grupo de proteção de amino (preferivelmente t-butoxicarbonila ou benzila).

Etapa 3-1 neste método pode ser realizada de uma maneira similar ao Método A anterior, Etapa 3-2 podem ser realizada de uma maneira similar ao Método 2 acima (Etapa 2-3), e Etapa 3-3 pode ser realizada de uma maneira similar ao Método C acima.

(Método de produção para os compostos (24A), (36A), (22), (35), (24B) e (36B)) (Método 4)

[Fórmula Química 45]



Este método é um método de introduzir um grupo de trifluorometanossulfonila em composto (43) em um solvente inerte sob uma atmosfera de gás inerte para produzir o composto (24A) ou (36A) (Etapa 4-1), e reagindo-se o composto em seguida (24A) ou (36A) com reagente de metal de boro ou reagente de metal de estanho na presença de um catalisador de paládio(0) para produzir os compostos (22) ou (35) (Etapa 4-2), e reagir o composto (22) ou (35) com um reagente de halogenação, na presença ou na ausência de uma base, para produzir o composto (24B) ou (36B) (Etapa 4-3). Composto (43) pode ser da mesma forma reagido diretamente com um agente de halogenação para produzir o composto (24B) ou (36B) (Etapa 4-4).

Neste esquema, n, R^{30a}, R^{31a}, R^{32a} e PR^{40a} têm as mesmas definições como acima.

Da mesma forma, Hal representa cloro, bromo ou iodo.

M^{1b} é um grupo da fórmula $B(OE^{10c})_2$ ou $Sn(E^{10b})_3$ (em que E^{10c} representa C1-6 alquila ou os dois dentre ligação de E^{10c} juntos para formar C2-3 alquileno opcionalmente substituído com metila, e E^{10b} representa C1-6 alquila).

Tf é trifluorometanossulfonila.

(Etapa 4-1)

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto

que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionados éteres tais como éter dietila, tetraidrofurano e dioxano entre as quais tetraidrofurano é preferido.

Esta etapa é preferivelmente realizada sob uma atmosfera de gás inerte seca. O gás inerte é preferivelmente argônio ou nitrogênio.

Não há restrições particulares à base empregada, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionadas amidas de metal de álcali tais como bis(trimetilsilil)amida de lítio, bis(trimetilsilil)amida de sódio e diisopropilamida de lítio entre os quais bis(trimetilsilil)amida de lítio ou diisopropilamida de lítio é preferido.

Não há restrições particulares ao reagente de trifluorometanossulfonilação empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, porém é preferivelmente bis(trifluorometanossulfonimida de N-fenila).

A temperatura de reação para enolação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -100 e 20°C, e estará preferivelmente entre -80 e -30°C.

A temperatura de reação para conversão a um grupo de partida diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -100°C e 50°C, e estará preferivelmente entre -80°C e 30°C.

O tempo de reação para enolação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,1 a 5 horas, e será preferivelmente 0,1 a 3 horas.

O tempo de reação para conversão a um grupo de partida diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,1 a 24 horas, e será preferivelmente 0,5 a 12 horas.

Além do método descrito acima, o composto (44) pode ser produzido reagindo-se um composto de cetona (43) com anidrido trifluorometanossulfônico em um solvente inerte tal como diclorometano, na presença de

uma base orgânica tal como 2,6-di-t-butil-4-metilpiridina, como descrito em David Crich e outros, Synthesis (2001), 2, 323, por exemplo.

(Etapa 4-2)

(Método de produção para os compostos (22) e (35) como derivados de boronato)

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionadas amidas tais como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica, sulfóxidos tais como dimetilsulfóxido e sulfolano, éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol, e hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno entre os quais são preferidos dimetilsulfóxido e dioxano.

Não há restrições particulares ao catalisador de metal empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados compostos de paládio divalente tais como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), e compostos de paládio 0-valente tal como tetracis(trifenilfosfina)paládio entre os quais [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) é preferido.

Como bases a serem empregadas, podem ser mencionados fenóxido de potássio, trietilamina, fosfato de potássio, carbonato de potássio e acetato de potássio entre os quais acetato de potássio é preferido.

O catalisador empregado pode ser trifenilarsina.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre 50°C e 80°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 1 a 6 horas, e será preferivelmente 2 a 3 horas.

(Método de produção para os compostos (22) e (35) como derivados de estanho)

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto

que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionadas amidas tais como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica, e éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol entre os quais éteres (particularmente tetraidrofurano) são preferidos.

Não há restrições particulares ao catalisador de metal empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados compostos de paládio 0-valente tais como tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0).

Como reagentes de estanho a ser empregados, podem ser mencionados hexametildiestanho(IV), hexabutildiestanho(IV) e hexafenildiestanho(IV) entre os quais hexametildiestanho(IV) é preferido.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -70°C e 80°C, e estará preferivelmente entre 50°C e 80°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 1 a 8 horas, e será preferivelmente 2 a 4 horas.

Como literatura adicional a ser empregada como referência para realizar este método, pode ser mencionado Kurt Ritter e outros, Synthesis 1993; 735-762.

(Etapa 4-3)

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionados hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono, e éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol entre os quais são preferidos diclorometano, tetracloreto de carbono, éter dietila e tetraidrofurano.

Não há restrições particulares ao reagente de halogenação empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados cloro, bromo, iodo, N-clorossuccinimida, N-bromossuccinimida, N-iodossuccinimida e cloreto de cobre entre os quais são preferidos cloro, bromo e iodo.

Como bases a ser empregadas, podem ser mencionados hidróxido de sódio, piridina e metóxido de sódio.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -78°C e 25°C, e estará preferivelmente entre 0°C e 25°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 1 a 24 horas, e será preferivelmente 1 a 6 horas.

(Etapa 4-4)

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva os compostos de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionados hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono, e hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno entre os quais são preferidos clorofórmio, diclorometano e tetracloreto de carbono.

Não há restrições particulares ao agente de halogenação empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados os agentes de halogenação tal como cloro, cloreto oxálico, cloreto de tionila, oxicloreto de fósforo, tricloreto de fósforo, pentacloreto de fósforo, bromo, brometo oxálico, brometo de tionila, tribrometo de fósforo, 2,2,2-tribromo-1,3,2-benzodioxafosfol, iodo e triiodeto de fósforo entre os quais são preferidos tricloreto de fósforo, tribrometo de fósforo, 2,2,2-tribromo-1,3,2-benzodioxafosfol e triiodeto de fósforo.

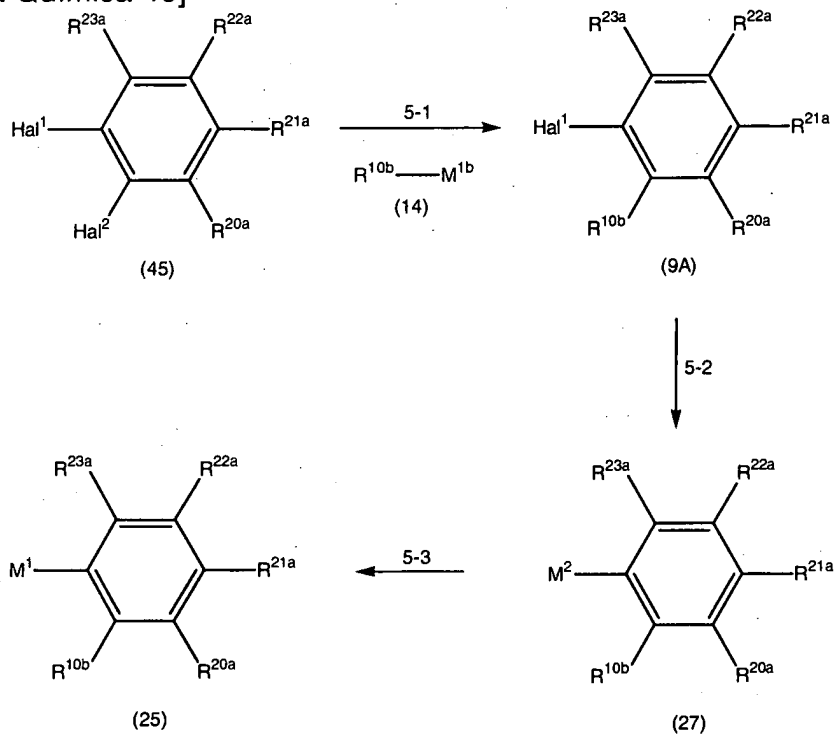
A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de

partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre 0°C e 70°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 1 a 24 horas.

(Método de produção para os compostos (25), (27) e (9A)) (Método 5)

[Fórmula Química 46]



Neste método, o composto (45) é reagido com o composto (14) em um solvente inerte na presença de um catalisador de paládio(0) para produzir os compostos (9A) (Etapa 5-1), e em seguida o composto (9A) é reagido com agente de litiação ou agente produtor de reagente de Grignard para produzir o composto (27) (Etapa 5-2) e o composto (27) é reagido com um reagente de metal de boro ou reagente de metal de estanho para produzir o composto (25) (Etapa 5-3).

Neste esquema, M^1, M^{1b}, M^2, R^{10b}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a} e R^{23a} têm as mesmas definições como acima.

Hal^1 é cloro ou bromo, e Hal^2 é iodo quando Hal^1 for bromo, e bromo ou iodo quando Hal^1 for cloro.

A Etapa 5-1 deste método podem ser realizada de uma maneira similar ao Método K acima.

(Etapa 5-2)

Esta etapa diferirá dependendo da natureza de M^2.

(Etapa de produção de reagente de Grignard)

Nesta etapa, o composto (9A) é reagido diretamente com metal de magnésio em um solvente inerte (método direto), ou reação de troca de magnésio-halogênio é realizada entre o composto (9A) e outro reagente de Grignard (método indireto) para produzir o composto (27) (isto é, um reagente de Grignard).

(1) método direto

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionados éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol, e amidas fosfóricas tal como triamida hexametilfosfórica entre as quais éteres (particularmente éter dietila e tetraidrofurano) são preferidos.

O método de reação pode ser administrado de acordo com um procedimento comum, e especificamente metal de magnésio é suspenso no solvente sob uma atmosfera de um gás inerte tal como nitrogênio ou argônio, na presença ou na ausência de uma quantidade catalítica de iodo ou dibromoetano como um agente de ativação, e o composto (9A) é adicionado lentamente ao sistema de reação. Na conclusão da reação, o composto (27) é produzido no sobrenadante, e é normalmente empregado para a próxima etapa sem isolamento.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -20°C e 150°C, e estará preferivelmente entre 0°C e 100°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 1 a 10 horas.

(2) Método indireto

O solvente empregado, a temperatura de reação e o tempo de

reação são iguais aos para o método direto.

O método de reação pode ser realizado de acordo com um procedimento comum, porém o composto (27) (isto é, um composto de magnésio orgânico) pode ser produzido da mesma forma reagindo-se o composto de halogênio (9A) com brometo de isopropilmagnésio ou similares sob uma atmosfera de um gás inerte tal como nitrogênio ou argônio. O composto resultante (27) é normalmente empregado para a próxima etapa sem isolamento.

(Etapa de litiação)

Nesta etapa, reação de troca de lítio-halogênio é realizada entre o composto de halogênio (9A) e o outro reagente de alquillítio em um solvente inerte, sob uma atmosfera de um gás inerte tal como nitrogênio ou argônio, para produzir um reagente de arillítio (27).

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionados éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol, e amidas fosfóricas tal como triamida hexametilfosfórica entre os quais éteres (particularmente éter dietila e tetraidrofurano) são preferidos.

Não há restrições particulares ao reagente de alquillítio empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados compostos de alquillítio tal como n-butillítio, sec-butillítio e t-butillítio entre os quais n-butillítio é preferido.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -100°C e 0°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente estará entre 10 minutos e 2 horas.

O composto resultante (27) é normalmente empregado para a

próxima etapa sem isolamento.

(Etapa 5-3)

Esta etapa diferirá dependendo da natureza de M^1.

(Etapa para a produção de um reagente de ácido borônico)

Nesta etapa, o agente de lítio ou reagente de Grignard (27) produzido na Etapa 5-2 é reagido com um reagente de borato mencionado abaixo para produzir um composto de reagente de ácido borônico (25).

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionados éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol, e amidas fosfóricas tal como triamida hexametilfosfórica entre os quais éteres (particularmente éter dietila e tetraidrofurano) são preferidos.

Não há restrições particulares ao reagente de borato empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados trialquilboratos tais como triisopropilborato e trimetilborato entre os quais é preferido triisopropilborato.

O trialquilborato obtido pode ser facilmente hidrolisado em água ou cloreto de amônio aquoso para produzir um composto de reagente de ácido borônico (25).

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -80°C e 50°C, e estará preferivelmente entre -80°C e 30°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 1 a 10 horas, e será preferivelmente 2 a 6 horas.

(Etapa para a produção de um reagente de estanho)

Nesta etapa, o agente de lítio ou reagente de Grignard (27) produzido na Etapa 5-2 é reagido com o reagente de trialquilestanho halogenado mencionado abaixo para produzir um composto de reagente de estanho

(25).

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva o composto de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionados éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol, e amidas fosfóricas tal como triamida hexametilfosfórica entre os quais éteres (particularmente éter dietila e tetraidrofurano) é preferido.

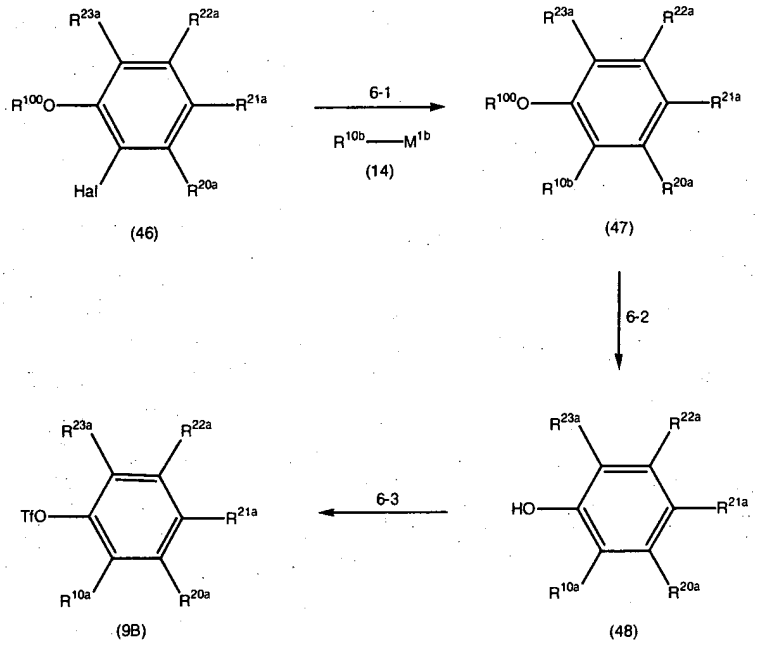
Não há restrições particulares ao reagente de trialquilestanho halogenado empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados compostos de trialquilestanho halogenados tais como cloreto de tributilestanho e cloreto de trimetilestanho entre os quais cloreto de tributilestanho é preferido.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -80°C e 50°C, e estará preferivelmente entre -80°C e 30°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 1 a 10 horas, e será preferivelmente 1 a 6 horas.

(Método de produção para o composto (9B)) (Método 6)

[Fórmula Química 47]



Nesta etapa, o composto (46) é reagido com o composto (14) em um solvente inerte na presença de um catalisador de paládio(0), para produzir o composto (47) (Etapa 6-1), e em seguida o composto (47) é reagido com um agente de desalquilação ou agente de desaralquilação para produzir o composto (48) (Etapa 6-2), e um grupo trifluorometanossulfonila é introduzido no grupo hidroxila fenólico do composto (48) para produzir o composto (9B) (Etapa 6-3).

Neste esquema, Tf, M^{1b}, Hal, R^{10a}, R^{10b}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a} e R^{23a} têm as mesmas definições como acima. Da mesma forma, R^{100} representa C1-6 alquila ou aralquila opcionalmente substituída, e é preferivelmente metila ou benzila.

Etapa 6-1 deste método pode ser realizada de uma maneira similar ao Método K acima.

(Etapa 6-2)

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva os compostos de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionados álcoóis tais como metanol, etanol e isopropanol, éteres tais como éter dietila, éter de diisopropila, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter de dimetila de dietilenoglicol, hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno, ácidos orgânicos tais como dissulfeto de carbono, ácido acético e brometo de

hidrogênio em solução de ácido acético, bases orgânicas tais como quinolina e piridina, e água. Estes podem ser selecionados como apropriado para o agente de desalquilação ou agente de desaralquilação empregado.

Não há restrições particulares ao agente de desalquilação ou agente de desaralquilação empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados ácidos de Lewis tais como tribrometo de boro, tricloreto de boro, triiodeto de boro e cloreto de alumínio, ácidos de Bronsted tais como ácido bromídrico, ácido clorídrico e brometo de hidrogênio em solução de ácido acético, sais de metal tais como iodeto de lítio, e silanos halogenados tal como iodeto de trimetilsilano.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -80°C e 250°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,1 a 100 horas.

Quando R^{100} for um grupo aralquila opcionalmente substituído, a etapa de desaralquilação pode ser realizada de acordo com o método de hidrogenação descrito para o Método A anterior.

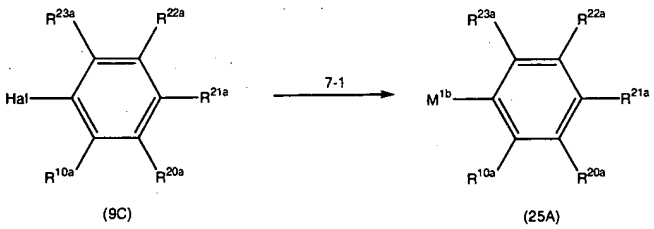
As condições podem ser selecionadas como adequado para os materiais de partida, para permitir a desproteção seletiva.

Como literatura adicional a ser empregada como referência para realizar este método, pode ser mencionado: M. Vivekananda Bhatt, Surendra U. Kulcarni e outros, "Cleavage of Ethers" Synthesis (1983), 249; T.W. Greene, (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons; e J.F.W. McOmis, (Protective Groups in Organic Chemistry), Plenum Press.

Etapa 6-3 podem ser realizada de uma maneira similar ao Método A ou Método B acima.

(Método de produção para o composto (25A)) (Método 7)

[Fórmula Química 48]



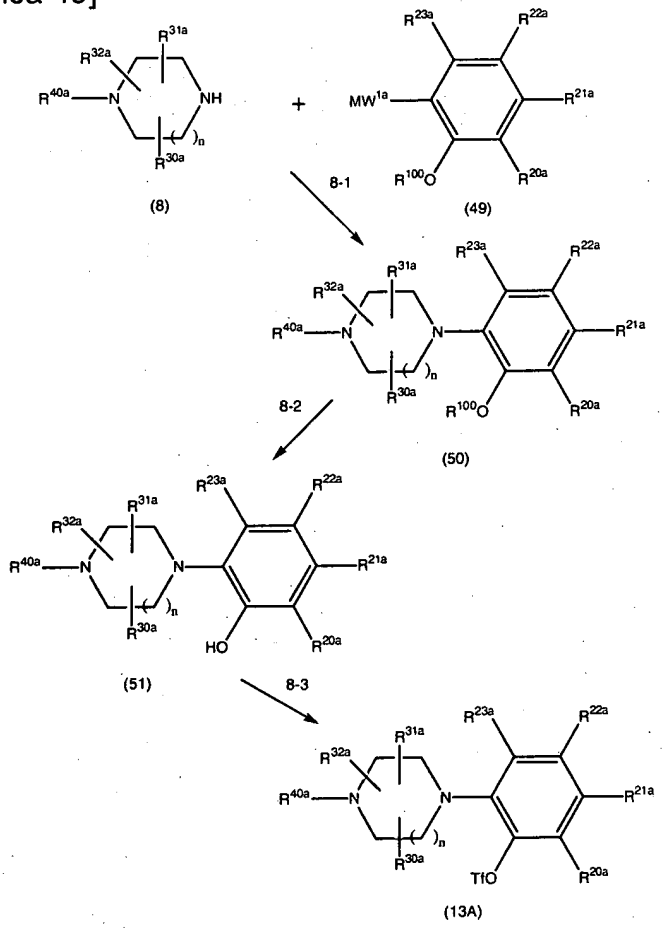
Neste método, o composto (9C) é reagido com um reagente de metal de boro ou reagente de metal de estanho em um solvente inerte na presença de um catalisador de paládio(0), para produzir o composto (25A).

Neste esquema, M^{1b}, Hal, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a} e R^{23a} têm as mesmas definições como acima.

Este método pode ser realizado de uma maneira similar à Etapa 4-2 do Método 4.

(Método de produção para o composto (13A)) (Método 8)

[Fórmula Química 49]



Neste método, o composto (49) é reagido com o composto (8) (aminação ou amidação), em um solvente inerte na presença de um catalisador de paládio(0) ou catalisador de cobre, na presença ou na ausência de

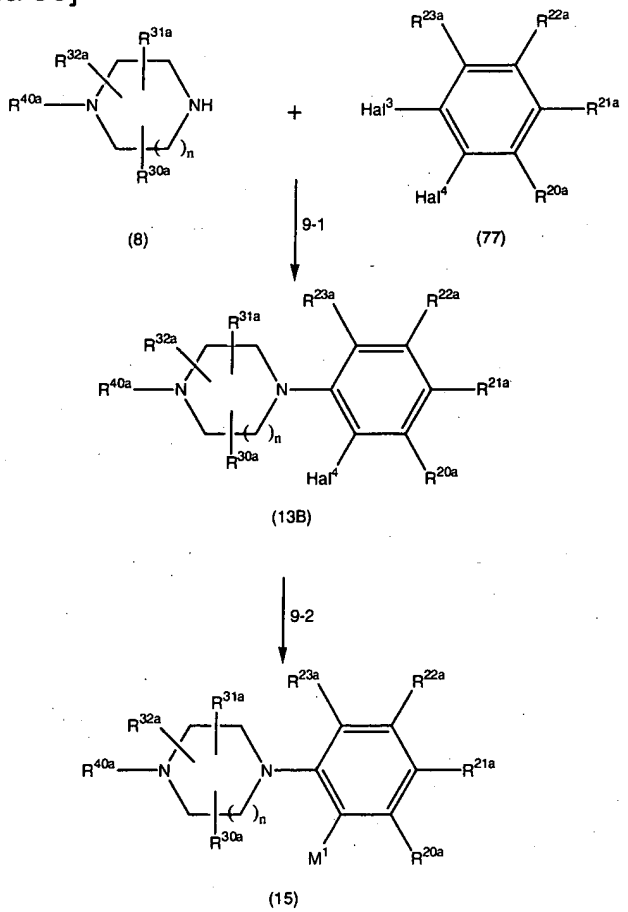
uma base, na presença ou na ausência de um aditivo, sob ou não uma atmosfera de gás inerte, para produzir o composto (50) (Etapa 8-1), e em seguida o composto (50) é reagido com um agente de desalquilação ou agente de desaralquilação para produzir os compostos (51) (Etapa 8-2), e um grupo trifluorometanossulfonila é introduzido na hidroxil fenólico do composto (51) para produzir o composto (13A) (Etapa 8-3).

Neste esquema, Tf, n, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a}, R^{32a}, R^{40a} e R^{100} têm as mesmas definições como acima. Da mesma forma, MW^{1a} tem a mesma definição como M^{1a} ou W^{1a} acima.

Etapa 8-1 deste método pode ser realizada de uma maneira similar ao Método F ou Método G acima descrito, a Etapa 8-2 pode ser realizada de uma maneira similar à Etapa 6-2 descrita acima, e a Etapa 8-3 pode ser realizada de uma maneira similar ao Método A ou Método B acima descrito.

(Método de produção para os compostos (15) e (13B)) (Método 9)

[Fórmula Química 50]



Neste método, o composto (77) é reagido com o composto (8), em um solvente inerte, na presença de um catalisador de paládio(0) ou catalisador de cobre, na presença ou na ausência de uma base, na presença ou na ausência de um aditivo, sob ou não uma atmosfera de gás inerte, para produzir o composto (13B) (Etapa 9-1), e em seguida o composto (13B) é reagido com um reagente de metal para produzir o composto (15) (Etapa 9-2).

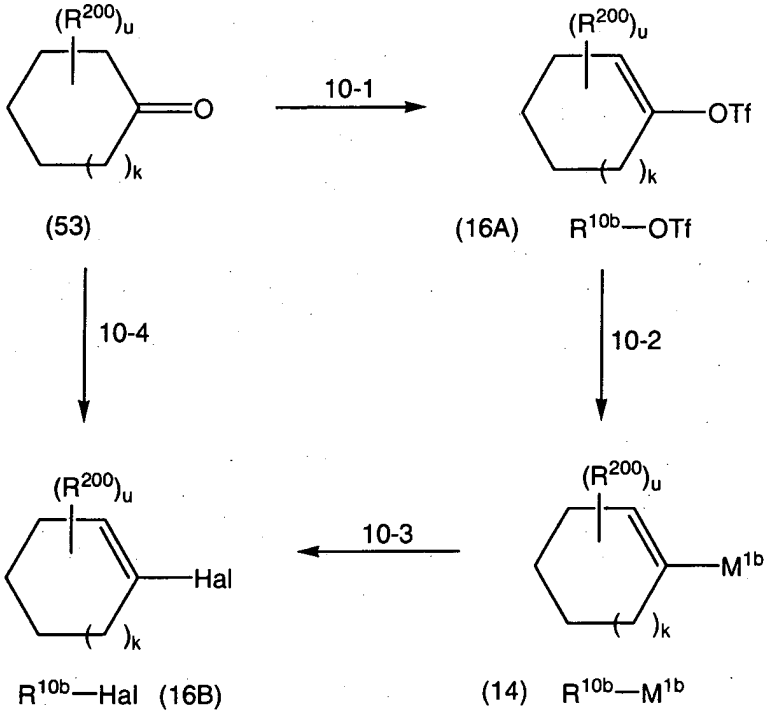
Neste esquema, n, M^1, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a}, R^{32a} e R^{40a} têm as mesmas definições como acima.

Hal^4 é cloro ou bromo, e Hal^3 é iodo quando Hal^4 for bromo, e bromo ou iodo quando Hal^4 for cloro.

Etapa 9-1 deste método pode ser realizada de uma maneira similar ao Método F acima, e a Etapa 9-2 pode ser realizada de uma manera similar à Etapa 5-2 e Etapa 5-3, ou Método 7, acima.

(Método de produção para os compostos (16A), (14) e (16B)) (Método 10)

[Fórmula Química 51]



Neste método, um grupo de partida é introduzido no composto (53), em um solvente inerte, sob ou não sob atmosfera de gás inerte, para produzir o composto (16A) (Etapa 10-1), e em seguida o composto (16A) é reagido com um reagente de metal de boro ou reagente de metal de estanho

na presença de um catalisador de paládio(0) para produzir o composto (14) (Etapa 10-2), e o composto (14) é reagido com um reagente de halogenação para produzir o composto (16B) (Etapa 10-3).

Alternativamente, o composto (53) é reagido diretamente com um agente de halogenação para produzir o composto (16B) (Etapa 10-4).

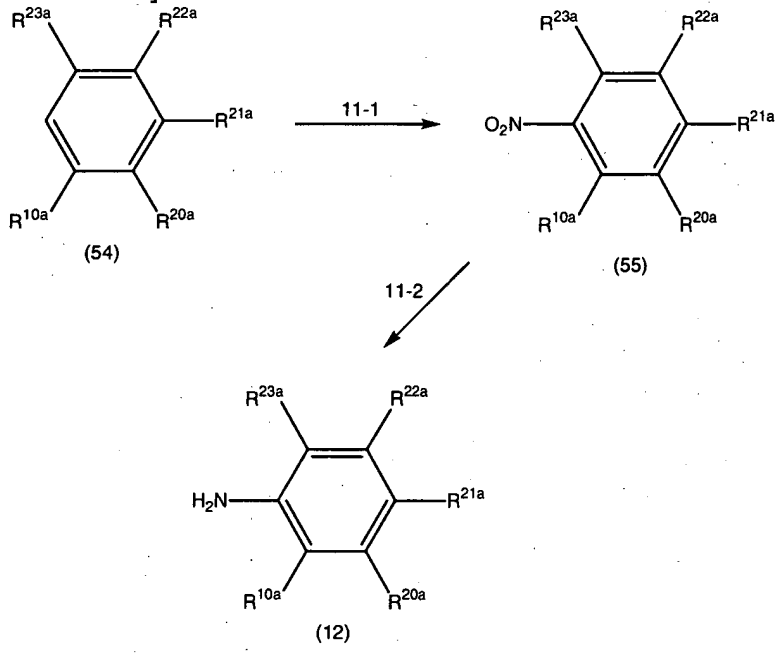
Neste esquema, Tf, R^{10b}, M^{1b} e Hal têm as mesmas definições como acima.

Da mesma forma, R^{200} é um substituinte no Grupo A1, ou um substituinte no Grupo A1, que é protegido. u é um número inteiro de 0, 1, 2, 3, 4 ou 5. k é um número inteiro de 0, 1, 2, 3, 4 ou 5.

Etapa 10-1 deste método podem ser realizada de uma maneira similar ao Método 4-1 acima, a Etapa 10-2 pode ser realizada de uma maneira similar à Etapa 4-2 acima, e a Etapa 10-3 pode ser realizada de uma maneira similar à Etapa 4-3 acima. Etapa 10-4 pode ser realizada de uma maneira similar à Etapa 4-4 acima.

(Método de produção para o composto (12)) (Método 11)

[Fórmula Química 52]



Nesta etapa, o composto (54) é reagido com um reagente de nitração para produzir o composto (55) (Etapa 11-1), e em seguida um metal ou sal de metal é empregado na presença de um ácido para redução de composto (55) para produzir o composto (12) (Etapa 11-2).

Neste esquema, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a} e R^{23a} têm as mesmas definições como acima.

(Etapa 11-1)

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva os compostos de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionados um ácido sulfúrico e mistura de ácido nítrico ou um ácido acético e mistura de ácido nítrico onde o solvente de ácido nítrico reage como um agente de nitração.

A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre -20°C e 150°C, e estará preferivelmente entre 0°C e 80°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,5 a 48 horas, e será preferivelmente 1 a 12 horas.

(Etapa 11-2)

Não há restrições particulares ao solvente empregado, contanto que dissolva os compostos de partida até certo ponto e não iniba a reação desta etapa, e especificamente podem ser mencionados álcoóis tais como metanol e etanol, amidas tais como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida e triamida hexametilfosfórica, ácidos orgânicos tais como ácido acético, água, e misturas destes solventes entre os quais um solvente misturado de etanol e água, um solvente misturado de dimetilformamida de etanol e água, ou ácido acético é preferido.

Não há restrições particulares ao metal ou sal de metal empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados metais tais como pó de ferro, pó de estanho e pó de zinco, e sais de metal tal como cloreto de estanho(II) entre os quais um metal (particularmente pó de ferro) é preferido.

Não há restrições particulares ao ácido empregado, contanto que possa produzir o composto-alvo e não produza quaisquer subprodutos inseparáveis, e especificamente podem ser mencionados ácidos orgânicos

tais como ácido acético, e ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico e cloreto de amônio entre os quais cloreto de amônio é preferido.

Os equivalentes do metal ou sal de metal empregados diferirão dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente será uma proporção de 2-15 e preferivelmente 3-6, em termos da relação molar com respeito ao material de partida.

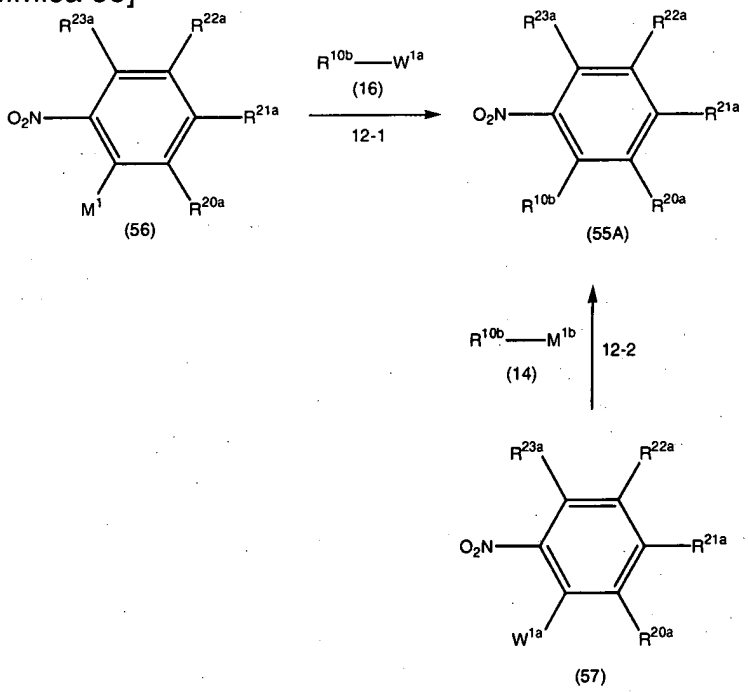
A temperatura de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente e reagentes, porém normalmente estará entre 0°C e 150°C, e estará preferivelmente entre 0°C e 100°C.

O tempo de reação diferirá dependendo dos materiais de partida, solvente, reagentes e temperatura de reação, porém normalmente será 0,5 a 48 horas, e será preferivelmente 1 a 12 horas.

Composto (55) ou (12) pode ser isolado ou purificado a partir da mistura de reação obtida acima, pelo método descrito acima.

(Método de produção para o composto (55A)) (Método 12)

[Fórmula Química 53]



Neste método, o composto (56) é reagido com o composto (16) acima, para produzir o composto (55A) (Método 12-1), ou composto (57) é reagido com o composto (14) acima para produzir o composto (55A) (Método 12-2), em um solvente inerte, na presença de um catalisador de paládio(0),

sob ou não uma atmosfera de gás inerte, na presença ou na ausência de uma base, na presença ou na ausência de um aditivo.

Neste esquema, W^{1a}, M^1, M^{1b}, R^{10b}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a} e R^{23a} têm as mesmas definições como acima.

Método 12-1 deste método pode ser realizado de uma maneira similar ao Método K acima, e o Método 12-2 pode ser realizado de uma maneira similar ao Método K descrito acima.

Os compostos de partida ou intermediários para cada uma das etapas nos métodos de produção gerais descritos acima para obter o composto (1) ou (100), podem ser comprados como produtos comerciais, ou pode ser obtidos como compostos de partida ou intermediários que têm vários substituintes introduzidos nas posições R^{20} a R^{23} a partir de compostos comercialmente disponíveis por métodos bem conhecidos (conversão de substituinte, introdução de substituinte, introdução do grupo de proteção, desproteção, etc.), que são ordinariamente realizados por aqueles versados na técnica.

Empregando-se tais compostos de partida ou intermediários com vários substituintes introduzidos nas posições R^{20} a R^{23} para os métodos de produção gerais descritos acima, é possível produzir o composto (1) ou (100) tendo vários substituintes de R^{20} a R^{23} introduzidos nisso.

Quando o composto da presente invenção deve ser empregado como um medicamento, normalmente será misturado com aditivos apropriados para uso como uma formulação. Entretanto, isto não impede o uso do composto da invenção por si só como um medicamento.

Tais aditivos podem incluir excipientes, aglutinantes, lubrificantes, disintegradores, agentes corantes, corretivos de sabor, emulsificadores, tensoativo, auxiliares de dissolução, agentes de suspensão, agentes de isotonização, agentes de proteção, anti-sépticos, antioxidantes, estabilizadores, aceleradores de absorção e similares, que são geralmente empregados em farmacêuticos, e eles podem ser adicionados em combinações apropriadas como desejado.

Como exemplos de tal excipientes podem ser mencionados lac-

tose, açúcar suave branco, glicose, amido de milho, manitol, sorbitol, amido, alfa amido, dextrina, anidrido silícico suave, celulose cristalina, sílicato de alumínio, sílicato de cálcio, aluminometassílicato de magnésio, hidrogenofosfato de cálcio, e similares.

Como exemplos de aglutinantes pode ser mencionado álcool polivinílico, metilcelulose, etilcelulose, goma Arábica, tragacanto, gelatina, goma-laca, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose sódica, polivinilpirrolidona, macrogol, e similares.

Como exemplos de lubrificantes, podem ser mencionados estearato de magnésio, estearato de cálcio, fumarato de estearila de sódio, talco, polietileno glicol, sílica coloidal, e similares.

Como exemplos de disintegradores, podem ser mencionados celulose cristalina, ágar, gelatina, carbonato de cálcio, hidrogenocarbonato de sódio, citrato de cálcio, dextrina, pectina, baixa hidroxipropilcelulose substituída, carboximetilcelulose, cálcio de carboximetilcelulose, croscarmelose sódica, amido de carboximetila, amido de carboximetila de sódio, e similares.

Como agentes corantes podem ser mencionados aqueles aprovados para adição a farmacêuticos, tal como sesquióxido férreo, sesquióxido de ferro amarelo, carmim, caramelo, β-caroteno, óxido de titânio, talco, fosfato de sódio de riboflavina, lago de alumínio amarelo, e similares.

Como corretivos de sabor podem ser mencionados pó de cacau, mentol, pós aromáticos, óleo de menta, borneol, casca de canela em pó, e similares.

Como emulsificadores ou tensoativo podem ser mencionados trietanolamina de estearila, lauril sulfato de sódio, ácido lauril aminopropiônico, lecitina, monoestearato de glicerina, ésteres de ácido graxo de sacarose, ésteres de ácido graxo de glicerina, e similares.

Como auxiliares de dissolução podem ser mencionados polietileno glicol, propileno glicol, benzoato de benzila, etanol, colesterol, trietanolamina, carbonato de sódio, citrato de sódio, polissorbato 80, nicotinamida, e similares.

Como agentes de suspensão podem ser mencionados os tenso-

ativo referidos acima, bem como polímeros hidrofílicos tais como álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, e similares.

Como agentes de isotonização podem ser mencionados glicose, cloreto de sódio, manitol, sorbitol, e similares.

Como agentes de tamponamento podem ser mencionados soluções de tamponamento de fosfato, acetato, carbonato, citrato e similares.

Como anti-sépticos podem ser mencionados metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, álcool benzílico, álcool de fenetila, ácido desidroacético, ácido sórbico, e similares.

Como antioxidantes podem ser mencionados sulfeto, ácido ascórbico, α-tocoferol, e similares.

Como estabilizadores podem ser mencionado aqueles geralmente empregados em farmacêuticos.

Como aceleradores de absorção podem da mesma forma ser mencionados aqueles geralmente empregados em farmacêuticos.

A formulação pode ser em uma forma oral tais como comprimidos, pós, grânulos, cápsulas, xaropes, pastilhas ou inalantes, uma forma de aplicação externa tal como supositório, ungüento, pomada oftálmica, fita, colírio, gota nasal, gota otológica, papinha ou loção, ou uma injeção.

Uma formulação oral será formulada empregando-se uma combinação apropriada de aditivos entre aqueles mencionados acima. A superfície desta pode da mesma forma ser revestida se necessário.

Uma aplicação externa será formulada empregando-se uma combinação apropriada de aditivos entre aquelas mencionadas acima, e particularmente excipientes, aglutinantes, corretivos de sabor, emulsificantes, tensoativos, auxiliares de dissolução, agentes de suspensão, agentes de isotonização, anti-sépticos, antioxidantes, estabilizadores e aceleradores de absorção.

Uma injeção será formulada empregando-se uma combinação apropriada de aditivos entre aquelas mencionadas acima, e particularmente emulsificantes, tensoativos, auxiliares de dissolução, agentes de suspensão,

agentes de isotonização, agentes de tamponamento, anti-sépticos, antioxidantes, estabilizadores e aceleradores de absorção.

Quando o composto da invenção deve ser empregado como um fármaco, a dosagem desta diferirá dependendo dos sintomas e idade do paciente, porém ordinariamente será de 0,15 a 5000 mg (preferivelmente 0,5 a 1500 mg) no caso de uma formulação oral, 0,5 a 1500 mg (preferivelmente 1,5 a 500 mg) no caso de uma aplicação externa, e 0,3 a 5000 mg (preferivelmente 1 a 500 mg) no caso de uma injeção, por dia, administrada imediatamente ou dividida em 2 a 6 vezes. Para uma formulação oral ou injeção, isto representa a dose atualmente administrada, ao mesmo tempo que para uma aplicação externa isto representa a dose realmente absorvida.

EXEMPLOS

Compostos (1) e (100) de acordo com a invenção podem ser produzidos, por exemplo, pelo processo descrito nos seguintes exemplos. Entretanto, deve ser entendido que estes exemplos somente servem como ilustração e não são pretendidos restringir os compostos da invenção de forma alguma.

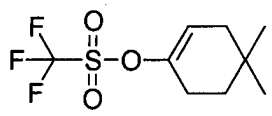
Da mesma forma, a menos que de outra maneira especificado, a sílica-gel mencionada ao longo dos exemplos é sílica-gel 60 por Merck & Co. ou BW300 por Fuji Silysia Chemical Ltd., e a sílica-gel de NH é sílica-gel de Chromatorex-NH revestida com propilamina por Fuji Silysia Chemical Ltd.

Na análise por TLC igualmente, a menos que de outra maneira especificado, a sílica-gel é sílica-gel 60 por Merck & Co. e NH é uma placa de sílica-gel de NH revestida com propilamina por Fuji Silysia Chemical Ltd.

(Exemplo de Produção 1A)

Éster de 4,4-dimetilcicloex-1-enila de ácido trifluorometanossulfônico

[Fórmula Química 54]



Uma mistura de bis(trimetilsilil)amida de lítio (1M de solução em tetraidrofurano, 172 mL, 172 mmols) e tetraidrofurano anidroso (400 mL) foi agitada, e em seguida resfriada abaixo de -70°C em um banho de gelo seco

- acetona sob uma atmosfera de nitrogênio. Uma solução de 4,4-dimetilcicloexanona (18 g, 143 mmols) em tetraidrofurano anidroso (100 mL) foi adicionada em gotas à solução durante 30 minutos. Depois de agitar durante 2 horas e 10 minutos sob as mesmas condições, bis(trifluorometanossulfonimida) de N-fenila (54 g, 150 mmols) foi adicionado à mistura de reação, e agitação foi continuada durante 16 horas ao mesmo tempo que lentamente aquecida em temperatura ambiente.

Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação para extinguir a reação. Hexano e água foram adicionados à mistura, e a camada orgânica e camada aquosa foram separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. A camada aquosa foi re-extraída com hexano e tratada da mesma maneira como a camada orgânica. As duas camadas orgânicas foram combinadas, o dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 26,8 g do composto de título como um óleo amarelo-claro.

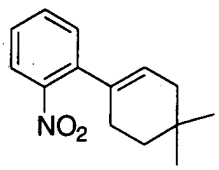
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ: 0,97 (s, 6H), 1,54 (t, J = 6,4Hz, 2H), 1,96 - 1,98 (m, 2H), 2,31-2,36 (m, 2H), 5,66 - 5,69 (m, 1H).

(Exemplo de Produção 1B)

1-(4,4-Dimetilcicloex-1-enil)-2-nitrobenzeno

[Fórmula Química 55]



Em uma solução de ácido 2-nitrofenilborônico (14,2 g, 85,19 mmols) em tolueno (250 mL)-etanol(125 mL) foi adicionado éster de 4,4-dimetilcicloex-1-enila de ácido trifluorometanossulfônico (20 g, 77,44 mmols) preparado no Exemplo (1a), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (4,5 g, 3,87 mmols) e 2N de carbonato de sódio aquoso (128 mL, 256 mmols). A mistura foi agitada em uma temperatura externa de 100°C durante 1 hora e 45 minu-

tos sob uma atmosfera de nitrogênio.

Depois de resfriar a ar, a mistura de reação em temperatura ambiente, foi passada através de Celite e matérias insolúveis foram filtradas. Acetato de etila e água foram adicionados ao filtrado resultante e o filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 16,3 g do composto de título como um óleo marrom.

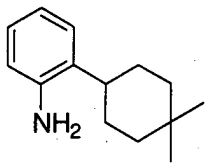
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ: 1,00 (s, 6H), 1,51 (t, J = 6,4Hz, 2H), 1,92 - 1,94 (m, 2H), 2,24 - 2,29 (m, 2H), 5,55 - 5,57 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,34 (ddd, J = 7,6, 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 7,6, 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,6, 1,6Hz, 1H).

(Exemplo de Produção 1C)

2-(4,4-Dimetilcicloexil)fenilamina

[Fórmula Química 56]



Uma mistura de 1-(4,4-dimetilcicloex-1-enil)-2-nitrobenzeno (16,3 g, 70,5 mmols), 10% de paládio em carbono (1 g, úmido) e acetato de etila (100 mL) foi agitada durante 14 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de hidrogênio a pressão atmosférica e temperatura ambiente.

A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Uma mistura do resíduo resultante, 10% de paládio em carbono (3 g, úmido) e álcool etílico (200 mL) foi agitada durante 30 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de hidrogênio a pressão atmosférica e temperatura ambiente.

Depois da reação concluída, a mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purifi-

cado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 11,79 g do composto de título como um sólido amarelo-claro.

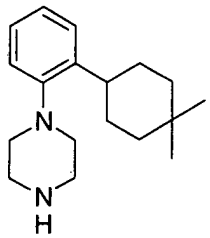
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,97 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,36 (td, J = 13,2, 4,0Hz, 2H), 1,47 - 1,73 (m, 6H), 2,38 (tt, J = 11,6, 3,6Hz, 1H), 3,63 (brs, 2H), 6,68 (dd, J = 7,6, 1,6Hz, 1H), 6,77 (ddd, J = 7,6, 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,01 (ddd, J = 7,6, 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 7,6, 1,6Hz, 1H).

(Exemplo de Produção 1D)

1-[2-(4,4-Dimetilcicloexil)fenil]piperazina

[Fórmula Química 57]



Em uma solução de 2-(4,4-dimetilcicloexil)fenilamina (11,79 g, 57,98 mmols) em 1,2-diclorobenzeno (30 mL) foi adicionado cloridrato de bis(2-cloroetil)amina (12,42 g, 69,58 mmols), e a mistura foi agitada em uma temperatura externa de 200°C durante 2 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Durante a reação, nitrogênio foi passado através do reator várias vezes para remover o gás de cloreto de hidrogênio.

Depois de resfriar a ar, a mistura de reação temperatura ambiente, acetato de etila e hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foram adicionados e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 12,15 g do composto de título como um óleo marrom.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

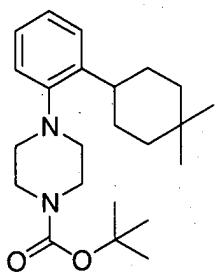
δ : 0,97 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,34 (td, J = 12,8, 4,4Hz, 2H), 1,48 - 1,68 (m, 6H), 2,82 - 2,84 (m, 4H), 2,95 - 3,03 (m, 5H), 7,05 - 7,27 (m, 4H).

Não puderam ser identificados o 1H de NH.

(Exemplo de Produção 1E)

Éster de t-butila de ácido 4-[2-(4,4-dimetilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 58]



Uma mistura de 1-[2-(4,4-dimetilcicloexil)fenil]piperazina (11 g, 40,4 mmols), trietilamina (6,2 mL, 44,4 mmols), 4-dimetilaminopiridina (247 mg, 2,02 mmols) e diclorometano (180 mL) foi agitada em uma temperatura externa de 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Uma mistura de dicarbonato de di-t-butila (9,7 g, 44,4 mmols) e diclorometano (20 mL) foi adicionada a isto.

Depois de agitar durante 2 horas e 50 minutos sob as mesmas condições, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação e a mistura foi extraída com diclorometano. A camada orgânica coletada foi lavada com salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 14,89 g do composto de título como um óleo amarelo-claro.

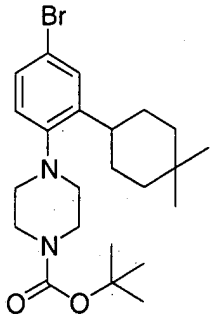
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,96 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,31 (td, J = 12,8, 4,4Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,49 - 1,69 (m, 6H), 2,81 (brs, 4H), 2,95 - 3,02 (m, 1H), 3,57 (brs, 4H), 7,06 (dd, J = 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,10 (ddd, J = 7,6, 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 7,6, 7,6, 2,0Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 2,0Hz, 1H).

(Exemplo de Produção 1F)

Éster de t-butila de ácido 4-[4-bromo-2-(4,4-dimetilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 59]



Uma mistura de éster de t-butila de ácido 4-[2-(4,4-dimetilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico (8 g, 21,5 mmols), acetato de sódio (17,6 g, 215 mmols) e metanol (300 mL) foi agitada em uma temperatura externa de temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. Bromo (1,1 mL, 21,5 mmols) foi adicionado em a isto durante 20 minutos, e a mistura foi agitada durante 17 horas sob as mesmas condições. Acetato de sódio (8,8 g, 107,5 mmols) foi adicionado a isto, e em seguida bromo (0,4 mL, 7,8 mmols) foi adicionado em gotas e a mistura foi agitada durante 1 hora sob as mesmas condições.

Uma solução aquosa saturada de sulfito de sódio foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com salmoura e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 7,97 g do composto de título como um sólido amarelo-claro.

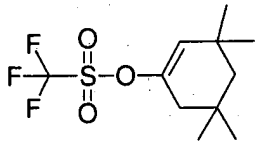
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,96 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,24 - 1,34 (m, 2H), 1,41 - 1,64 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 2,77 (brs, 4H), 2,89 - 2,97 (m, 1H), 3,55 (brs, 4H), 6,92 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 2,4Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,4Hz, 1H).

(Exemplo de Produção 2A)

Éster de 3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enila de ácido trifluorometanossulfônico

[Fórmula Química 60]



Uma solução de 3,3,5,5-tetrametilcicloexanona (12,8 g, 82,98

mmols) em tetraidrofurano anidroso (300 mL) foi resfriada abaixo de -70°C em um banho de gelo seco - acetona sob uma atmosfera de nitrogênio. À solução agitada foi adicionado gradualmente em gotas bis(trimetilsilil)amida de lítio (1M de solução em tetraidrofurano, 100 mL, 100 mmols) durante 15 minutos. Depois de agitar durante 40 minutos sob as mesmas condições, uma solução de bis(trifluorometanossulfonimida) de N-fenila (32,51 g, 91 mmols) em tetraidrofurano anidroso (150 mL) foi adicionada à mistura de reação, e a agitação foi continuada durante 13 horas e 30 minutos com aquecimento lentamente em temperatura ambiente.

Acetato de etila e salmoura foram adicionados à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 23,65 g do composto de título como um óleo incolor.

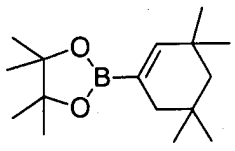
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 1,04 (s, 6H), 1,09 (s, 6H), 1,35 (s, 2H), 2,08 (s, 2H), 5,51 (s, 1H).

(Exemplo de Produção 2B)

4,4,5,5-Tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)-[1,3,2]dioxaborolano

[Fórmula Química 61]



Em uma solução de éster de 3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enila de ácido trifluorometanossulfônico (45,94 g, 0,16 mol) em dioxano (500 mL) foi adicionada bis(pinacolato)diboro (44,9 g, 0,177 mol), [1,1'-complexo de diclorometano de bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (4 g, 4,9 mmols) e acetato de potássio (47,3 g, 0,482 mol), e a mistura foi agitada em uma temperatura externa de 80°C durante 16 horas e 30 minutos.

Acetato de etila, água e salmoura foram adicionados à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e

o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 39,27 g do composto de título como um sólido amarelo-claro.

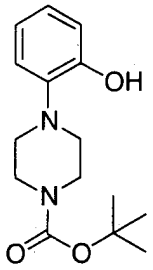
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ: 0,92 (s, 6H), 1,01 (s, 6H), 1,27 (s, 12H), 1,31 (s, 2H), 1,84 (d, J = 1,6Hz, 2H), 6,26 (t, J = 1,6Hz, 1H).

(Exemplo de Produção 2C)

Éster de t-butila de ácido 4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 62]



Uma suspensão de 2-(1-piperazino)fenol (3,56 g, 20 mmols) em acetonitrila (15 mL) foi agitada em temperatura ambiente. Uma solução de dicarbonato de di-t-butila (4,8 g, 22 mmols) em acetonitrila (15 mL) foi adicionada a isto.

Depois de agitar durante 1 hora, as matérias insolúveis foram filtradas e o filtrado foi concentrado. Hexano foi adicionado ao resíduo antes da sonicação. O sólido resultante foi filtrado e secado sob pressão reduzida para produzir um produto bruto do composto de título (5,35 g) como um sólido marrom claro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

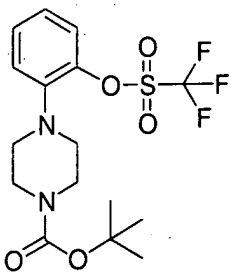
δ : 1,49 (s, 9H), 2,82 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,59 (t, J = 4,8Hz, 4H), 6,87 (td, J = 7,6, 1,2Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,0, 1,2Hz, 1H), 7,07 - 7,14 (m, 2H).

O 1H de OH não pôde ser identificado.

(Exemplo de Produção 2D)

Éster de t-butila de ácido 4-(2-trifluorometanossulfoniloxifenil)piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 63]



Uma mistura de éster de t-butila de ácido 4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-carboxílico (4,61 g, 16,56 mmols), trietilamina (11,5 mL, 82,5 mmols) e diclorometano (100 mL) foi resfriada em um banho de gelo sob uma atmosfera de nitrogênio. Anidrido trifluorometanossulfônico (4 mL, 23,78 mmols) foi adicionado em gotas gradualmente durante 40 minutos com agitação da mistura.

Depois de agitar durante 17 minutos sob as mesmas condições, cloreto de amônio aquoso saturado, acetato de etila e água foram adicionados à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada duas vezes com cloreto de amônio aquoso saturado, subseqüentemente lavada uma vez com salmoura, e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 5,54 g do composto de título como um sólido amarelo-claro.

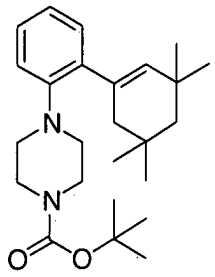
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 1,48 (s, 9H), 2,95 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,62 (t, J = 4,8Hz, 4H), 7,10 - 7,16 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 8,0, 1,6Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 7,2, 7,2, 1,6Hz, 1H).

(Exemplo de Produção 2E)

Éster de t-butila de ácido 4-[2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)fenil]piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 64]



Uma mistura de éster de t-butila de ácido 4-(2-trifluorometanossulfoniloxifenil)piperazina-1-carboxílico (6,16 g, 15 mmols), 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)-[1,3,2]dioxaborolano (4,6 g, 17,41 mmols), fosfato de tripotássio (3,2 g, 15 mmols), 1,2-dimetoxietano (60 mL) e água (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. Tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (1,74 g, 1,5 mmols) foi adicionado à mistura. A mistura foi em seguida agitada em uma temperatura externa de 85°C durante 2 horas e 20 minutos.

Acetato de etila e água foram adicionados à mistura de reação e em seguida isto foi passado através de Celite e filtrado. O extrato orgânico do filtrado foi secado em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 5,78 g do composto de título como um óleo amarelo-claro.

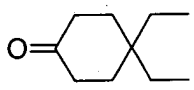
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 1,02 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,40 (s, 2H), 1,48 (s, 9H), 2,16 (d, J = 1,6Hz, 2H), 2,91 (t, J = 5,2Hz, 4H), 3,51 (t, J = 5,2Hz, 4H), 5,50 (t, J = 1,6Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,0, 1,2Hz, 1H), 7,01 (ddd, J = 8,0, 8,0, 1,2Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,0, 1,6Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 8,0, 8,0, 1,6Hz, 1H).

(Exemplo de Produção 3A)

4,4-Dietilcicloexanona

[Fórmula Química 65]



Uma mistura de 4,4-dietil-2-cicloexenona (1 g, 6,57 mmols) (Referência: Michael E. Flaugh, Thomas A. Crowell, e Diane S. Farlow, J. Org. Chem., 1980, 45, 5399.), 10% de paládio em carbono (60 mg, úmido) e acetato de etila (15 mL) foi agitada durante 26 horas sob uma atmosfera de hi-

drogênio a pressão atmosférica e temperatura ambiente.

A mistura de reação foi filtrada e em seguida o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um produto bruto do composto de título (720 mg) como um óleo marrom.

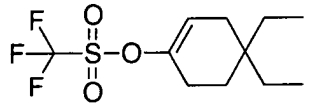
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,85 (t, J = 7,6Hz, 6H), 1,43 (q, J = 7,6Hz, 4H), 1,65 (dd, J = 7,2, 7,2Hz, 4H), 2,31 (dd, J = 7,2, 7,2Hz, 4H).

(Exemplo de Produção 3B)

Éster de 4,4-dietilcicloex-1-enila de ácido trifluorometanossulfônico

[Fórmula Química 66]



Uma solução de 4,4-dietilcicloexanona (720 mg, 4,67 mmols) em tetraidrofurano anidroso (20 mL) foi resfriada abaixo de -70°C em um banho de gelo seco - acetona sob uma atmosfera de nitrogênio, e em seguida agitada. Bis(trimetilsilil)amida de lítio (1M de solução em tetraidrofurano, 5,6 mL, 5,6 mmols) foi adicionado em gotas gradualmente a esta solução. Depois de agitar durante 60 minutos sob as mesmas condições, bis(trifluorometanossulfonimida) de N-fenila (1,75 g, 4,9 mmols) foi adicionado à mistura de reação, e a agitação foi continuada durante 27 horas com aquecimento em temperatura ambiente lentamente.

Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação. Acetato de etila e salmoura foram em seguida adicionados à mistura de reação e a camada orgânica foi separada. Depois de lavar a camada orgânica com ácido clorídrico diluído e hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado nessa ordem, foi secada em sulfato de magnésio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 710 mg do composto de título como um óleo amarelo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

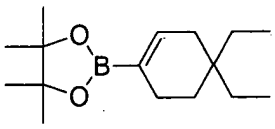
δ : 0,80 (t, J = 7,6Hz, 6H), 1,21 - 1,40 (m, 4H), 1,55 (t, J = 6,6Hz,

2H), 1,95 (dt, J = 4,0, 2,8Hz, 2H), 2,25 - 2,30 (m, 2H), 5,63 - 5,66 (m, 1H).

(Exemplo de Produção 3C)

2-(4,4-Dietilcicloex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

[Fórmula Química 67]



Em uma solução de éster de 4,4-dietilcicloex-1-enila de ácido trifluorometanossulfônico (5,11 g, 17,8 mmols) em dioxano (60 mL), foram adicionados bis(pinacolato)diboro (5,2 g, 20,5 mmols), complexo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (580 mg, 0,71 mmol) e acetato de potássio (5,3 g, 53,5 mmols), e a mistura foi agitada em uma temperatura externa de 90°C durante 4 horas.

A mistura de reação foi refrigerada a ar em temperatura ambiente, e matérias insolúveis foram filtradas. Acetato de etila e água foram adicionados ao filtrado resultante e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 4,16 g do composto de título como cristais brancos.

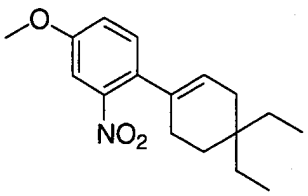
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,76 (t, J = 7,6Hz, 6H), 1,13 - 1,37 (m, 18H), 1,84 - 1,86 (m, 2H), 2,05 - 2,10 (m, 2H), 6,48 - 6,50 (m, 1H).

(Exemplo de Produção 3D)

1-(4,4-Dietilcicloex-1-enil)-4-metóxi-2-nitrobenzeno

[Fórmula Química 68]



Uma mistura de 4-bromo-3-nitroanisol (2 g, 8,62 mmols), 2-(4,4-dietilcicloex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (2,7 g, 10,3

mmols), fosfato de tripotássio (2,7 g, 13,0 mmols) e 1,2-dimetoxietano (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio, e em seguida tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,5 g, 0,43 mmols) foi adicionado. A mistura foi em seguida agitada em uma temperatura externa de 80°C durante 26 horas.

Depois de resfriar a mistura de reação, foi adicionada salmoura e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 2,4 g do composto de título como um óleo amarelo-claro.

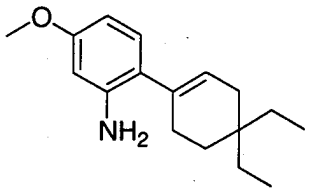
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,82 (t, J = 7,2Hz, 6H), 1,22 - 1,54 (m, 6H), 1,87 - 1,94 (m, 2H), 2,14 - 2,20 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 5,48 - 5,54 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 2,8Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

(Exemplo de Produção 3E)

2-(4,4-Dietilcicloex-1-enil)-5-metoxifenilamina

[Fórmula Química 69]



Em uma solução de 1-(4,4-dietilcicloex-1-enil)-4-metóxi-2-nitrobenzeno (2,4 g, 8,3 mmols) em etanol (20 mL) foi adicionada uma solução aquosa (5 mL) de cloreto de amônio (2,2 g, 41 mmols) e pó de ferro (1,2 g, 20,7 mmols), e a mistura foi agitada em uma temperatura externa de 90°C durante 1 hora.

A mistura de reação foi passada através de Celite para filtração, e em seguida salmoura foi adicionada ao filtrado e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidroso, o dessecante foi filtrado, e em seguida o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 2,6 g do composto de título como um óleo amarelo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

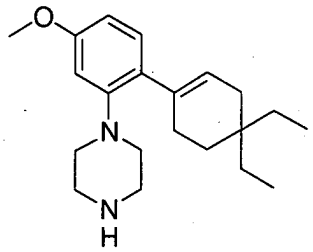
δ : 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,21 - 1,56 (m, 6H), 1,92 - 1,96 (m, 2H), 2,16 - 2,22 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 5,61 - 5,65 (m, 1H), 6,24 (d, J = 2,8Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 8,4, 2,8Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4Hz, 1H).

Os 2H de NH_2 não puderam ser identificados.

(Exemplo de Produção 3F)

1-[2-(4,4-Dietilcicloex-1-enil)-5-metoxifenil]piperazina

[Fórmula Química 70]



Uma solução de 2-(4,4-dietilcicloex-1-enil)-5-metoxifenilamina (2,6 g, 10 mmols) e cloridrato de bis(2-cloroetil)amina (2,2 g, 12 mmols) em 1,2-diclorobenzeno (10 mL) foi agitada em uma temperatura externa de 210°C. Gás de nitrogênio foi soprado várias vezes no reator durante a reação para remover o gás de cloreto de hidrogênio em excesso no reator.

Depois de 1 hora, a mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, e em seguida hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 1,4 g do composto de título como um óleo amarelo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,82 (t, J = 7,2Hz, 6H), 1,22 - 1,52 (m, 6H), 1,90 - 1,96 (m, 2H), 2,38 - 2,46 (m, 2H), 2,78 - 3,04 (m,8H), 3,79 (s, 3H), 5,61 - 5,66 (m,1H), 6,50 (dd, J = 8,4, 2,8Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,8Hz,1H), 6,99 (d, J = 8,4Hz, 1H).

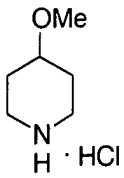
O 1H de NH não pôde ser identificado.

MS m/e (ESI) 329 (MH^+).

(Exemplo de Produção 4A)

Cloridrato de 4-metoxipiperidina

[Fórmula Química 71]



Éster de t-butila de ácido 4-hidroxipiperidina-1-carboxílico (25,5 g, 127 mmols) foi adicionado a uma solução misturada de tetraidrofurano anidroso (100 mL) e dimetilformamida (40 mL). A solução foi resfriada a 0°C em um banho de gelo com agitação. Hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo, 7,6 g, 190 mmols) foi adicionado durante 3 minutos gradualmente. A mistura de reação foi aquecida em temperatura ambiente, agitada durante 70 minutos, e resfriada novamente a 0°C. Uma solução de iodeto de metila (9,5 mL, 152 mmols) em tetraidrofurano anidroso (20 mL)-dimetilformamida (5 mL) foi adicionada gradualmente à mistura de reação durante 20 minutos. O banho de gelo foi removido, e a mistura de reação foi aquecida em temperatura ambiente e agitada durante 1 hora.

Depois da reação, água e éter dietila adicionados à mistura de reação e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada 3 vezes com água, e em seguida uma vez com salmoura, e secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Acetato de etila (200 mL) foi adicionado ao resíduo, e a mistura foi resfriada a 0°C e agitada. Uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila (100 mL) foi em seguida adicionada gradualmente durante 10 minutos, e em seguida a temperatura foi elevada até a temperatura ambiente lentamente.

Depois de agitar durante 13 horas, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em uma pequena quantidade de diclorometano. Um excesso de acetato de etila foi em seguida adicionado e o sólido precipitado foi filtrado e secado sob pressão reduzida para produzir 17,0 g do composto de título como cristais incolores.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

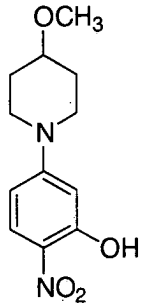
δ :1,95 - 2,02 (m, 2H), 2,05 - 2,15 (m, 2H), 3,14 - 3,30 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,52 - 3,57 (m, 1H).

O 1H de NH não pôde ser identificado.

(Exemplo de Produção 4B)

5-(4-Metoxipiperidin-1-il)-2-nitrofenol

[Fórmula Química 72]



Uma mistura de cloridrato de 4-metoxipiperidina (9,10 g, 60,01 mmols), 5-flúor-2-nitrofenol (6,91 g, 43,98 mmols) e dimetilformamida (12 mL) foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio. Trietilamina (15,24 mL, 109,95 mmols) foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi agitada em uma temperatura externa de 80°C durante 3 horas e 30 minutos.

Depois da reação, cloreto de amônio aquoso saturado e um solvente misturado de acetato de etila - éter dietila foram adicionados à mistura de reação. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com éter dietila. As camadas orgânicas obtidas foram combinadas e secadas em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 37,36 g do composto de título como cristais laranja.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

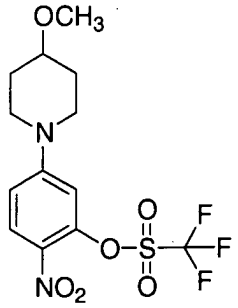
δ : 1,60 - 1,68 (m, 2H), 1,83 - 1,90 (m, 2H), 3,26 (ddd, J = 13,2, 8,0, 3,6Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,42 - 3,47(m, 1H), 3,62 (ddd, J = 13,2, 7,6, 3,6Hz, 2H), 6,24 (d, J = 2,8Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 10,0, 2,8Hz, 1H), 7,87 (d, J = 10,0Hz, 1H).

O 1H de OH não pôde ser identificado.

(Exemplo de Produção 4C)

Éster de 5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-nitrofenila de ácido trifluorometanossulfônico

[Fórmula Química 73]



Uma mistura de 5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-nitrofenol (2,35 g, 8,16 mmols), trietilamina (5,7 mL, 40,9 mmols) e diclorometano (50 mL) foi agitada ao mesmo tempo que resfriando em banho de água gelada, e em seguida anidrido trifluorometanossulfônico (2 mL, 12,24 mmols) foi adicionado em gotas gradualmente durante 15 minutos, e a mistura foi agitada durante 10 minutos sob as mesmas condições.

Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação, e em seguida foram adicionados acetato de etila e água e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 3,276 g do composto de título como um sólido laranja.

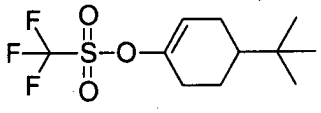
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ :1,66 - 1,74 (m, 2H), 1,84 - 1,92 (m, 2H), 3,27 (ddd, J = 13,2, 7,6, 3,6Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,58 (ddd, J = 12, 8,0, 3,6Hz, 2H), 6,54 (d, J = 2,8Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 9,6, 2,8Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,6Hz, 1H).

(Exemplo de Produção 4D)

Éster 4-t-butilciclohex-1-enílico de ácido trifluorometanossulfônico

[Fórmula Química 74]



Uma solução de diisopropilamina (22 mL, 0,157 mol) em tetraidrofurano anidroso (500 mL) foi resfriada abaixo de -70°C em um banho de gelo seco - acetona sob uma atmosfera de nitrogênio. n-Butillítio (solução de 1,56 M em hexano, 100 mL, 0,156 mol) foi adicionado em gotas lentamente

à solução agitada durante 15 minutos. A mistura de reação foi em seguida aquecida a -10°C e em seguida resfriada novamente abaixo de -70°C. Depois de agitar durante 10 minutos, uma solução de 4-t-butilcicloexanona (20,05 g, 0,13 mol) em tetraidrofurano anidroso (100 mL) foi adicionada em gotas gradualmente à mistura de reação durante 15 minutos. Depois de agitar durante 30 minutos, uma solução de bis(trifluorometanossulfonimida) de N-fenila (51,09 g, 0,143 mol) em tetraidrofurano anidroso (200 mL) foi adicionada em gotas gradualmente à mistura de reação durante 15 minutos e a mistura foi agitada durante 30 minutos. O banho de gelo seco foi trocado em seguida com um banho de gelo, e a agitação foi continuada durante 30 minutos e em seguida durante outros 30 minutos em temperatura ambiente. Acetato de etila e salmoura foram adicionados à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 33,1 g do composto de título como um óleo amarelo-claro, na forma racêmica na posição de t-butila.

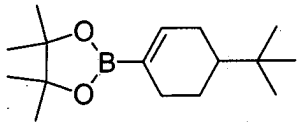
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,90 (s, 9H), 1,24 - 1,44 (m, 2H), 1,90 - 2,00 (m, 2H), 2,16 - 2,25 (m, 1H), 2,32 - 2,46 (m, 2H), 5,72 - 5,76 (m, 1H).

(Exemplo de Produção 4E)

2-(4-t-Butilcicloex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

[Fórmula Química 75]



Em éster de 4-t-butilcicloex-1-enila de ácido trifluorometanossulfônico (55,0 g, 192,1 mmols) foi adicionado bis(pinacolato)diboro (56,1 g, 220,9 mmols), complexo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (4,88 g, 5,98 mmols), acetato de potássio (56,6 g, 576,3 mmols) e dioxano (400 mL), e a mistura foi agitada em uma temperatura externa de 80°C durante 16 horas.

Depois da reação, a mistura de reação foi refrigerada a ar em temperatura ambiente, acetato de etila e água foram adicionados à mistura de reação e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica obtida foi lavada novamente com água, e secada em sulfato de magnésio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 38,97 g do composto de título como um sólido amarelo-claro, na forma racêmica na posição de t-butila.

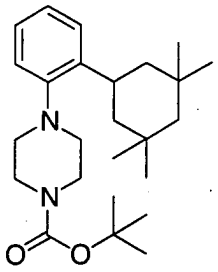
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,85 (s, 9H), 1,00 - 1,43 (m, 14H), 1,78 - 1,90 (m, 2H), 1,98 - 2,17 (m, 2H), 2,24 - 2,32 (m, 1H), 6,59 (dd, J = 2,0Hz, 1H).

(Exemplo de Produção 5)

Éster de t-butila de ácido 4-[2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 76]



Uma mistura de éster de t-butila de ácido 4-[2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)fenil]piperazina-1-carboxílico (3,87 g, 9,71 mmols), 10% de paládio em carbono (2,3 g, úmido), metanol (25 mL) e tetraidrofurano (25 mL) foi agitada durante 22 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de hidrogênio a pressão atmosférica e temperatura ambiente.

Depois de filtrar a mistura de reação, o filtrado foi concentrado. Acetato de etila foi adicionado ao resíduo, a mistura foi filtrada novamente, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um produto bruto do composto de título (3,83 g) como um óleo amarelo-claro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,92 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,12 - 1,47 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 2,83 (brs, 4H), 3,59 (tt, J = 12,4, 2,8Hz, 1H), 7,07 (td, J = 7,6, 1,2Hz, 1H),

7,10 (dd, J = 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,16 (td, J = 7,6, 2,0Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,6, 2,0Hz, 1H).

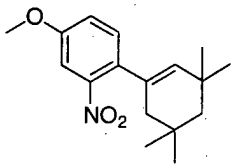
Os 4H do anel de piperazina não puderam ser identificados.

MS m/e (ESI) 401 (MH^+).

(Exemplo de Produção 6A)

4-Metóxi-2-nitro-1-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)benzeno

[Fórmula Química 77]

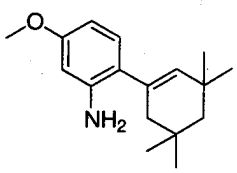


4,4,5,5-Tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)-[1,3,2]dioxaborolano (2,7 g, 10,3 mmols) foi empregado no lugar de 2-(4,4-dietilcicloex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano para reação similar ao Exemplo de Produção 3D, e tratado de uma maneira similar, para produzir 2,5 g do composto de título como um óleo amarelo.

(Exemplo de Produção 6B)

5-Metóxi-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)fenilamina

[Fórmula Química 78]

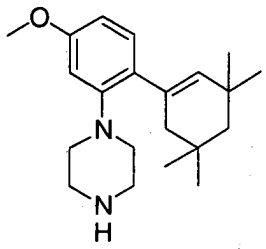


4-Metóxi-2-nitro-1-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)benzeno (2,5 g, 8,6 mmols) foi reagido e tratado de uma manera similar ao Exemplo de Produção 3E para produzir 2,2 g do composto de título como um óleo amarelo.

(Exemplo de Produção 6C)

1-[5-Metóxi-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)fenil]piperazina

[Fórmula Química 79]

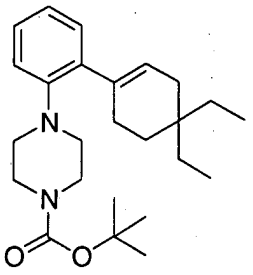


5-Metóxi-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)fenilamina (2,2 g, 8,6 mmols) foi reagido e tratado de uma manera similar ao Exemplo de Produção 3F para produzir 2,0 g do composto de título como um sólido amarelo.

(Exemplo de Produção 7A)

Éster de t-butila de ácido 4-[2-(4,4-dietilcicloex-1-enil)fenil]piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 80]

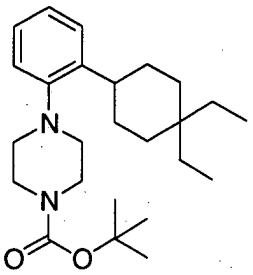


Éster de t-butila de ácido 4-(2-trifluorometanossulfoniloxifenil)piperazina-1-carboxílico (4,71 g, 11,5 mmols) foi empregado como o material de partida. 2-(4,4-Dietilcicloex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (3,7 g, 14,0 mmols) foi empregado no lugar de 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)[1,3,2]dioxaborolano para reação similar ao Exemplo de Produção 2E e tratado de uma maneira similar, para produzir 3,94 g do composto de título como um óleo marrom.

(Exemplo de Produção 7B)

Éster de t-butila de ácido 4-[2-(4,4-dietilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 81]



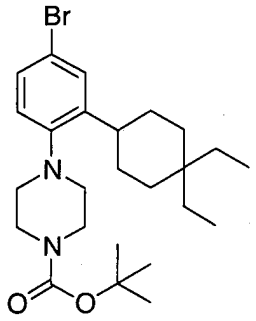
Éster de t-butila de ácido 4-[2-(4,4-dietilcicloex-1-enil)fenil]piperazina-1-carboxílico (3,96 g, 9,93 mmols) foi empregado como o material de partida. Metanol foi empregado como o solvente em vez de um solvente misturado de tetraidrofurano-metanol, para reação de um modo similar ao Exemplo de Produção 5 e tratado de uma maneira similar. O resul-

tante produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 3,79 g do composto de título como um óleo amarelo.

(Exemplo de Produção 7C)

Éster de t-butila de ácido 4-[4-bromo-2-(4,4-dietilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 82]

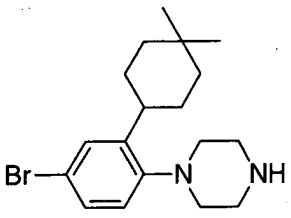


Éster de t-butila de ácido 4-[2-(4,4-dietilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico (3,79 g, 9,46 mmols) foi empregado como o material de partida. Este foi reagido e tratado de uma manera similar ao Exemplo de Produção 1F, para produzir 2,75 g do composto de título como um sólido branco.

(Exemplo de Produção 8A)

1-[4-Bromo-2-(4,4-dimetilcicloexil)fenil]piperazina

[Fórmula Química 83]



Uma mistura de éster de t-butila de ácido 4-[4-bromo-2-(4,4-dimetilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico (1,5 g, 3,32 mmols), ácido trifluoroacético (3 mL, 38,7 mmols) e diclorometano (6 mL) foi agitada durante 2 horas e 30 minutos em temperatura ambiente.

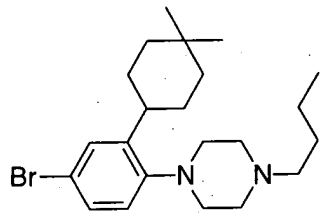
Carbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica separada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida seca-da em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi secado sob pressão reduzida

para produzir 1,21 g de um produto bruto do composto de título como um óleo marrom.

(Exemplo de Produção 8B)

1-[4-Bromo-2-(4,4-dimetilcicloexil)fenil]-4-butilpiperazina

[Fórmula Química 84]



Em uma mistura do produto bruto de 1-[4-bromo-2-(4,4-dimetilcicloexil)fenil]piperazina (1,21 g), butiraldeído (0,35 mL, 3,98 mmols), ácido acético (0,1 mL, 3,32 mmols) e tetraidrofurano (8 mL), foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (1,1 g, 4,98 mmols), seguido por agitação durante 2 horas e 10 minutos em temperatura ambiente.

Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica separada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 901 mg do composto de título como um óleo amarelo.

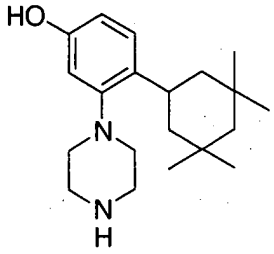
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,24 - 1,60 (m, 12H), 2,38 - 2,44 (m, 2H), 2,59 (brs, 4H), 2,82 - 2,97 (m, 5H), 6,97 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,8, 2,4Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,4Hz, 1H).

(Exemplo de Produção 9A)

3-Piperazin-1-il-4-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenol

[Fórmula Química 85]



1-[5-Metóxi-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)fenil]piperazina foram empregados como o material de partida para N-butiloxicarbonilação e hidrogenação por métodos convencionais. Uma mistura de éster de t-butila de ácido 4-[5-metóxi-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico (3,41 g, 7,92 mmols) obtida pela reação, ácido acético (18 mL, 314 mmols) e ácido bromídrico a 48% (36 mL, 318 mmols), foi agitada durante 8 horas e 20 minutos em uma temperatura externa de 130°C.

A mistura de reação foi resfriada em um banho de água gelada e agitada, e em seguida 5N de hidróxido de sódio aquoso foram adicionados em gotas a isto para ajustar o pH da mistura a 8-9. O sólido produzido foi filtrado para produzir 2,98 g de um produto bruto do composto de título como um sólido vermelho-claro.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD)

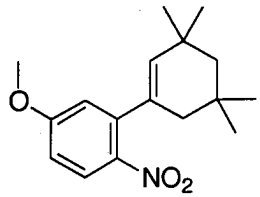
δ : 0,94 (s, 6H), 1,54 (s, 6H), 1,17 - 1,40 (m, 6H), 3,05 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,42 (tt, J = 12,8, 2,8Hz, 1H), 6,55 - 6,61 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,0Hz, 1H).

Os 4H do anel de piperazina e os 2H de NH e OH não puderam ser identificados.

(Exemplo de Produção 10A)

4-Metóxi-1-nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)benzeno

[Fórmula Química 86]



Em uma solução de 3-iodo-4-nitroanisol (4,21 g, 15,1 mmols) em 1,2-dimetoxietano (50 mL), foram adicionados 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)[1,3,2]dioxaborolano (4,78 g, 18,1 mmols), fosfato de tripotássio (4,81 g, 22,7 mmols) e água (3 mL). Em seguida, tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (870 mg, 0,755 mmol) foi adicionado à mistura ao mesmo tempo que agitando em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi em seguida agitada também durante 13 horas em uma temperatura externa de 70°C. À mistura de reação foram adiciona-

dos tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (870 mg, 0,755 mmol) e água (3 mL), seguidos por agitação durante 26 horas em uma temperatura externa de 100°C.

A mistura de reação foi resfriada, e em seguida acetato de etila foi adicionado e a mistura foi filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado para produzir um resíduo que foi submetido a extração com acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com salmoura. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidroso e em seguida o dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/heptano) para produzir 1,5 g do composto de título como um sólido amarelo.

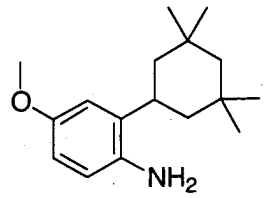
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 1,05 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,41 (s, 2H), 1,99 (d, J = 1,6Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,35 (m, 1H), 6,68 (d, J = 2,4Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 9,2, 2,4Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,2Hz, 1H).

(Exemplo de Produção 10B)

4-Metóxi-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenilamina

[Fórmula Química 87]



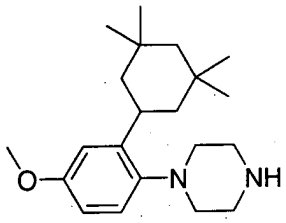
Uma mistura de 4-metóxi-1-nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)benzeno (1,0 g, 3,46 mmols), 10% de paládio em carbono (500 mg, úmido), metanol (8 mL) e tetraidrofurano (2 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente e pressão atmosférica sob uma atmosfera de hidrogênio.

A mistura foi filtrada através de Celite para remover o catalisador, e o filtrado foi concentrado. Um produto bruto do composto de título foi obtido como um óleo marrom. O produto bruto foi empregado sem purificação para a reação seguinte.

(Exemplo de Produção 10C)

1-[4-Metóxi-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina

[Fórmula Química 88]



Uma mistura do produto bruto de 4-metóxi-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenilamina, cloridrato de bis(2-cloroetil)amina (770 mg, 4,33 mmols) e 1,2-diclorobenzeno (10 mL) foi agitada durante 2 horas em uma temperatura externa de 220°C. Durante a reação, o gás de cloreto de hidrogênio em excesso no reator foi várias vezes removido com gás de nitrogênio. Cloridrato de bis(2-cloroetil)amina (180 mg, 1,01 mmol) também foi adicionado e a mistura foi agitada durante 1 hora sob as mesmas condições.

A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado e a extração foi realizada com clorofórmio. A camada aquosa foi novamente extraída com clorofórmio, e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura e em seguida secadas em sulfato de magnésio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 660 mg do composto de título como um sólido marrom.

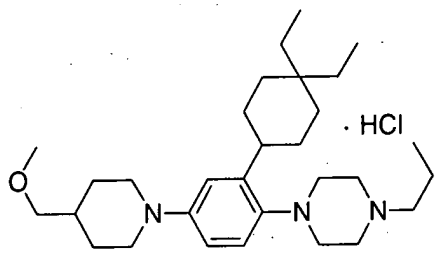
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,92 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,15 - 1,34 (m, 4H), 1,42 - 1,45 (m, 2H), 2,78 - 2,81 (m, 4H), 2,99 - 3,02 (m, 4H), 3,63 (tt, J = 13, 2,8Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 6,69 (dd, J = 8,8, 2,8Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,8Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,8Hz, 1H).

(Exemplo 1)

Cloridrato de 1-[2-(4,4-dietilcicloexil)-4-(4-metoximetilpiperidin-1-il)fenil]-4-propilpiperazina

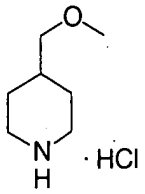
[Fórmula Química 89]



(1a)

Cloridrato de 4-metoximetilpiperidina

[Fórmula Química 90]



Depois de adicionar um solvente misturado de tetraidrofurano anidroso (6,2 mL) e dimetilformamida (2,5 mL) ao hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo, 83,6 mg, 2,09 mmols), a mistura foi resfriada a 0°C em um banho de gelo sob uma atmosfera de nitrogênio e agitada durante 20 minutos. Em seguida, éster de t-butila de ácido 4-hidroximetilpiperidina-1-carboxílico (300 mg, 1,39 mmol) foi adicionado à mistura de reação. A mistura de reação foi aquecida em temperatura ambiente, agitada durante 65 minutos, e em seguida resfriada novamente a 0°C. Iodeto de metila (0,13 mL, 2,09 mmols) foi em seguida adicionado à mistura de reação. Em seguida, a mistura de reação foi aquecida em temperatura ambiente e agitada durante 20 horas e 25 minutos.

Depois da reação, à mistura de reação foram adicionados gelo e éter dietila, em seguida cloreto de sódio, e a extração foi realizada com éter dietila. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um produto bruto de éster de t-butila de ácido 4-metoximetilpiperidina-1-carboxílico.

Acetato de etila (2 mL) foi adicionado ao produto bruto, e a mistura foi resfriada a 0°C e agitada. Em seguida, uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila (10,4 mL, 41,7 mmols) foi adicionada gradualmente e a mistura foi aquecida em temperatura ambiente. Depois de

agitar a mistura de reação durante 4 horas, ela foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em uma pequena quantidade de diclorometano. Um excesso de acetato de etila também foi adicionado, e o sólido precipitado foi filtrado e secado sob pressão reduzida para produzir 206 mg do composto de título como cristais incolores.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

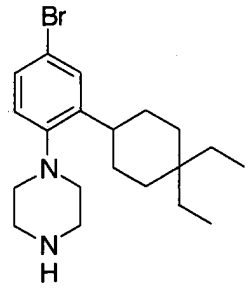
δ : 1,61 - 1,76 (m, 2H), 1,80 - 2,02 (m, 3H), 2,79 - 2,97 (m, 2H), 3,26 (d, J = 6,0Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,42 - 3,60 (m, 2H).

O 1H de NH não pôde ser identificado.

(1b)

1-[4-Bromo-2-(4,4-dietilcicloexil)fenil]piperazina

[Fórmula Química 91]



Éster de t-butila de ácido 4-[4-bromo-2-(4,4-dietilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico (221 mg, 0,461 mmol) produzido no Exemplo de Produção 7C foi dissolvido em um solvente misturado de diclorometano (3 mL)-água (0,3 mL). À mistura de reação foi adicionada em gotas uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila (0,710 mL, 9,22 mmols), seguida por agitação durante 5 horas e 30 minutos sob as mesmas condições.

Depois da reação, carbonato de potássio aquoso foi adicionado à mistura de reação para tornar a mistura de reação básica. A mistura de reação foi extraída 3 vezes com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 153 mg do composto de título como um óleo amarelo-claro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

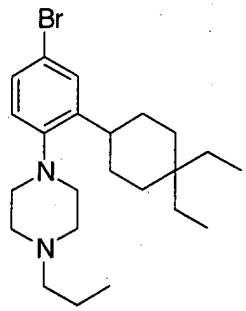
δ : 0,79 (t, J = 7,6Hz, 3H), 0,81 (t, J = 7,6Hz, 3H), 1,14 - 1,28 (m, 4H), 1,45 - 1,65 (m, 8H), 2,78 - 2,80 (m, 4H), 2,83 - 3,03 (m, 5H), 6,96 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 2,4Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,4Hz, 1H).

Não pode ser identificado o 1H de NH.

(1c)

1-[4-Bromo-2-(4,4-dietilcicloexil)fenil]-4-propilpiperazina

[Fórmula Química 92]



Em uma solução de 1-[4-bromo-2-(4,4-dietilcicloexil)fenil]piperazina (153 mg, 0,403 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) foi adicionado propionaldeído (0,038 mL, 0,524 mmol), triacetoxiboroidreto de sódio (111 mg, 0,524 mmol) e ácido acético (0,0438 mL, 0,766 mmol), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 13 horas.

Depois da reação, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação e a extração foi realizada 3 vezes com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 155 mg do composto de título como um óleo branco.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

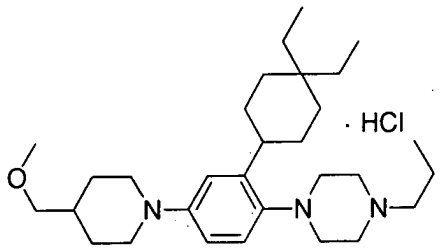
δ : 0,79 (t, J = 7,6Hz, 3H), 0,81 (t, J = 7,6Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,6Hz, 3H), 1,13 - 1,28 (m, 4H), 1,43 - 1,64 (m, 10H), 2,35 - 2,40 (m, 2H), 2,59 (brs, 4H), 2,84 - 2,94 (m, 5H), 6,96 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,4, 2,4Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,4Hz, 1H).

(1d)

Cloridrato de 1-[2-(4,4-dietilcicloexil)-4-(4-metoximetilpiperidin-1-il)fenil]-4-

propilpiperazina

[Fórmula Química 93]



Uma mistura de 1-[4-bromo-2-(4,4-dietilcicloexil)fenil]-4-propilpiperazina (155 mg, 0,368 mmol), cloridrato de 4-metoximetilpiperidina (73,2 mg, 0,442 mmol), t-butóxido de sódio (184 mg, 1,91 mmol), acetato de paládio(II) (16,5 mg, 0,0736 mmol), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfônio (64,1 mg, 0,221 mmol) e xileno (4 mL) foi agitada em uma temperatura externa de 100°C durante 19 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio.

Depois de resfriar a ar a mistura de reação em temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/heptano) para produzir 43 mg de 1-[2-(4,4-dietilcicloexil)-4-(4-metoximetilpiperidin-1-il)fenil]-4-propilpiperazina como um sólido laranja.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,79 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 0,81 (t, J = 8,0Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,6Hz, 3H), 1,14 - 1,88 (m, 19H), 2,35 - 2,39 (m, 2H), 2,57 (brs, 4H), 2,65 (ddd, J = 12,0, 12,0, 2,4Hz, 2H), 2,82 - 2,88 (m, 4H), 2,90 - 2,98 (m, 1H), 3,27 (d, J = 6,8Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,56 - 3,62 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 8,4, 2,8Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,8Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4Hz, 1H).

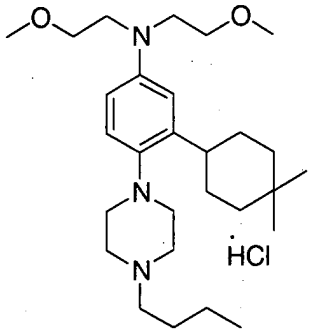
Este composto foi dissolvido em diclorometano (1 mL), e uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila (0,0458 mL, 0,183 mmol) foi adicionada. A solução foi concentrada, éter dietila foi adicionado ao resíduo resultante, e o precipitado resultante foi triturado por sonicação. Depois de filtrar, a secagem foi realizada sob pressão reduzida para produzir 47 mg do composto de título como um sólido marrom claro.

MS m/e (ESI) 470 (MH^+).

(Exemplo 2)

Cloridrato de [4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilcicloexil)fenil]bis(2-metoxietil)amina

[Fórmula Química 94]



Uma mistura de 1-[4-bromo-2-(4,4-dimetilcicloexil)fenil]-4-butilpiperazina (50 mg, 0,123 mmol) produzida no Exemplo de Produção 8B, bis(2-metoxietil)amina (25 mg, 0,185 mmol), t-butóxido de sódio (30 mg, 0,308 mmol), acetato de paládio(II) (3 mg, 0,0123 mmol), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfônio (11 mg, 0,0369 mmol) e xileno (1 mL) foi agitada em uma temperatura externa de 100°C durante 1 hora.

A mistura de reação foi purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 34 mg de [4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilcicloexil)fenil]bis(2-metoxietil)amina como um óleo amarelo-claro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,30 - 1,70 (m, 12H), 2,38 - 2,42 (m, 2H), 2,58 (brs, 4H), 2,34 - 2,38 (m, 2H), 2,84 (brs, 4H), 2,90 - 3,00 (m, 1H), 3,36 (s, 6H), 3,50 - 3,60 (m, 8H), 6,52 (dd, J = 8,8, 3,2Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,2Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8Hz, 1H).

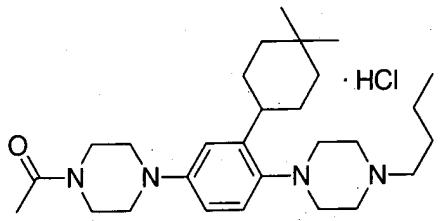
Este composto foi dissolvido em acetato de etila, e uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila foi adicionada. A solução foi concentrada sob pressão reduzida. Hexano foi adicionado ao resíduo, e o precipitado resultante foi triturado por sonicação. Depois de remover o sobrenadante, o precipitado foi secado para produzir 33 mg do composto de título como um sólido amarelo-claro.

MS m/e (ESI) 460 (MH^+).

(Exemplo 3)

Cloridrato de 1-{4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilcicloexil)fenil]piperazin-1-il}etanona

[Fórmula Química 95]



Uma mistura do 1-[4-bromo-2-(4,4-dimetilcicloexil)fenil]-4-butilpiperazina (50 mg, 0,123 mmol) produzida no Exemplo de Produção 8B, 1-acetilpiperazina (24 mg, 0,185 mmol), t-butóxido de sódio (30 mg, 0,308 mmol), acetato de paládio(II) (3 mg, 0,0123 mmol), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfônio (11 mg, 0,0369 mmol) e xileno (1 mL) foi agitada em uma temperatura externa de 100°C durante 1 hora.

A mistura de reação foi purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 32 mg de 1-{4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilcicloexil)fenil]piperazin-1-il}etanona como cristais incolores.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,94 (t, J = 7,6Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,28 - 1,65 (m, 12H), 2,14 (s, 3H), 2,38 - 2,43 (m, 2H), 2,59 (brs, 4H), 2,78 - 2,91 (m, 1H), 2,92 - 3,01 (m, 1H), 3,09 (t, J = 5,2Hz, 2H), 3,12 (t, J = 5,2Hz, 2H), 3,61 (t, J = 5,2Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,2Hz, 2H), 6,72 (dd, J = 8,4, 2,8Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,8Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4Hz, 1H).

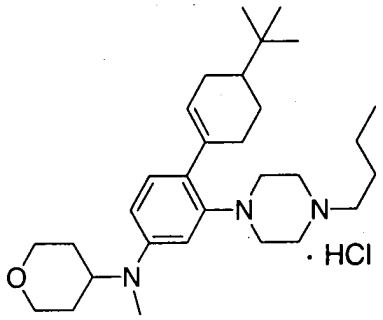
Este composto foi dissolvido em acetato de etila, e uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila foi adicionada. O sólido precipitado foi filtrado para produzir 31 mg do composto de título como um sólido incolor.

MS m/e (ESI) 455 (MH^+).

(Exemplo 4)

Cloridrato de [4-(4-t-butilcicloex-1-enil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]-metil-(tetraidropirano-4-il)amina

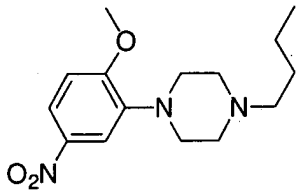
[Fórmula Química 96]



(4a)

1-Butil-4-(2-metóxi-5-nitrofenil)piperazina

[Fórmula Química 97]



Em uma solução de 1-(2-metóxi-5-nitrofenil)piperazina (3,08 g, 13 mmols) e butiraldeído (1,4 mL, 15,73 mmols) em tetraidrofurano (40 mL), foram adicionados triacetoxiboroidreto de sódio (3,3 g, 15,57 mmols) e ácido acético (0,75 mL, 13,09 mmols) nessa ordem, seguidos por agitação em temperatura ambiente.

Depois de agitar durante 30 minutos, foram adicionados acetato de etila, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e água à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 3,88 g do composto de título como um óleo amarelo.

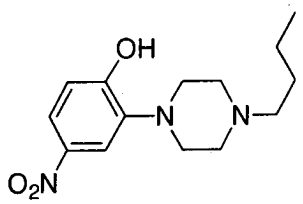
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,30 - 1,42 (m, 2H), 1,48 - 1,56 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,6Hz, 2H), 2,66 (brs, 4H), 3,15 (brs, 4H), 3,97 (s, 3H), 6,87 (d, J = 9,2Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 9,2, 2,4Hz, 1H).

(4b)

2-(4-Butilpiperazin-1-il)-4-nitrofenol

[Fórmula Química 98]



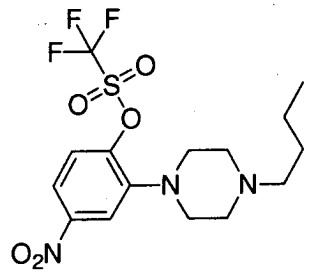
Uma mistura de 1-butil-4-(2-metóxi-5-nitrofenil)piperazina (3,61 g, 12,3 mmols) e ácido bromídrico a 48% (50 mL) foi aquecida em refluxo. Depois de 134 horas e 30 minutos, a mistura de reação foi derramada em água gelada e tornada alcalina com 5N de hidróxido de sódio aquoso.

Em seguida, cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado à solução misturada para torná-la fracamente acídica e a extração foi realizada com um solvente misturado de acetato de etila e tetraidrofurano. A camada orgânica coletada foi lavada com salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 2,58 g de um produto bruto do composto de título como um óleo marrom avermelhado. Isto foi empregado sem purificação para a reação seguinte.

(4c)

Éster de 2-(4-butilpiperazin-1-il)-4-nitrofenílico de ácido trifluorometanossulfônico

[Fórmula Química 99]



Uma mistura de um produto bruto de 2-(4-butilpiperazin-1-il)-4-nitrofenol (2,58 g), trietilamina (6,5 mL, 46,64 mmols) e diclorometano anidroso (50 mL) foi resfriada sob uma atmosfera de nitrogênio em um banho de gelo-metanol. Anidrido trifluorometanossulfônico (2,3 mL, 13,67 mmols) foi adicionado gradualmente à solução durante 15 minutos.

Depois de agitar durante 20 minutos, acetato de etila, cloreto de amônio aquoso saturado e água foram adicionados à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi

lavada com salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 3,01 g do composto de título como um óleo amarelo.

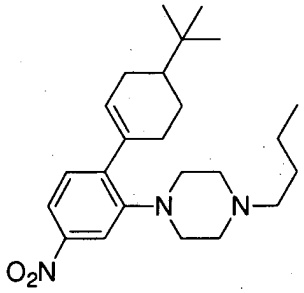
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,30 - 1,42 (m, 2H), 1,46 - 1,56 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,6Hz, 2H), 2,66 (brs, 4H), 3,14 (t, J = 4,8Hz, 4H), 7,32 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,8, 2,8Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,8Hz, 1H).

(4d)

1-Butil-4-[2-(4-t-butilcicloex-1-enil)-5-nitrofenil]piperazina

[Fórmula Química 100]



Uma mistura de 2-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (2,9 g, 10,98 mmols) produzida no Exemplo de Produção 4E, éster de 2-(4-butilpiperazin-1-il)-4-nitrofenila de ácido trifluorometanossulfônico (3 g, 7,29 mmols), fosfato de tripotássio (1,55 g, 7,30 mmols), 1,2-dimetoxietano (40 mL) e água (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. Tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (840 mg, 0,73 mmol) foi adicionado à mistura. Em seguida, a mistura foi agitada em uma temperatura externa de 85°C durante 3 horas.

Acetato de etila foi adicionado à mistura de reação que foi em seguida filtrada. Água foi adicionada ao filtrado e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 2,88 g do composto de título como um óleo amarelo

avermelhado, na forma racêmica na posição de t-butila.

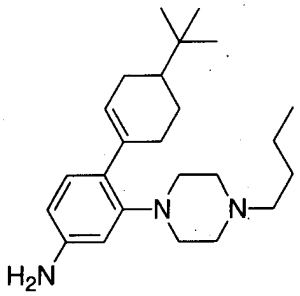
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,93 (s, 9H), 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,22 - 1,40 (m, 4H), 1,48 - 1,56 (m, 2H), 1,92 - 2,02 (m, 2H), 2,20 - 2,42 (m, 4H), 2,52 - 2,68 (m, 5H), 3,02 - 3,16 (m, 4H), 5,88 (t, J = 2,8Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,4, 2,4Hz, 1H).

(4e)

4-(4-t-Butilcicloex-1-enil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenilamina

[Fórmula Química 101]



Em uma solução de 1-butil-4-[2-(4-t-butilcicloex-1-enil)-5-nitrofenil]piperazina (1,2 g, 3 mmols) em etanol (18 mL) foi adicionada uma solução aquosa (6 mL) de cloreto de amônio (54 mg, 1 mmol) e pó de ferro (590 mg, 10,56 mmols), seguido por agitação em uma temperatura externa de 90°C durante 3 horas.

A mistura de reação foi filtrada, os matérias insolúveis foram lavados com tetraidrofurano e em seguida o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 1,04 g do composto de título como cristais marrons claros, na forma racêmica na posição de t-butila.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

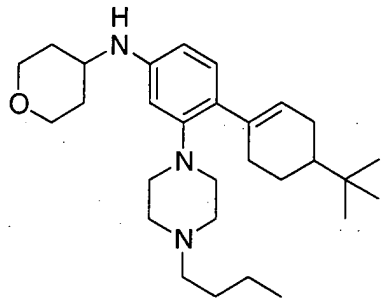
δ : 0,91 (s, 9H), 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,15 - 1,40 (m, 4H), 1,46 - 1,55 (m, 2H), 1,86 - 1,97 (m, 2H), 2,11 - 2,40 (m, 4H), 2,53 (brs, 4H), 2,66 - 2,75 (m, 1H), 2,96 (brs, 2H), 3,07 (brs, 2H), 3,57(brs, 2H), 5,68 (t, J = 2,8Hz, 1H), 6,26 - 6,32 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,4Hz, 1H).

(4f)

[4-(4-t-Butilcicloex-1-enil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil](tetraidropirano-4-

il)amina

[Fórmula Química 102]



Em uma mistura de 4-(4-t-butilcicloex-1-enil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenilamina (80 mg, 0,216 mmol), tetraidropirano-4-ona (0,022 mL, 0,238 mmol), ácido acético (13 mg, 0,216 mmol) e 1,2-dicloroetano (1 mL), foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (69 mg, 0,325 mmol), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 15 horas e 30 minutos.

Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e salmoura nessa ordem, e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 98 mg do composto de título como cristais amarelos, na forma racêmica na posição de t-butila.

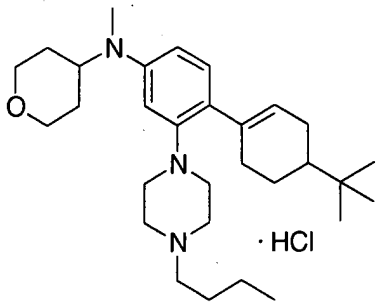
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,91 (s, 9H), 0,94 (t, J = 7,6Hz, 3H), 1,15 - 1,60 (m, 10H), 1,87 - 1,98 (m, 2H), 1,98 - 2,05 (m, 1H), 2,11 - 2,43 (m, 4H), 2,54 (brs, 4H), 2,66 - 2,76 (m, 1H), 2,96 (brs, 2H), 3,07 (brs, 2H), 3,40 - 3,50 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 11,6, 11,6, 2,0Hz, 2H), 3,90 (ddd, J = 11,6, 3,2, 3,2Hz, 2H), 5,66 - 5,70 (m, J = 2,4Hz, 1H), 6,15 - 6,25 (m, 2H), 6,89 (d, J = 7,2Hz, 1H).

(4g)

Cloridrato de [4-(4-t-Butilcicloex-1-enil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]metil(tetraidropirano-4-il)amina

[Fórmula Química 103]



Em uma mistura de [4-(4-t-butilcicloex-1-enil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil](tetraidropirano-4-il)amina (15 mg, 0,0331 mmol), 36% de formaldeído (3,2 mg, 0,0397 mmol), ácido acético (2,9 mg, 0,0331 mmol) e 1,2-dicloroetano (1 mL) foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (11 mg, 0,0497 mmol), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 15 horas e 40 minutos.

Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica separada foi lavada com água e em seguida filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir [4-(4-t-butilcicloex-1-enil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]metil(tetraidropirano-4-il)amina, na forma racêmica na posição de t-butila.

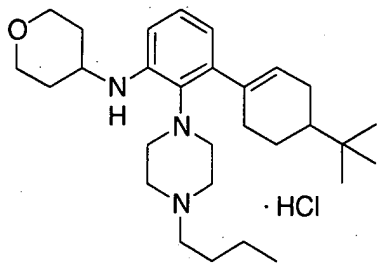
Este composto foi dissolvido em acetato de etila, e uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila foi adicionada. A solução foi concentrada sob pressão reduzida. Éter dietila foi adicionado ao resíduo, e o precipitado resultante foi triturado por sonicação. Depois de remover o sobrenadante, o precipitado foi secado para produzir 15,3 mg do composto de título como um sólido amarelo-claro.

MS m/e (ESI) 468 (MH^+).

(Exemplo 5)

Cloridrato de [3-(4-t-Butilcicloex-1-enil)-2-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]-(tetraidropirano-4-il)amina

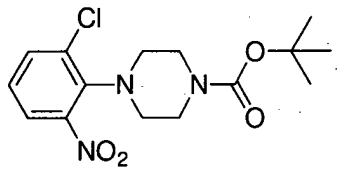
[Fórmula Química 104]



(5a)

Éster de t-butila de ácido 4-(2-cloro-6-nitrofenil)piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 105]



Uma mistura de 1,2-dicloro-3-nitrobenzeno (2 g, 10,4 mmols), éster de t-butila de ácido piperazina-1-carboxílico (2,91 g, 15,6 mmols), carbonato de potássio (2,16 g, 15,6 mmols) e dimetilformamida (10 mL), foi agitada em uma temperatura externa de 120°C durante 10 horas e 30 minutos.

Água foi adicionada à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica separada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 2,97 g do composto de título como um óleo amarelo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

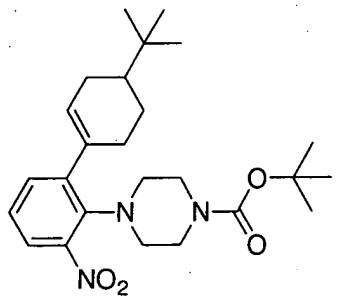
δ :1,48 (s, 9H), 3,06 (brs, 4H), 7,14 (dd, J = 8,0, 8,0Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,0, 1,6Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,0, 1,6Hz, 1H).

Os 4H do anel de piperazina não puderam ser identificados.

(5b)

Éster de t-butila de ácido 4-[2-(4-t-butilcicloex-1-enil)-6-nitrofenil]piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 106]



Uma mistura de éster de t-butila de ácido 4-(2-cloro-6-nitrofenil)piperazina-1-carboxílico (370 mg, 1,08 mmol), 2-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano produzida no Exemplo de Produção 4E (428 mg, 1,62 mmol), acetato de paládio(II) (12 mg, 0,054 mmol), 2-(dicicloexilfosfino)bifenila (76 mg, 0,216 mmol), fosfato de tripotássio (459 mg, 2,16 mmols), xileno (4 mL) e água (0,3 mL) foi agitada em uma temperatura externa de 120°C durante 13 horas sob uma atmosfera de nitrogênio.

Água e acetato de etila foram adicionados à mistura de reação que foi filtrada através de Celite. O filtrado foi em seguida extraído com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 275 mg do composto de título como cristais amarelos, na forma racêmica na posição de t-butila.

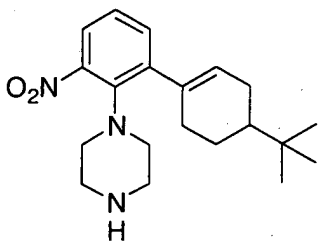
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,92 (s, 9H), 1,26 - 1,42 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,87 - 2,01 (m, 2H), 2,14 - 2,37 (m, 1H), 2,39 - 2,43 (m, 2H), 3,00 (s, 4H), 3,45 (s, 4H), 5,62 - 5,69 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 8,0, 7,6Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,6, 2,0Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,0, 2,0Hz, 1H).

(5c)

1-[2-(4-t-Butilcicloex-1-enil)-6-nitrofenil]piperazina

[Fórmula Química 107]



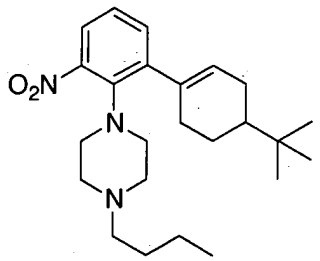
Uma mistura de éster de t-butila de ácido 4-[2-(4-t-butilcicloex-1-enil)-6-nitrofenil]piperazina-1-carboxílico (275 mg, 0,62 mmol), ácido trifluoroacético (4 mL, 51,6 mmols) e diclorometano (4 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e 30 minutos.

Carbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação, e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 225 mg de um produto bruto do composto de título.

(5d)

1-Butil-4-[2-(4-t-butilcicloex-1-enil)-6-nitrofenil]piperazina

[Fórmula Química 108]



Em uma mistura de um produto bruto de 1-[2-(4-t-butilcicloex-1-enil)-6-nitrofenil]piperazina (225 mg), butiraldeído (0,061 mL, 0,682 mmol), ácido acético (37 mg, 0,620 mmol) e tetraidrofurano (2 mL), foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (25 mg, 0,120 mmol), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 50 minutos.

Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 226 mg do composto de título como um óleo amarelo, na forma racêmica na posição de t-butila.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

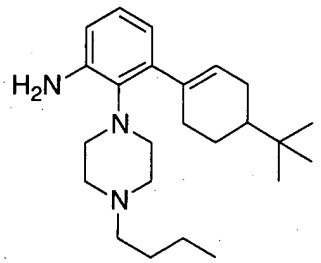
δ : 0,89 - 0,96 (m, 12H), 1,24 - 1,33 (m, 6H), 1,88 - 2,00 (m, 2H),

2,15 - 2,26 (m, 1H), 2,31 - 2,39 (m, 4H), 2,42 - 2,50 (m, 4H), 3,01 - 3,16 (m, 4H), 5,61 - 5,67 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 8,0, 7,6Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,0, 1,6Hz, 1H).

(5e)

3-(4-t-Butilcicloex-1-enil)-2-(4-butilpiperazin-1-il)fenilamina

[Fórmula Química 109]



Uma mistura de 1-butil-4-[2-(4-t-butilcicloex-1-enil)-6-nitrofenil]piperazina (226 mg, 0,566 mmol), 10% de paládio em carbono (30 mg, úmido) e metanol (3 mL) foi agitada em temperatura ordinária e pressão atmosférica durante 12 horas sob uma atmosfera de hidrogênio.

A mistura de reação foi filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 204 mg de um produto bruto do composto de título como um óleo vermelho.

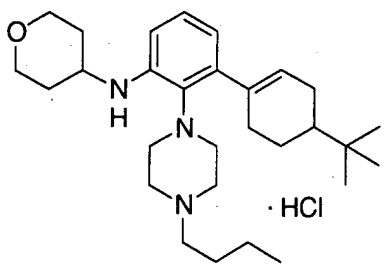
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,91 (s, 9H), 0,94 (t, J = 7,6Hz, 3H), 1,28 - 1,42 (m, 4H), 1,46 - 1,58 (m, 2H), 1,85 - 2,00 (m, 2H), 2,08 - 2,44 (m, 7H), 2,78 - 3,00 (m, 4H), 3,10 - 3,24 (m, 2H), 4,07 (brs, 2H), 5,50 - 5,57 (m, 1H), 6,42 (dd, J = 7,6, 1,6Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,0, 1,6Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,0, 7,6Hz, 1H).

(5f)

Cloridrato de [3-(4-t-butilcicloex-1-enil)-2-(4-butilpiperazin-1-il)fenil](tetraidropirano-4-il)amina

[Fórmula Química 110]



Em uma mistura de 3-(4-t-butilcicloex-1-enil)-2-(4-butilpiperazin-

1-il)fenilamina (56 mg, 0,152 mmol), tetraidropirano-4-ona (0,015 mL, 0,167 mmol), ácido acético (9 mg, 0,152 mmol) e 1,2-dicloroetano (1 mL), foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (48 mg, 0,228 mmol), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 19 horas e 20 minutos.

Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 43 mg de [3-(4-t-butilcicloex-1-enil)-2-(4-butilpiperazin-1-il)fenil](tetraidropirano-4-il)amina, na forma racêmica na posição de t-butila.

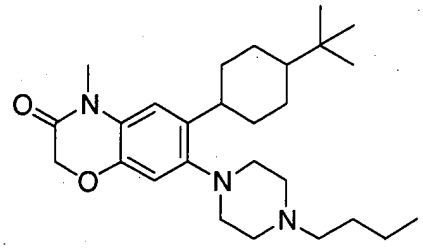
O composto foi dissolvido em acetato de etila, e uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila foi adicionada. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para produzir 45 mg do composto de título como um sólido incolor.

MS m/e (ESI) 454 (MH^+).

(Exemplo 6)

6-(4-t-Butilcicloexil)-7-(4-butilpiperazin-1-il)-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

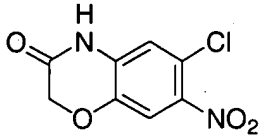
[Fórmula Química 111]



(6a)

6-Cloro-7-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

[Fórmula Química 112]



Uma mistura de 6-cloro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (5 g, 27,2

mmols) e ácido sulfúrico concentrado (60 mL) foi resfriada em um banho de gelo e agitada. Nitrato de potássio (2,89 g, 28,6 mmols) foi adicionado gradualmente à mistura durante 20 minutos, seguida por outra agitação durante 10 minutos.

A mistura de reação foi derramada em água gelada, e o sólido precipitado foi filtrado. Uma pequena quantidade de acetona foi adicionada ao sólido resultante, e depois da trituração por sonicação, foi filtrado. O sólido resultante foi secado sob pressão reduzida para produzir 4,92 g do composto de título como cristais amarelos.

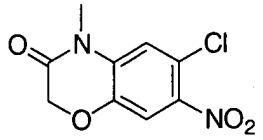
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)

δ :4,71 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 11,28 (s, 1H).

(6b)

6-Cloro-4-metil-7-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

[Fórmula Química 113]



Uma mistura de 6-cloro-7-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1 g, 4,37 mmols), carbonato de potássio (1,21 g, 8,74 mmols) e dimetilformamida (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente. Iodeto de metila (0,33 mL, 5,25 mmols) foi adicionado à mistura, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas e 30 minutos.

Água foi adicionada à mistura de reação e o sólido precipitado foi filtrado para produzir 905 mg do composto de título como cristais amarelo-claros.

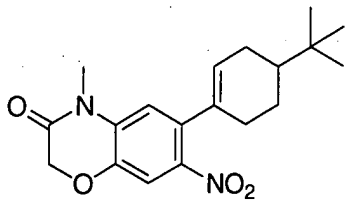
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 3,40 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,65 (s, 1H).

(6c)

6-(4-t-Butilcicloex-1-enil)-4-metil-7-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

[Fórmula Química 114]



Em uma solução de 6-cloro-4-metil-7-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (905 mg, 3,73 mmols) em 1,2-dimetoxietano (20 mL), foi adicionado 2-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (1,48 g, 5,60 mmols) produzido no Exemplo de Produção 4E, tetra-cis(trifenilfosfina)paládio(0) (216 mg, 0,187 mmol) e fosfato de tripotássio (1,58 g, 7,46 mmols), seguidos por agitação em uma temperatura externa de 85°C durante 7 horas sob uma atmosfera de nitrogênio.

Salmoura e acetato de etila foram adicionados à mistura de reação que foi filtrada através de Celite. O filtrado foi extraído em seguida com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 1,02 g do composto de título como cristais amarelos, na forma racêmica na posição de t-butila.

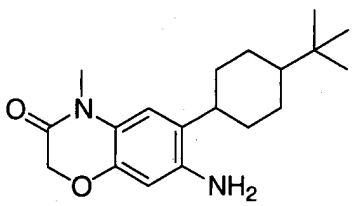
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,91 (s, 9H), 1,32 - 1,46 (m, 2H), 1,86 - 1,99 (m, 2H), 2,14 - 2,24 (m, 2H), 2,25 - 2,40 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 5,58 - 5,66 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,57 (s, 1H).

(6d)

7-Amino-6-(4-t-butilcicloexil)-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

[Fórmula Química 115]



Uma mistura de 6-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-metil-7-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (300 mg, 0,871 mmol), 10% de paládio em carbono (300 mg, úmido), tetraidrofurano (3 mL) e metanol (3 mL) foi agitada em

temperatura ordinária e pressão atmosférica durante 4 horas sob uma atmosfera de hidrogênio.

A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 260 mg do composto de título como um sólido incolor, como uma mistura de diastereômeros na posição de t-butilcicloexila.

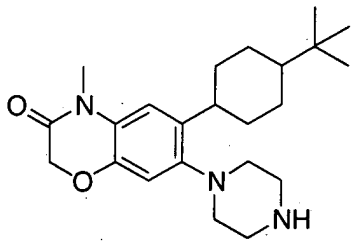
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,87 (s, 9H x 0,6), 0,88 (s, 9H x 0,4), 1,09 - 2,10 (m, 9H), 2,34 - 2,48 (m, 1H x 0,4), 2,92 (brs, 1H x 0,6), 3,32 (s, 3H x 0,4), 3,33 (s, 3H x 0,6), 4,53 (s, 2H x 0,4), 4,55 (s, 2H x 0,6), 6,30 - 6,40 (m, 1H), 6,68 (s, 1H x 0,4), 6,96 (s, 1H x 0,6).

(6e)

6-(4-t-Butilcicloexil)-4-metil-7-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

[Fórmula Química 116]



Em uma solução de 7-amino-6-(4-t-butilcicloexil)-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (260 mg, 0,822 mmol) em 1,2-diclorobenzeno (2,6 mL) foi adicionado cloridrato de bis(2-cloroetil)amina (183 mg, 1,03 mmol), seguido por agitação em uma temperatura externa de 200°C durante 3 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Durante a reação, gás de nitrogênio foi passado através do reator várias vezes para remover o gás de cloreto de hidrogênio.

Depois de resfriar a ar, a mistura de reação em temperatura ambiente, foi adicionado 1N de hidróxido de sódio aquoso, e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de

etila/hexano) para produzir 182 mg do composto de título como um sólido laranja, como uma mistura de diastereômeros na posição de t-butilcicloexila.

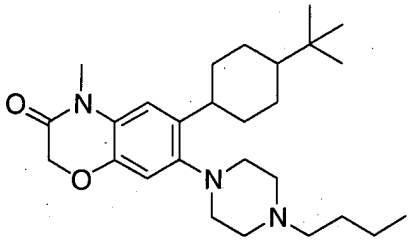
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,895 (s, 9H x 0,6), 0,902 (s, 9H x 0,4), 1,09 - 1,96 (m, 9H), 2,72 - 3,06 (m, 8H + 1H x 0,4), 3,35 (brs, 1H), 3,38 - 3,46 (s, 1H x 0,6), 4,58 (s, 2H x 0,4), 4,59 (s, 2H x 0,6), 6,76 (s, 1H x 0,4), 6,78 (s, 1H x 0,4), 6,80 (s, 1H x 0,6), 7,06 (s, 1H x 0,6).

(6f)

6-(4-t-Butilcicloexil)-7-(4-butilpiperazin-1-il)-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

[Fórmula Química 117]



Em uma mistura de 6-(4-t-butilcicloexil)-4-metil-7-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (100 mg, 0,259 mmol), butiraldeído (0,035 mL, 0,389 mmol), ácido acético (0,015 mg, 0,259 mmol) e tetraidrofurano (2 mL), foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (82 mg, 0,389 mmol), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora.

À mistura de reação foi adicionado 1N de hidróxido de sódio aquoso, e em seguida a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 101 mg do composto de título como cristais incolores, como uma mistura de diastereômeros na posição de t-butilcicloexila.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,89 (s, 9H x 0,6), 0,90 (s, 9H x 0,4), 0,94 (t, J = 7,6Hz, 3H x 0,6), 0,95 (t, J = 7,6Hz, 3H x 0,4), 1,08 - 1,96 (m, 13H), 2,30 - 2,94 (m, 10H), 2,98 (tt, J = 12,0, 3,6Hz, 1H x 0,4), 3,34 (s, 3H), 3,36 - 3,44 (m, 1H x 0,6),

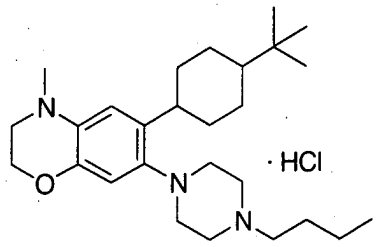
4,57 (s, 2H x 0,4), 4,58 (s, 2H x 0,6), 6,75 - 6,78 (m, 2H x 0,4), 6,81 (s, 1H x 0,6), 7,04 (s, 1H x 0,6).

MS m/e (ESI) 442 (MH^+).

(Exemplo 7)

Cloridrato de 6-(4-t-butilcicloexil)-7-(4-butilpiperazin-1-il)-4-metil-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

[Fórmula Química 118]



Em uma mistura de 6-(4-t-butilcicloexil)-7-(4-butilpiperazin-1-il)-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (71 mg, 0,161 mmol), cloreto de alumínio (47 mg, 0,354 mmol) e tetraidrofurano (3 mL), foi adicionado hidreto de alumínio de lítio (7 mg, 0,177 mmol), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 3 horas e 10 minutos.

Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação que foi filtrada através de Celite. O filtrado resultante foi em seguida extraído com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 73 mg de 6-(4-t-butilcicloexil)-7-(4-butilpiperazin-1-il)-4-metil-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina como um óleo incolor, como uma mistura de diastereômeros na posição de t-butilcicloexila.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,89 (s, 9H x 0,6), 0,90 (s, 9H x 0,4), 0,93 (t, J = 7,6Hz, 3H x 0,6), 0,94 (t, J = 7,6Hz, 3H x 0,4), 1,07 - 1,94 (m, 13H), 2,30 - 2,84 (m, 10H), 2,85 (s, 3H x 0,4), 2,86 (s, 3H x 0,6), 2,96 (tt, J = 12,0, 2,8Hz, 1H x 0,4), 3,18 - 3,23 (m, 2H), 3,36 - 3,43 (m, 1H x 0,6), 4,24 - 4,30 (s, 2H), 6,51 (s, 1H x 0,4), 6,61 (s, 1H x 0,4), 6,65 (s, 1H x 0,6), 6,79 (s, 1H x 0,6).

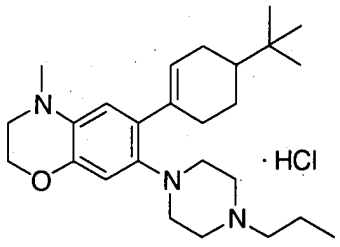
Este composto foi dissolvido em acetato de etila, e uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila foi adicionada. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Hexano foi adicionado ao resíduo, e o precipitado resultante foi triturado por sonicação. Depois de remover o sobrenadante, o precipitado foi secado para produzir 75 mg do composto de título como cristais incolores, como uma mistura de diastereômeros na posição de t-butilcicloexila.

MS m/e (ESI) 428 (MH^+).

(Exemplo 8)

Cloridrato de 6-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-metil-7-(4-propilpiperazin-1-il)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

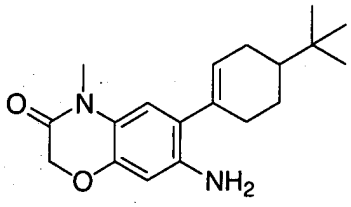
[Fórmula Química 119]



(8a)

7-Amino-6-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

[Fórmula Química 120]



Uma mistura de 6-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-metil-7-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1,14 g, 3,30 mmols), pó de ferro (553 mg, 9,91 mmols), cloreto de amônio (707 mg, 13,2 mmols), etanol (15 mL), água (5 mL) e dimetilformamida (3 mL) foi agitada em uma temperatura externa de 90°C durante 7 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio.

Acetato de etila e água foram adicionados à mistura de reação que foi filtrada através de Celite. O filtrado foi em seguida extraído com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O desse-

cante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 940 mg do composto de título como um óleo amarelo-claro, na forma racêmica na posição de t-butila.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

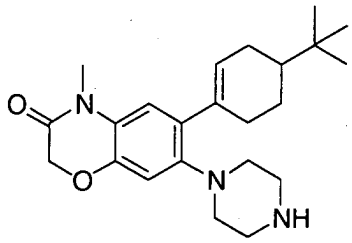
δ : 0,92 (s, 9H), 1,28 - 1,46 (m, 2H), 1,88 - 2,03 (m, 2H), 2,15 - 2,36 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 5,70 - 5,80 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,57 (s, 1H).

Os 2H de NH_2 não puderam ser identificados.

(8b)

6-(4-t-Butilcicloex-1-enil)-4-metil-7-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

[Fórmula Química 121]



Em uma solução de 7-amino-6-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (940 mg, 2,99 mmols) em 1,2-diclorobenzeno (3 mL) foi adicionado cloridrato de bis(2-cloroetil)amina (694 mg, 3,89 mmols), seguido por agitação em uma temperatura externa de 220°C durante 2 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Durante a reação, gás de nitrogênio foi passado através do reator várias vezes para remover o gás de cloreto de hidrogênio.

Depois de resfriar a ar a mistura de reação em temperatura ambiente, foi adicionado hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 604 mg do composto de título como cristais amarelo-claros, na forma racêmica na posição de t-butila.

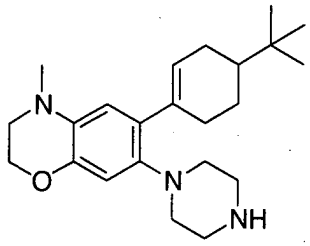
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,92 (s, 9H), 1,20 - 1,41 (m, 2H), 1,86 - 2,01 (m, 2H), 2,15 - 2,27 (m, 1H), 2,31 - 2,44 (m, 1H), 2,65 - 2,75 (m, 1H), 2,79 - 3,06 (m, 8H), 3,34 (s, 3H), 4,59 (s, 2H), 5,65 - 5,80 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,70 (s, 1H).

(8c)

6-(4-t-Butilcicloex-1-enil)-4-metil-7-piperazin-1-il-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

[Fórmula Química 122]



Em uma mistura de 6-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-metil-7-piperazin-1-il-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (604 mg, 1,57 mmol), cloreto de alumínio (840 mg, 6,30 mmols) e tetraidrofurano (20 mL), foi adicionado hidreto de alumínio de lítio (120 mg, 3,15 mmols), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 17 horas e 30 minutos.

Éter dietila, água e 5N de hidróxido de sódio aquoso foram adicionados à mistura de reação que foi filtrada através de Celite. O filtrado resultante foi em seguida extraído com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 283 mg do composto de título como cristais incolores, na forma racêmica na posição de t-butila.

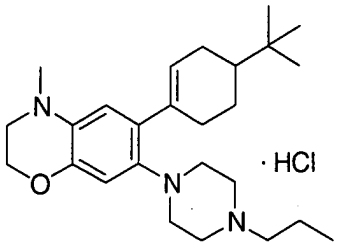
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,91 (s, 9H), 1,18 - 1,40 (m, 2H), 1,86 - 1,98 (m, 2H), 2,13 - 2,23 (m, 1H), 2,31 - 2,47 (m, 1H), 2,66 - 3,00 (m, 12H), 3,15 - 3,25 (m, 2H), 4,25 - 4,35 (m, 2H), 5,65 - 5,70 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,48 (s, 1H).

(8d)

Cloridrato de 6-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-metil-7-(4-propilpiperazin-1-il)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

[Fórmula Química 123]



Em uma mistura de 6-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-metil-7-piperazin-1-il-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (10 mg, 0,0284 mmol), propionaldeído (5 mg, 0,0852 mmol) e tetraidrofurano (1 mL), foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (30 mg, 0,142 mmol), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 18 horas e 30 minutos.

Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e em seguida filtrada através de Celite. O solvente foi removido soprando-se gás de nitrogênio ao filtrado. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 6-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-metil-7-(4-propilpiperazin-1-il)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina, na forma racêmica na posição de t-butila.

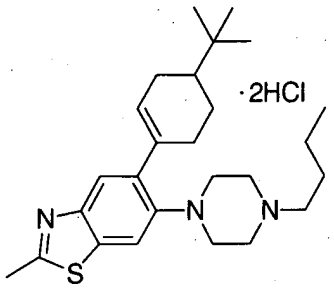
Este composto foi dissolvido em acetato de etila, e uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila foi adicionada. O solvente foi removido soprando-se gás de nitrogênio a isto. Hexano foi adicionado ao resíduo resultante, e o precipitado resultante foi triturado por sonicação. Depois de remover o sobrenadante, o precipitado foi secado para produzir 2,4 mg do composto de título como um sólido incolor, na forma racêmica na posição de t-butila.

MS m/e (ESI) 412 (MH^+).

(Exemplo 9)

Dicloridrato de 5-(4-t-butilcicloex-1-enil)-6-(4-butilpiperazin-1-il)-2-metilbenzotiazol

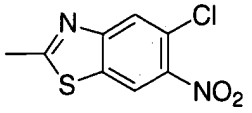
[Fórmula Química 124]



(9a)

5-Cloro-2-metil-6-nitro-benzotiazol

[Fórmula Química 125]



Uma mistura de 5-cloro-2-metilbenzotiazol (2,5 g, 13,61 mmols) e ácido sulfúrico concentrado (50 mL) foi resfriada em um banho de gelo e agitada. Nitrato de potássio (1,38 g, 13,61 mmols) foi adicionado gradualmente à mistura, e a mistura foi permitida aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 5 horas e 30 minutos.

A mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo, 5N de hidróxido de sódio aquoso foram adicionados a isto, e a mistura de reação foi ajustada em pH 7. A mistura foi em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (tolueno) para produzir 1,67 g do composto de título como cristais amarelo-claros.

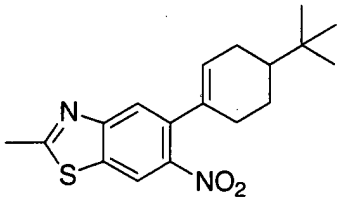
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)

δ : 2,88 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,96 (s, 1H).

(9b)

5-(4-t-Butilcicloex-1-enil)-2-metil-6-nitro-benzotiazol

[Fórmula Química 126]



Em uma mistura de 5-cloro-2-metil-6-nitro-benzotiazol (1 g, 4,37

mmols), 1,2-dimetoxietano (30 mL) e água (5 mL), foi adicionado 2-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (1,73 g, 6,56 mmols) produzido no Exemplo de Produção 4E, tetra-cis(trifenilfosfina)paládio(0) (253 mg, 0,219 mmol) e fosfato de tripotássio (1,86 g, 8,74 mmols), seguido por agitação em uma temperatura externa de 80°C durante 14 horas e 45 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio.

Salmoura foi adicionada à mistura de reação, e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica separada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 634 mg do composto de título como cristais roxos, na forma racêmica na posição de t-butila.

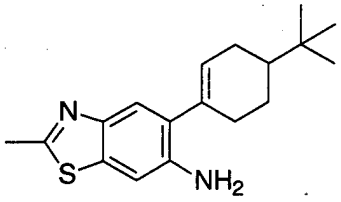
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,92 (s, 9H), 1,32 - 1,52 (m, 2H), 1,86 - 2,46 (m, 6H), 2,89 (s, 3H), 5,68 - 5,72 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,34 (s, 1H).

(9c)

5-(4-t-Butilcicloex-1-enil)-2-metil-benzotiazol-6-ilamina

[Fórmula Química 127]



Uma mistura de 5-(4-t-butilcicloex-1-enil)-2-metil-6-nitro-benzotiazol (634 mg, 2,34 mmols), 10% de paládio em carbono (200 mg, úmido) e metanol (30 mL) foi agitada em temperatura ordinária e pressão atmosférica durante 12 horas sob uma atmosfera de hidrogênio.

A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Ao resíduo resultante foram adicionados 10% de paládio em carbono (200 mg, úmido) e metanol (30 mL), seguido por agitação em temperatura ordinária e pressão atmosférica durante 8 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de hidrogênio.

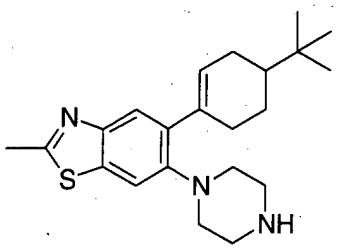
A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob

pressão reduzida. O resíduo resultante foi secado sob pressão reduzida para produzir 542 mg de um produto bruto do composto de título como um sólido incolor, na forma racêmica na posição de t-butila.

(9d)

5-(4-t-Butilcicloex-1-enil)-2-metil-6-piperazin-1-ilbenzotiazol

[Fórmula Química 128]



Em uma solução de um produto bruto de 5-(4-t-butilcicloex-1-enil)-2-metil-benzotiazol-6-ilamina (542 mg) em 1,2-diclorobenzeno (5 mL), foi adicionado cloridrato de bis(2-cloroetil)amina (386 mg, 2,16 mmols), seguido por agitação em uma temperatura externa de 200°C durante 2 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Durante a reação, gás de nitrogênio foi passado através do reator várias vezes para remover o gás de cloreto de hidrogênio.

Depois de resfriar a ar a mistura de reação temperatura ambiente, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e acetato de etila foram adicionados. A mistura foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 188 mg do composto de título como cristais marrons, na forma racêmica na posição de t-butila.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

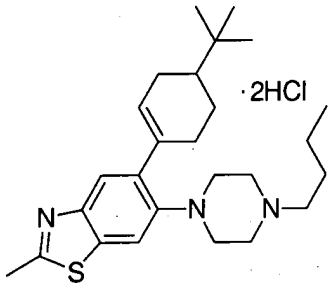
δ : 0,93 (s, 9H), 1,26 - 1,45 (m, 2H), 1,88 - 2,03 (m, 2H), 2,18 - 2,29 (m, 1H), 2,39 - 2,53 (m, 1H), 2,64 - 2,75 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,88 - 3,08 (m, 8H), 5,79 - 5,85 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,63 (s, 1H).

(9e)

Dicloridrato de 5-(4-t-butilcicloex-1-enil)-6-(4-butilpiperazin-1-il)-2-

metilbenzotiazol

[Fórmula Química 129]



Em uma mistura de 5-(4-t-butilcicloex-1-enil)-2-metil-6-piperazin-1-ilbenzotiazol (20 mg, 0,0666 mmol), butiraldeído (5,2 mg, 0,0732 mmol), ácido acético (4 mg, 0,0666 mmol) e tetraidrofurano (1 mL), foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (21 mg, 0,100 mmol), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas.

Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 20 mg de 5-(4-t-butilcicloex-1-enil)-6-(4-butilpiperazin-1-il)-2-metilbenzotiazol como um óleo incolor, na forma racêmica na posição de t-butila.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,94 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,18 - 1,60 (m, 6H), 1,88 - 2,03 (m, 2H), 2,16 - 2,29 (m, 1H), 2,32 - 2,76 (m, 8H), 2,78 (s, 3H), 2,90 - 3,20 (m, 4H), 5,80 - 5,85 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,62 (s, 1H).

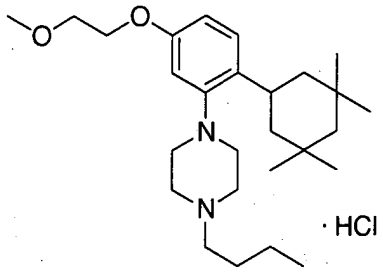
Este composto foi dissolvido em acetato de etila, e uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila foi adicionada. Isto foi concentrado sob pressão reduzida. Hexano foi adicionado ao resíduo resultante, e o precipitado resultante foi triturado por sonicação. Depois de remover o sobrenadante, o precipitado foi secado para produzir 23 mg do composto de título como cristais incolores, na forma racêmica na posição de t-butila.

MS m/e (ESI) 426 (MH^+).

(Exemplo 10)

Cloridrato de 1-Butil-4-[5-(2-metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina

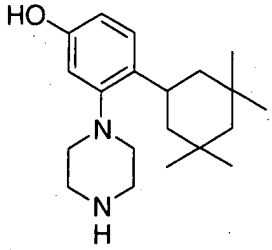
[Fórmula Química 130]



(10a)

3-Piperazin-1-il-4-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenol

[Fórmula Química 131]



1-[5-Metóxi-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)fenil]piperazina produzido no Exemplo de Produção 6C foi empregado como o material de partida para N-t-butiloxicarbonilação e reação de hidrogenação por métodos convencionais. Uma mistura de éster de t-butila de ácido 4-[5-metóxi-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico (3,41 g, 7,92 mmols) obtida na reação, ácido acético (18 mL, 314 mmols) e 48% de ácido bromídrico (36 mL, 318 mmols) foi agitada em uma temperatura externa de 130°C durante 8 horas e 20 minutos.

A mistura de reação foi resfriada em um banho de água gelada e agitada, e em seguida 5N de hidróxido de sódio aquoso foram adicionados em gotas a isto para ajustar a mistura de reação em pH 8-9. O sólido produzido foi filtrado para produzir 2,98 g de um produto bruto como um sólido vermelho-claro.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD)

δ : 0,94 (s, 6H), 1,54 (s, 6H), 1,17 - 1,40 (m, 6H), 3,05 (t, J =

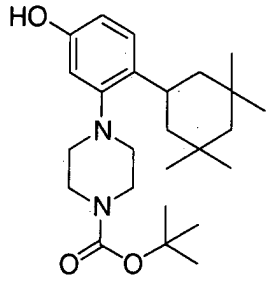
4,8Hz, 4H), 3,42 (tt, J = 12,8, 2,8Hz, 1H), 6,55 - 6,61 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,0Hz, 1H).

Os 4H do anel de piperazina e os 2H de NH e OH não podem ser identificados.

(10b)

Éster de t-butila de ácido 4-[5-hidróxi-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 132]



Uma mistura de um produto bruto de 3-piperazin-1-il-4-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenol (2,98 g) produzida no Exemplo de Produção 9A e um solvente misturado (100 mL) de clorofórmio-metanol foi agitada em uma temperatura externa de 0°C. Uma solução de dicarbonato de di-t-butila (1,81 g, 8,32 mmols) em clorofórmio foi adicionada em gotas à mistura.

Depois de agitar a mistura de reação durante 2 horas e 30 minutos, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Carbonato de sódio aquoso saturado e acetato de etila foram adicionados ao resíduo resultante e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 2,95 g do composto de título como um sólido vermelho-claro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

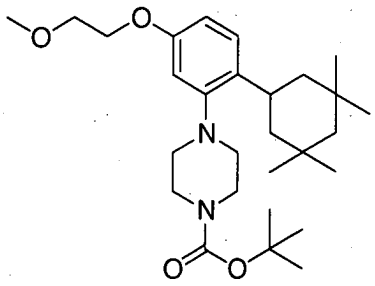
δ : 0,91 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,11 - 1,43 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 2,80 (brs, 4H), 3,43 (tt, J = 12,4, 2,8Hz, 1H), 3,52 (brs, 4H), 6,55 - 6,57 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 7,2, 1,6Hz, 1H).

O 1H de OH não pôde ser identificado.

(10c)

Éster de t-butila de ácido 4-[5-(2-metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 133]



Uma mistura de éster de t-butila de ácido 4-[5-hidróxi-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico (200 mg, 0,480 mmol), dimetilformamida (2 mL) e hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo, 28,8 mg, 0,720 mmol), foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Em seguida, 2-bromoetilmetiléter (0,052 mL, 0,528 mmols) foi adicionado em gotas à mistura, seguido por agitação durante 2 horas e 40 minutos.

Água foi adicionada à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 232 mg do composto de título como um óleo incolor.

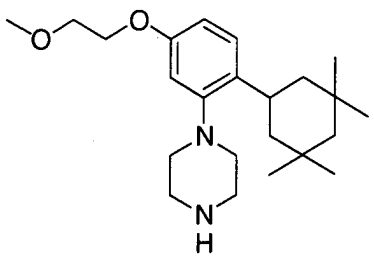
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,91 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,11 - 1,45 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 2,79 (brs, 4H), 3,38 - 3,49 (m, 4H), 3,55 (brs, 4H), 3,73 (d, J = 4,8, 2H), 4,08 (d, J = 4,8, 2H), 6,64 (dd, J = 8,4, 2,4Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4Hz, 1H).

(10d)

1-[5-(2-Metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina

[Fórmula Química 134]



Uma mistura de éster de t-butila de ácido 4-[5-(2-metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico (232 mg, 0,489 mmol), ácido trifluoroacético (1 mL, 12,9 mmols) e diclorometano (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora.

Carbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 158 mg do composto de título como um sólido incolor.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

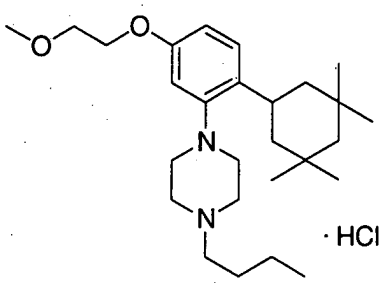
δ : 0,91 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), 1,13 - 1,46 (m, 6H), 2,82 (brs, 4H), 2,94 - 3,06 (m, 4H), 3,37 - 3,51 (m, 4H), 3,74 (d, J = 4,8, 2H), 4,09 (d, J = 4,8, 2H), 6,63 (dd, J = 8,4, 2,4Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4Hz, 1H).

Não pode ser identificado o 1H de NH do anel de piperazina.

(10e)

Cloridrato de 1-butil-4-[5-(2-metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)-fenil]piperazina

[Fórmula Química 135]



Em uma mistura de 1-[5-(2-metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina (15 mg, 0,0400 mmol), butiraldeído (0,0107

mL, 0,120 mmol) e tetraidrofurano (1 mL), foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (25 mg, 0,120 mmol), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora.

Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. O solvente foi removido soprando-se gás de nitrogênio à camada orgânica coletada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 1-butil-4-[5-(2-metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina como um sólido incolor.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,91 (s, 6H), 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,11 (s, 6H), 1,12 - 1,57 (m, 10H), 2,34 - 2,42 (m, 2H), 2,58 (brs, 4H), 2,90 (t, J = 4,4Hz, 4H), 3,36 - 3,47 (m, 4H), 3,70 - 3,76 (m, 2H), 4,04 - 4,11 (m, 2H), 6,61 (dd, J = 8,4, 2,4Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4Hz, 1H).

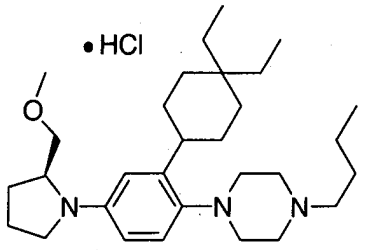
Este composto foi dissolvido em diclorometano, e uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila foi adicionada. O solvente foi removido soprando-se gás de nitrogênio a isto. Heptano foi adicionado ao resíduo resultante, e o precipitado resultante foi triturado por sonicação. Depois de remover o sobrenadante, o precipitado foi secado para produzir 17,7 mg do composto de título como um sólido incolor.

MS m/e (ESI) 431 (MH^+).

(Exemplo 11)

Cloridrato de (S)-1-Butil-4-[2-(4,4-dietilcicloexil)-4-(2-metoximetilpirrolidin-1-il)fenil]piperazina

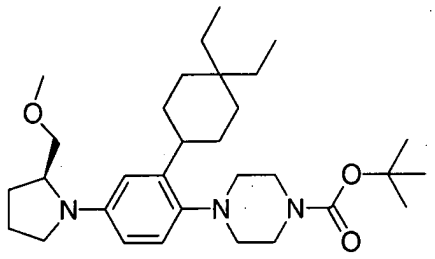
[Fórmula Química 136]



(11a)

Éster de t-butila de ácido (S)-4-[2-(4,4-dietilcicloexil)-4-(2-metoximetilpirrolidin-1-il)fenil]piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 137]



Éster de t-butila de ácido 4-[4-bromo-2-(4,4-dietilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico (500 mg, 1,0 mmol) produzido no Exemplo de Produção 7C, foi dissolvido em tolueno (10 mL). À mistura foram adicionados (S)-2-(metoximetil)pirrolidina (170 mg, 1,5 mmol), t-butóxido de sódio (240 mg, 2,5 mmols), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfônio (180 mg, 0,625 mmol) e acetato de paládio(II) (56 mg, 0,25 mmol), seguidos por agitação em uma temperatura externa de 80°C durante 15 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio.

Depois de resfriar a ar a mistura de reação em temperatura ambiente, os matérias insolúveis foram filtrados através de Celite e o filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 240 mg do composto de título como um óleo preto.

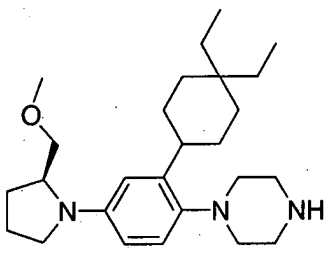
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

TLC Rf = 0,28 (hexano/AcOEt = 5/1, UV 254nm)

(11b)

(S)-1-[2-(4,4-Dietilcicloexil)-4-(2-metoximetilpirrolidin-1-il)fenil]piperazina

[Fórmula Química 138]



Uma mistura de éster de t-butila de ácido (S)-4-[2-(4,4-dietilcicloexil)-4-(2-metoximetilpirrolidin-1-il)fenil]piperazina-1-carboxílico (240 mg, 0,467 mmol), ácido trifluoroacético (1 mL, 13,0 mmols) e diclorometano (2 mL) foi agitada a 0°C durante 4 horas.

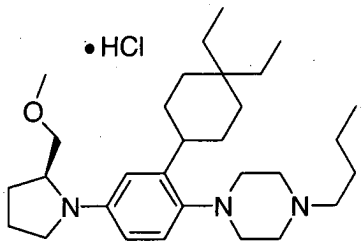
A mistura de reação foi tornada básica por adição de carbonato de potássio ao mesmo tempo que resfriado em gelo, e em seguida foram adicionados diclorometano e água e a extração foi realizada com diclorometano. A camada orgânica coletada foi secada em sulfato de magnésio anidroso, o dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 145 mg do composto de título como um óleo preto.

TLC(NH) Rf = 0 - 0,30 (refugo) (hexano/AcOEt = 2/1, UV 254 nm)

(11c)

Cloridrato de (S)-1-butil-4-[2-(4,4-dietilcicloexil)-4-(2-metoximetilpirrolidin-1-il)fenil]piperazina

[Fórmula Química 139]



Em uma solução de (S)-1-[2-(4,4-dietilcicloexil)-4-(2-metoximetilpirrolidin-1-il)fenil]piperazina (20 mg, 0,048 mmol) em tetraidrofurano (1 mL), foi adicionado butiraldeído (5,2 mg, 0,073 mmol), triacetoxiboroidreto de sódio (20 mg, 0,097 mmol) e ácido acético (2,9 mg, 0,048 mmol) nessa ordem, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos.

Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação, e em seguida a extração foi realizada com acetato de etila e a camada orgânica foi concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir (S)-1-butil-4-[2-(4,4-dietilcicloexil)-4-(2-metoximetilpirrolidin-1-il)fenil]piperazina.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,76 - 0,96 (m, 8H), 1,15 - 1,72 (m, 17H), 1,91 - 2,04 (m, 4H),

2,37 - 2,41 (m, 2H), 2,57 (br, 4H), 2,84 (br, 4H), 2,97 (tt, J = 12, 3,6Hz, 1H), 3,06 - 3,12 (m, 1H), 3,18 (t, J = 9,2Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,41 - 3,45 (m, 1H), 3,51 (dd, J = 9,2, 3,2Hz, 1H), 3,83 (td, J = 8,0, 3,2Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,8, 2,8Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,8Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,8Hz, 1H).

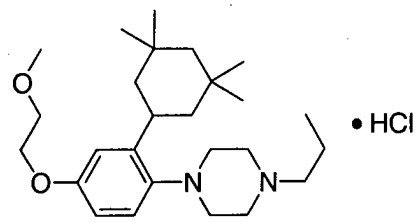
O Composto assim obtido foi dissolvido em acetato de etila, e uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila foi adicionada. A solução foi concentrada, hexano foi adicionado ao resíduo resultante, e o precipitado resultante foi triturado por sonicação. Depois de remover o sobrenadante, o precipitado foi secado para produzir 22,3 mg do composto de título como um sólido branco.

MS m/e (ESI) 470 (MH^+).

(Exemplo 12)

Cloridrato de 1-[4-(2-Metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]-4-propilpiperazina

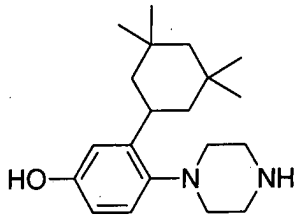
[Fórmula Química 140]



(12a)

4-Piperazin-1-il-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenol

[Fórmula Química 141]



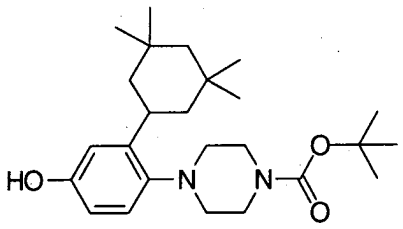
Uma mistura de 1-[4-metóxi-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)-fenil]piperazina (450 mg, 1,36 mmol) produzida no Exemplo de Produção 10C, 48% de ácido bromídrico (4 mL) e ácido acético (2 mL) foi agitada em uma temperatura externa de 130°C durante 7 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi em seguida resfriada em um banho de água gelada e agitada.

A mistura de reação foi ajustada em pH 8-9 por adição de 5N de hidróxido de sódio aquoso. O sólido precipitado foi filtrado e lavado com água e em seguida um solvente misturado de metanol, acetato de etila e diclorometano foram adicionados ao sólido. Os matérias insolúveis foram filtrados e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Éter dietila foi adicionado ao resíduo resultante para solidificação, seguida por trituração por sonicação. O sólido resultante foi filtrado, lavado com heptano e éter dietila e submetido a secagem a fluxo total para produzir 460 mg do composto de título como um sólido vermelho-claro. O produto assim obtido foi empregado para a reação seguinte sem outra purificação.

(12b)

Éster de t-butila de ácido 4-[4-hidróxi-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)-fenil]piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 142]



Em uma solução de 4-piperazin-1-il-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenol (460 mg, 1,45 mmol) em dimetilformamida (5 mL), foram adicionados carbonato de potássio (188 mg, 1,36 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (20 mg, 0,164 mmol), seguidos por agitação. Dicarbonato de Di-t-butila (300 mg, 1,85 mmol) foi adicionado à mistura em um banho de gelo, ao mesmo tempo que prevenindo a solidificação da solução.

Depois de agitar a mistura de reação em temperatura ambiente durante 19 horas e 30 minutos, foi adicionada água à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e salmoura e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 340 mg do composto de título como um sólido incolor.

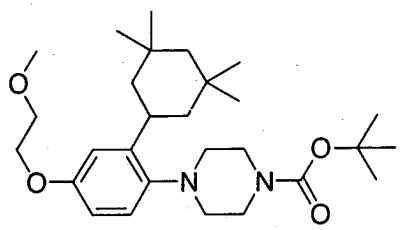
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,86 - 1,56 (m, 6H), 0,91 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,49 (s, 9H), 2,75 (br, 4H), 3,05 (br, 2H), 3,58 (t, J = 12,0Hz, 1H), 4,03 (br, 2H), 5,64 (brs, 1H), 6,62 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,4Hz, 1H).

(12c)

Éster de t-butila de ácido 4-[4-(2-metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 143]



Em uma solução de éster de t-butila de ácido 4-[4-hidróxi-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico (290 mg, 0,696 mmol) em dimetilformamida (3 mL), foi adicionado hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo, 100 mg, 2,5 mmols) ao mesmo tempo que agitação em temperatura ambiente.

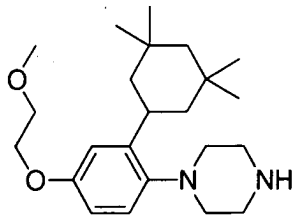
Depois que o borbulhamento cessou, éter de 2-bromoetilmetila (0,15 mL, 1,48 mmol) também foi adicionado à mistura de reação.

A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e 10 minutos, e em seguida foi adicionada água à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Um produto bruto do composto de título (340 mg) foi obtido. O produto bruto foi empregado para a reação seguinte sem purificação.

(12d)

1-[4-(2-Metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina

[Fórmula Química 144]



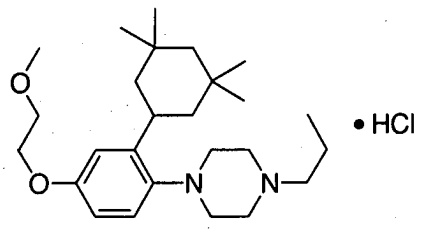
Uma solução de éster de t-butila de ácido 4-[4-(2-metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico (400 mg, 0,82 mmol) em diclorometano (4 mL) foi agitada ao mesmo tempo que resfriando em um banho de gelo, seguida por adição gradual de ácido trifluoroacético (2 mL) em gotas durante 10 minutos. A mistura de reação foi aquecida em temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos.

A mistura de reação foi tornada básica por adição de hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado ao mesmo tempo que resfriando em água gelada, e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com água e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 296 mg do composto de título como um sólido amarelo-claro.

(12e)

Cloridrato de 1-[4-(2-metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]-4-propilpiperazina

[Fórmula Química 145]



Em uma solução de 1-[4-(2-metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina (10 mg, 0,027 mmol) em tetraidrofurano (1 mL) foram adicionados propionaldeído (2,3 mg, 0,040 mmol), triacetoxiboroidreto de sódio (11 mg, 0,053 mmol) e ácido acético (1,6 mg, 0,027 mmol) nessa ordem, seguidos por agitação durante 30 minutos em temperatura ambiente.

Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação, a extração foi realizada com acetato de etila, e a camada orgânica foi concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 1-[4-(2-metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]-4-propilpiperazina.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD)

δ : 0,96 (s, 6H), 1,06 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,18 - 1,43 (m, 7H), 1,77 - 1,87 (m, 2H), 3,10 - 3,22 (m, 8H), 3,42 (s, 3H), 3,57 (tt, J = 12, 2,8Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,72 - 3,74 (m, 2H), 4,07 - 4,09 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 8,8, 3,2Hz, 1H), 6,83 (d, J = 3,2Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8Hz, 1H).

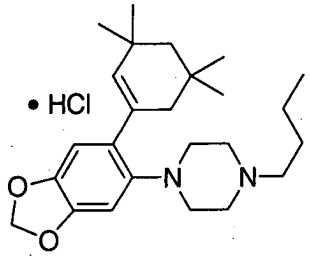
O composto assim obtido foi dissolvido em acetato de etila, e uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila foi adicionada. A solução foi concentrada, hexano foi adicionado ao resíduo resultante, e o precipitado resultante foi triturado por sonicação. Depois de remover o sobrenadante, o precipitado foi secado para produzir 6,3 mg do composto de título como um sólido branco.

MS m/e (ESI) 417 (MH^+).

(Exemplo 13)

Cloridrato de 1-butil-4-[6-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)benzo[1,3]dioxol-5-il]piperazina

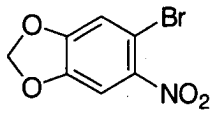
[Fórmula Química 146]



(13a)

5-Bromo-6-nitrobenzo[1,3]dioxol

[Fórmula Química 147]



Uma solução de 4-bromo-1,2-metilenodioxibenzeno (3 g, 14,9 mmols) em ácido acético (60 mL) foi resfriada a 10°C, e em seguida ácido

nítrico concentrado (20 mL) foi adicionado gradualmente à mistura ao mesmo tempo que a agitação. A mistura de reação foi permitida aquecer até temperatura ambiente e a agitação foi continuada durante 15 minutos em temperatura ambiente. A mistura de reação foi resfriada a 0°C e em seguida água gelada foi adicionada ao mesmo tempo que a agitação.

Éter dietila e água foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi coletada. A camada orgânica foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio saturado, água e carbonato de potássio, e em seguida lavada com água. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidroso e em seguida o dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Um produto bruto do composto de título (3,35 g) foi obtido como um sólido amarelo-claro.

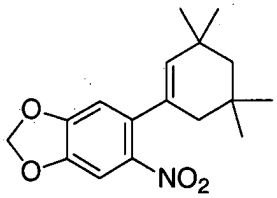
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 6,15 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).

(13b)

5-Nitro-6-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)benzo[1,3]dioxol

[Fórmula Química 148]



Em uma solução de 5-bromo-6-nitrobenzo[1,3]dioxol (1,5 g, 6,1 mmols) em 1,2-dimetoxietano (30 mL), foram adicionados 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)-[1,3,2]dioxaborolano (1,93 g, 7,3 mmols) produzido no Exemplo de Produção 2B, fosfato de tripotássio (1,94 g, 9,14 mmols) e água (1,5 mL).

Tetracis(trifenilfosfina)paládio (352 mg, 0,305 mmol) foi adicionado à mistura sob uma atmosfera de nitrogênio, seguido por agitação em uma temperatura externa de 80°C durante 4 horas. Depois de também adicionar em seguida tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (350 mg, 0,305 mmol) e água (1,5 mL) à mistura de reação, a agitação foi continuada durante 2 horas e 55 minutos. Em seguida, tetracis(trifenilfosfina)paládio (250 mg, 0,305 mmol), água (2 mL) e fosfato de tripotássio (820 mg, 3,9 mmols) foram adi-

cionados à mistura de reação, seguidos por elevação da temperatura até uma temperatura externa de 100°C e agitação durante 2 horas e 30 minutos. A mistura de reação foi em seguida agitada em uma temperatura externa de 80°C durante 18 horas e 30 minutos.

Acetato de etila foi adicionado à mistura de reação que foi filtrada através de Celite. O filtrado foi em seguida concentrado, a extração foi realizada com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidroso, depois do qual o dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/heptano) para produzir 1,35 g do composto de título como um sólido amarelo-claro.

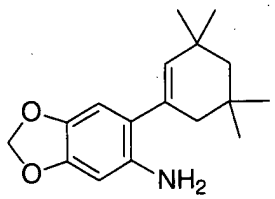
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 1,04 (s, 12H), 1,39 (s, 2H), 1,97 (d, J = 1,6Hz, 2H), 5,300 - 5,304 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,35 (s, 1H).

(13c)

6-(3,3,5,5-Tetrametilcicloex-1-enil)benzo[1,3]dioxol-5-ilamina

[Fórmula Química 149]



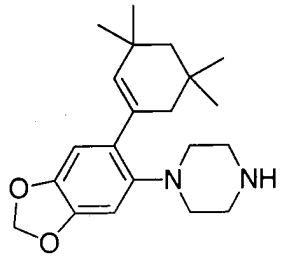
Uma mistura de 5-nitro-6-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)benzo[1,3]dioxol (900 mg, 2,97 mmols), 10% de paládio em carbono (450 mg, úmido), metanol (8 mL) e tetraidrofurano (6 mL), foi agitada durante a noite em temperatura ordinária e pressão atmosférica sob uma atmosfera de hidrogênio.

A mistura foi filtrada através de Celite para remover o catalisador, e o filtrado foi concentrado. Um produto bruto do composto de título (834 mg) foi obtido como um óleo amarelo.

(13d)

1-[6-(3,3,5,5-Tetrametilcicloex-1-enil)benzo[1,3]dioxol-5-il]piperazina

[Fórmula Química 150]



Uma solução de 6-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)benzo[1,3]dioxol-5-ilamina (834 mg, 3,05 mmols) e cloridrato de bis(2-cloroetil)amina (680 mg, 3,81 mmols) em 1,2-diclorobenzeno (10 mL) foi agitada em uma temperatura externa de 220°C durante 7 horas e 35 minutos. O gás de cloreto de hidrogênio em excesso no reator foi removido várias vezes por gás de nitrogênio.

Depois de resfriar a mistura de reação em temperatura ambiente, foi adicionado hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e a extração foi realizada com clorofórmio. A camada aquosa foi re-extraída com clorofórmio, e as camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura e em seguida secadas em sulfato de magnésio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 280 mg do composto de título como um óleo marrom.

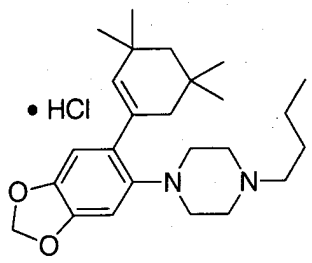
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 1,01 (s, 6H), 1,05 (s, 6H), 1,37 (s, 2H), 2,13 (s, 2H), 2,81 (br, 4H), 2,93 (br, 4H), 5,37 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,65 (s, 1H).

(13e)

Cloridrato de 1-butil-4-[6-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)benzo[1,3]dioxol-5-il]piperazina

[Fórmula Química 151]



Em uma solução de 1-[6-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-

enil)benzo[1,3]dioxol-5-il]piperazina (30 mg, 0,088 mmol) em tetraidrofurano (1 mL), foram adicionados butiraldeído (9,5 mg, 0,13 mmol), triacetoxiboroidreto de sódio (37 mg, 0,18 mmol) e ácido acético (5,3 mg, 0,088 mmol) nessa ordem, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 15 minutos.

Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação, e em seguida a extração foi realizada com acetato de etila e a camada orgânica foi concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 1-butil-4-[6-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)benzo[1,3]dioxol-5-il]piperazina.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,86 - 0,95 (m, 3H), 1,02 (s, 6H), 1,05 (s, 6H), 1,26 - 1,37 (m, 4H), 1,43 - 1,53 (m, 2H), 2,13 (s, 2H), 2,33 - 2,37 (m, 2H), 2,52 (br, 4H), 2,89 (br, 4H), 5,38 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,67 (s, 1H).

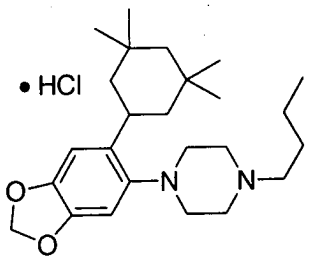
O composto assim obtido foi dissolvido em acetato de etila, e uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila foi adicionada. A solução foi concentrada, hexano foi adicionado ao resíduo resultante, e o precipitado resultante foi triturado por sonicação. Depois de remover o sobrenadante, o precipitado foi secado para produzir 33 mg do composto de título como um sólido branco.

MS m/e (ESI) 399 (MH^+).

(Exemplo 14)

Cloridrato de 1-butil-4-[6-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzo[1,3]dioxol-5-il]piperazina

[Fórmula Química 152]



Uma mistura de cloridrato de 1-butil-4-[6-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)benzo[1,3]dioxol-5-il]piperazina (16 mg, 0,037 mmol),

10% de paládio em carbono (94 mg, úmido), metanol (10 mL) e tetraidrofurano (5 mL), foi agitada em temperatura ambiente durante 9 horas e 20 minutos sob uma atmosfera de hidrogênio em pressão atmosférica 3.

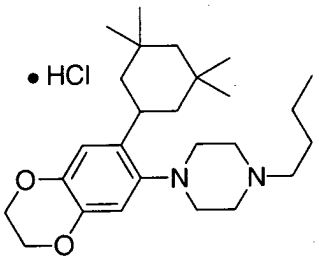
A mistura foi filtrada através de Celite para remover o catalisador, e o filtrado foi concentrado. Hexano foi adicionado ao resíduo resultante, e o precipitado resultante foi triturado por sonicação. Depois de remover o sobrenadante, o precipitado foi secado para produzir 10 mg do composto de título como um sólido branco.

MS m/e (ESI) 401 (MH^+).

(Exemplo 15)

Cloridrato de 1-butil-4-[7-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il]piperazina

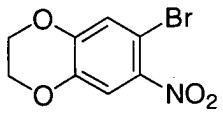
[Fórmula Química 153]



(15a)

6-Bromo-7-nitro - 2,3-diidrobenzo[1,4]dioxina

[Fórmula Química 154]



Uma solução de 3,4-etilenodioxibromobenzol (785 mg, 3,54 mmols) em ácido acético (30 mL) foi resfriada a 10°C, e em seguida ácido nítrico concentrado (10 mL) foi adicionado gradualmente à mistura de reação ao mesmo tempo que agitação. A mistura de reação foi em seguida agitada também durante 60 minutos em temperatura ambiente. Em seguida, a mistura de reação foi resfriada a 0°C e água gelada foi adicionada ao mesmo tempo que agitação.

Éter dietila e água foram adicionados à mistura de reação e a camada orgânica foi coletada. A camada orgânica foi lavada com carbonato de potássio e 1N de hidróxido de sódio aquoso e em seguida lavada com

água e salmoura. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidroso, e em seguida o dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Um produto bruto do composto de título (870 mg) foi obtido como um sólido branco.

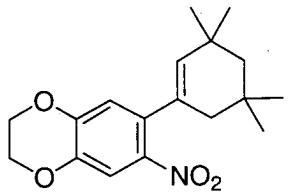
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 4,29 - 4,35 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 7,59 (s, 1H).

(15b)

6-Nitro-7-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxina

[Fórmula Química 155]



Em uma solução de 6-bromo-7-nitro - 2,3-diidrobenzo[1,4]dioxina (870 mg, 3,35 mmols) em 1,2-dimetoxietano (20 mL), foram adicionados 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)-[1,3,2]dioxaborolano (1,06 g, 4,02 mmols) produzido no Exemplo de Produção 2B, fosfato de tripotássio (1,07 g, 5,03 mmols) e água (1 mL).

À mistura foi adicionado tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (194 mg, 0,168 mmols) sob uma atmosfera de nitrogênio, seguido por agitação em uma temperatura externa de 80°C durante 2 horas e 30 minutos. À mistura de reação foi adicionado tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (220 mg, 0,20 mmol), seguido por agitação em uma temperatura externa de 90°C durante 4 horas e 30 minutos. À mistura de reação foram também adicionados, uma solução aquosa (1,5 mL) de tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (195 mg, 0,168 mmols) e fosfato de tripotássio (1 g, 5,0 mmols), seguidos por agitação em uma temperatura externa de 75°C durante 10 horas e 30 minutos.

Depois de adição de acetato de etila, a mistura de reação foi filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado, e em seguida a extração foi realizada com acetato de etila e a camada orgânica foi lavado com salmoura. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidroso, e em seguida o dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em

sílica-gel (acetato de etila/heptano) para produzir 986 mg do composto de título como um sólido amarelo-claro.

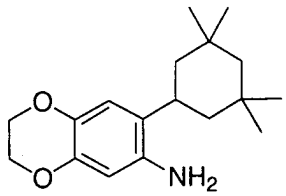
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 1,03 (s, 6H), 1,05 (s, 6H), 1,39 (s, 2H), 1,95 (d, J = 1,6Hz, 2H), 4,28 - 4,34 (m, 4H), 5,30 (t, J = 1,6Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,48 (s, 1H).

(15c)

7-(3,3,5,5-Tetrametilcicloexil)-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilamina

[Fórmula Química 156]



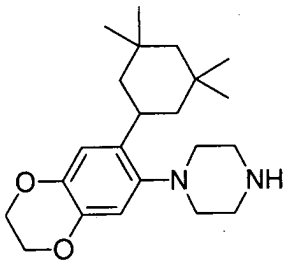
Uma mistura de 6-nitro-7-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxina (986 mg, 3,11 mmols), 10% de paládio em carbono (1 g, úmido), metanol (10 mL) e tetraidrofurano (10 mL), foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas e 30 minutos sob uma atmosfera de hidrogênio em pressão atmosférica 3.

A mistura foi filtrada através de Celite para remover o catalisador, e o filtrado foi concentrado. Um produto bruto do composto de título (880 mg) foi obtido como um óleo amarelo-claro. O produto assim obtido foi empregado para a reação seguinte sem outra purificação.

(15d)

1-[7-(3,3,5,5-Tetrametilcicloexil)-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il]piperazina

[Fórmula Química 157]



Uma solução de 7-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxiin-6-ilamina (880 mg, 3,04 mmols) e cloridrato de bis(2-cloroetil)amina (678 mg, 3,8 mmols) em 1,2-diclorobenzeno (10 mL), foi agitada em uma temperatura externa de 220°C durante 6 horas e 20 minutos. O

gás de cloreto de hidrogênio em excesso no reator foi removido várias vezes por gás de nitrogênio.

A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado e a extração foi realizada com clorofórmio. A camada aquosa foi re-extraída com clorofórmio, e as camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura e em seguida secadas em sulfato de magnésio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 511 mg do composto de título como um sólido branco.

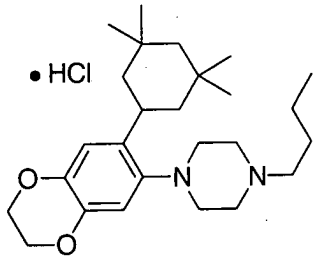
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,99 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), 1,13 - 1,18 (m, 2H), 1,24 - 1,32 (m, 2H), 1,39 - 1,43 (m, 2H), 2,77 (br, 4H), 2,99 (dd, J=4,8, 4,4Hz, 4H), 3,45 (tt, J = 13, 2,8Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 6,65 (s, 1H), 6,70 (s, 1H).

(15e)

Cloridrato de 1-butil-4-[7-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il]piperazina

[Fórmula Química 158]



Em uma solução de 1-[7-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il]piperazina (10 mg, 0,028 mmol) em tetraidrofurano (1 mL) foram adicionados butiraldeído (3,0 mg, 0,042 mmol), triacetoxiboroidreto de sódio (12 mg, 0,056 mmol) e ácido acético (2 mg, 0,028 mmol) nessa ordem, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos.

Hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação e em seguida a extração foi realizada com acetato de etila e a camada orgânica foi concentrada. O resíduo resultante foi purificado por

cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 1-butil-4-[7-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il]piperazina como um sólido branco.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,91 (s, 6H), 0,93 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,10 (s, 6H), 1,25 - 1,55 (m, 9H), 1,70 (br, 1H), 2,35 - 2,40 (m, 2H), 2,56 (br, 4H), 2,85 (t, J = 4,6Hz, 4H), 3,47 (tt, J = 13, 2,8Hz, 1H), 4,21 (s, 4H), 6,67 (s, 1H), 6,70 (s, 1H).

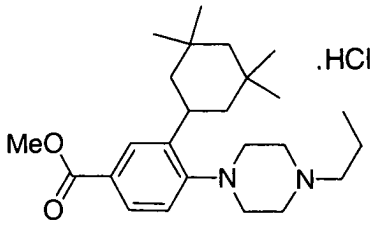
O composto assim obtido foi dissolvido em acetato de etila, e uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila foi adicionada. A solução foi concentrada, hexano foi adicionado ao resíduo resultante, e o precipitado resultante foi triturado por sonicação. Depois de remover o sobrenadante, o precipitado foi secado para produzir 12,6 mg do composto de título como um sólido branco.

MS m/e (ESI) 415 (MH^+).

(Exemplo 16)

Cloridrato de éster de metila de ácido 4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzóico

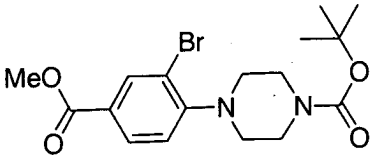
[Fórmula Química 159]



(16a)

Éster de t-butila de ácido 4-(2-bromo-4-metoxicarbonilfenil)piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 160]



Uma mistura de éster de metila de ácido 3-bromo-4-fluorobenzóico (5,1 g, 21,9 mmols), éster de t-butila de ácido piperazina-1-carboxílico (5,3 g, 28,5 mmols), carbonato de potássio (6,05 g, 43,8 mmols)

e dimetilsulfóxido (80 mL) foi agitada em uma temperatura externa de 130°C.

Depois de agitar a mistura de reação durante 5 horas e 30 minutos, acetato de etila e água foram adicionados à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada duas vezes com água, lavada uma vez com salmoura, e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 3,12 g do composto de título como um óleo amarelo-claro.

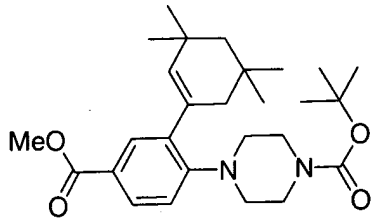
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 1,49 (s, 9H), 3,07 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,62 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,90 (s, 3H), 7,01 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,4, 2,0Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,0Hz, 1H).

(16b)

Éster de t-butila de ácido 4-[4-metoxicarbonil-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)fenil]piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 161]



Uma mistura de éster de t-butila de ácido 4-(2-bromo-4-metoxicarbonilfenil)piperazina-1-carboxílico (3,12 g, 7,81 mmols), 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)[1,3,2]dioxoborolano (3,1 g, 11,73 mmols) produzida no Exemplo de Produção 2B, fosfato de tripotássio (3,3 g, 15,55 mmols) e 1,2-dimetoxietano (30 mL) foram agitados em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. Tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (905 mg, 0,783 mmol) foi adicionado à mistura. Em seguida, a mistura de reação foi agitada em uma temperatura externa de 85°C durante 18 horas e 10 minutos.

Acetato de etila e água foram adicionados à mistura de reação que foi em seguida filtrada através de Celite. A camada orgânica obtida do

filtrado foi lavada com salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 3,11 g do composto de título como um óleo amarelo-claro.

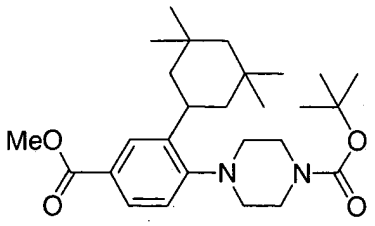
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 1,02 (s, 6H), 1,09 (s, 6H), 1,40 (s, 2H), 1,48 (s, 9H), 2,13 (d, J = 1,2Hz, 2H), 3,01 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,53 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,89 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,4, 2,0Hz, 1H).

(16c)

Éster de t-butila de ácido 4-[4-metoxicarbonil-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 162]



Uma mistura de éster de t-butila de ácido 4-[4-metoxicarbonil-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)fenil]piperazina-1-carboxílico (800 mg, 1,75 mmol), 10% de paládio em carbono (400 mg, úmido), metanol (10 mL) e tetraidrofurano (10 mL) foi agitada em temperatura ordinária e pressão atmosférica durante 40 horas sob uma atmosfera de hidrogênio.

A mistura de reação foi filtrada e em seguida o filtrado foi concentrado. Acetato de etila foi adicionado ao resíduo, e depois da filtração, o filtrado foi concentrado. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 740 mg do composto de título como cristais incolores.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

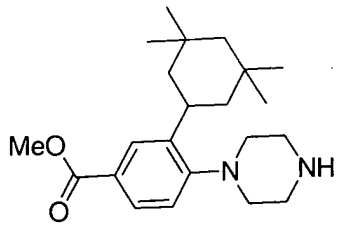
δ : 0,94 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,15 - 1,46 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 2,87 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,48 (tt, J = 12,4, 3,2Hz, 1H), 3,58 (brs, 4H), 3,89 (s, 3H), 7,04 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 2,4Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,4Hz,

1H).

(16d)

Éster de metila de ácido 4-piperazin-1-il-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzóico

[Fórmula Química 163]



Uma mistura de éster de t-butila de ácido 4-[4-metoxicarbonil-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico (738 mg, 1,61 mmol), ácido trifluoroacético (2 mL, 25,96 mmols) e diclorometano (10 mL), foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas.

A mistura de reação foi derramada em água gelada, e hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado para tornar a mistura básica. Em seguida, foram adicionados acetato de etila, tetraidrofurano e água à mistura, e a camada orgânica foi coletada. A camada orgânica coletada foi lavada com salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 538 mg de um produto bruto do composto de título como um sólido amarelo-claro.

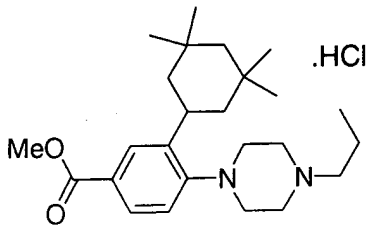
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,94 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,16 - 1,46 (m, 6H), 2,98 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,13 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,46 (tt, J = 12,4, 3,2Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 7,08 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,4, 2,4Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,4Hz, 1H).

(16e)

Cloridrato de éster de metila de ácido 4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzóico

[Fórmula Química 164]



Em uma mistura de éster de metila de ácido 4-piperazin-1-il-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzóico (178 mg, 0,496 mmol), propionaldeído (0,07 mL, 0,97 mmol) e tetraidrofurano (7 mL), foram adicionados triacetoxiboroidreto de sódio (260 mg, 1,227 mmol) e ácido acético (0,03 mL, 0,524 mmols) nessa ordem em temperatura ambiente.

Depois de agitar a mistura de reação durante 1 hora, foram adicionados acetato de etila, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e água à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 168 mg de éster de metila de ácido 4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzóico como um sólido branco.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,92 (t, J = 8,0Hz, 3H), 0,92 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), 1,17 - 1,46 (m, 6H), 1,51 - 1,63 (m, 2H), 2,39 (t, J = 8,0Hz, 2H), 2,63 (brs, 4H), 2,98 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,45 (tt, J = 12,4, 2,8Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 7,06 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,4, 2,0Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0Hz, 1H).

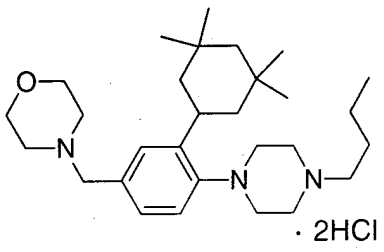
Este composto foi dissolvido em acetato de etila, e uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila foi adicionada. A solução foi concentrada e foram adicionados éter dietila e hexano ao resíduo resultante. O precipitado resultante foi filtrado e secado com uma bomba a vácuo para produzir 124 mg do composto de título como cristais incolores.

MS m/e (ESI) 355 (MH^+).

(Exemplo 17)

Dicloridrato de 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzil]morfolina

[Fórmula Química 165]

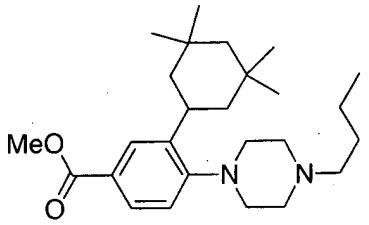


· 2HCl

(17a)

Éster de metila de ácido 4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzóico

[Fórmula Química 166]



Em uma mistura de éster de metila de ácido 4-piperazin-1-il-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzóico (180 mg, 0,502 mmol), butiraldeído (0,09 mL, 1,01 mmol) e tetraidrofurano (7 mL), foram adicionados triacetoxiboroidreto de sódio (265 mg, 1,25 mmol) e ácido acético (0,03 mL, 0,524 mmol) nessa ordem em temperatura ambiente.

Depois de agitar a mistura de reação durante 1 hora, foram adicionados acetato de etila, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e água à mistura de reação, e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 190 mg do composto de título como cristais incolores.

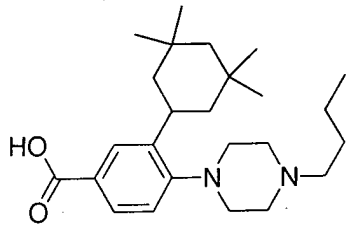
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,94 (t, J = 8,0Hz, 3H), 0,94 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), 1,16 - 1,57 (m, 10H), 2,37 - 2,43 (m, 2H), 2,61 (brs, 4H), 2,96 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,45 (tt, J = 12,4, 3,2Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 7,06 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,4, 2,4Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,4Hz, 1H).

(17b)

Ácido 4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzóico

[Fórmula Química 167]



Uma mistura de éster de metila de ácido 4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzóico (158 mg, 0,381 mmol), 1N de hidróxido de sódio aquoso (0,8 mL) e metanol (3 mL) foi aquecida em refluxo durante 6 horas e 40 minutos.

Cloreto de amônio aquoso saturado, acetato de etila e água foram adicionados à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 145 mg de um produto bruto do composto de título como cristais incolores.

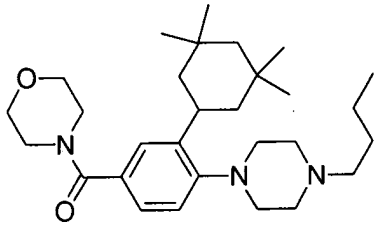
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,89 (s, 6H), 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,09 (s, 6H), 1,09 - 1,42 (m, 8H), 1,56 - 1,66 (m, 2H), 2,51 - 2,60 (m, 2H), 2,80 (brs, 4H), 3,01 (brs, 4H), 3,40 (tt, J = 12,0, 3,2Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,4, 2,0Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,0Hz, 1H).

(17c)

[4-(4-Butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]morfolin-4-ilmetanona

[Fórmula Química 168]



Em uma mistura de ácido 4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzóico (131 mg, 0,327 mmol) e dimetilformamida (7 mL), foram adicionados 1-hidroxibenzotriazol monoidrato (137 mg, 1,01 mmol),

morfolina (0,059 mL, 0,677 mmol), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (194 mg, 1,01 mmol) e trietilamina (0,159 mL, 1,14 mmol) nessa ordem em temperatura ambiente.

Depois de agitar a mistura de reação durante 67 horas e 45 minutos, acetato de etila, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e água foram adicionados à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada duas vezes com água, lavada uma vez com salmoura, e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 132 mg do composto de título como um óleo incolor.

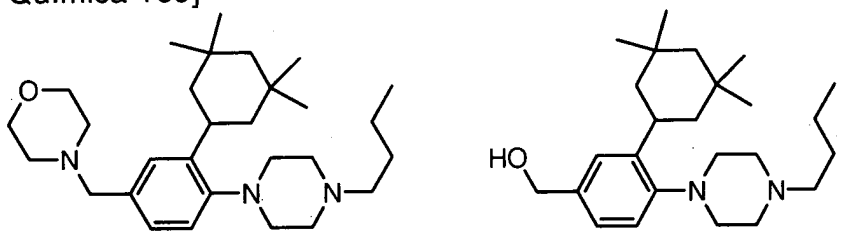
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,92 (s, 6H), 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,11 (s, 6H), 1,15 - 1,56 (m, 10H), 2,36 - 2,43 (m, 2H), 2,60 (brs, 4H), 2,93 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,51 (tt, J = 12,4, 2,8Hz, 1H), 3,69 (brs, 8H), 7,07 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,0, 2,0Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,0Hz, 1H).

(17d)

4-[4-(4-Butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzil]morfolina e [4-(4-Butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]metanol

[Fórmula Química 169]



Hidreto de alumínio de lítio (31 mg, 0,817 mmol) foi suspenso em tetraidrofurano anidroso (5 mL). À suspensão foi adicionada uma solução de [4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]morfolin-4-ilmetanona (97 mg, 0,206 mmol) em tetraidrofurano anidroso (5 mL) em temperatura ambiente. Em seguida, a mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio ao mesmo tempo que aquecendo em refluxo durante 4 horas e 40 minutos, e em seguida hidreto de alumínio de lítio (31 mg,

0,817 mmols) foi adicionado e a mistura também foi agitada durante 4 horas ao mesmo tempo que aquecendo em refluxo.

Fluoreto de sódio (600 mg) foi adicionado à mistura de reação, e água (0,24 mL) foi adicionada gradualmente ao mesmo tempo que soprando gás de nitrogênio. Depois de agitar a mistura de reação durante 50 minutos, os materiais insolúveis foram filtrados e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 23 mg de 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzil]morfolina como um óleo incolor e 53 mg de [4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]metanol como cristais incolores.

4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzil]morfolina:

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,93 (s, 6H), 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,09 (s, 6H), 1,13 - 1,57 (m, 10H), 2,35 - 2,46 (m, 6H), 2,59 (brs, 4H), 2,91 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,51 (tt, J = 12,4, 3,2Hz, 1H), 3,71 (t, J = 4,8Hz, 4H), 7,06 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,07 - 7,12 (m, 2H).

[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]metanol:

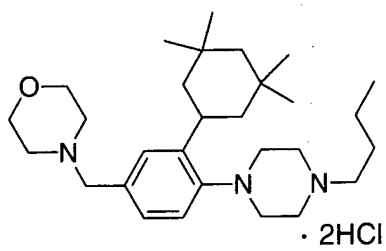
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,93 (s, 6H), 0,95 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,12 (s, 6H), 1,12 - 1,57 (m, 10H), 2,35 - 2,43 (m, 2H), 2,60 (brs, 4H), 2,90 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,56 (tt, J = 12,8, 3,2Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 7,10 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,0, 1,6Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,6Hz, 1H).

(17e)

Dicloridrato de 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzil]morfolina

[Fórmula Química 170]



Depois de dissolver 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-

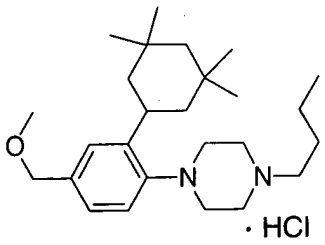
tetrametilcicloexil)benzil]morfolina (23 mg, 0,05 mmol) em diclorometano (2 mL), uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila (0,04 mL) foi adicionada a isto. A mistura foi concentrada soprando-se gás de nitrogênio, e em seguida éter dietila foi adicionado ao resíduo resultante e o precipitado resultante foi triturado por sonicação. Depois de remover o sobrenadante, o precipitado foi secado para produzir 31 mg do composto de título como um sólido incolor.

MS m/e (ESI) 442 (MH^+).

(Exemplo 18)

Cloridrato de 1-butil-4-[4-metoximetil-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]-piperazina

[Fórmula Química 171]



Hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo, 8 mg, 0,2 mmol) foi suspenso em dimetilformamida (1 mL), seguido por agitação em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. Uma solução de [4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]metanol (51 mg, 0,132 mmol) em dimetilformamida (2 mL) foi adicionada à suspensão. A mistura de reação foi agitada durante 20 minutos, e em seguida a mistura de reação foi resfriada em água gelada e iodometano (0,013 mL, 0,2 mmol) foi adicionado. Em seguida, a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas.

A mistura de reação foi resfriada em água gelada, e em seguida água foi adicionada. Em seguida, acetato de etila foi adicionado e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada duas vezes com água, lavada uma vez com salmoura, e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir

30 mg de 1-butil-4-[4-metoximetil-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina como um óleo incolor.

^{1}H-RMN (400 MHz, CDCl3)

δ : 0,92 (s, 6H), 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,12 (s, 6H), 1,12 - 1,57 (m, 10H), 2,35 - 2,42 (m, 2H), 2,60 (brs, 4H), 2,91 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,55 (tt, J = 12,4, 2,8Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 7,08 (brs, 2H), 7,17 (brs, 1H).

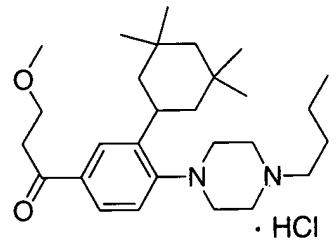
Este composto foi dissolvido em diclorometano, e uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila foi adicionada. A solução foi concentrada soprando-se gás de nitrogênio, e em seguida éter dietila foi adicionado ao resíduo resultante e o precipitado resultante foi triturado por sonicação. Depois de remover o sobrenadante, o precipitado foi secado para produzir 33 mg do composto de título como um sólido marrom-claro.

MS m/e (ESI) 401 (MH^+).

(Exemplo 19)

Cloridrato de 1-[4-(4-Butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]-3-metoxipropan-1-ona

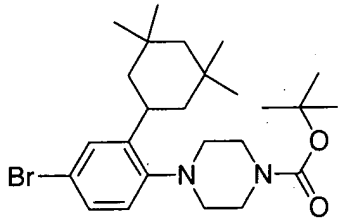
[Fórmula Química 172]



(19a)

Éster de t-butila de ácido 4-[4-bromo-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 173]



Uma mistura de éster de t-butila de ácido 4-[2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico (2,93 g, 7,31 mmols) produzida no Exemplo de Produção 5, acetato de sódio (6 g, 73,14 mmols) e meta-

nol (50 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. Bromo (0,37 mL, 7,22 mmols) foi em seguida adicionado à mistura.

Depois de agitar a mistura de reação durante 20 minutos, foram adicionados tiosulfato de sódio aquoso saturado, acetato de etila e água à mistura de reação, e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para produzir 2,67 g do composto de título como cristais incolores.

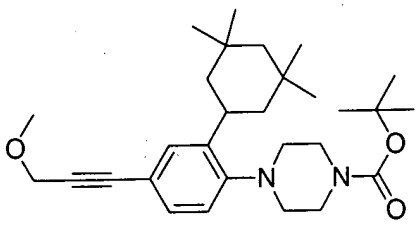
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,93 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,12 - 1,45 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 2,79 (brs, 4H), 3,48 (br, 4H), 3,54 (tt, J = 12,4, 2,8Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 2,4Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,4Hz, 1H).

(19b)

Éster de t-butila de ácido 4-[4-(3-metoxiprop-1-inil)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico

[Fórmula Química 174]



Em uma mistura de éster de t-butila de ácido 4-[4-bromo-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico (150 mg, 0,313 mmol), éter de metilpropargila (0,08 mL, 0,947 mmol), iodeto de cobre(I) (5 mg, 0,026 mmol) e trietilamina (3 mL), foi adicionado dicloro-bis(trifenilfosfina)paládio(II) (11 mg, 0,016 mmol), seguido por agitação em uma temperatura externa de 80°C sob uma atmosfera de nitrogênio.

Depois de agitar a mistura de reação durante 2 horas e 30 minutos, éter de metilpropargila (0,12 mL, 1,42 mmols) e dicloro-bis(trifenilfosfina)paládio(II) (15 mg, 0,021 mmols) também foram adicionados, seguidos por agitação durante 2 horas e 30 minutos sob as mesmas

condições.

Acetato de etila e água foram adicionados à mistura de reação que foi em seguida filtrada. Ao filtrado foram adicionados 5% de hidrogenossulfato de potássio aquoso, e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com 5% de hidrogensulfato de potássio aquoso, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura nessa ordem e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/heptano) para produzir 106 mg do composto de título como um sólido de marrom amarelado.

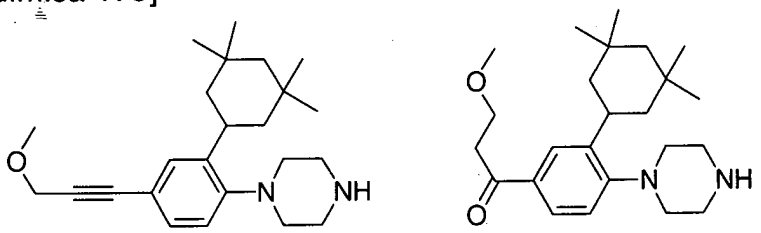
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,93 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,12 - 1,45 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 2,82 (brs, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,49 (tt, J = 12,8, 2,8Hz, 1H), 3,56 (br, 4H), 4,31 (s, 2H), 6,97 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 1,6Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,6Hz, 1H).

(19c)

1-[4-(3-Metoxiprop-1-inil)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina, e 3-Metóxi-1-[4-piperazin-1-il-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]propan-1-ona

[Fórmula Química 175]



Uma mistura de éster de t-butila de ácido 4-[4-(3-metoxiprop-1-inil)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina-1-carboxílico (104 mg, 0,222 mmol), ácido trifluoroacético (0,5 mL, 3,89 mmols) e diclorometano (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e 30 minutos.

A mistura de reação foi resfriada em água gelada, e foi tornada básica com adição de 5N de hidróxido de sódio aquoso. Em seguida, foram adicionados acetato de etila e água à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi lavada com á-

gua e salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O dessecante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/heptano) para produzir 26 mg de 1-[4-(3-metoxiprop-1-inil)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina como um óleo marrom claro e 31 mg de 3-metóxi-1-[4-piperazin-1-il-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]propan-1-ona como um óleo amarelo-claro.

1-[4-(3-metoxiprop-1-inil)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina:

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,92 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), 1,12 - 1,46 (m, 6H), 2,84 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,03 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,50 (tt, J = 12,8, 2,8Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,0, 2,0Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,0Hz, 1H).

3-metóxi-1-[4-piperazin-1-il-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]propan-1-ona:

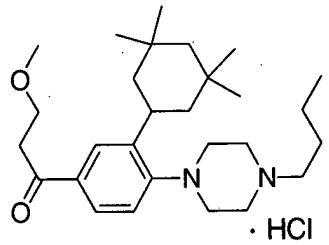
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ: 0,94 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,14 - 1,45 (m, 6H), 2,91 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,05 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,23 (t, J = 6,8Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,47 (tt, J = 12,8, 3,2Hz, 1H), 3,82 (t, J = 6,8Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,4, 2,0Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0Hz, 1H).

(19d)

Cloridrato de 1-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]-3-metoxipropan-1-ona

[Fórmula Química 176]



Em uma mistura de 3-metóxi-1-[4-piperazin-1-il-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]propan-1-ona (10 mg, 0,026 mmol), butiraldeído (0,006 mL, 0,067 mmol) e tetraidrofurano (2 mL), foram adicionados triacetoxiboroidreto de sódio (14 mg, 0,066 mmol) e ácido acético (0,002 mL, 0,035 mmol) nessa ordem em temperatura ambiente.

Depois de agitar a mistura de reação durante 1 hora, foram adicionados acetato de etila, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e água à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi concentrada soprando-se gás de nitrogênio. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 1-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]-3-metoxipropan-1-ona.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,93 (s, 6H), 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,11 (s, 6H), 1,15 - 1,56 (m, 10H), 2,36 - 2,44 (m, 2H), 2,62 (brs, 4H), 2,98 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,22 (t, J = 6,8Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,44 (tt, J = 12,8, 3,2Hz, 1H), 3,82 (t, J = 6,8Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,4, 2,0Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,0Hz, 1H).

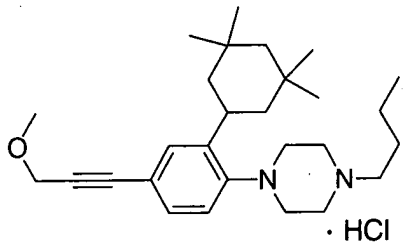
Este composto foi dissolvido em diclorometano, e uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila foi adicionada. A solução foi concentrada soprando-se gás de nitrogênio, e em seguida éter dietila foi adicionado ao resíduo resultante e o precipitado resultante foi triturado por sonicação. Depois de remover o sobrenadante, o precipitado foi secado para produzir 9 mg do composto de título como um sólido branco.

MS m/e (ESI) 443 (MH^+).

(Exemplo 20)

Cloridrato de 1-Butil-4-[4-(3-metoxiprop-1-inil)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina

[Fórmula Química 177]



Em uma mistura de 1-[4-(3-metoxiprop-1-inil)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina (8,7 mg, 0,024 mmol), butiraldeído (0,005 mL, 0,056 mmols) e tetraidrofurano (2 mL), foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (13 mg, 0,061 mmol) e ácido acético (0,002 mL, 0,035 mmols)

nessa ordem em temperatura ambiente.

Depois de agitar durante 1 hora, foram adicionados acetato de etila, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e água à mistura de reação e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica coletada foi concentrada soprando-se gás de nitrogênio. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de NH (acetato de etila/hexano) para produzir 1-butil-4-[4-(3-metoxiprop-1-inil)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,92 (s, 6H), 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,11 (s, 6H), 1,13 - 1,56 (m, 10H), 2,36 - 2,43 (m, 2H), 2,60 (brs, 4H), 2,92 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,44 (tt, J = 12,4, 3,2Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4, 2,0Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,0Hz, 1H).

Este composto foi dissolvido em diclorometano, e uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila foi adicionada. A solução foi concentrada soprando-se gás de nitrogênio, e em seguida éter dietila foi adicionado ao resíduo resultante e o precipitado resultante foi triturado por sonicação. Depois de remover o sobrenadante, o precipitado foi secado para produzir 8 mg do composto de título como um sólido branco.

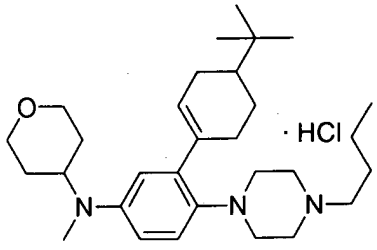
MS m/e (ESI) 425 (MH^+).

Os seguintes compostos foram produzidos pelos métodos de produção gerais descritos acima, os métodos descrito nos exemplos de produção e exemplos, ou combinações destes métodos com métodos bem-conhecidos.

(Exemplo 21)

Cloridrato de {3-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil}-metil-(tetraidropirano-4-il)amina

[Fórmula Química 178]

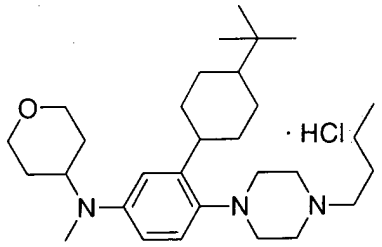


MS m/e (ESI) 468 (MH^+).

(Exemplo 22)

Cloridrato de {3-(4-t-butilcicloexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil}-metil-(tetraidropirano-4-il)amina

[Fórmula Química 179]

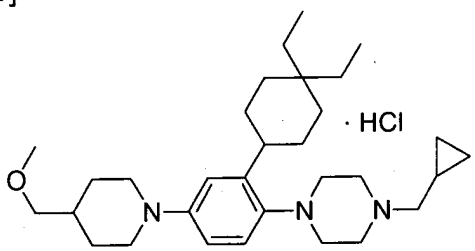


MS m/e (ESI) 470 (MH^+).

(Exemplo 23)

Cloridrato de 1-ciclopropilmetil-4-{2-(4,4-dietilcicloexil)-4-(4-metoximetilpiperidin-1-il)fenil}piperazina

[Fórmula Química 180]

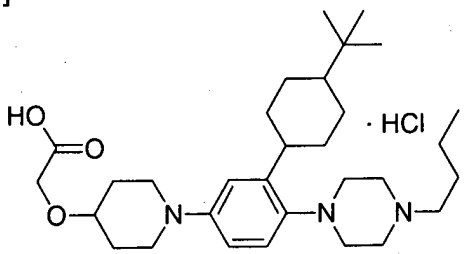


MS m/e (ESI) 482 (MH^+).

(Exemplo 24)

Ácido 1-{3-(4-t-butilcicloexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil}piperidin-4-iloxiacético

[Fórmula Química 181]

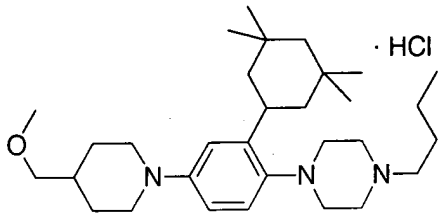


MS m/e (ESI) 514 (MH^+).

(Exemplo 25)

Cloridrato de 1-butil-4-{4-(4-metoximetilpiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil}piperazina

[Fórmula Química 182]

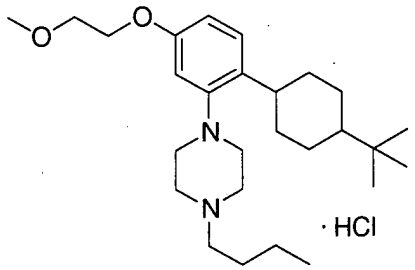


MS m/e (ESI) 484 (MH^+).

(Exemplo 26)

Cloridrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilcicloexil)-5-(2-metoxietóxi)fenil]piperazina

[Fórmula Química 183]

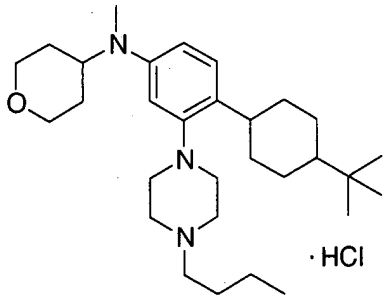


MS m/e (ESI) 431 (MH^+).

(Exemplo 27)

Cloridrato de [4-(4-t-butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]metil(tetraidropirano-4-il)amina

[Fórmula Química 184]

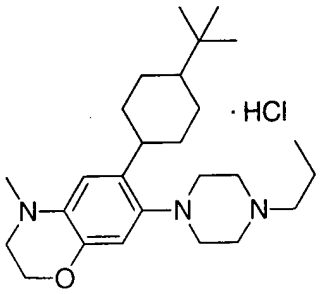


MS m/e (ESI) 470 (MH^+).

(Exemplo 28)

Cloridrato de 6-(4-t-butilcicloexil)-4-metil-7-(4-propilpiperazin-1-il)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

[Fórmula Química 185]

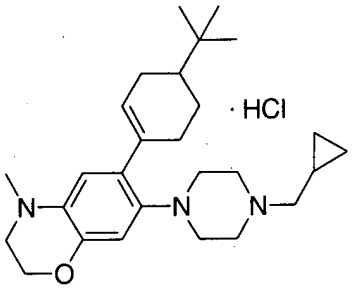


MS m/e (ESI) 414 (MH^+).

(Exemplo 29)

Cloridrato de 6-(4-t-butilcicloex-1-enil)-7-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-4-metil-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

[Fórmula Química 186]

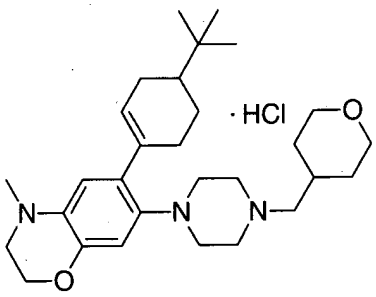


MS m/e (ESI) 424 (MH^+).

(Exemplo 30)

Cloridrato de 6-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-metil-7-[4-(tetraidropirano-4-ilmetil)piperazin-1-il)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

[Fórmula Química 187]

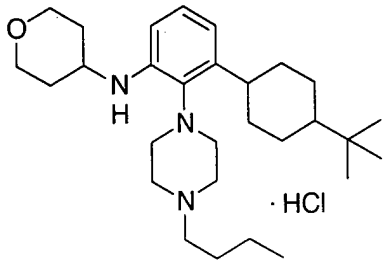


MS m/e (ESI) 468 (MH^+).

(Exemplo 31)

Cloridrato de [3-(4-t-butilcicloexil)-2-(4-butilpiperazin-1-il)fenil](tetraidropirano-4-il)amina

[Fórmula Química 188]

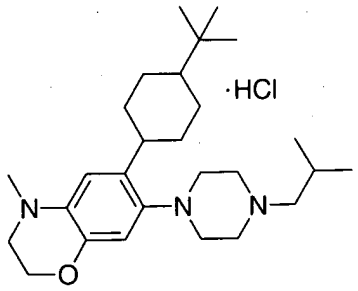


MS m/e (ESI) 456 (MH^+).

(Exemplo 32)

Cloridrato de 6-(4-t-butilcicloexil)-7-(4-isobutilpiperazin-1-il)-4-metil-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

[Fórmula Química 189]

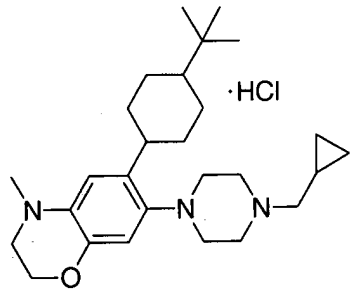


MS m/e (ESI) 428 (MH^+).

(Exemplo 33)

Cloridrato de 6-(4-t-butilcicloexil)-7-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-4-metil-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

[Fórmula Química 190]

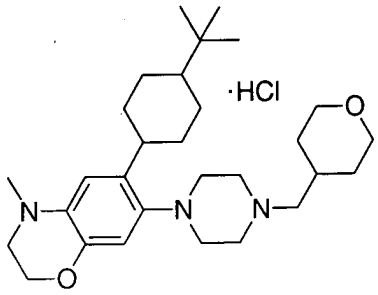


MS m/e (ESI) 426 (MH^+).

(Exemplo 34)

Cloridrato de 6-(4-t-butilcicloexil)-4-metil-7-[4-(tetraidropirano-4-ilmetil)piperazin-1-il]-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

[Fórmula Química 191]

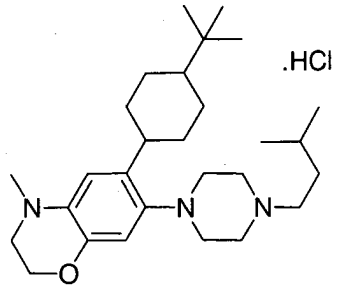


MS m/e (ESI) 470 (MH^+).

(Exemplo 35)

Cloridrato de 6-(4-t-butilcicloexil)-4-metil-7-[4-(3-metilbutil)piperazin-1-il]-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

[Fórmula Química 192]

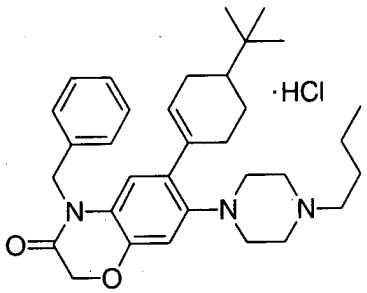


MS m/e (ESI) 442 (MH^+).

(Exemplo 36)

Cloridrato de 4-benzil-6-(4-t-butilcicloex-1-enil)-7-(4-butilpiperazin-1-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

[Fórmula Química 193]

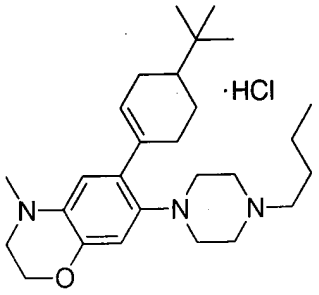


MS m/e (ESI) 516 (MH^+).

(Exemplo 37)

Cloridrato de 6-(4-t-butilcicloex-1-enil)-7-(4-butilpiperazin-1-il)-4-metil-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

[Fórmula Química 194]

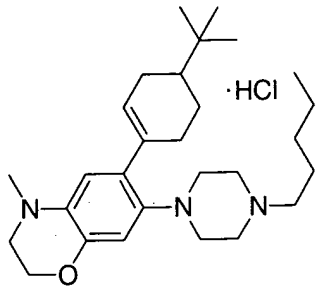


MS m/e (ESI) 426 (MH^+).

(Exemplo 38)

Cloridrato de 6-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-metil-7-(4-pentilpiperazin-1-il)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

[Fórmula Química 195]

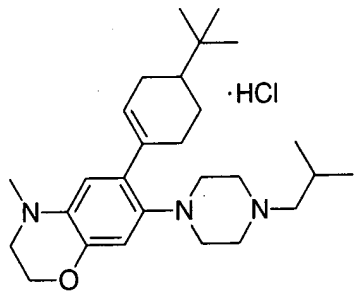


MS m/e (ESI) 440 (MH^+).

(Exemplo 39)

Cloridrato de 6-(4-t-butilcicloex-1-enil)-7-(4-isobutilpiperazin-1-il)-4-metil-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

[Fórmula Química 196]

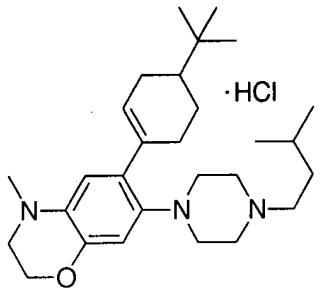


MS m/e (ESI) 426 (MH^+).

(Exemplo 40)

Cloridrato de 6-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-metil-7-[4-(3-metilbutil)piperazin-1-il]-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

[Fórmula Química 197]

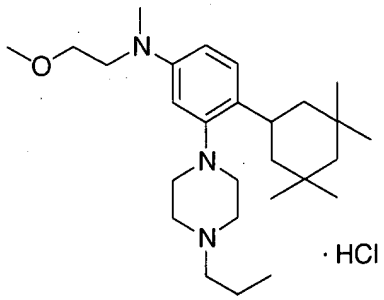


MS m/e (ESI) 440 (MH^+).

(Exemplo 41)

Cloridrato de (2-metoxietil)metil[3-(4-propilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]amina

[Fórmula Química 198]

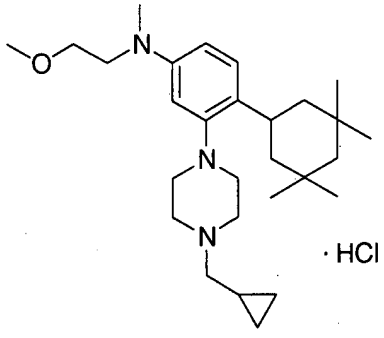


MS m/e (ESI) 430 (MH^+).

(Exemplo 42)

Cloridrato de [3-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil](2-metoxietil)metilamina

[Fórmula Química 199]

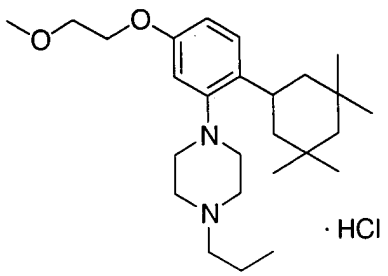


MS m/e (ESI) 442 (MH^+).

(Exemplo 43)

Cloridrato de 1-[5-(2-metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]-4-propilpiperazina

[Fórmula Química 200]

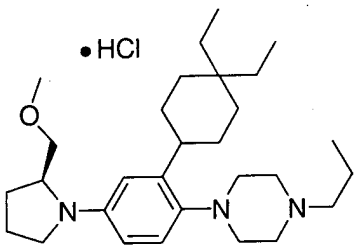


MS m/e (ESI) 417 (MH^+).

(Exemplo 44)

Cloridrato de (S)-1-[2-(4,4-Dietilcicloexil)-4-(2-metoximetilpirrolidin-1-il)fenil]-4-propilpiperazina

[Fórmula Química 201]

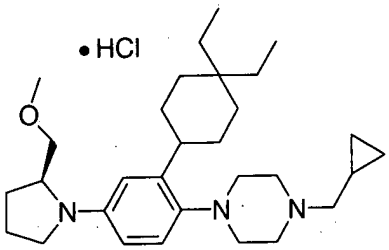


MS m/e (ESI) 456 (MH^+).

(Exemplo 45)

Cloridrato de (S)-1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dietilcicloexil)-4-(2-metoximetilpirrolidin-1-il)fenil]piperazina

[Fórmula Química 202]

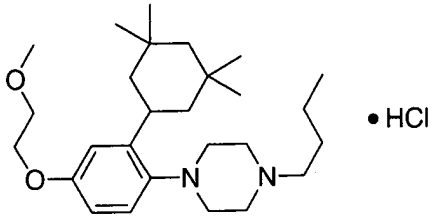


MS m/e (ESI) 468 (MH^+).

(Exemplo 46)

Cloridrato de 1-butil-4-[4-(2-metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina

[Fórmula Química 203]

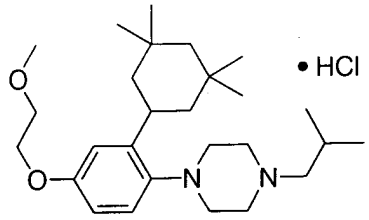


MS m/e (ESI) 431 (MH^+).

(Exemplo 47)

Cloridrato de 1-Isobutil-4-[4-(2-metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina

[Fórmula Química 204]

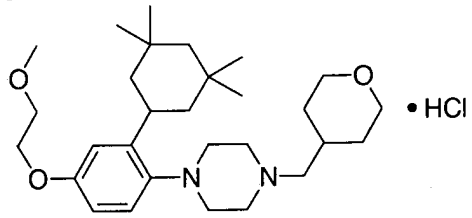


MS m/e (ESI) 431 (MH^+).

(Exemplo 48)

Cloridrato de 1-[4-(2-metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]-4-(tetraidropirano-4-ilmetil)piperazina

[Fórmula Química 205]

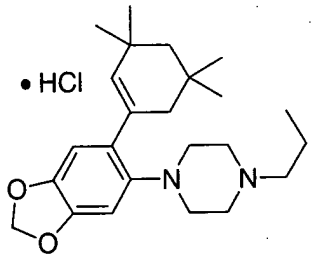


MS m/e (ESI) 473 (MH^+).

(Exemplo 49)

Cloridrato de 1-propil-4-[6-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)benzo[1,3]dioxol-5-il]piperazina

[Fórmula Química 206]

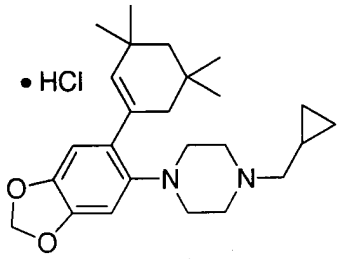


MS m/e (ESI) 385 (MH^+).

(Exemplo 50)

Cloridrato de 1-ciclopropilmetil-4-[6-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)benzo[1,3]dioxol-5-il]piperazina

[Fórmula Química 207]

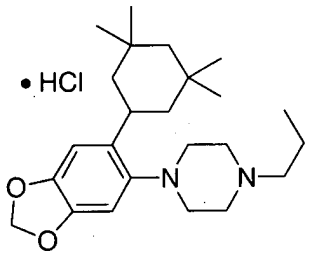


MS m/e (ESI) 397 (MH^+).

(Exemplo 51)

Cloridrato de 1-propil-4-[6-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzo[1,3]dioxol-5-il]piperazina

[Fórmula Química 208]

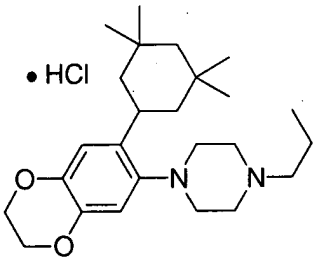


MS m/e (ESI) 387 (MH^+).

(Exemplo 52)

Cloridrato de 1-propil-4-[7-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il]piperazina

[Fórmula Química 209]

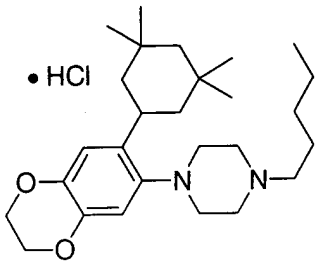


MS m/e (ESI) 401 (MH^+).

(Exemplo 53)

Cloridrato de 1-Pentil-4-[7-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il]piperazina

[Fórmula Química 210]

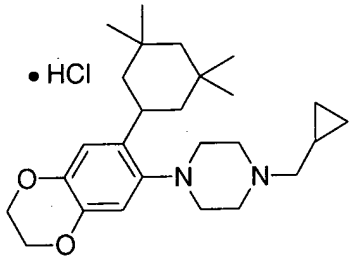


MS m/e (ESI) 429 (MH^+).

(Exemplo 54)

Cloridrato de 1-ciclopropilmetil-4-[7-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il]piperazina

[Fórmula Química 211]

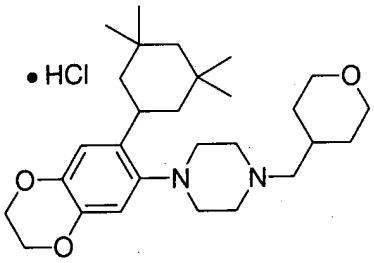


MS m/e (ESI) 413 (MH^+).

(Exemplo 55)

Cloridrato de 1-(tetraidropirano-4-ilmetil)-4-[7-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il]piperazina

[Fórmula Química 212]

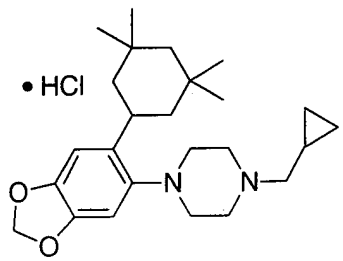


MS m/e (ESI) 457 (MH^+).

(Exemplo 56)

Cloridrato de 1-ciclopropilmetil-4-[6-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzo-[1,3]dioxol-5-il]piperazina

[Fórmula Química 213]

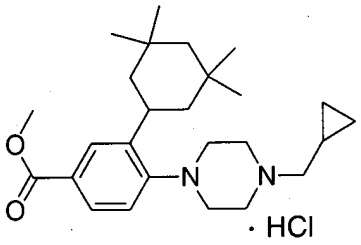


MS m/e (ESI) 399 (MH^+).

(Exemplo 57)

Cloridrato de éster de metila de ácido 4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzóico

[Fórmula Química 214]

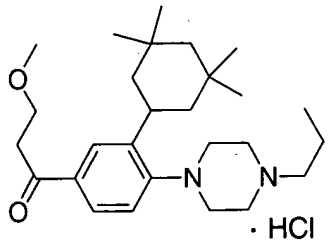


MS m/e (ESI) 413 (MH^+).

(Exemplo 58)

Cloridrato de 3-metóxi-1-[4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]propan-1-ona

[Fórmula Química 215]

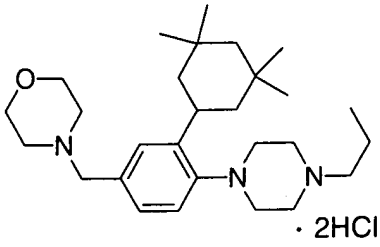


MS m/e (ESI) 429 (MH^+).

(Exemplo 59)

Dicloridrato de 4-[4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzil]morfolina

[Fórmula Química 216]

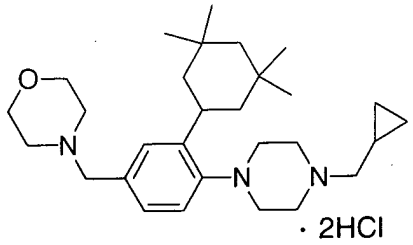


MS m/e (ESI) 442 (MH^+).

(Exemplo 60)

Dicloridrato de 4-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzil]morfolina

[Fórmula Química 217]

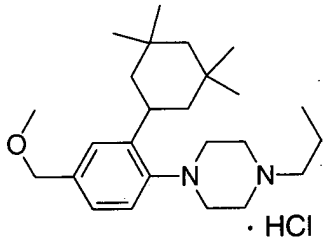


MS m/e (ESI) 454 (MH^+).

(Exemplo 61)

Cloridrato de 1-[4-metoximetil-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]-4-propilpiperazina

[Fórmula Química 218]

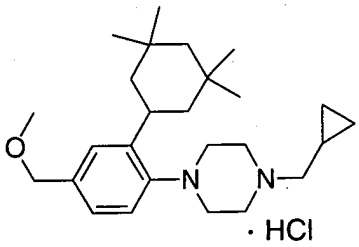


MS m/e (ESI) 387 (MH^+).

(Exemplo 62)

Cloridrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-metoximetil-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina

[Fórmula Química 219]

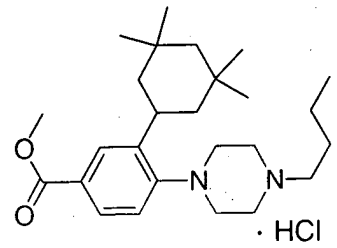


MS m/e (ESI) 399 (MH^+).

(Exemplo 63)

Cloridrato de éster de metila de ácido 4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)benzóico

[Fórmula Química 220]

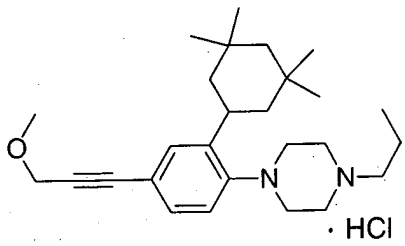


MS m/e (ESI) 415 (MH^+).

(Exemplo 64)

Cloridrato de 1-[4-(3-metoxiprop-1-inil)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]-4-propilpiperazina

[Fórmula Química 221]

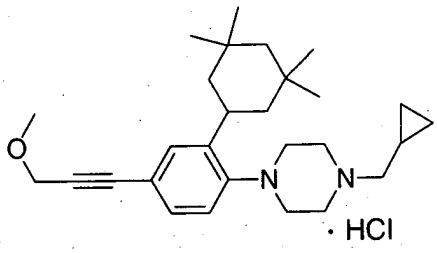


MS m/e (ESI) 411 (MH^+).

(Exemplo 65)

Cloridrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-(3-metoxiprop-1-inil)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina

[Fórmula Química 222]

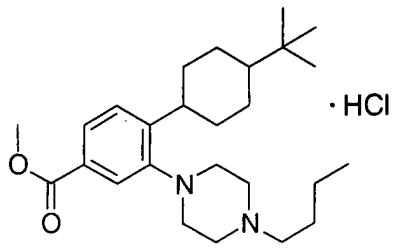


MS m/e (ESI) 423 (MH^+).

(Exemplo 66)

Cloridrato de éster de metila de ácido 4-(4-t-butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzóico

[Fórmula Química 223]

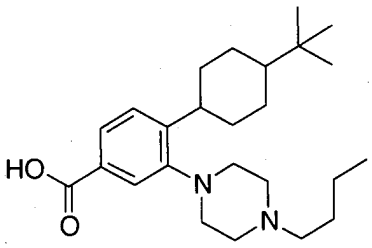


MS m/e (ESI) 415 (MH^+).

(Exemplo 67)

Ácido 4-(4-t-butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzóico

[Fórmula Química 224]

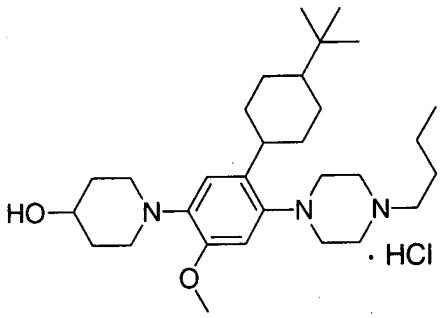


MS m/e (ESI) 401 (MH^+).

(Exemplo 68)

Cloridrato de 1-[5-(4-t-butilcicloexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil]piperidin-4-ol

[Fórmula Química 225]

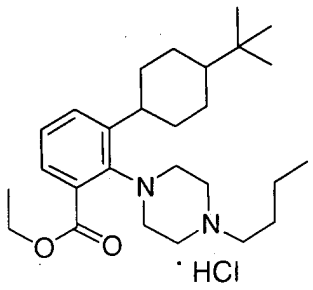


MS m/e (ESI) 486 (MH^+).

(Exemplo 69)

Cloridrato de éster de etila de ácido 3-(4-t-butilcicloexil)-2-(4-butilpiperazin-1-il)benzóico

[Fórmula Química 226]

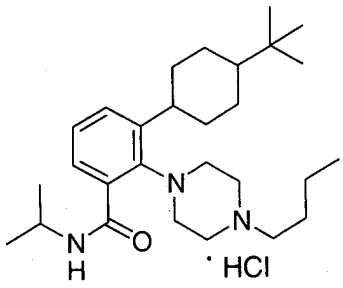


MS m/e (ESI) 429 (MH^+).

(Exemplo 70)

Cloridrato de 3-(4-t-butilcicloexil)-2-(4-butilpiperazin-1-il)-N-isopropilbenzamida

[Fórmula Química 227]

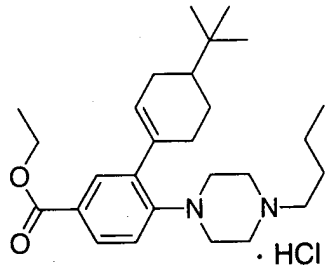


MS m/e (ESI) 442 (MH^+).

(Exemplo 71)

Cloridrato de éster de etila de ácido 3-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)benzóico

[Fórmula Química 228]

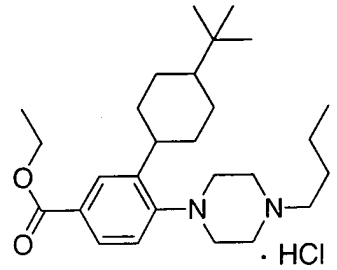


MS m/e (ESI) 427 (MH^+).

(Exemplo 72)

Cloridrato de éster de etila de ácido 3-(4-t-butilcicloexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)benzóico

[Fórmula Química 229]

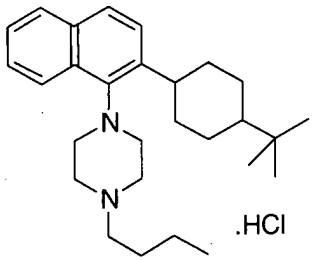


MS m/e (ESI) 429 (MH^+).

(Exemplo 73)

Cloridrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilcicloexil)naftalen-1-il]piperazina

[Fórmula Química 230]

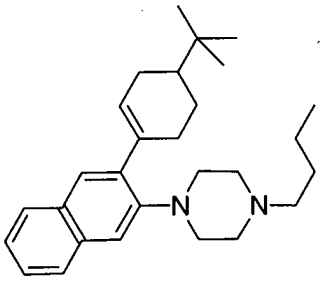


MS m/e (ESI) 407 (MH^+).

(Exemplo 74)

1-Butil-4-[3-(4-t-butilcicloex-1-enil)naftalen-2-il]piperazina

[Fórmula Química 231]

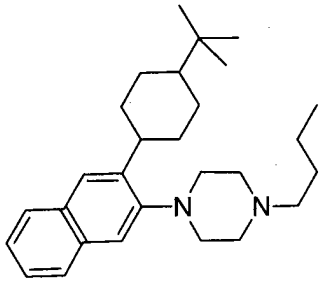


MS m/e (ESI) 405 (MH^+).

(Exemplo 75)

1-Butil-4-[3-(4-t-butilcicloexil)naftalen-2-il]piperazina

[Fórmula Química 232]

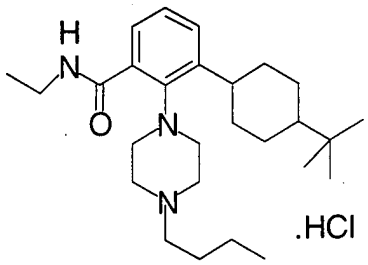


MS m/e (ESI) 407 (MH^+).

(Exemplo 76)

Cloridrato de 3-(4-t-butilcicloexil)-2-(4-butilpiperazin-1-il)-N-etilbenzamida

[Fórmula Química 233]

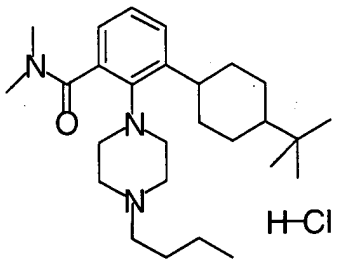


MS m/e (ESI) 428 (MH^+).

(Exemplo 77)

Cloridrato de 3-(4-t-butilcicloexil)-2-(4-butilpiperazin-1-il)-N,N-dimetilbenzamida

[Fórmula Química 234]

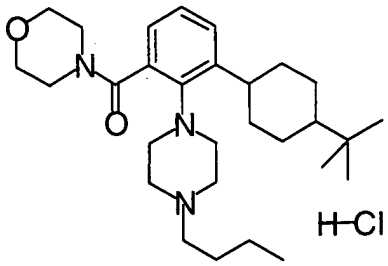


MS m/e (ESI) 428 (MH^+).

(Exemplo 78)

Cloridrato de [3-(4-t-butilcicloexil)-2-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]morfolin-4-ilmetanona

[Fórmula Química 235]

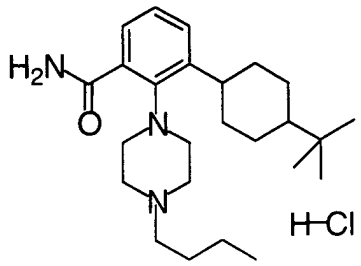


MS m/e (ESI) 470 (MH^+).

(Exemplo 79)

Cloridrato de 3-(4-t-butilcicloexil)-2-(4-butilpiperazin-1-il)benzamida

[Fórmula Química 236]

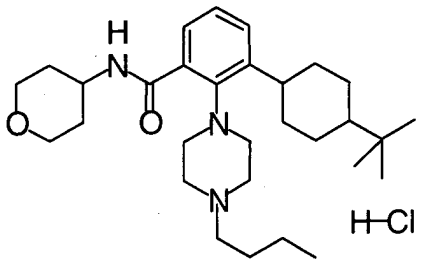


MS m/e (ESI) 400 (MH^+).

(Exemplo 80)

Cloridrato de 3-(4-t-butilcicloexil)-2-(4-butilpiperazin-1-il)-N-(tetraidropirano-4-il)benzamida

[Fórmula Química 237]

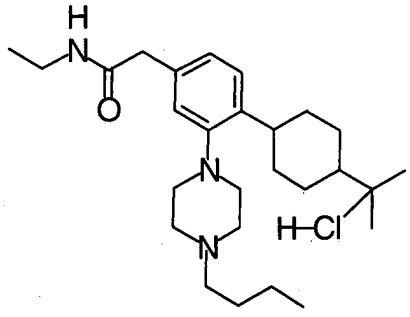


MS m/e (ESI) 484 (MH^+).

(Exemplo 81)

Cloridrato de 2-[4-(4-t-butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]-N-etilacetamida

[Fórmula Química 238]

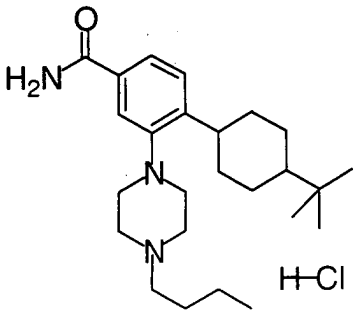


MS m/e (ESI) 442 (MH^+).

(Exemplo 82)

Cloridrato de 4-(4-t-butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzamida

[Fórmula Química 239]

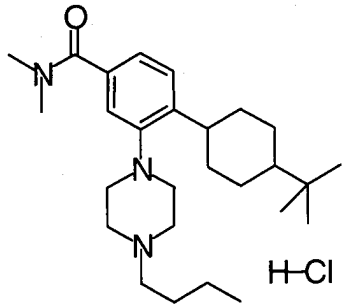


MS m/e (ESI) 400 (MH^+).

(Exemplo 83)

Cloridrato de 4-(4-t-butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)-N,N-dimetilbenzamida

[Fórmula Química 240]

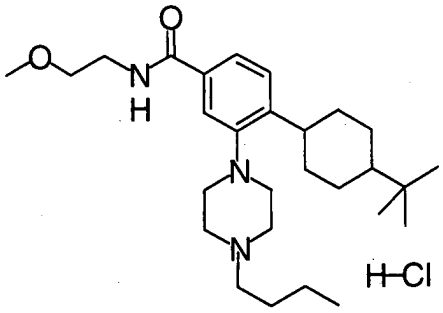


MS m/e (ESI) 428 (MH^+).

(Exemplo 84)

Cloridrato de 4-(4-t-butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)-N-(2-metoxietil)benzamida

[Fórmula Química 241]

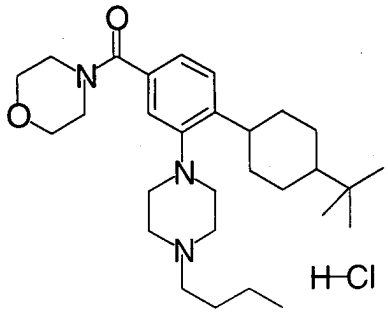


MS m/e (ESI) 458 (MH^+).

(Exemplo 85)

Cloridrato de [4-(4-t-butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]morfolin-4-ilmetanona

[Fórmula Química 242]

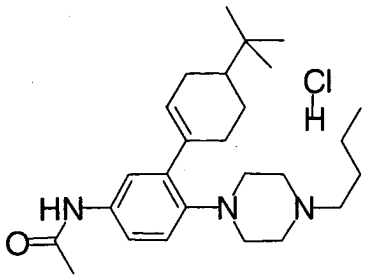


MS m/e (ESI) 470 (MH^+).

(Exemplo 86)

Cloridrato de N-[3-(4-t-Butilcicloex-1-enil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]acetamida

[Fórmula Química 243]

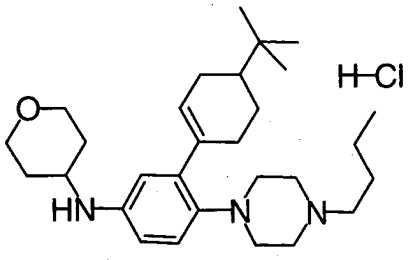


MS m/e (ESI) 412 (MH^+).

(Exemplo 87)

Cloridrato de [3-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]-(tetraidropirano-4-il)amina

[Fórmula Química 244]

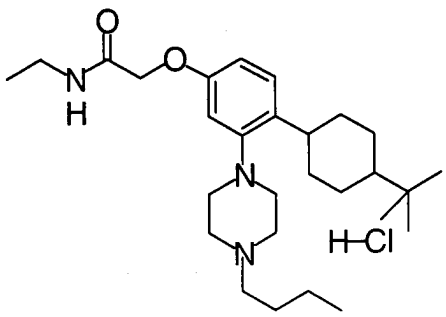


MS m/e (ESI) 454 (MH^+).

(Exemplo 88)

Cloridrato de 2-[4-(4-t-butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenóxi]-N-etilacetamida

[Fórmula Química 245]

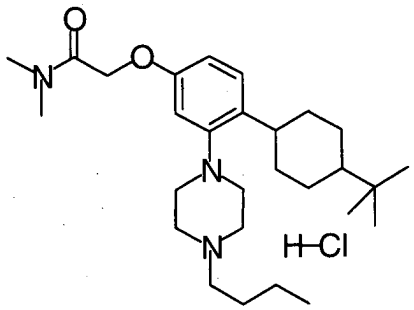


MS m/e (ESI) 458 (MH^+).

(Exemplo 89)

Cloridrato de 2-[4-(4-t-Butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenóxi]-N,N-dimetilacetamida

[Fórmula Química 246]

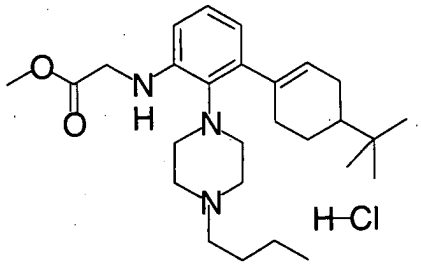


MS m/e (ESI) 458 (MH^+).

(Exemplo 90)

Cloridrato de éster de metila de ácido [3-(4-t-butilcicloex-1-enil)-2-(4-butilpiperazin-1-il)fenilamino]acético

[Fórmula Química 247]

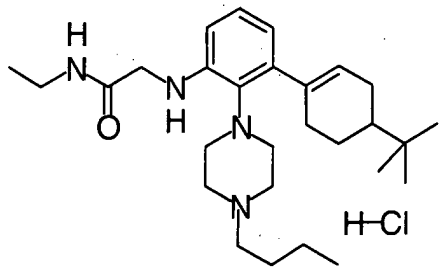


MS m/e (ESI) 442 (MH^+).

(Exemplo 91)

cloridrato de 2-[3-(4-t-butilcicloex-1-enil)-2-(4-butilpiperazin-1-il)fenilamino]-N-etilacetamida

[Fórmula Química 248]

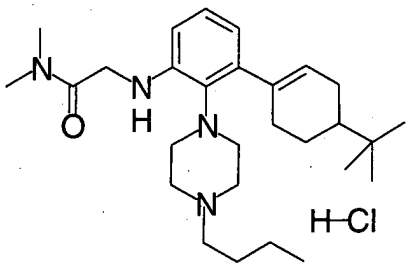


MS m/e (ESI) 455 (MH^+).

(Exemplo 92)

Cloridrato de 2-[3-(4-t-butilcicloex-1-enil)-2-(4-butilpiperazin-1-il)fenilamino]-N,N-dimetilacetamida

[Fórmula Química 249]

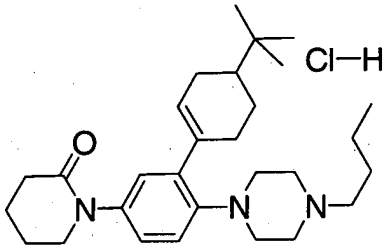


MS m/e (ESI) 455 (MH^+).

(Exemplo 93)

Cloridrato de 1-[3-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]piperidin-2-ona

[Fórmula Química 250]

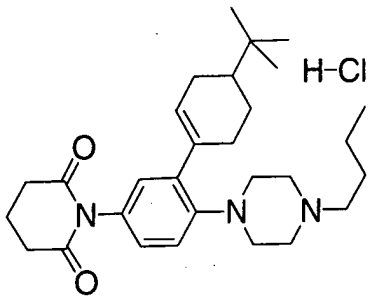


MS m/e (ESI) 452 (MH^+).

(Exemplo 94)

Cloridrato de 1-[3-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]piperidina-2,6-diona

[Fórmula Química 251]

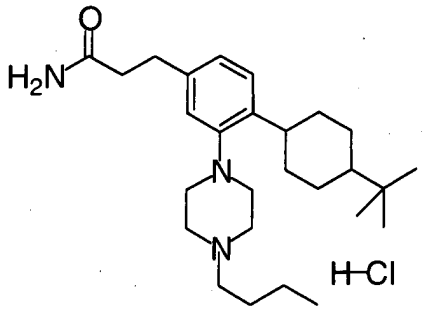


MS m/e (ESI) 466 (MH^+).

(Exemplo 95)

Cloridrato de 3-[4-(4-t-butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]propionamida

[Fórmula Química 252]

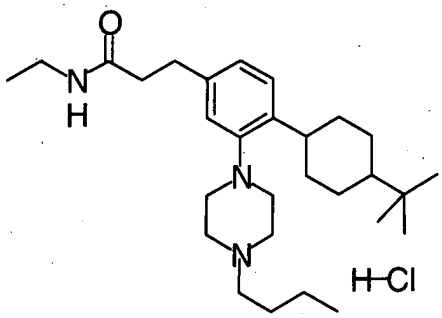


MS m/e (ESI) 428 (MH^+).

(Exemplo 96)

Cloridrato de 3-[4-(4-t-butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]-N-etilpropionamida

[Fórmula Química 253]

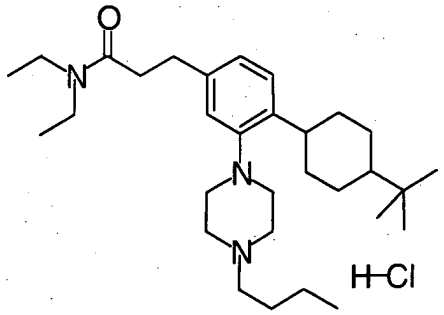


MS m/e (ESI) 456 (MH^+).

(Exemplo 97)

Cloridrato de 3-[4-(4-t-butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]-N,N-dietilpropionamida

[Fórmula Química 254]

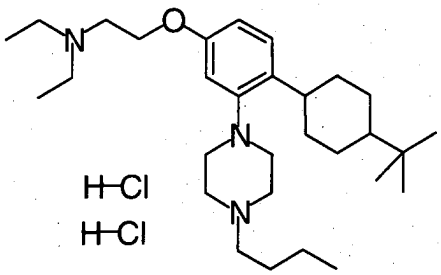


MS m/e (ESI) 484 (MH^+).

(Exemplo 98)

Dicloridrato de [2-[4-(4-t-butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenóxi]etil]dietilamina

[Fórmula Química 255]

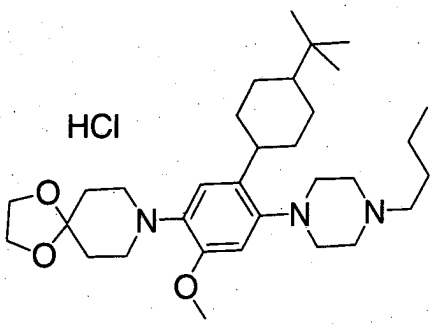


MS m/e (ESI) 472 (MH^+).

(Exemplo 99)

Cloridrato de 8-[5-(4-t-butilcicloexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil]-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano

[Fórmula Química 256]

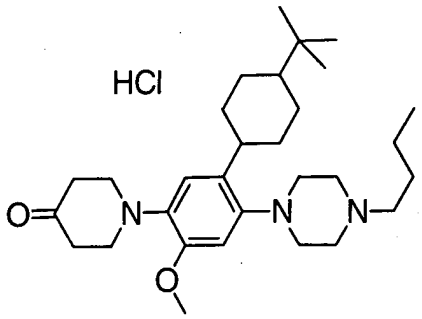


MS m/e (ESI) 528 (MH^+).

(Exemplo 100)

Cloridrato de 1-[5-(4-t-butilcicloexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil]piperidin-4-ona

[Fórmula Química 257]

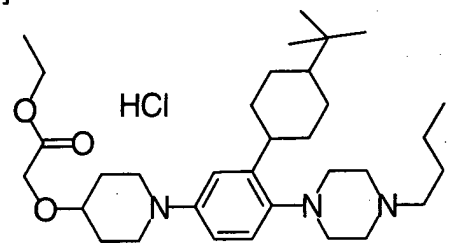


MS m/e (ESI) 484 (MH^+).

(Exemplo 101)

Cloridrato de éster de etila de ácido [1-[3-(4-t-butilcicloexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]piperidin-4-ilóxi]acético

[Fórmula Química 258]

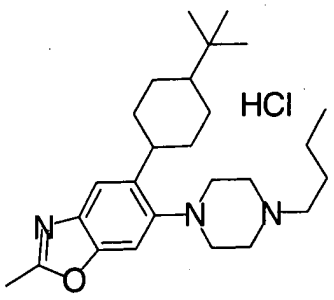


MS m/e (ESI) 542 (MH^+).

(Exemplo 102)

Cloridrato de 5-(4-t-butilcicloexil)-6-(4-butilpiperazin-1-il)-2-metilbenzoxazol

[Fórmula Química 259]

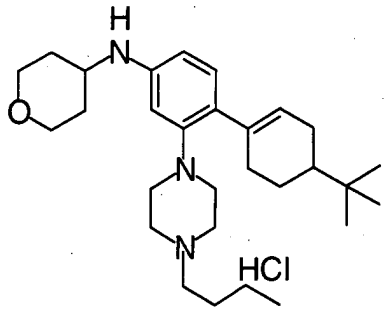


MS m/e (ESI) 412 (MH^+).

(Exemplo 103)

Cloridrato [4-(4-t-butilcicloex-1-enil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]-(tetraidropirano-4-il)amina

[Fórmula Química 260]

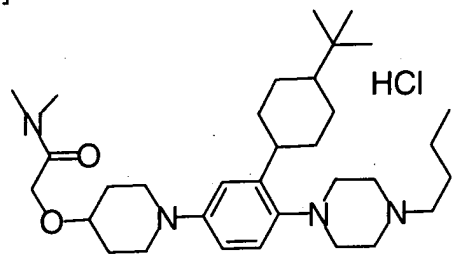


MS m/e (ESI) 454 (MH^+).

(Exemplo 104)

Cloridrato de 2-[1-[3-(4-t-butilcicloexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]piperidin-4-ilóxi]-N,N-dimetilacetamida

[Fórmula Química 261]

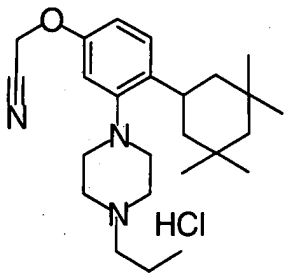


MS m/e (ESI) 541 (MH^+).

(Exemplo 105)

Cloridrato de [3-(4-propilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenóxi]acetonitrila

[Fórmula Química 262]

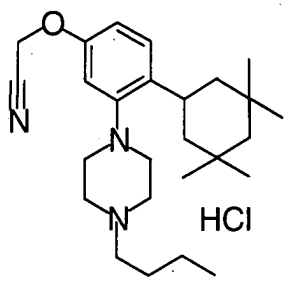


MS m/e (ESI) 398 (MH^+).

(Exemplo 106)

Cloridrato de [3-(4-butilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenóxi]acetonitrila

[Fórmula Química 263]

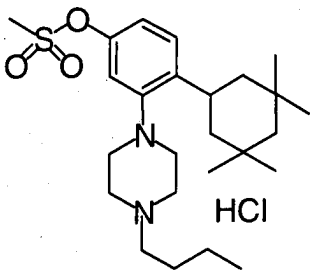


MS m/e (ESI) 412 (MH^+).

(Exemplo 107)

Cloridrato de éster de 3-(4-butilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenila de ácido metanossulfônico

[Fórmula Química 264]

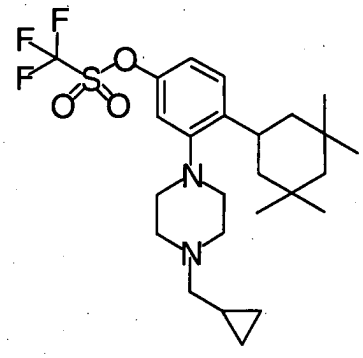


MS m/e (ESI) 451 (MH^+).

(Exemplo 108)

Éster de 3-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenila de ácido trifluorometanossulfônico

[Fórmula Química 265]

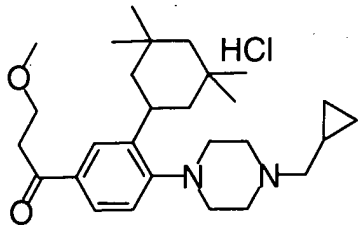


MS m/e (ESI) 503 (MH^+).

(Exemplo 109)

Cloridrato de 1-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]-3-metoxipropan-1-ona

[Fórmula Química 266]

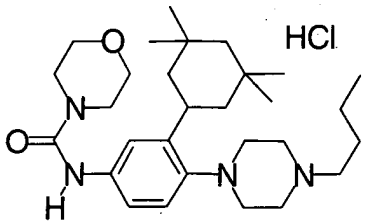


MS m/e (ESI) 441 (MH^+).

(Exemplo 110)

Cloridrato de [4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]amida de ácido morfolina-4-carboxílico

[Fórmula Química 267]

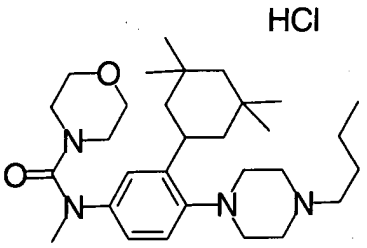


MS m/e (ESI) 485 (MH^+).

(Exemplo 111)

Cloridrato de [4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]metilamida de ácido morfolina-4-carboxílico

[Fórmula Química 268]

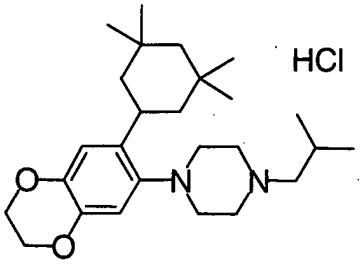


MS m/e (ESI) 499 (MH^+).

(Exemplo 112)

Cloridrato de 1-isobutil-4-[7-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il]piperazina

[Fórmula Química 269]

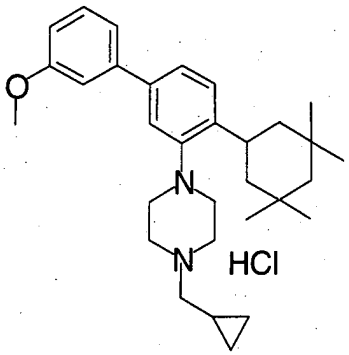


MS m/e (ESI) 415 (MH^+).

(Exemplo 113)

Cloridrato de 1-ciclopropilmetil-4-[3'-metóxi-4-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)bifenil-3-il]piperazina

[Fórmula Química 270]

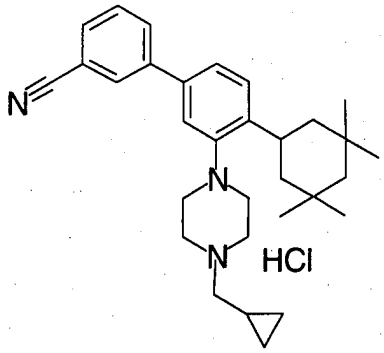


MS m/e (ESI) 461 (MH^+).

(Exemplo 114)

Cloridrato de 3'-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-4'-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)bifenil-3-carbonitrila

[Fórmula Química 271]

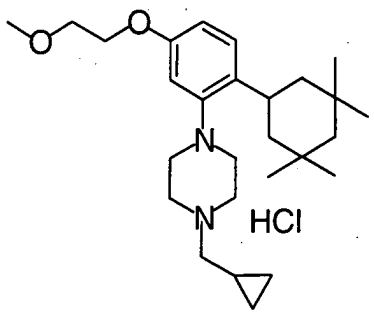


MS m/e (ESI) 456 (MH^+).

(Exemplo 115)

Cloridrato de 1-ciclopropilmetil-4-[5-(2-metoxietóxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina

[Fórmula Química 272]

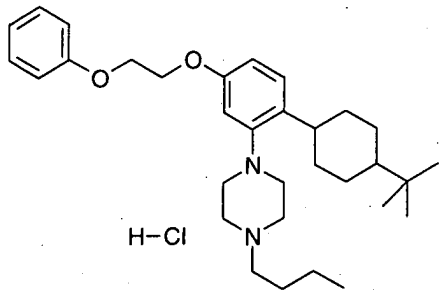


MS m/e (ESI) 429 (MH^+).

(Exemplo 116)

Cloridrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilcicloexil)-5-(2-fenoxietóxi)fenil]piperazina

[Fórmula Química 273]

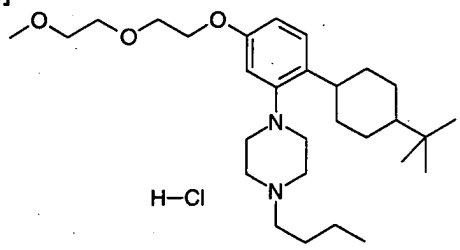


MS m/e (ESI) 493 (MH^+).

(Exemplo 117)

Cloridrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilcicloexil)-5-[2-(2-metoxietóxi)etóxi]fenil]piperazina

[Fórmula Química 274]

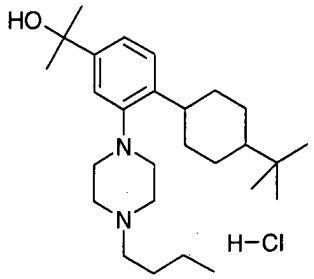


MS m/e (ESI) 475 (MH^+).

(Exemplo 118)

Cloridrato de 2-[4-(4-t-butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]propan-2-ol

[Fórmula Química 275]

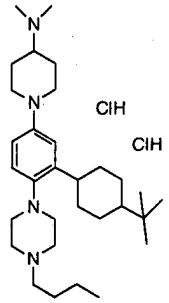


MS m/e (ESI) 415 (MH^+).

(Exemplo 119)

Dicloridrato de [1-[3-(4-t-butilcicloexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]piperidin-4-il]dimetilamina

[Fórmula Química 276]

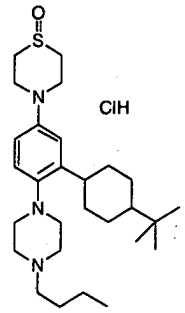


MS m/e (ESI) 483 (MH^+).

(Exemplo 120)

Cloridrato de 4-[3-(4-t-butilcicloexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]tiomorfolina-1-óxido

[Fórmula Química 277]

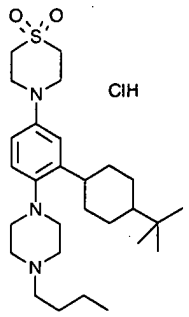


MS m/e (ESI) 474 (MH^+).

(Exemplo 121)

Cloridrato de 4-[3-(4-t-butilcicloexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]tiomorfolina-1,1-dióxido

[Fórmula Química 278]

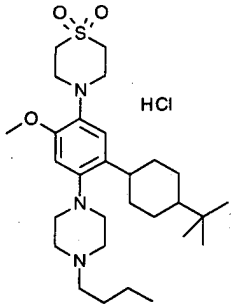


MS m/e (ESI) 490 (MH^+).

(Exemplo 122)

Cloridrato de 4-[5-(4-t-butilcicloexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil]tiomorfolina-1,1-dióxido

[Fórmula Química 279]

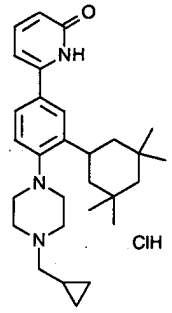


MS m/e (ESI) 520 (MH^+).

(Exemplo 123)

Cloridrato de 6-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]-1H-piridin-2-ona

[Fórmula Química 280]

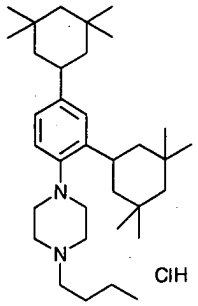


MS m/e (ESI) 448 (MH^+).

(Exemplo 124)

Cloridrato de 1-[2,4-bis(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]-4-butilpiperazina

[Fórmula Química 281]

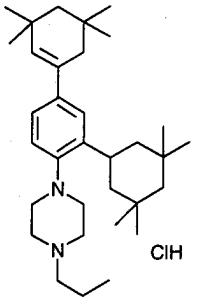


MS m/e (ESI) 495 (MH^+).

(Exemplo 125)

Cloridrato de 1-propil-4-[4-(3,3,5,5-tetrametilcicloex-1-enil)-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina

[Fórmula Química 282]

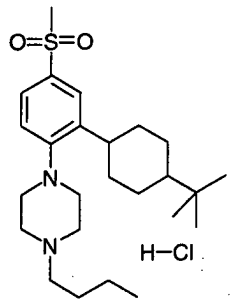


MS m/e (ESI) 479 (MH^+).

(Exemplo 126)

Cloridrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilcicloexil)-4-metanossulfonilfenil]piperazina

[Fórmula Química 283]

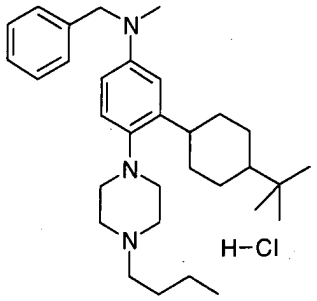


MS m/e (ESI) 435 (MH^+).

(Exemplo 127)

Cloridrato de benzil-[3-(4-t-butilcicloexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]-metilamina

[Fórmula Química 284]

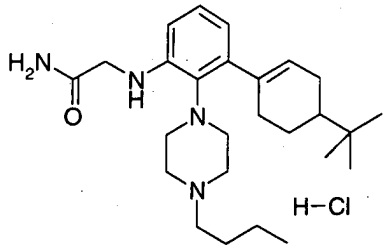


MS m/e (ESI) 476 (MH^+).

(Exemplo 128)

Cloridrato de 2-[3-(4-t-butilcicloex-1-enil)-2-(4-butilpiperazin-1-il)fenilamino]acetamida

[Fórmula Química 285]

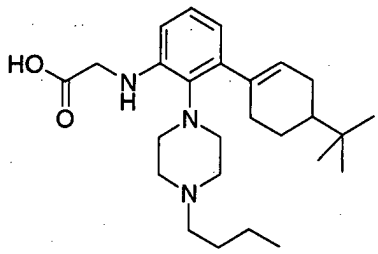


MS m/e (ESI) 427 (MH^+).

(Exemplo 129)

Ácido [3-(4-t-butilcicloex-1-enil)-2-(4-butilpiperazin-1-il)fenilamino]acético

[Fórmula Química 286]

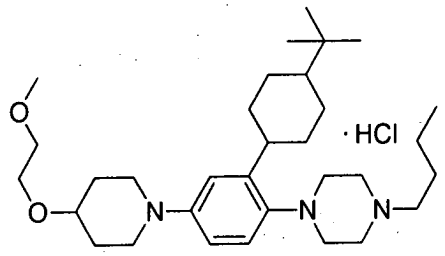


MS m/e (ESI) 428 (MH^+).

(Exemplo 130)

Cloridrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilcicloexil)-4-{4-(2-metoxietóxi)piperidin-1-il}fenil]piperazina

[Fórmula Química 287]

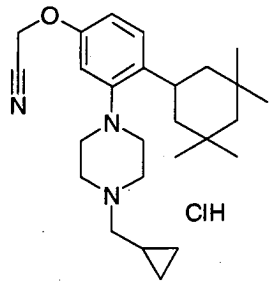


MS m/e (ESI) 514 (MH^+).

(Exemplo 131)

Cloridrato de [3-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenóxi]acetonitrila

[Fórmula Química 288]

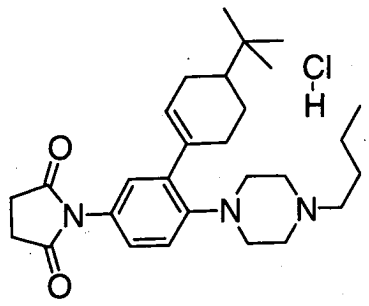


MS m/e (ESI) 410 (MH^+).

(Exemplo 132)

Cloridrato de 1-[3-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-diona

[Fórmula Química 289]

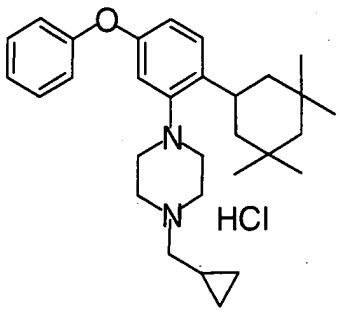


MS m/e (ESI) 452 (MH^+).

(Exemplo 133)

Cloridrato de 1-ciclopropilmetil-4-[5-fenóxi-2-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil]piperazina

[Fórmula Química 290]

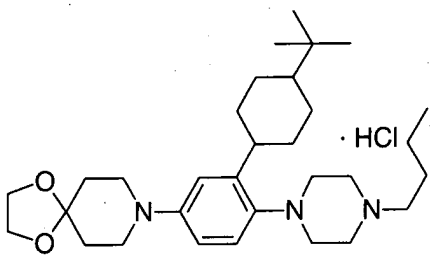


MS m/e (ESI) 447 (MH^+).

(Exemplo 134)

Cloridrato de 8-{3-(4-t-butilcicloexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil}-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano

[Fórmula Química 291]

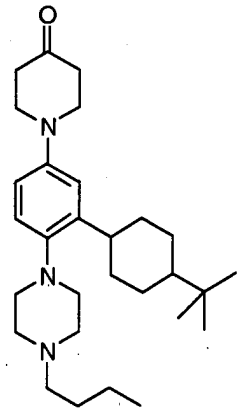


MS m/e (ESI) 498 (MH^+).

(Exemplo 135)

1-[3-(4-t-Butilcicloexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]piperidin-4-ona

[Fórmula Química 292]

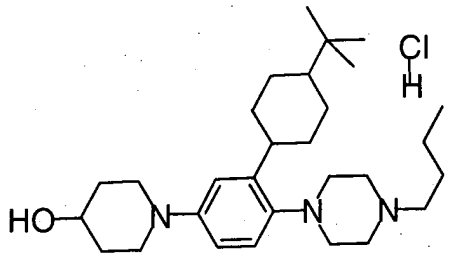


MS m/e (ESI) 454 (MH^+).

(Exemplo 136)

Cloridrato de 1-[3-(4-t-butilcicloexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]piperidin-4-ol

[Fórmula Química 293]

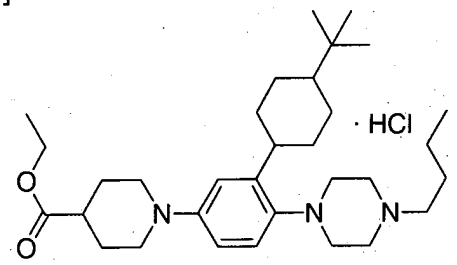


MS m/e (ESI) 456 (MH^+).

(Exemplo 137)

Cloridrato de éster de etila de ácido 1-{3-(4-t-butilcicloexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil}piperidina-4-carboxílico

[Fórmula Química 294]

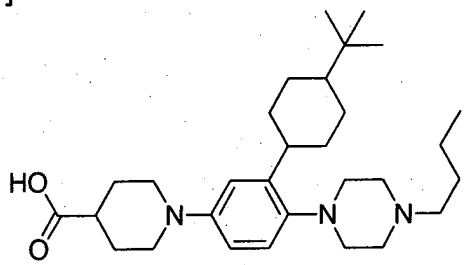


MS m/e (ESI) 512 (MH^+).

(Exemplo 138)

Ácido 1-{3-(4-t-butilcicloexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil}piperidina-4-carboxílico

[Fórmula Química 295]

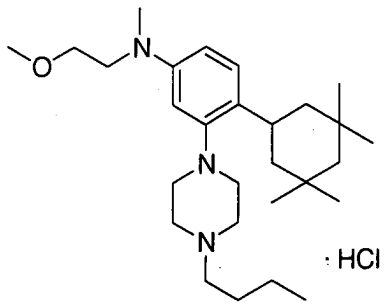


MS m/e (ESI) 484 (MH^+).

(Exemplo 139)

Cloridrato de [3-(4-butilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)fenil](2-metoxietil)metilamina

[Fórmula Química 296]



Forma livre do composto de título:

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 0,91 (s, 6H), 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,10 (s, 6H), 1,12 - 1,5 (m, 10H), 2,34 - 2,43 (m, 2H), 2,59 (brs, 4H), 2,93 (t, J = 4,0Hz, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,36 - 3,48 (m, 3H), 3,50 - 3,56 (m, 2H), 6,45 (dd, J = 8,4, 2,8Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,8Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4Hz, 1H).

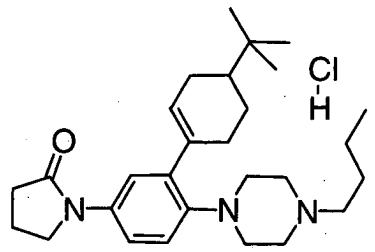
O composto de título, isto é, forma de cloridrato:

MS m/e (ESI) 444 (MH^+).

(Exemplo 140)

Cloridrato de 1-[3-(4-t-butilcicloex-1-enil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]pirrolidin-2-ona

[Fórmula Química 297]

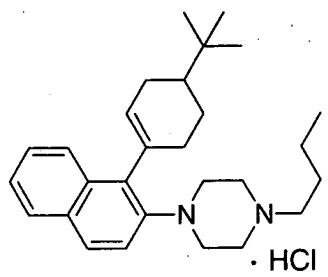


MS m/e (ESI) 438 (MH^+).

(Exemplo 141)

Cloridrato de 1-butil-4-[1-(4-t-butilcicloex-1-enil)naftalen-2-il]piperazina

[Fórmula Química 298]

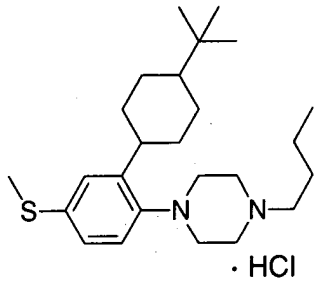


MS m/e (ESI) 405 (MH^+).

(Exemplo 142)

Cloridrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilcicloexil)-4-metilsulfanilfenil]piperazina

[Fórmula Química 299]

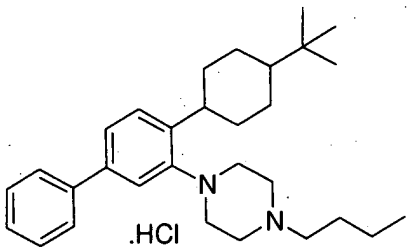


MS m/e (ESI) 403 (MH^+).

(Exemplo 143)

Cloridrato de 1-butil-4-[4-(4-t-butilcicloexil)bifenil-3-il]piperazina

[Fórmula Química 300]

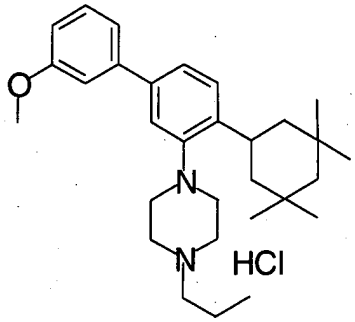


MS m/e (ESI) 433 (MH^+).

(Exemplo 144)

Cloridrato de 1-[3'-metóxi-4-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)bifenil-3-il]-4-propilpiperazina

[Fórmula Química 301]

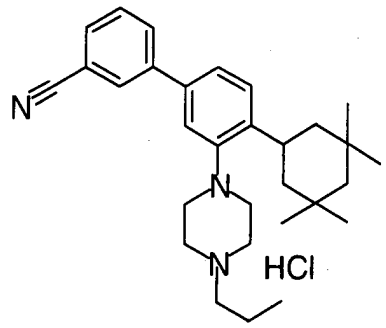


MS m/e (ESI) 449 (MH^+).

(Exemplo 145)

Cloridrato de 3'-(4-propilpiperazin-1-il)-4'-(3,3,5,5-tetrametilcicloexil)bifenil-3-carbonitrila

[Fórmula Química 302]

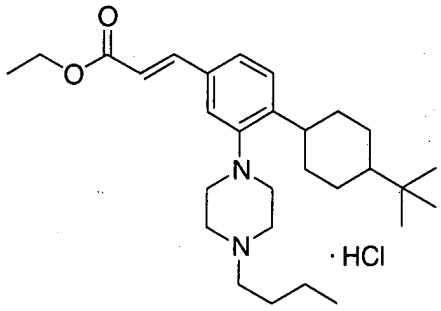


MS m/e (ESI) 444 (MH^+).

(Exemplo 146)

Cloridrato de éster de etila de ácido 3-[4-(4-t-butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]acrílico

[Fórmula Química 303]

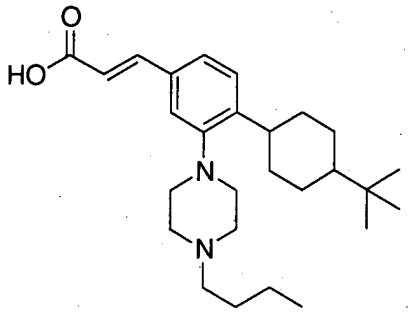


MS m/e (ESI) 455 (MH^+).

(Exemplo 147)

Ácido 3-[4-(4-t-butilcicloexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]acrílico

[Fórmula Química 304]



MS m/e (ESI) 427 (MH^+).

(Exemplo Teste 1: Avaliação de compostos em sistema de adesão de célula de Jurkat)

(Imobilização de fibronectina humana em placa de 96 cavidades)

Fibronectina humana (Becton Dickinson Biosciences) foi diluída com solução salina tamponada de fosfato (em seguida abreviada como PBS;

Sigma) em 0,1 - 0,01 μg/ mL, e a solução diluída foi adicionada a uma placa de cavidades 96 (Becton Dickinson) em 50 μL/cavidade, e permitida repousar durante a noite a 4°C. No dia seguinte, o sobrenadante foi removido da placa, e em seguida PBS que contém 1% de albumina de soro bovina (em seguida abreviada como BSA; Sigma) foi adicionada a isso em 100 μL/cavidade e a incubação foi realizada a 37°C durante 2 horas em uma incubadora de CO_2 (Hirasawa).

(Ensaio de adesão)

O sobrenadante foi removido de cada placa e células de Jurkat suspensas em RPMI-1640 (Sigma) contendo 1 mg/mL de BSA foram adicionadas a 80 μL/cavidade para 2,5 x 10^5 células/cavidade. O composto diluído em concentrações diferentes com RPMI-1640 contendo 1 mg/mL BSA foi adicionado imediatamente em 10 μL/cavidade, e em seguida 100 nM de acetato de miristato de forbol (em seguida abreviado como PMA; Sigma) em RPMI-1640 contendo 1 mg/mL de BSA foram adicionados em 10 μL/cavidade e a placa foi incubada em uma incubadora de CO_2 a 37°C durante 45-60 minutos. O sobrenadante foi removido da placa e cada cavidade foi lavada várias vezes com 100 μL/cavidade de RPMI-1640, depois do qual 50 mM de tampão de citrato (pH 5,0) contendo 3,75 mM de p-nitrofenol-N-acetil-β-D-glicosaminida (Sigma) e 0,25% de Triton X-100 (Sigma) foram adicionados em 60 μL/cavidade, e a mistura foi colocada em uma incubadora de CO_2 e incubada a 37°C durante 45 minutos. Depois da incubação, 50 mM de tampão de glicina (pH 10,4) contendo 5 mM de EDTA foram adicionados a 90 μL/cavidade, e a absorvência em 405 nm foi medida com uma Leitora de Microplaca Automática EL340 (BIO-TEK) para determinar a contagem de célula aderida. A concentração de cada composto que inibiu o aumento no número de células aderidas pela estimulação de PMA por 50% é mostrada como a IC50 (μM) na tabela abaixo.

[Tabela 1]

Exemplo Nº	IC50 (μM)
1	6,0
2	16,7
4	3,4
5	2,9
6	2,9
7	4,9
8	3,4
10	3,3
12	14,7
13	3,8
14	7,1
15	4,7
16	5,6
17	1,3
18	2,3
19	4,7
134	4,0
44	2,8

(Exemplo Teste 2: Avaliação de compostos em sistema de adesão de neutrófila de sangue periférico humano)

(Preparação de neutrófilos de sangue periférico humano)

Em um tubo de centrifugação de plástico contendo 100 unidades de heparina sódica (Shimizu Pharmaceutical) foram adicionados 25 mL de sangue fresco experienciado de um humano saudável. Depois de adicionar e misturar também 8 mL de solução salina fisiológica (Otsuka Pharmaceutical) contendo 6% de Dextrana (Nacalai), a mistura foi permitida manter-se em temperatura ambiente durante 45 minutos para sedimentação do eritrócitos. O sobrenadante resultante foi transferido para outro tubo de centrifugação de plástico e combinado com um volume equivalente de solução salina tamponada de fosfato (em seguida abreviada como PBS; Sigma), e em seguida centrifugado em 1600 rpm durante 7 minutos em temperatura ambiente. A fração de hematócito obtida foi suspensa em 4 mL de PBS, e a suspensão

foi sobreposta em 4 mL de Ficoll-Paque® PLUS (Amersham Biosciences). O líquido de bicamada resultante foi centrifugado em 2000 rpm durante 30 minutos em temperatura ambiente, depois que o sobrenadante foi removido e o precipitado foi suspenso em 10 mL de PBS e centrifugado em 1200 rpm durante 7 minutos, e o sobrenadante foi removido. O precipitado resultante foi suspenso em 0,5 mL de PBS novamente, e em seguida 10 mL de água destilada (Otsuka Pharmaceutical) foram adicionados, 0,5 mL de uma solução aquosa que contém 3 M de NaCl foi imediatamente adicionado para restabelecer isotonicidade, a mistura foi centrifugada em 1200 rpm durante 7 minutos, e o precipitado obtido foi suspenso em PBS contendo 1 mg/mL de albumina de soro bovina (em seguida abreviada como BSA; Sigma) novamente e armazenado em gelo até ser empregado para a experiência.

(Rotulagem fluorescente de neutrófilos de sangue periférico humano)

Os neutrófilos obtidos foram suspensos em PBS contendo 1 mg/mL de BSA em 2 x 10^7 de células/mL. BCECF-AM (Dojin) foi adicionado em uma concentração final de 5 µM, e a mistura foi incubada a 37°C durante 45 minutos. Foi, em seguida, enxaguado duas vezes com PBS contendo 1 mg/mL de BSA por centrifugação, suspenso novamente em PBS contendo 1 mg/mL de BSA em 5 x 10^7 de células/ mL, e armazenado em gelo até uso.

(Preparação de placa imobilizada de HUVEC)

Células endoteliais da veia umbilical humanas (em seguida abreviada como HUVEC) foram suspensas em meio MCDB131 (Chlorella Industries) contendo 10% de soro de bezerro fetal e 30 µg/mL de suplemento de crescimento de célula endotelial (Becton Dickinson Bioscience). A suspensão foi adicionada em 7,5 x 10^3 de células/cavidade em uma cavidade de 96 cavidades (Iwaki) imobilizada com colágeno tipo I, e cultivada durante 3 dias em uma incubadora de CO_2 (Hirasawa). Ao confirmar a confluência das células, o sobrenadante foi descartado, a placa foi enxaguada duas vezes com PBS, e em seguida PBS contendo 0,1% de glutaraldeído (Kanto Kagaku) foi adicionada a 100 µl/cavidade e as HUVECs foram imobilizados durante 5 minutos. O sobrenadante foi descartado e a placa foi lavada duas vezes com PBS, e em seguida PBS foi adicionado em 100 µL/cavidade e a mistura

foi armazenado a 4°C até uso.

(Ensaio de adesão)

Para 6,5 mL de meio RPMI-1640 (Sigma) contendo 1 mg/mL de BSA foi adicionado 0,5 mL de uma suspensão de neutrófilos rotulados de BCECF-AM em 5 x 10^7/mL armazenado em gelo, que foi misturado e a mistura foi adicionada em 80 µL/cavidade em uma placa imobilizada de HUVEC. A esta placa foram foram imediatamente adicionados 10 µl/cavidade de uma solução do composto diluído em diferentes de concentrações com RPMI-1640 contendo 1 mg/mL de BSA, e 10 µl/cavidade de 100 nM de acetato de miristato de forbol (em seguida abreviado como PMA; Sigma) em RPMI-1640 contendo 1 mg/mL de BSA, e um mistura foi incubada em uma incubadora de CO_2 a 37°C durante 45 minutos. O sobrenadante foi removido da placa que foi lavada, em seguida, várias vezes com RPMI-1640 a 100 µl/cavidade, e em seguida PBS contendo 0,1% de NP-40 (Calbiochem) foi adicionada também em 100 µl/cavidade e uma intensidade fluorescente foi medida com uma contadora de múltiplos rótulos ARVO®SX 1420 (Wallac) para determinar o número de células aderidas. A concentração de cada composto que inibiu o aumento no número de células aderidas pela estimulação de PMA por 50% é mostrada como a IC50 (µM) na tabela abaixo.

[Tabela 2]

Exemplo Nº	IC50 (µM)
1	10,1
2	16,9
4	33,4
5	11,0
6	11,7
7	17,4
8	16,7
10	7,8
12	12,5
13	21,7
14	22,4
15	11,8

Exemplo Nº	IC50 (μM)
16	18,5
17	11,4
18	7,3
19	16,0
134	6,0
44	19,2

(Exemplo Teste 3: Avaliação de compostos em modelo de infiltração de neutrófila de cólon induzido por oxazolona)

(Sensibilização com oxazolona)

Camundongos Balb/c machos de cinco a seis semanas de idade (Charles River Japão) foram raspados no abdômen em uma área quadrada de aproximadamente 2 cm. Uma solução de etanol a 100% contendo 3% de 4-etoximetileno-2-fenil-2-oxazolin-5-ona (em seguida chamado como "oxazolona"; Sigma) foi aplicada em 150 μL sobre o abdômen de cada camundongo.

(Preparação de emulsão contendo oxazolona)

Água destilada (Otsuka Pharmaceutical) foi adicionada em um volume equivalente a 100% de óleo de amendoim (Kanto Kagaku) contendo 1% de oxazolona, e os componentes foram vigorosamente misturados com uma seringa de copo (Top Co.), para preparar uma emulsão contendo 0,5% de oxazolona.

(Indução com oxazolona)

Os camundongos foram jejuados no 3º dia depois de sensibilização de oxazolona, e foram desafiado com 100 μL da emulsão contendo 0,5% de oxazolona preparada da maneira descrita acima intrarretalmente em um sítio de aproximadamente 3 cm do ânus sob anestesia de éter no 4º dia.

(Ensaio de neutrófila de infiltração no cólon)

Cada composto foi suspenso ou dissolvido em uma solução aquosa contendo 0,5% de metil celulose (Wako), e oralmente administrado em 30 mg/kg 30 minutos antes do desafio intrarectal da emulsão de oxazolona.

Quatro horas depois do desafio intrarretal de oxazolona, camundongos foram sacrificados por deslocação cervical, e os cólons foram extirpados, dissecados na direção longitudinal, lavado com solução salina fisiológica, e transferidos para tubos de centrifugação de plástico resfriados em gelo. Depois de adicionar 1 mL de 50 mM de tampão de fosfato de potássio (em seguida abreviado como KPB) (pH 6,0) ao tubo, e o tecido foi homogeneizado com PHISCOTRON (Microtec Nition Co., Ltd.), 2 mL de 50 mM de KPB (pH 6,0) foi adicionado e a mistura foi centrifugada em 3000 rpm, 4°C durante 10 minutos e o sobrenadante foi removido. Ao precipitado resultante foi adicionado 1 mL de 50 mM de KPB (pH 6,0) contendo 0,5% de hexadecil-trimetil-brometo de amônio (Sigma), e congelado-descongelado 3 a 5 vezes empregando-se nitrogênio líquido e água quente, centrifugado em 3000 rpm, 4°C durante 10 minutos para produzir um sobrenadante.

A atividade de enzima de mieloperoxidase no sobrenadante foi analisada da seguinte maneira. Especificamente, para 10 µL do sobrenadante obtido foi adicionado 200 µL de 50 mM de KPB (pH6,0) contendo 0,017% de o-dianisidina (Sigma) e 0,0005% de peróxido de hidrogênio (Wako), incubado a 37°C, e a mudança na absorvência em 450 nm (a taxa de mudança na absorvência por minuto (mO.D. / min.)) foi continuamente medida durante 1 minuto empregando-se uma Leitora de Microplaca Automática EL340 (BIO-TEK) em modo cinético. A taxa inibidora da atividade da enzima mieloperoxidase (%) em cada um dos grupos administrados por composto em relação ao grupo de controle oxazolona (o grupo livre de composto/desafiado intrarretalmente por emulsão de oxazolona) é mostrada na tabela abaixo.

[Tabela 3]

Exemplo Nº	Taxa inibidora (%)
1	69,0
5	3,0
6	48,0
7	24,0
134	18,0
44	38,0

(Exemplo teste 4: Avaliação de compostos em modelo de colite induzido por DSS)

Uma solução a 1-3% de sulfato sódico de dextrana (em seguida abreviada como DSS; ICN) em água purificada (Otsuka Pharmaceutical) é alimentada livremente em camundongos Balb/c machos de 6 a 7 semanas de idade (Charles River Japão) durante 5 - 7 dias para induzir colite. Índice de Atividade de Doença (em seguida abreviado como DAI) classificado com base na dureza fecal, o teor de sangue nas fezes e peso corporal mudas, o número de neutrófilos que infiltra o cólon e o comprimento do cólon é empregado como índices para avaliar os compostos. Cada composto é suspenso ou dissolvido em uma solução aquosa contendo 0,5% de metil celulose (Wako), e oralmente administrado em 30 mg/kg uma vez por dia, durante 5 - 7 dias sucessivos.

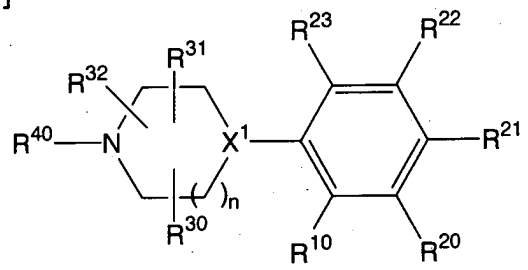
Aplicabilidade industrial

Os compostos da invenção têm ação inibidora de adesão celular excelente ou ação inibidora de infiltração celular, e podem servir portanto como farmacêuticos que são úteis como agentes terapêuticos ou profiláticos para várias doenças inflamatórias e doenças auto-imunes associadas com a adesão e infiltração de leucócitos, tais como doenças inflamatórias do intestino (particularmente colite ulcerativa ou doença de Crohn), síndrome de intestino irritável, artrite reumatóide, psoríase, esclerose múltipla, asma e dermatite atópica.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto representado pela seguinte fórmula geral (1), um sal do mesmo ou um hidrato do antecedente:

[Fórmula Química 1]



(1)

em que R^{10} representa cicloalquila 5 a 10 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo A1 ou cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo A1,

R^{30}, R^{31} e R^{32} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio, hidroxila, halogênio, ciano, carboxila, C1-6 alquila, C1-6 alcóxi ou C2-7 alcoxicarbonila, ou

dois dentre R^{30}, R^{31} e R^{32} ligam-se juntos para formar oxo (=O) ou metileno (-CH_2-) e o outro representa hidrogênio, hidroxila, halogênio, ciano, carboxila, C1-6 alquila, C1-6 alcóxi ou C2-7 alcoxicarbonila,

R^{40} representa C1-10 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo D1, cicloalquila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo E^1, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo E1, C2-7 alquenila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1, C2-7 alquinila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1, C2-7 alquilcarbonila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo G1, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila, carbonila heterocíclica de 4 a 8 membros, C2-7 alcoxicarbonila ou C1-6 alquilsulfonila,

n representa um número inteiro de 0, 1 ou 2,

X^1 representa CH ou nitrogênio, e

R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio, hidroxila, halogênio, nitro, ciano, carboxila, C1-6 alquiltio opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1, C2-7 alcoxicarbonila, fenóxi, $-SO_3H$, C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W^1, C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo K1, C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo V1, um grupo anel de heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, um grupo anel de arila de 6 a 10 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, C2-7 alquenila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, C2-7 alquinila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, cicloalquila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, cicloalquenila de 5 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1 $-NR^{1X}R^{2X}$, $-CO-R^{1X}$, $-CO-NR^{1X}R^{2X}$, $-NR^{1X}-CO-R^{2X}$, $-SO_2-R^{3X}$ ou $-O-SO_2-R^{3X}$,

em que R^{1X} e R^{2X} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio, C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo U1 ou um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros, e

R^{3X} representa C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1; ou

(i) R^{20} e R^{21}, (ii) R^{21} e R^{22} ou (iii) R^{22} e R^{23} ligam-se juntos para formar um anel selecionado a partir do Grupo Z1,

em que o Grupo A1 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, C1-6 alcóxi, fenila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo C1, C1-6 alquila, C1-6 haloalquila e C2-7 alquileno onde C2-

7 alquileno é apenas permissível no caso em que uma espiro união é formada junto com a cicloalquila de 5 a 10 membros substituída ou a cicloalquenila de 5 a 10 membros substituída,

Grupo C1 consiste em ciano, halogênio, C1-6 alquila e C1-6 alcóxi,

Grupo D1 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, C1-6 alcóxi, C1-6 alquiltio, C1-6 alquilsulfonila, C1-6 alquilsulfinila, mono(C1-6 alquil)amino, di(C1-6 alquil)amino, C2-7 alquilcarbonilamino, cicloalquila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo H1, C2-7 alcoxicarbonila, carboxila, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros, um grupo anel de heteroarila de 5 a 10 membros, um grupo anel de arila de 6 a 10 membros, C2-7 alquilcarbonila, carbonila de anel de arila de 6 a 10 membros, aminocarbonila, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila opcionalmente substituída com halogênio, mono(cicloalquil de 3 a 8 membros)aminocarbonila, mono(C2-7 alcoxialquil)aminocarbonila, di(C1-6 alquil)aminocarbonila, mono(anel de heteroarila de 5 a 10 membros)aminocarbonila, carbonila heterocíclica de 4 a 8 membros opcionalmente substituída com C1-6 alquila, e carbonila de anel de heteroarila de 5 a 10 membros,

Grupo E1 consiste em halogênio, C1-6 alcóxi, oxo (=O) e C1-6 alquila,

Grupo F1 consiste em halogênio e C1-6 alcóxi,

Grupo G1 consiste em cicloalquila de 3 a 8 membros,

Grupo H1 consiste em hidroxila, C1-6 haloalquila, C1-6 alquila, C2-7 alcoxialquila, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila, di(C1-6 alquil)aminocarbonila, C2-7 alcoxicarbonila, carboxila e C2-7 cianoalquila,

Grupo W1 consiste em halogênio, hidroxila, ciano, carboxila, C1-6 alquila, C2-7 alcoxialquila, C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo T1, fenóxi, C2-7 alcoxicarbonila, C2-7 alquilcarbonila, $-NR^{6X}R^{7X}$ e $-CO-NR^{6X}R^{7X}$ em que R^{6X} e R^{7X} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila,

Grupo T1 consiste em C1-6 alcóxi, carboxila, C2-7 alcoxicarboni-

la e -$CONR^{4X}R^{5X}$ em que R^{4X} e R^{5X} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila,

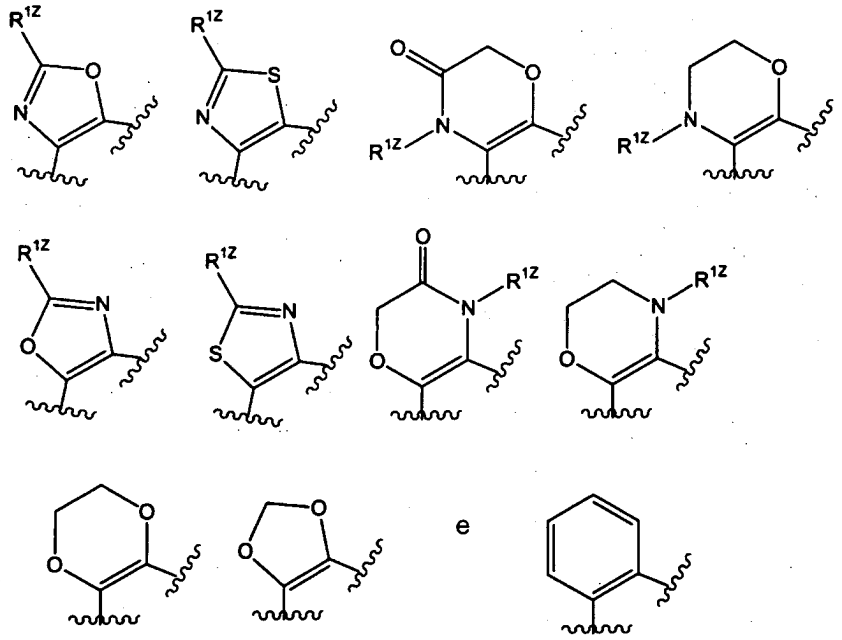
Grupo V1 consiste em oxo(=O) e etilenodióxi (-O-CH_2CH_2-O-) onde etilenodióxi é permissível apenas no caso em que uma espiro união é formada junto com o grupo heterocíclico de 4 a 8 membros substituído,

Grupo K1 consiste em um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros,

Grupo U1 consiste em carboxila, C1-6 alcóxi, C2-7 alcoxicarbonila, halogênio, um grupo anel de arila de 6 a 10 membros e -CO-$NR^{8x}R^{9x}$ em que R^{8x} e R^{9x} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila, e,

Grupo Z1 consiste em

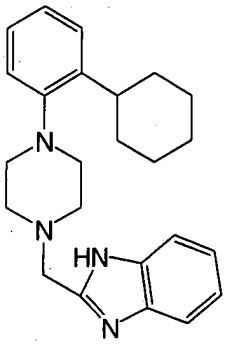
[Fórmula Química 3]



em que R^{1Z} representa hidrogênio, C1-6 alquila ou benzila,

com a condição que um composto representado pela seguinte fórmula:

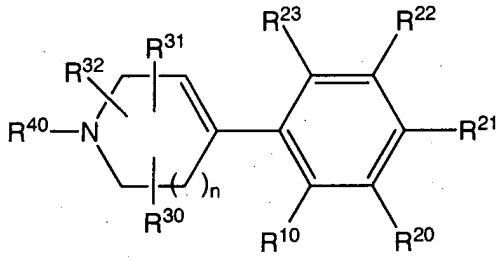
[Fórmula Química 2]



seja esperado.

2. Composto representado pela seguinte fórmula geral (100), um sal deste ou um hidrato do antecedente:

[Fórmula Química 4]



(100)

em que R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40} e n têm as mesmas respectivas definições como R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40} e n na reivindicação 1.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com um substituinte do Grupo A2, ou cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com um substituinte do Grupo A2,

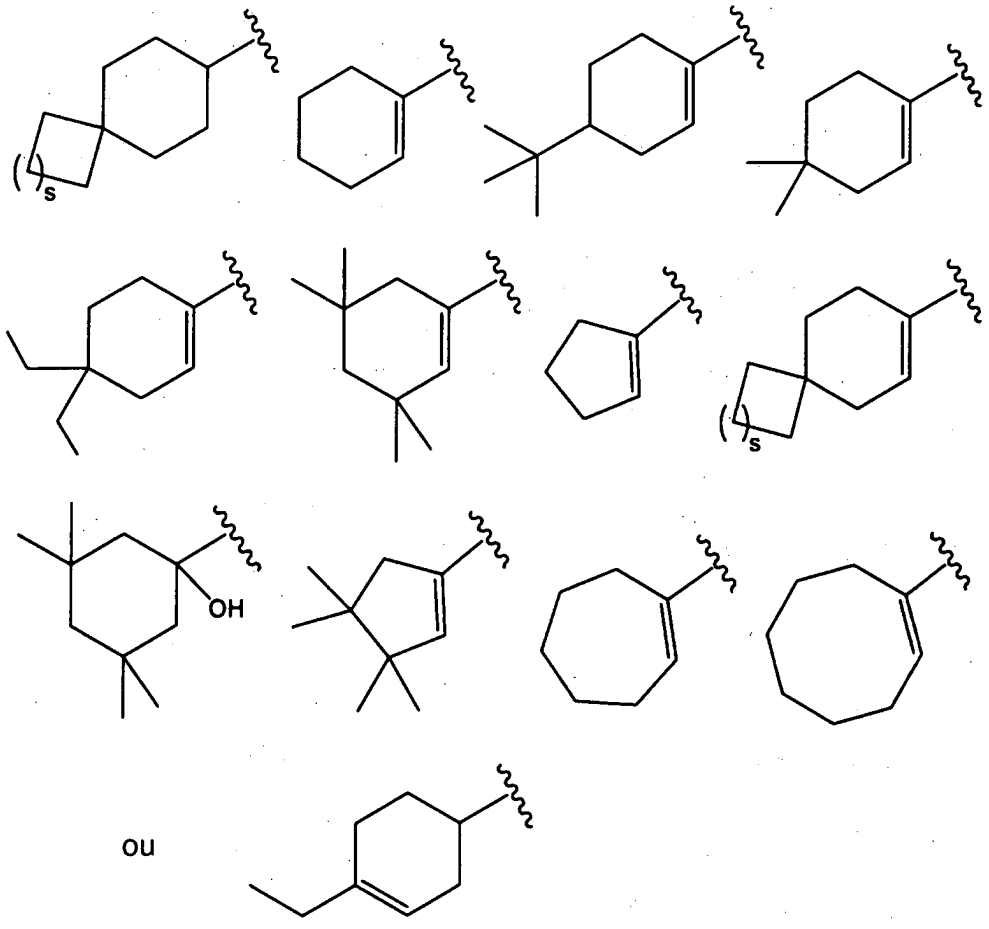
em que o Grupo A2 consiste em hidroxila, fenila, C1-6 alquila, C1-6 haloalquila e C2-7 alquileno em que C2-7 alquileno apenas é permissível no caso em que uma espiro união é formada junto com a cicloalquila de 5 a 10 membros substituída ou a cicloalquenila de 5 a 10 membros substituída.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com hidroxila, fenila, C1-6 alquila, C1-6 haloalqui-

la, 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno ou pentametileno, ou cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com hidroxila, fenila, C1-6 alquila, C1-6 haloalquila, 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno ou pentametileno em que 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno ou pentametileno apenas é permissível no caso em que uma espiro união é formada junto com a cicloalquila de 5 a 10 membros ou cicloalquenila de 5 a 10 membros.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{10} é cicloexila, 4-t-butilcicloexila, 4,4-dimetilcicloexila, 4,4-dietilcicloexila, 3,3,5,5-tetrametilcicloexila, 3,5-dimetilcicloexila, 4-fenilcicloexila, 4-trifluorometilcicloexila, 4-n-butilcicloexila, ciclopentila, 3,3,4,4-tetrametilciclopentila, cicloeptila, ciclooctila, ou um grupo representado pela seguinte fórmula:

[Fórmula Química 5]



em que s é um número inteiro de 0, 1, 2 ou 3.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, o sal do mesmo

ou o hidrato do antecedente, em que R^{30}, R^{31} e R^{32} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila, ou R^{30} e R^{31} ligam-se juntos para formar oxo (=O) e R^{32} é hidrogênio ou C1-6 alquila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{30}, R^{31} e R^{32} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou metila, ou R^{30} e R^{31} ligam-se juntos para formar oxo (=O) e R^{32} é hidrogênio ou metila.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{30}, R^{31} e R^{32} são todos hidrogênio.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{40} é C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo D1, cicloalquila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo E1, C2-7 alquenila, C2-7 alquinila ou C2-7 alquilcarbonila em que o Grupo D1 e Grupo E1 têm as mesmas respectivas definições como Grupo D1 e Grupo E1 na reivindicação 1.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{40} é C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo D2.

em que o Grupo D2 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, C1-6 alcóxi, cicloalquila de 3 a 8 membros, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila, di(C1-6 alquil)aminocarbonila, C2-7 alquilcarbonila, um 5 membros grupo de anel de heteroarila, carbonila heterocíclica de 4 a 8 membros e fenila.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{40} é n-propila, n-butila, n-pentila, isobutila, etilcarbonilmetila, metoxietila, etoxietila, ciclopropilmetila ou tetraidropirano-4-ilmetila.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que n é um número inteiro de 1.

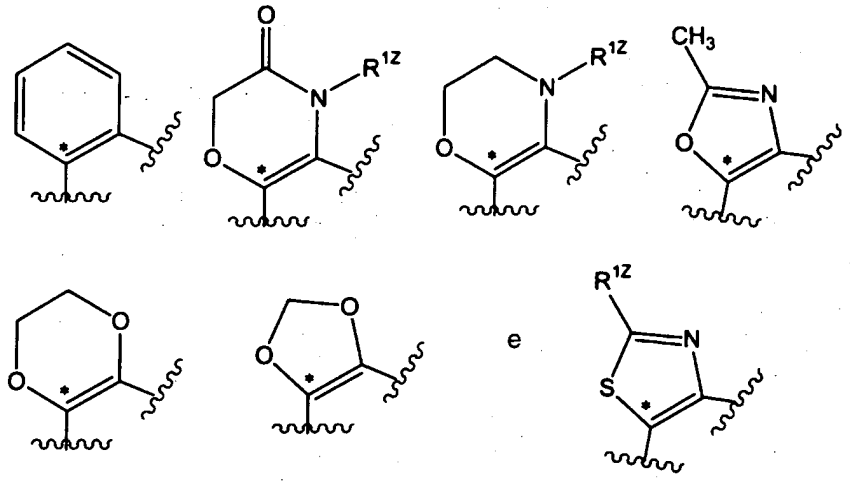
13. Composto de acordo com a reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que X^1 é nitrogênio.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que (i) R^{20} e R^{21}, (ii) R^{21} e R^{22} ou (iii) R^{22} e R^{23} ligam-se juntos para formar um anel selecionado a partir do Grupo Z1 junto em que o Grupo Z1 tem a mesma definição como Grupo Z1 na reivindicação 1.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que (i) R^{21} e R^{22} ou (ii) R^{22} e R^{23} ligam-se juntos para formar um anel selecionado a partir do Grupo Z2 junto,

em que o Grupo no que Z2 consiste

[Fórmula Química 6]

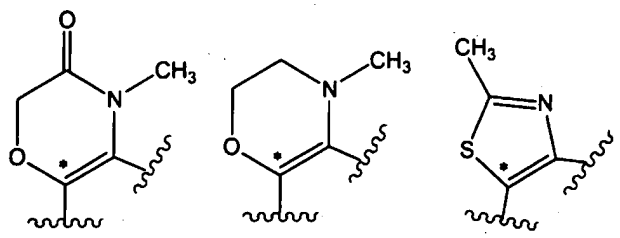


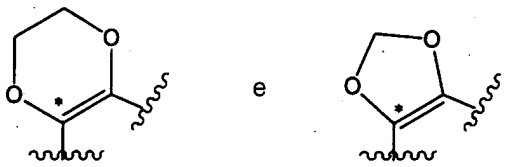
em que R^{1Z} representa hidrogênio, C1-6 alquila ou benzila, e o átomo de carbono indicados por "*" é o átomo de carbono em anel de benzeno ao qual R^{22} está ligado.

16. Composto de acordo com a reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que (i) R^{21} e R^{22} ou (ii) R^{22} e R^{23} ligam-se juntos para formar um anel selecionado a partir do Grupo Z3 junto,

em que o Grupo no que Z3 consiste

[Fórmula Química 7]





em que o átomo de carbono indicado por "*" é o átomo de carbono em anel de benzeno ao qual R^{22} está ligado.

17. Composto de acordo com a reivindicação 14, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{20} e R^{23} são hidrogênio.

18. Composto de acordo com a reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que pelo menos um dentre R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} é carboxila, C1-6 alquiltio opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1, C2-7 alcoxicarbonila, fenóxi, $-SO_3H$, C1-6 alquila substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W2, C1-6 alquila substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo K1, C1-6 alcóxi substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W2, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W3, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo V1, um grupo anel de heteroarila de 5 a 10 membros substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W3, um grupo anel de arila de 6 a 10 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, C2-7 alquenila opcionalmente substituída com substituinte selecionado a partir do Grupo W1, C2-7 alquinila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, cicloalquila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, cicloalquenila de 5 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W^1, $-NR^{10X}R^{2X}$ $-CO-R^{11X}$ $-CO-NR^{1X}R^{2X}$, $-NR^{1X}-CO-R^{2X}$, $-SO_2-R^{3X}$ ou $-O-SO_2-R^{3X}$,

R^{1X} e R^{2X} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio, C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo U1 ou um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros,

R^{3X} representa C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1,

R^{10X} é C1-6 alquila substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo U1, ou um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros, e

R^{11X} é hidrogênio, C1-6 alquila substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo U1, ou um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros,

em que o Grupo W2 consiste em hidroxila, ciano, C1-6 alquila, C2-7 alcoxialquila, C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo T1, fenóxi, C2-7 alquilcarbonila, $-NR^{6X}R^{7X}$ e $-CO-NR^{6X}R^{7X}$ em que R^{6X} e R^{7X} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila,

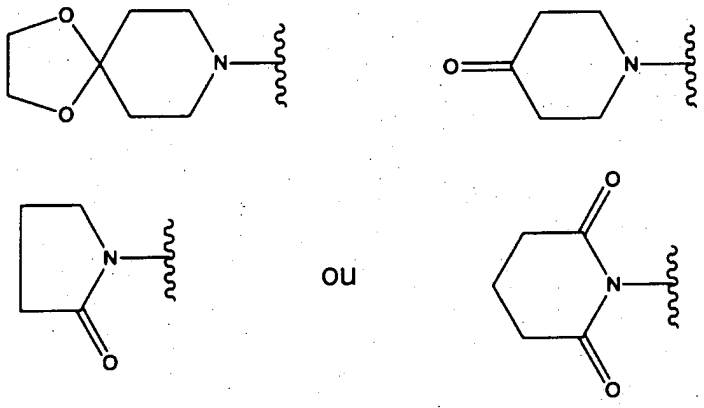
Grupo W3 consiste em hidroxila, carboxila, C2-7 alcoxialquila, C1-6 alcóxi substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo T1, fenóxi, C2-7 alcoxicarbonila, C2-7 alquilcarbonila, $-NR^{6X}R^{7X}$ e $-CO-NR^{6X}R^{7X}$ em que R^{6X} e R^{7X} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila, e,

Grupo F1, Grupo G1, Grupo H1, Grupo W^1, Grupo T1, Grupo V1, Grupo K1 e Grupo U1 têm as mesmas respectivas definições como Grupo F1, Grupo G1, Grupo H1, Grupo W^1, Grupo T1, Grupo V1, Grupo K1 e Grupo U1 na reivindicação 1.

19. Composto de acordo com a reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que um dentre R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} representa fenila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo P, C2-7 alquenila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo P, C2-7 alquinila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo P, carboxila, C1-6 alquilsulfonilóxi opcionalmente tendo 1-3 flúor, C1-6 alquiltio, C2-7 alcoxicarbonila,

C1-6 alcóxi-C1-6 alcóxi, C2-7 alcoxialquila, morfolin-4-il-C1-6 alquila, pirrolidin-1-ila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo Q, piperidin-1-ila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo Q, um grupo representado pela seguinte fórmula:

[Fórmula Química 8]



$-NR^{80}R^{81}$, $-CO-R^{82}$, $CO-NR^{83}R^{84}$ ou $-NR^{85}CO-R^{86}$,

em que R^{80} representa hidrogênio, C1-6 alquila, C2-7 alcoxialquila ou tetraidropiran-4-ila,

R^{81} representa C2-7 alcoxialquila ou tetraidropiran-4-ila,

R^{82} representa C2-7 alcoxialquila ou morfolin-4-ila,

R^{83} e R^{84} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio, C1-6 alquila, tetraidropiran-4-ila ou C2-7 alcoxialquila,

R^{85} representa hidrogênio ou C1-6 alquila, e

R^{86} representa C1-6 alquila,

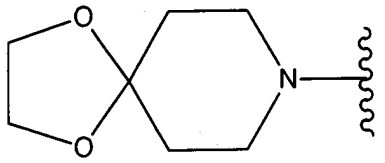
em que o Grupo P consiste em carboxila, C2-7 alcoxicarbonila, C2-7 alcoxialquila, C1-6 alcóxi e ciano, e

Grupo Q consiste em carboxila, C2-7 alcoxicarbonila, C1-6 alcóxi-C1-6 alcóxi, carboxil-C1-6 alcóxi, C2-7 alcoxialquila e hidroxila.

20. Composto de acordo com a reivindicação 1, o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que um dentre R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} representa fenila, C2-7 alcoxicarbonila, C1-6 alcóxi-C1-6 alcóxi, C2-7 alcoxialquila, morfolin-4-il-C1-6 alquila, pirrolidin-1-ila opcionalmente tendo um substituinte selecionado a partir do Grupo R, piperidin-1-ila opcionalmente tendo um substituinte selecionado a partir do Grupo R, um grupo representado pela

seguinte fórmula,:

[Fórmula Química 9]



$-NR^{90}R^{91}$, $-CO-R^{92}$ ou $-CO-NR^{93}R^{94}$,

em que R^{90} representa hidrogênio, C1-6 alquila, C2-7 alcoxialquila ou tetraidropiran-4-ila,

R^{91} representa C2-7 alcoxialquila ou tetraidropiran-4-ila,

R^{92} representa C2-7 alcoxialquila, e

R^{93} e R^{94} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila,

em que o Grupo R consiste em C1-6 alcóxi-C1-6 alcóxi e C2-7 alcoxialquila.

21. Composto de acordo com a reivindicação 18, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{20} é hidrogênio.

22. Composto de acordo com a reivindicação 18, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que dois dentre R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} são hidrogênio, e um dos outros dois é hidrogênio ou C1-6 alcóxi.

23. Composto de acordo com a reivindicação 18, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que três dentre R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} são hidrogênio.

24. Medicamento que compreende o composto como definido na reivindicação 1, o sal deste ou o hidrato do antecedente.

25. Adesão celular ou inibidor de infiltração celular que compreendem o composto como definido na reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente.

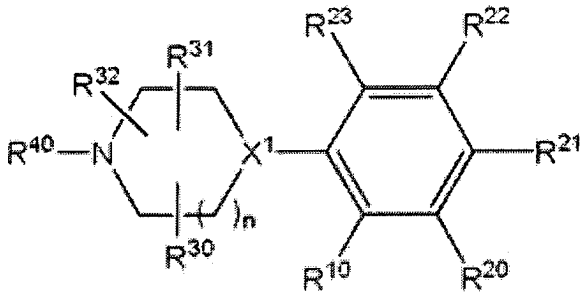
26. Agente terapêutico ou profilático para uma doença inflamatória ou uma doença auto-imune, compreendendo o composto como definido na reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente.

27. Agente terapêutico ou profilático para uma doença inflamatória intestinal, síndrome de intestino irritável, artrite reumatóide, psoríase, es-

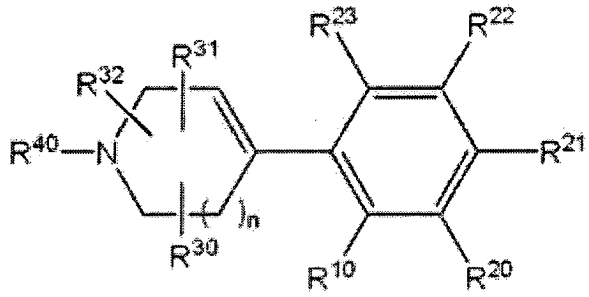
clerose múltipla, asma ou dermatite atópica, compreendendo o composto como definido na reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente.

28. Agente terapêutico ou profilático para uma doença inflamatória intestinal, compreendendo o composto como definido na reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente.

29. Agente terapêutico ou profilático para colite ulcerativa ou doença de Crohn, compreendendo o composto como definido na reivindicação 1, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente.



(I)



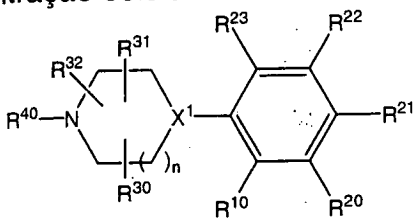
(100)

PI0611635-3

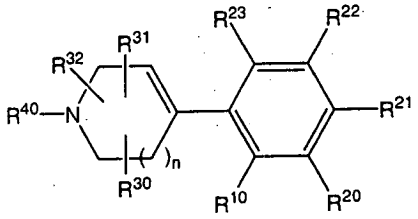
RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADO DE BENZENO 1,2-DI(CÍCLICO)SUBSTITUÍDO".**

A presente invenção refere-se a um composto representado pela seguinte fórmula geral (1) ou (100), um sal do mesmo ou um hidrato do antecedente, tem excelente ação inibidora de adesão celular e ação inibidora de infiltração celular.



(1)



(100)

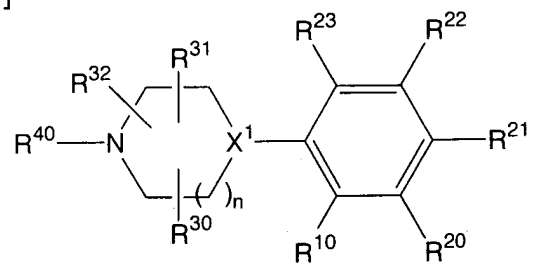
em que R^{10} representa cicloalquila de 5 a 10 membros etc. opcionalmente substituída com hidroxila etc., R^{30}, R^{31} e R^{32} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio etc., R^{40} representa C1-10 alquila etc. opcionalmente substituída com hidroxila etc., n representa um número inteiro de 0, 1 ou 2, X^1 representa CH ou nitrogênio, e R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio etc..

Novo quadro reivindicatório (total de 29 reivindicações) para processamento na Fase Nacional Brasileira.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto representado pela seguinte fórmula geral (1), um sal do mesmo ou um hidrato do antecedente:

[Fórmula Química 1]



(1)

em que R^{10} representa cicloalquila 5 a 10 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo A1 ou cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo A1,

R^{30}, R^{31} e R^{32} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio, hidroxila, halogênio, ciano, carboxila, C1-6 alquila, C1-6 alcóxi ou C2-7 alcoxicarbonila, ou

dois dentre R^{30}, R^{31} e R^{32} ligam-se juntos para formar oxo (=O) ou metileno (-CH_2-) e o outro representa hidrogênio, hidroxila, halogênio, ciano, carboxila, C1-6 alquila, C1-6 alcóxi ou C2-7 alcoxicarbonila,

R^{40} representa C1-10 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo D1, cicloalquila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo E^1, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo E1, C2-7 alquenila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1, C2-7 alquinila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1, C2-7 alquilcarbonila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo G1, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila, carbonila heterocíclica de 4 a 8 membros, C2-7 alcoxicarbonila ou C1-6 alquilsulfonila,

n representa um número inteiro de 0, 1 ou 2,

X^1 representa CH ou nitrogênio, e

R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio, hidroxila, halogênio, nitro, ciano, carboxila, C1-6 alquiltio opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1, C2-7 alcoxicarbonila, fenóxi, $-SO_3H$, C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W^1, C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo K1, C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo V1, um grupo anel de heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, um grupo anel de arila de 6 a 10 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, C2-7 alquenila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, C2-7 alquinila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, cicloalquila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, cicloalquenila de 5 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1 $-NR^{1X}R^{2X}$, $-CO-R^{1X}$, $-CO-NR^{1X}R^{2X}$, $-NR^{1X}-CO-R^{2X}$, $-SO_2-R^{3X}$ ou $-O-SO_2-R^{3X}$,

em que R^{1X} e R^{2X} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio, C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo U1 ou um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros, e

R^{3X} representa C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1; ou

(i) R^{20} e R^{21}, (ii) R^{21} e R^{22} ou (iii) R^{22} e R^{23} ligam-se juntos para formar um anel selecionado a partir do Grupo Z1,

em que o Grupo A1 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, C1-6 alcóxi, fenila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo C1, C1-6 alquila, C1-6 haloalquila e C2-7 alquileno onde C2-

7 alquileno é apenas permissível no caso em que uma espiro união é formada junto com a cicloalquila de 5 a 10 membros substituída ou a cicloalquenila de 5 a 10 membros substituída,

Grupo C1 consiste em ciano, halogênio, C1-6 alquila e C1-6 alcóxi,

Grupo D1 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, C1-6 alcóxi, C1-6 alquiltio, C1-6 alquilsulfonila, C1-6 alquilsulfinila, mono(C1-6 alquil)amino, di(C1-6 alquil)amino, C2-7 alquilcarbonilamino, cicloalquila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo H1, C2-7 alcoxicarbonila, carboxila, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros, um grupo anel de heteroarila de 5 a 10 membros, um grupo anel de arila de 6 a 10 membros, C2-7 alquilcarbonila, carbonila de anel de arila de 6 a 10 membros, aminocarbonila, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila opcionalmente substituída com halogênio, mono(cicloalquil de 3 a 8 membros)aminocarbonila, mono(C2-7 alcoxialquil)aminocarbonila, di(C1-6 alquil)aminocarbonila, mono(anel de heteroarila de 5 a 10 membros)aminocarbonila, carbonila heterocíclica de 4 a 8 membros opcionalmente substituída com C1-6 alquila, e carbonila de anel de heteroarila de 5 a 10 membros,

Grupo E1 consiste em halogênio, C1-6 alcóxi, oxo (=O) e C1-6 alquila,

Grupo F1 consiste em halogênio e C1-6 alcóxi,

Grupo G1 consiste em cicloalquila de 3 a 8 membros,

Grupo H1 consiste em hidroxila, C1-6 haloalquila, C1-6 alquila, C2-7 alcoxialquila, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila, di(C1-6 alquil)aminocarbonila, C2-7 alcoxicarbonila, carboxila e C2-7 cianoalquila,

Grupo W1 consiste em halogênio, hidroxila, ciano, carboxila, C1-6 alquila, C2-7 alcoxialquila, C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo T1, fenóxi, C2-7 alcoxicarbonila, C2-7 alquilcarbonila, $-NR^{6X}R^{7X}$ e $-CO-NR^{6X}R^{7X}$ em que R^{6X} e R^{7X} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila,

Grupo T1 consiste em C1-6 alcóxi, carboxila, C2-7 alcoxicarboni-

la e -$CONR^{4X}R^{5X}$ em que R^{4X} e R^{5X} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila,

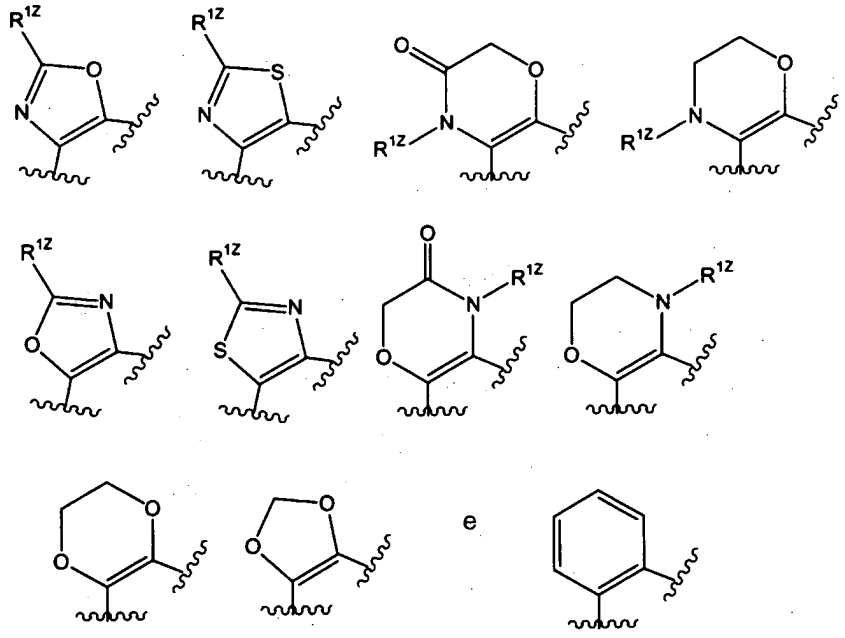
Grupo V1 consiste em oxo(=O) e etilenodióxi (-O-CH_2CH_2-O-) onde etilenodióxi é permissível apenas no caso em que uma espiro união é formada junto com o grupo heterocíclico de 4 a 8 membros substituído,

Grupo K1 consiste em um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros,

Grupo U1 consiste em carboxila, C1-6 alcóxi, C2-7 alcoxicarbonila, halogênio, um grupo anel de arila de 6 a 10 membros e -CO-$NR^{8x}R^{9x}$ em que R^{8x} e R^{9x} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila, e,

Grupo Z1 consiste em

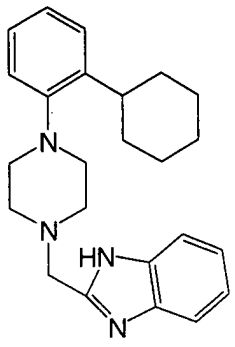
[Fórmula Química 3]



em que R^{1Z} representa hidrogênio, C1-6 alquila ou benzila,

com a condição que um composto representado pela seguinte fórmula:

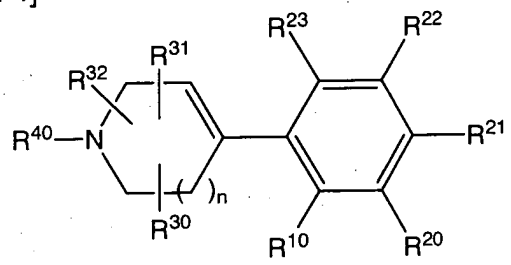
[Fórmula Química 2]



seja esperado.

2. Composto representado pela seguinte fórmula geral (100), um sal deste ou um hidrato do antecedente:

[Fórmula Química 4]



(100)

em que R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40} e n têm as mesmas respectivas definições como R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{40} e n na reivindicação 1.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com um substituinte do Grupo A2, ou cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com um substituinte do Grupo A2,

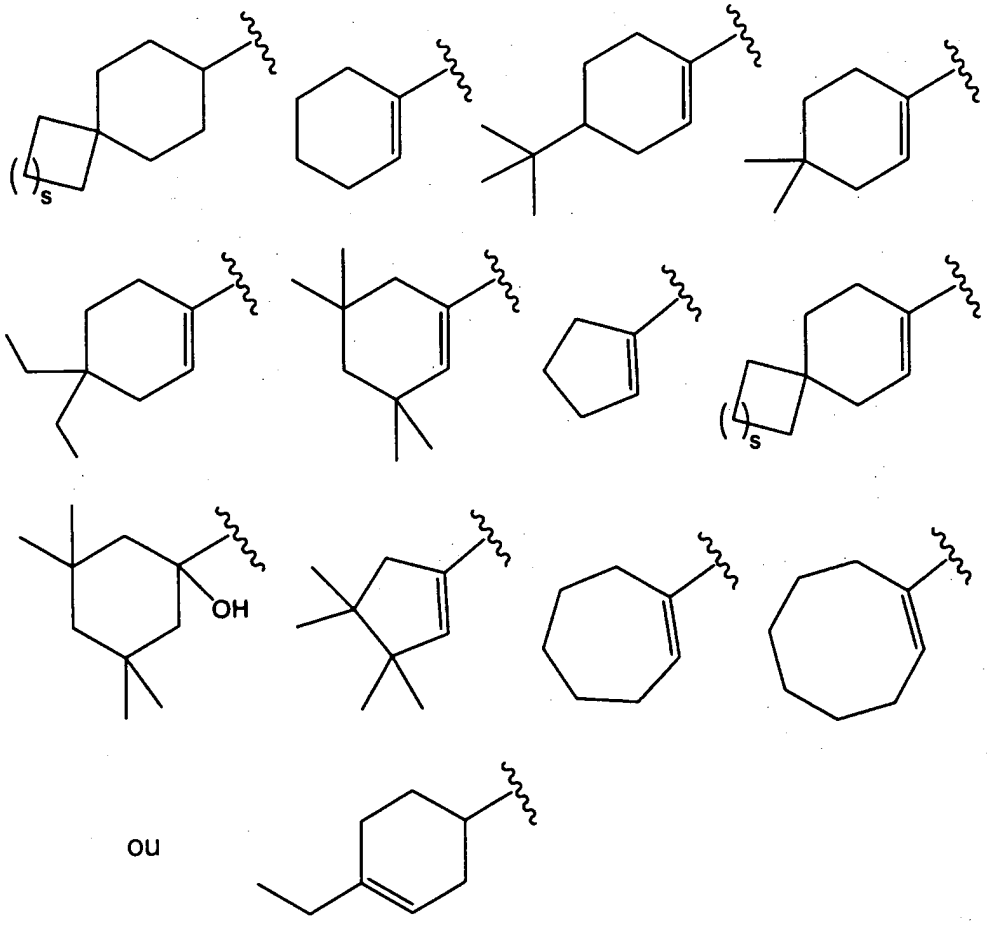
em que o Grupo A2 consiste em hidroxila, fenila, C1-6 alquila, C1-6 haloalquila e C2-7 alquileno em que C2-7 alquileno apenas é permissível no caso em que uma espiro união é formada junto com a cicloalquila de 5 a 10 membros substituída ou a cicloalquenila de 5 a 10 membros substituída.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{10} é cicloalquila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com hidroxila, fenila, C1-6 alquila, C1-6

haloalquila, 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno ou pentametileno, ou cicloalquenila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com hidroxila, fenila, C1-6 alquila, C1-6 haloalquila, 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno ou pentametileno em que 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno ou pentametileno apenas é permissível no caso em que uma espiro união é formada junto com a cicloalquila de 5 a 10 membros ou cicloalquenila de 5 a 10 membros.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{10} é cicloexila, 4-t-butilcicloexila, 4,4-dimetilcicloexila, 4,4-dietilcicloexila, 3,3,5,5-tetrametilcicloexila, 3,5-dimetilcicloexila, 4-fenilcicloexila, 4-trifluorometilcicloexila, 4-n-butilcicloexila, ciclopentila, 3,3,4,4-tetrametilciclopentila, cicloeptila, ciclooctila, ou um grupo representado pela seguinte fórmula:

[Fórmula Química 5]



ou

em que s é um número inteiro de 0, 1, 2 ou 3.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{30}, R^{31} e R^{32} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila, ou R^{30} e R^{31} ligam-se juntos para formar oxo (=O) e R^{32} é hidrogênio ou C1-6 alquila.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{30}, R^{31} e R^{32} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou metila, ou R^{30} e R^{31} ligam-se juntos para formar oxo (=O) e R^{32} é hidrogênio ou metila.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{30}, R^{31} e R^{32} são todos hidrogênio.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{40} é C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo D1, cicloalquila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo E1, C2-7 alquenila, C2-7 alquinila ou C2-7 alquilcarbonila em que o Grupo D1 e Grupo E1 têm as mesmas respectivas definições como Grupo D1 e Grupo E1 na reivindicação 1.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{40} é C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo D2.

em que o Grupo D2 consiste em hidroxila, halogênio, ciano, C1-6 alcóxi, cicloalquila de 3 a 8 membros, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros, mono(C1-6 alquil)aminocarbonila, di(C1-6 alquil)aminocarbonila, C2-7 alquilcarbonila, um 5 membros grupo de anel de heteroarila, carbonila heterocíclica de 4 a 8 membros e fenila.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{40} é n-propila, n-butila, n-pentila, isobutila, etilcarbonilmetila, metoxietila, etoxietila, ciclopro-

pilmetila ou tetraidropirano-4-ilmetila.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que n é um número inteiro de 1.

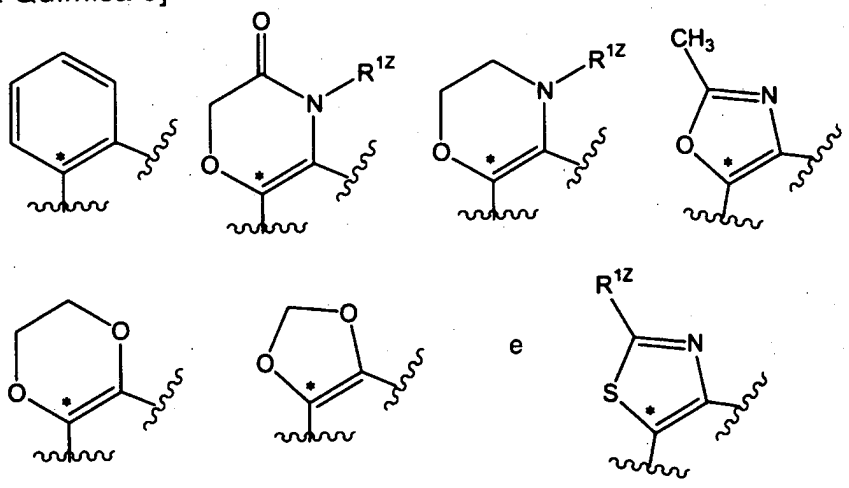
13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3 a 12, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que X^1 é nitrogênio.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que (i) R^{20} e R^{21}, (ii) R^{21} e R^{22} ou (iii) R^{22} e R^{23} ligam-se juntos para formar um anel selecionado a partir do Grupo Z1 junto em que o Grupo Z1 tem a mesma definição como Grupo Z1 na reivindicação 1.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que (i) R^{21} e R^{22} ou (ii) R^{22} e R^{23} ligam-se juntos para formar um anel selecionado a partir do Grupo Z2 junto,

em que o Grupo no que Z2 consiste

[Fórmula Química 6]



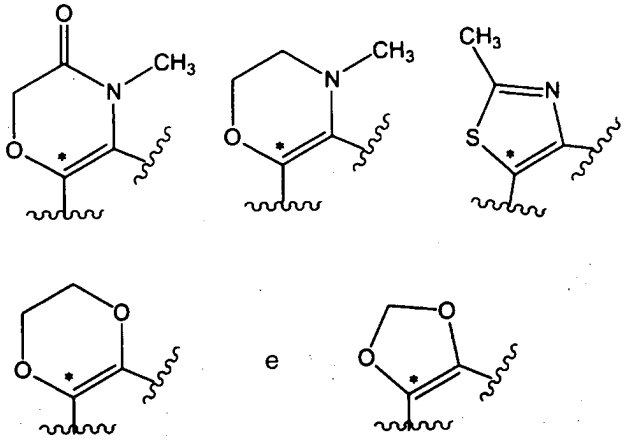
em que R^{1Z} representa hidrogênio, C1-6 alquila ou benzila, e o átomo de carbono indicados por "*" é o átomo de carbono em anel de benzeno ao qual R^{22} está ligado.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que (i) R^{21} e R^{22} ou

(ii) R^{22} e R^{23} ligam-se juntos para formar um anel selecionado a partir do Grupo Z3 junto,

em que o Grupo no que Z3 consiste

[Fórmula Química 7]



em que o átomo de carbono indicado por "*" é o átomo de carbono em anel de benzeno ao qual R^{22} está ligado.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 16, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{20} e R^{23} são hidrogênio.

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que pelo menos um dentre R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} é carboxila, C1-6 alquiltio opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1, C2-7 alcoxicarbonila, fenóxi, $-SO_3H$, C1-6 alquila substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W2, C1-6 alquila substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo K1, C1-6 alcóxi substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W2, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W3, um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo V1, um grupo anel de heteroarila de 5 a 10 membros substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W3, um grupo anel de arila de 6 a 10 membros opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, C2-7 alquenila opcionalmente substituída com substituinte selecionado a partir do Grupo W1, C2-7 alquinila opcional-

mente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, cicloalquila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W1, cicloalquenila de 5 a 8 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo W^1, $-NR^{10X}R^{2X}$ $-CO-R^{11X}$ $-CO-NR^{1X}R^{2X}$, $-NR^{1X}-CO-R^{2X}$, $-SO_2-R^{3X}$ ou $-O-SO_2-R^{3X}$,

R^{1X} e R^{2X} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio, C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo U1 ou um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros,

R^{3X} representa C1-6 alquila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo F1,

R^{10X} é C1-6 alquila substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo U1, ou um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros, e

R^{11X} é hidrogênio, C1-6 alquila substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo U1, ou um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros,

em que o Grupo W2 consiste em hidroxila, ciano, C1-6 alquila, C2-7 alcoxialquila, C1-6 alcóxi opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo T1, fenóxi, C2-7 alquilcarbonila, $-NR^{6X}R^{7X}$ e $-CO-NR^{6X}R^{7X}$ em que R^{6X} e R^{7X} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila,

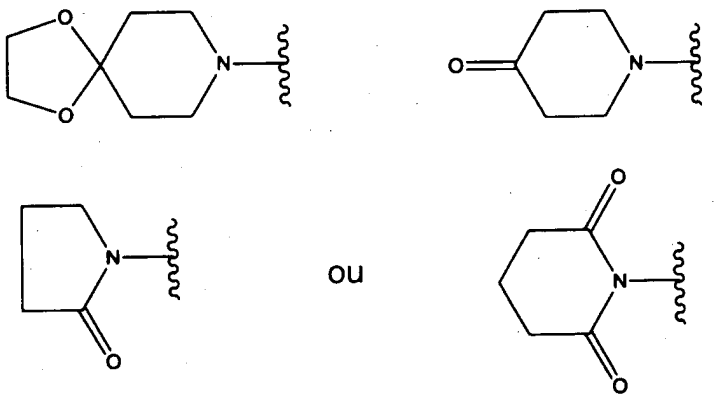
Grupo W3 consiste em hidroxila, carboxila, C2-7 alcoxialquila, C1-6 alcóxi substituído com um substituinte selecionado a partir do Grupo T1, fenóxi, C2-7 alcoxicarbonila, C2-7 alquilcarbonila, $-NR^{6X}R^{7X}$ e $-CO-NR^{6X}R^{7X}$ em que R^{6X} e R^{7X} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila, e,

Grupo F1, Grupo G1, Grupo H1, Grupo W^1, Grupo T1, Grupo V1, Grupo K1 e Grupo U1 têm as mesmas respectivas definições como Grupo F1, Grupo G1, Grupo H1, Grupo W^1, Grupo T1, Grupo V1, Grupo K1 e Grupo U1 na reivindicação 1.

19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que um dentre R^{20},

R^{21}, R^{22} e R^{23} representa fenila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo P, C2-7 alquenila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo P, C2-7 alquinila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo P, carboxila, C1-6 alquilsulfoniloxi opcionalmente tendo 1-3 flúor, C1-6 alquiltio, C2-7 alcoxicarbonila, C1-6 alcóxi-C1-6 alcóxi, C2-7 alcoxialquila, morfolin-4-il-C1-6 alquila, pirrolidin-1-ila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo Q, piperidin-1-ila opcionalmente substituída com um substituinte selecionado a partir do Grupo Q, um grupo representado pela seguinte fórmula:

[Fórmula Química 8]



ou

$-NR^{80}R^{81}$, $-CO-R^{82}$, $CO-NR^{83}R^{84}$ ou $-NR^{85}CO-R^{86}$,

em que R^{80} representa hidrogênio, C1-6 alquila, C2-7 alcoxialquila ou tetraidropiran-4-ila,

R^{81} representa C2-7 alcoxialquila ou tetraidropiran-4-ila,

R^{82} representa C2-7 alcoxialquila ou morfolin-4-ila,

R^{83} e R^{84} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio, C1-6 alquila, tetraidropiran-4-ila ou C2-7 alcoxialquila,

R^{85} representa hidrogênio ou C1-6 alquila, e

R^{86} representa C1-6 alquila,

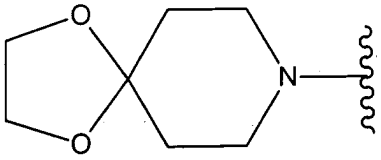
em que o Grupo P consiste em carboxila, C2-7 alcoxicarbonila, C2-7 alcoxialquila, C1-6 alcóxi e ciano, e

Grupo Q consiste em carboxila, C2-7 alcoxicarbonila, C1-6 alcóxi-C1-6 alcóxi, carboxil-C1-6 alcóxi, C2-7 alcoxialquila e hidroxila.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 13, o sal deste ou o hidrato do antecedente, em que um dentre R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} representa fenila, C2-7 alcoxicarbonila, C1-6 alcóxi-C1-6 alcóxi, C2-7 alcoxialquila, morfolin-4-il-C1-6 alquila, pirrolidin-1-ila opcionalmente tendo um substituinte selecionado a partir do Grupo R, piperidin-1-ila opcionalmente tendo um substituinte selecionado a partir do Grupo R, um grupo representado pela seguinte fórmula,:

[Fórmula Química 9]



$-NR^{90}R^{91}$, $-CO-R^{92}$ ou $-CO-NR^{93}R^{94}$,

em que R^{90} representa hidrogênio, C1-6 alquila, C2-7 alcoxialquila ou tetraidropiran-4-ila,

R^{91} representa C2-7 alcoxialquila ou tetraidropiran-4-ila,

R^{92} representa C2-7 alcoxialquila, e

R^{93} e R^{94} podem ser os mesmos ou diferentes e cada qual representa hidrogênio ou C1-6 alquila,

em que o Grupo R consiste em C1-6 alcóxi-C1-6 alcóxi e C2-7 alcoxialquila.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 20, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que R^{20} é hidrogênio.

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 20, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que dois dentre R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} são hidrogênio, e um dos outros dois é hidrogênio ou C1-6 alcóxi.

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 20, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente, em que três dentre R^{20}, R^{21}, R^{22} e R^{23} são hidrogênio.

24. Medicamento que compreende o composto como definido na reivindicação 1 ou 2, o sal deste ou o hidrato do antecedente.

25. Adesão celular ou inibidor de infiltração celular que compre-

endem o composto como definido na reivindicação 1 ou 2, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente.

26. Agente terapêutico ou profilático para uma doença inflamatória ou uma doença auto-imune, compreendendo o composto como definido na reivindicação 1 ou 2, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente.

27. Agente terapêutico ou profilático para uma doença inflamatória intestinal, síndrome de intestino irritável, artrite reumatóide, psoríase, esclerose múltipla, asma ou dermatite atópica, compreendendo o composto como definido na reivindicação 1 ou 2, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente.

28. Agente terapêutico ou profilático para uma doença inflamatória intestinal, compreendendo o composto como definido na reivindicação 1 ou 2, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente.

29. Agente terapêutico ou profilático para colite ulcerativa ou doença de Crohn, compreendendo o composto como definido na reivindicação 1 ou 2, o sal do mesmo ou o hidrato do antecedente.