

(11) Número de Publicação: **PT 1463735 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 513/04 (2007.10) **A61K 31/41** (2007.10)
A61P 25/00 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2002.12.16**

(30) Prioridade(s): **2001.12.14 CA 2364985**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.10.06**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.08.12**
200/2009

(73) Titular(es):

AEGERA THERAPEUTICS INC.
810 CHEMIN DU GOLF, ILE DES SOEURS
VERDUN, QUEBEC H3E 1A8 **CA**

(72) Inventor(es):

JOHN W. GILLARD **CA**
JAMES B. JAQUITH **CA**
GERALD VILLENEUVE **CA**
ALAIN BOUDREAU **CA**
STEPHEN MORRIS **CA**

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **IMIDAZO-2,1-B-1,3,4-TIADIAZOL SULFONAMIDAS**

(57) Resumo:

RESUMO**"IMIDAZO-2,1-B-1,3,4-TIADIAZOL SULFONAMIDAS"**

A presente invenção diz respeito a compostos de fórmula estrutural (I) e à utilização dos compostos de fórmula estrutural (I) enquanto agentes neuroprotectores para o tratamento de distúrbios neuronais dos sistemas nervosos central e periférico.

DESCRIÇÃO

""IMIDAZO-2,1-B-1,3,4-TIADIAZOLE SULFONAMIDAS""

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a compostos de sulfonamida que são úteis para a prevenção de perda de células neuronais ou para o tratamento de células nervosas ou de degradação de axónios.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Há diversas neurotrofinas, caracterizadas por meio do factor de crescimento neuronal (NGF), factor de crescimento derivado do cérebro (BDNF), neurotrofina 3 (NT-3) e outros (NT-4, CNTF, GDNF, IGF-1), que foram identificados como factores cruciais de sobrevivência dos neurónios. O NGF desempenha um papel crítico no desenvolvimento e na manutenção dos neurónios colinérgicos do prosencéfalo do SNC e dos neurónios do sistema nervoso periférico (SNP); os neurónios do SNP são caracterizados como neurónios sensoriais com pequenas fibras associados à sensação de dor e de temperatura, para além dos neurónios dos gânglios simpáticos e dos gânglios da raiz dorsal (respectivamente, SCG e DRG). O BDNF desempenha um papel na sobrevivência dos neurónios motores. Tanto o BDNF como o NT-3 são expressos no SNC e têm propósitos idênticos em múltiplos subconjuntos de neurónios corticais e do hipocampo; os neurónios do SNC são caracterizados pelos neurónios encontrados no cérebro, na medula espinal e no olho. A remoção destes, e dos factores tróficos associados, a partir de meios celulares

in vitro provoca a degradação dos processos axonais, originando a apoptose de neurónios em cultura.

A perda tecidual localizada de NGF ou o transporte retrógrado axonal reduzido de NGF ao corpo celular têm sido causas implicadas no desenvolvimento de neuropatias periféricas e de dores neuropáticas que são muitas vezes observadas em doentes com diabetes e com HIV. Há diversos ensaios clínicos de fase II, de dupla ocultação, que concluíram que a administração sistémica de NGF humano recombinante (rhNGF) (US 5 604 202) apresentava efeitos benéficos sobre as dores neuropáticas, a fisiologia e a cognição associada a estas doenças (Apfel, S. C. *et al.* JAMA, 248 (17), 2215-2221; Apfel, S. C. Neurology, 51, 695-702, 1998; McAurthur, J. C. *et al.* Neurology, 54, 1080-1088, 2000). Como efeitos secundários associados ao tratamento com rhNGF refere-se dor no local de injeção, hiperalgesia e outros sintomas associados à dor. Apesar destes sintomas, há diversos pacientes que mantiveram o tratamento com rhNGF após terminar a ocultação.

Há diversos fármacos quimioterapêuticos, tais como Taxol™, cisplatina, vinblastina e vincristina, que provocam neuropatias periféricas dependentes da dose, caracterizadas por dores periféricas e perda de funções. Em diversos casos, tais neuropatias limitam eficazmente a quantidade e a duração do fármaco de quimioterapia administrado aos pacientes. Por exemplo, mais de 50% dos pacientes que recebem tratamento quimioterapêutico com Taxol™ sofrem de neuropatias periféricas graves e cumulativas. A progressão da neuropatia faz com que seja necessário utilizar um regime de dosagem que é caracterizado por três ciclos de catorze dias de tratamento com Taxol™, seguindo-se 14 dias

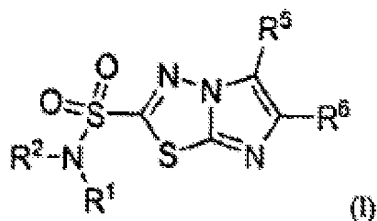
de recuperação. A regressão da neuropatia é muitas vezes observada entre os ciclos de tratamento e após o tratamento final. O grau e a duração da recuperação variam amplamente entre os pacientes. Para além das neuropatias periféricas, o tratamento com cisplatina provoca, invariavelmente, alguma forma de perda de audição, particularmente em crianças, devido a lesões neuronais no ouvido interno, observando-se uma recuperação mínima dos neurónios depois de se completar o tratamento.

DESCRIÇÃO ABREVIADA DA INVENÇÃO

A invenção diz respeito a imidazo[2,1-b]tiadiazol-sulfonamidas, as quais são úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas do SNC e/ou do SNP, para a inibição de diversas cinases das proteínas serina-treonina, fosfatases, CA, para a inibição da degradação, disfunção ou perda de neurónios do SNC e/ou do SNP, ou para aumentar o fenótipo de tipos de células neuronais e para preservar a função axonal de processos neuronais e sinápticos do SNC e/ou do SNP, ou para alterar a transdução de sinal.

A invenção também compreende todos os métodos seleccionados para a preparação destes compostos.

Os derivados de imidazo[2,1-b]tiadiazol-sulfonamida e os precursores da presente invenção compreendem os compostos de fórmula estrutural I:

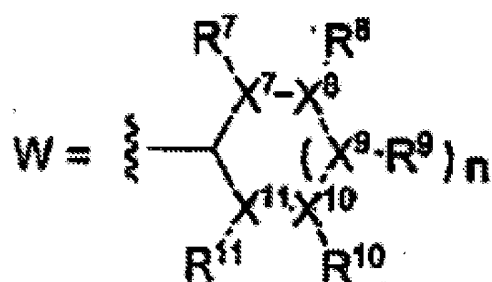


ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis, em que:

cada um dos símbolos R^1 e R^2 representa um grupo seleccionado individualmente entre o conjunto constituído por H e alquilo de cadeia curta;

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre o conjunto constituído por H, halogéneo, alquilo(C_1-C_8) não substituído, arilo não substituído e heteroarilo não substituído;

o símbolo R^6 representa um grupo seleccionado entre o conjunto constituído por alquilo de cadeia curta, flúor-alquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{16}) substituído e não substituído, heteroarilo substituído e não substituído e grupos coumarinilo e adamantilo substituídos ou não substituídos; ou o símbolo R^6 representa um grupo W:



em que

o símbolo n representa 0 ou 1;

o sistema de anel que contém os símbolos X^7-X^{11} representa um sistema de anel aromático ou heteroaromático com 5 ou 6 membros, em que cada um dos símbolos X^7-X^{11} representa um grupo seleccionado independentemente entre o conjunto constituído por C, N, S e O;

no caso de qualquer um dos símbolos X^7-X^{11} representar independentemente C, então o símbolo R^7-R^{11} respectivo representa um grupo seleccionado independentemente entre o conjunto constituído por:

a) H, halogéneo, nitro, ciano, alquilo(C₁-C₈) ou flúor-alquilo(C₁-C₈) substituídos ou não substituídos, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, alquil(C₁-C₈)-carbonilo substituído ou não substituído;

c) SO_nR¹⁶, em que o símbolo n representa 0, 1 ou 2 e em que o símbolo R¹⁶ representa um grupo seleccionado entre o conjunto constituído por alquilo(C₁-C₈), arilo substituído ou não substituído, heteroarilo e heteroarilo substituído ou não substituído;

d) XR¹⁹, em que o símbolo X representa um átomo de O e o símbolo R¹⁹ representa um grupo alquilo, alquilo substituído ou não substituído, fluoroalquilo, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído alquil(C₁-C₈)-carbonilo substituído ou não substituído, arilcarbonilo substituído ou não substituído, heteroarilcarbonilo substituído ou não substituído, alquil(C₁-C₈)-aminocarbonilo ou arilaminocarbonilo substituído ou não substituído;

e) NR¹⁴R¹⁵, em que os símbolos R¹⁴ e R¹⁵ representam um grupo alquilo(C₁-C₈) ou, considerados em conjunto, formam um sistema de anel alquilo ou heteroalquilo, substituído ou não substituído e

f) CO₂R²⁰, em que símbolo R²⁰ representa um átomo de H ou um grupo alquilo(C₁-C₈) substituído ou não substituído,

em que no caso de qualquer um dos símbolos X⁷-X¹¹ representar N, então o átomo de azoto está ligado aos átomos adjacentes por meio de uma ligação simples e de uma ligação dupla (tal como nos sistemas piridinilo) ou então

por duas ligações simples (tal como nos sistemas indolilo ou imidazolilo);

em que no caso de qualquer um dos símbolos X^7-X^{11} representar N e esse átomo de azoto estar ligado aos átomos adjacentes por meio de uma ligação simples e de uma ligação duplas, então o símbolo R^7-R^{11} respectivo representa um par desemparelhado;

em que cada um dos símbolos X^7-X^{11} , no caso de representar N, estar ligado aos átomos adjacentes por meio de duas ligações duplas, então o símbolo R^7-R^{11} respectivo representa um grupo seleccionado entre o conjunto constituído por H, alquilo (C_1-C_8) substituído ou não substituído, aralquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, SO_2R^{18} e COR^{18} , em que o símbolo R^{18} possui as significações definidas antes na alínea c);

em que cada um dos símbolos X^7-X^{11} , no caso de representar independentemente S ou O, possui um grupo R^7-R^{11} respectivo que representa um par desemparelhado;

em que no caso de qualquer um dos símbolos X^7-X^{11} representar N e esse átomo de azoto estar ligado aos átomos adjacentes por meio de duas ligações simples (tal como nos sistemas indolilo ou imidazolilo), então o símbolo R^7-R^{11} respectivo representa um grupo seleccionado entre o conjunto constituído por H, alquilo de cadeia curta, alquilo de cadeia curta substituído, aralquilo, aralquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, SO_2R^{18} , em que o símbolo R^{18} possui as significações definidas antes na alínea c), COR^{18} , em

que o símbolo R^{18} possui as significações definidas antes na alínea c);

no caso de o símbolo n representar 0, então os radicais R^7 e R^8 ou R^8 e R^9 são combinados para formarem um sistema de anel fundido de alquilo substituído ou não substituído, de heteroalquilo substituído ou não substituído, de heteroaralquilo substituído ou não substituído, de arilo substituído ou não substituído ou de heteroarilo substituído ou não substituído, com 5, 6 ou 7 membros;

no caso de o símbolo n representar 1 e o símbolo X^9 representar C, então os radicais R^7 e R^8 ou R^8 e R^{10} são combinados para formarem um sistema de anel fundido de alquilo substituído ou não substituído, de heteroalquilo substituído ou não substituído, de arilo substituído ou não substituído ou de heteroarilo substituído ou não substituído, com 5, 6 ou 7 membros e

qualquer um dos símbolos R^7 - R^{11} representa um par desemparelhado, no caso de o símbolo X^7 - X^{11} respectivo representar S ou O;

desde que os compostos 1, 4, 10, 14, 20, 60, 72, 105, 109, 111, 114, 124, 126, 127, 133 e 153 sejam excluídos.

A invenção diz respeito a compostos de sulfonamida de fórmula estrutural I e à utilização de compostos de fórmula estrutural I (incluindo os referidos na condição de exceção, excluindo os próprios compostos) para a prevenção de perda de células neuronais ou para o tratamento de degradação de células nervosas ou axonais, nos sistemas nervosos central e periférico (respectivamente, SNC e SNP). A invenção é útil para a prevenção ou para o tratamento de estados patológicos que têm origem ou que são provocados por doenças, tais como a doença de Alzheimer, a doença de

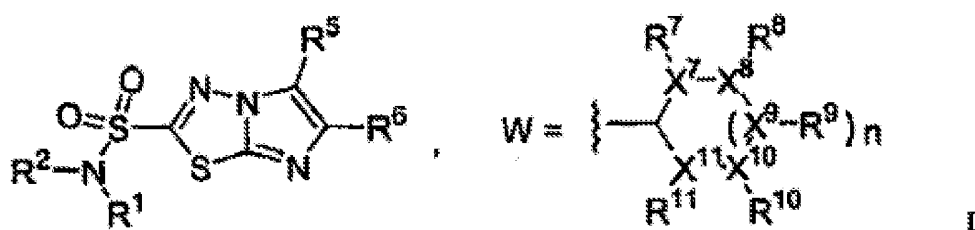
Huntington, a doença de Parkinson, a distrofia muscular, a diabetes, o HIV, por lesões isquêmicas, tais como apoplexia cerebral (SNC), perda de gânglios da retina após apoplexia ocular aguda ou hipertensão, tal como em glaucomas, e por infecções virais, tais como a hepatite C e herpes simplex. Além do mais, a invenção proporciona compostos utilizáveis para o tratamento de neuropatias provocadas por agentes quimioterapêuticos utilizados no tratamento de HIV ou de doenças proliferativas, tais como o cancro, para o tratamento de doenças inflamatórias.

Para se identificar os compostos que simulam os efeitos positivos do NGF sobre os neurónios periféricos, mas que não apresentem as dificuldades inerentes associadas à utilização de proteínas humanas recombinantes e da hiperalgesia associada ao rhNGF, os requerentes desenvolveram diversas pesquisas *in vitro*, utilizando diversas agressões neurotóxicas. No caso de serem submetidos a abstinência de NGF, os neurónios do SNP, tais como gânglio cervical superior (SCG) e gânglios da raiz dorsal (DRG) sofrem apoptose. O tratamento com agentes quimioterapêuticos, tais como Taxol™, cisplatina, vinblastina, vindristina, e agentes antivirais, tais como DT4, também provocam a apoptose neuronal. De igual modo, os neurónios do SNC, tais como os neurónios corticais, são sensíveis a diversos agentes neurotóxicos, tais como β -amilóide, NMDA, choque osmótico, Taxol™ e cisplatina. Além do mais, quando submetidos a hipoxia, os neurónios dos gânglios da retina (RG) sofrem apoptose.

Os compostos que protegem os neurónios contra agressões neurotóxicas, tais como os referidos antes, irão ser úteis para o tratamento de neuropatias periféricas que

ocorrem em doenças, tais como a diabetes e o HIV. Os compostos que protegem os neurónios contra a toxicidade quimioterapêutica, caso sejam administrados em simultâneo com o tratamento quimioterapêutico ou após este, irão permitir a utilização de concentrações superiores de agentes quimioterapêuticos e/ou aumentar a duração dos tratamento de quimioterapia. Em alternativa, no caso de tais compostos serem administrados durante as fases de recuperação e após o tratamento, irá observar-se uma melhor recuperação. Tais compostos também serão úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas do SNC, tais como AD, PD, HD, apoplexia, MS, degeneração macular, glaucoma, apoplexia ocular, degeneração da retina e semelhantes.

Concluiu-se que os compostos de fórmula estrutural I protegem os neurónios SCG de diversas agressões neurotóxicas, incluindo a abstinência de NGF e o tratamento com agentes quimioterapêuticos, tais como o Taxol™, cisplatina e vincristina. Os compostos de fórmula estrutural I também protegem os neurónios motores corticais contra a morte induzida por malonato.



Quando tais agentes são administrados a murganhos tratados com Taxol™, durante ou após um período de dosagem de duas semanas, são observadas melhorias notórias no estado geral de saúde, no aumento de peso e na marcha dos animais, comparativamente com os animais tratados apenas com Taxol™. Além do mais, os compostos de fórmula

estrutural auxiliam a regeneração dos neurónios danificados por esmagamento do nervo ciático.

Foram já descritos exemplos seleccionados de compostos de fórmula estrutural I. Como suas utilizações refere-se agentes anti-bacterianos (Gadad, A. K. Eur J. Med. Chem., 35 (9), 853-857, 2000), agentes anti-proliferativos (Gadad, A. K. India. Arzneim.-Forsch., 49 (10), 858-863, 1999) e inibidores de anidrase carbónica (CA) (Barnish, I. T., et. al. J. Med. Chem., 23 (2), 117-121, 1980; Barnish, I. T. et. al. GB 1464259, abandonado; Supuran, C, T. Met.-Based Drugs, 2 (6), 331-336, 1995 - complexos de Co(II), Cu(II), Zn(II) do composto 1). Barnish et al. demonstraram que determinados compostos reduzem o número e a intensidade de ataques induzidos por electro-choques em ratos. Esta actividade anti-ataques foi associada a um aumento do fluxo sanguíneo cerebral, atribuído à aptidão destes compostos para inibir a CA. Não foram anteriormente apresentadas provas directas de protecção neuronal *in vitro* ou *in vivo* da acção destes compostos (isto é, histologia, contagem de células neuronais, etc.).

Concluiu-se que diversos compostos de aril-sulfonamida, inibidores de CA, não protegiam os neurónios de SCG contra a apoptose. Tais conclusões indicam que a neuroprotecção mediada pelos compostos representados pela fórmula estrutural I é independente da sua actividade de CA. Além disso, foram preparados diversos derivados sintéticos representados pela fórmula estrutural I que exibem uma inibição de CA reduzida, mantendo as suas aptidões neuroprotectoras.

A invenção diz respeito a vias sintéticas para a preparação de compostos representados pela fórmula

estrutural I e a métodos para a funcionalização de compostos representados pela fórmula estrutural I.

DESCRIÇÃO ABREVIADA DAS FIGURAS

A **figura 1** ilustra a protecção de neurónios SCG contra a morte induzida por Taxol™, proporcionada pelo composto 1 (AEG 3482).

A **figura 2** ilustra a protecção de neurónios motores corticais contra a morte com malonato na presença do composto 91. Tratou-se fatias do córtex motor de ratos P1 350 uM com malonato, manteve-se a incubar em meio durante 14 dias e depois adicionou-se malonato e fármaco. A parte (a) mostra os neurónios motores de controlo e ilustra neurónios com a forma de diamantes grandes; a parte (b) mostra o tratamento com malonato por si só, o que provocou a morte e uma perda total de neurónios; e a parte (c) mostra o resgate de 90% dos neurónios motores corticais na presença do composto 91 (1 uM) e de malonato.

A **figura 3** ilustra o co-tratamento de linhagens de células cancerígenas H460 e OV2008 com Taxol™ e composto 1. Tratou-se as células H460 e OV2008 com Taxol™ e/ou Taxol™ + composto 1.

A **figura 4** ilustra a perda de peso induzida por Taxol™ em ratos da estirpe Sprague Dawley, tratados com veículo HPDC a 50% (veh/veh), com composto 1 dissolvido em HPDC a 50% à razão de 1, 5 ou 10 mg/kg (respectivamente, veh/1, veh/5, veh/10) ou com Taxol™ (9 mg/kg) + composto 1 dissolvido em HPDC a 50% à razão de 1, 5 ou 10 mg/kg (respectivamente, Tax/1, Tax/5, Tax/10), de acordo com o regime de dosagem descrito no exemplo 160.

A **figura 5** mostra que a perturbação da marcha induzida por Taxol™ em ratos foi reduzida com o composto 1.

A **figura 6** mostra que o composto 1 provocou uma reversão na perturbação das ondas H/M induzida por Taxol™, tal como indicado pela amplitude H-reflexo.

A **figura 7** ilustra a recuperação do nervo ciático após lesão por esmagamento, tal como determinada pelo afastamento interno entre os dedos do pé em ratos da estirpe Sprague Dawley, tratados com o veículo de controlo, com o composto 1 ou com o composto 76.

A **figura 8** ilustra o efeito do composto 1 intravitreal, seguindo-se injeções diárias subsequentes, na protecção de DRG após apoplexia ocular. O composto 1, administrado após apoplexia, protege a população de DRG, permitindo uma condutância normal.

A **figura 9** ilustra a neuroprotecção de neurónios corticais proporcionada pelo composto 76 contra a toxicidade de β -amilóide 25-35. A figura superior (a) mostra que as culturas de controlo não tratadas apresentam níveis reduzidos de manchas com anexina V; a figura intermédia (b) mostra que o tratamento de 48 horas com o péptido β -amilóide provoca o aparecimento de células apoptóticas e a figura inferior (c) mostra que o co-tratamento com composto 76 10 uM evita a ocorrência de células manchadas com anexina V.

DESCRIÇÃO MINUCIOSA

Os compostos representados pela fórmula estrutural (I) podem ser aqui referidos de forma permutável como composto (I). os compostos aqui referidos por meio de um número (tal

como composto 1 ou composto 76) designam os compostos descritos nos exemplos 1 a 153.

Nas definições dos grupos de fórmula estrutural (I), o termo alquilo de cadeia curta designa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada que possui entre 1 e 8 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, neopentilo, 1-etilpropilo hexilo e octilo. O radical alquilo de cadeia curta dos grupos alcoxi de cadeia curta, (alquil de cadeia curta)-sulfonilo, (alcoxi de cadeia curta)-carbonilo e (alquil de cadeia curta)-aminocarbonilo possui as significações definidas antes a propósito de alquilo de cadeia curta. O radical acilo dos grupos acilo e aciloxi designa um grupo alcanoóilo de cadeia linear ou ramificada que possui entre 1 e 6 átomos de carbono, tal como formilo, acetilo, propanoóilo, butirilo, valerilo, pivaloóilo e hexanoóilo e um grupo arilcarbonilo a seguir descrito ou um grupo heteroarilcarbonilo a seguir descrito. O radical arilo dos grupos arilo, arilcarbonilo e arilaminocarbonilo designa um grupo que possui entre 6 e 16 átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo ou pirenilo. O radical heteroarilo dos grupos heteroarilo e heteroarilcarbonilo designa um grupo que possui pelo menos um heteroátomo seleccionado entre O, N e S, tal como piridilo, pirimidilo, pirrolilo, furilo, benzofurilo, tienilo, benzotienilo, imidazolilo, triazolilo, quinolilo, iso-quinolilo, benzoimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo e indolilo. O radical aralquilo dos grupos aralquilo e aralquiloxi representa um radical que possui entre 7 e 15 átomos de carbono, tal como benzilo, fenetilo, benzidrilo e naftilmetilo. O radical heteroaralquilo dos

grupos heteroaralquilo e heteroaralquiloxi designa um radical que possui entre 7 e 15 átomos de carbono, tal como piridilmetilo, quinolimetilo e isoquinililmetilo. O grupo alquilo de cadeia curta substituído possui entre 1 e 3 substituintes independentes, tais como hidroxilo, alcoxi de cadeia curta, carboxilo, (alquil de cadeia curta)-carbonilo, nitro, amino, mono-(alquil de cadeia curta)-amino ou di-(alquil de cadeia curta)-amino, dioxolano, dioxano, ditiolano e ditiona. O radical alquilo de cadeia curta do grupo alquilo de cadeia curta e o radical alquilo de cadeia curta do grupo alcoxi de cadeia curta dos grupos alcoxi de cadeia curta, (alcoxi de cadeia curta)-carbonilo, mono-(alquil de cadeia curta)-amino e di-(alquil de cadeia curta)-amino nos substituintes do grupo alquilo de cadeia curta substituído possuem as significações definidas antes a propósito do alquilo de cadeia curta. Cada um dos grupos arilo substituído, heteroarilo substituído, aralquilo substituído e heteroaralquilo substituído possui entre 1 e 5 substituintes independentes, tais como alquilo de cadeia curta, hidroxilo, alcoxi de cadeia curta, carboxi, (alcoxi de cadeia curta)-carbonilo, nitro, amino, mono-(alquil de cadeia curta)-amino ou di-(alquil de cadeia curta)-amino, azido e halogéneo. O radical alquilo de cadeia curta do grupo alquilo de cadeia curta e os grupos alcoxi de cadeia curta, (alquil de cadeia curta)-amino, mono-(alquil de cadeia curta)-amino e di-(alquil de cadeia curta)-amino entre os substituintes possuem as significações definidas antes a propósito do alquilo de cadeia curta. O grupo heterocíclico formado com um átomo de azoto compreende anéis, tais como pirrolilo, piperidinilo, piperidino, morfolinilo, morfolino, tiomorfolino, N-metilpiperazinilo,

indolilo e isoindolilo. O radical cicloalquilo designa um grupo cicloalquilo que possui o número indicado de átomos de carbono e que contém um ou vários anéis em qualquer parte da estrutura, em que tais grupos cicloalquilo incluem ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, 2-norbornilo, 1-adamantilo e semelhantes. o radical flúor-alquilo designa um grupo flúor-alquilo de cadeia curta, em que um ou vários átomos de hidrogénio do grupo alquilo de cadeia curta correspondentes, tal como definido antes, é substituído átomo de flúor, tal como CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$.

Há alguns dos compostos aqui descritos que possuem um ou vários centros quirais, podendo dar origem a diastereómeros e a isómeros ópticos. A presente invenção pretende abranger tais diastereómeros possíveis, bem como as suas formas racémica, resolvida e enantiomericamente pura e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

O termo "sujeito" ou "paciente", tal como aqui utilizado, pode designar mamíferos, incluindo seres humanos, primatas, equinos, bovinos, suínos, ovinos, caprinos, caninos, felinos e roedores.

As composições farmacêuticas da invenção são administradas aos pacientes em quantidades eficazes. A expressão quantidade eficaz designa a quantidade necessária para atrasar o início, para inibir a progressão, parar totalmente o início ou a progressão ou diagnosticar o estado patológico ou os sintomas particulares do estado patológico particular que se pretende tratar. De um modo geral, uma quantidade eficaz para o tratamento de um distúrbio neurológico é a quantidade necessária para afectar qualquer sintoma ou indicador do estado patológico.

De um modo geral, uma quantidade eficaz para o tratamento de neuropatias e de dores neuropáticas irá ser a quantidade necessária para afectar favoravelmente a proliferação de células cancerígenas num mamífero *in situ*. Quando administradas a um paciente, as quantidades eficazes irão depender, evidentemente, do estado patológico particular que se pretende tratar; da gravidade do estado patológico; dos parâmetros individuais do paciente, incluindo idade, estado físico, altura e peso; de outros tratamentos em simultâneo; da frequência do tratamento e da via de administração. Tais factores são do conhecimento dos especialistas na matéria e podem ser avaliados recorrendo apenas com base na experimentação convencional. De um modo geral, é preferível que seja utilizada uma dose máxima, isto é, a dose mais elevada que se pode utilizar com segurança, de acordo com a decisão fundamentada do médico.

Existem diversas vias de administração disponíveis. A via particular de administração seleccionada irá depender, evidentemente, do estado patológico particular que se pretende tratar, o fármaco particular seleccionado, da gravidade do estado patológico que se pretende tratar e da dosagem necessária para se obter uma eficácia terapêutica. De um modo geral, os métodos de acordo com a presente invenção podem ser efectuados por meio de qualquer via de administração aceitável sob o ponto de vista médico, isto é, qualquer via que proporcione níveis eficazes dos compostos activos sem causar efeitos secundários adversos que sejam inaceitáveis sob o ponto de vista clínico. Como vias de administração refere-se as vias oral, rectal, sublingual, tópica, nasal, transdérmica, intradérmica ou parentética. O termo "parentérica" designa as vias

subcutânea, intravenosa, intramuscular ou por infusão. São preferíveis as vias orais.

De um modo adequado, é possível ajustar as dosagens para se atingir os níveis de fármaco desejados, local ou sistemicamente. De um modo geral, as doses orais diárias dos compostos activos irão estar compreendidas entre cerca de 0,01 mg/kg por dia e 1000 mg/kg por dia. Prevê-se que as doses por via IV compreendidas entre cerca de 1 mg/m² por dia e 1000 mg/m² por dia sejam eficazes. No caso de a resposta do paciente a tais doses ser insuficiente, é possível utilizar doses ainda mais elevadas (ou doses eficazes mais elevadas por uma via diferente, mais localizada), até ao ponto em que a tolerância do paciente o permita.

As composições podem assumir formas de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer métodos bem conhecidos na especialidade de farmácia. Como tais métodos refere-se os passos de fazer contactar os conjugados da invenção com um veículo, o qual constitui um ou vários ingredientes auxiliares. De um modo geral, as composições são preparadas fazendo contactar, uniforme e intimamente, os compostos com um veículo líquido, um veículo sólido finamente dividido ou ambos e, se necessário, moldar o produto.

As composições adequadas para administração por via oral podem assumir a forma de unidades discretas, tais como cápsulas, hóstias, comprimidos ou pastilhas, em que cada uma delas contém uma quantidade predeterminada do composto activo. Como outras composições refere-se suspensões em licores aquosos ou líquidos não aquosos, tais como um xarope, um elixir ou uma emulsão.

Como outros sistemas de administração é possível referir sistemas de administração de libertação controlada, de libertação retardada e de libertação prolongada. Tais sistemas podem evitar administrações repetidas dos compostos activos da invenção, aumentando os benefícios para o paciente e para o médico. Há diversos tipos de sistemas de administração/libertação que se encontram disponíveis e que são do conhecimento dos especialistas na matéria. Tais sistemas incluem sistemas com base em polímeros, tais como os ácidos poliláctico e poliglicólico, polianidridos e policaprolactona; sistemas não poliméricos, tais como lípidos, incluindo esteróles, tais como colesterol, ésteres colesterólicos e ácidos gordos ou gorduras naturais, tais como mono-, di- e triglicéridos; sistemas de libertação em hidrogel; sistemas 'Silastic'; sistemas à base de péptidos; revestimentos de cera, comprimidos preparados com pressão utilizando aglutinantes e excipientes convencionais, sendo alguns destes adaptados para implantes.

Também é possível utilizar um implante de libertação prolongada de longo prazo. Tal como aqui utilizada, a expressão libertação de "longo prazo" designa que o implante é construído e preparado para administrar níveis terapêuticos de ingrediente activo durante pelo menos 30 dias e de preferência 60 dias. Os implantes de libertação prolongada de longo prazo são bem conhecidos pelos especialistas na matéria e compreendem alguns dos sistemas de libertação descritos antes. Tais implantes podem ser particularmente úteis para o tratamento de tumores sólidos, colocando o implante junto ao tumor ou directamente no

tumor, permitindo assim uma acção localizada e de doses elevadas dos compostos da invenção.

No caso de serem administradas, as formulações da invenção são aplicadas em composições farmacologicamente aceitáveis. Habitualmente, tais preparações podem conter sais, agentes tampão, conservantes, veículos compatíveis e facultativamente outros ingredientes terapêuticos. No caso de serem utilizados em medicamentos, os sais deverão ser farmacologicamente aceitáveis, mas também pode ser conveniente utilizar sais farmacologicamente não aceitáveis para a preparação dos seus sais farmacologicamente aceitáveis, não estando excluídos do âmbito da invenção. Como tais sais refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, aqueles que são preparados a partir dos seguintes ácidos: clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, p-toluenossulfónico, tartárico, cítrico, metano-sulfónico, fórmico, malónico, succínico, naftaleno-2-sulfónico, benzeno-sulfónico e semelhantes. Além disso, os sais farmacologicamente aceitáveis podem ser preparados sob a forma de sais de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, tais como sais de sódio, potássio ou cálcio.

Como agentes tampão adequados refere-se: tampões de fosfato, ácido acético e um sal (1%-2% p/v); ácido cítrico e um sal (1%-3% p/v) e ácido fosfórico e um sal (0,8%-2% p/v), bem como outros conhecidos na especialidade.

Como conservantes adequados refere-se cloreto de benzalcónio (0,003%-0,03% p/v); clorobutanol (0,3%-0,9% p/v), parabenos (0,01%-0,25% p/v) e timerosal (0,004%-0,02% p/v), bem como outros conhecidos na especialidade.

Como veículos adequados refere-se os veículos farmacêuticamente aceitáveis. A expressão "veículo farmacêuticamente aceitável" designa uma ou várias cargas, diluentes ou substâncias de encapsulamento, sólidas ou líquidas compatíveis que sejam adequadas para a administração a um ser humano ou um outro animal. O termo "veículo" designa um ingrediente orgânico ou inorgânico, natural ou sintético, com o qual se combina o ingrediente activo para facilitar a aplicação. Os componentes das composições farmacêuticas são capazes de se misturarem com as moléculas da presente invenção e entre si, de um modo tal que não existe interacção que poderia prejudicar bastante a eficácia terapêutica desejada. Como formulações de veículo adequadas para administração por via oral, subcutânea, intravenosa e intramuscular refere-se as conhecidas na especialidade.

Os compostos da invenção podem ser administrados com outros agentes terapêuticos. A invenção compreende ainda a co-administração do composto I da invenção com outros compostos que sejam conhecidos devido à sua utilidade para o tratamento de doenças neurodegenerativas, os quais são do tipo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, inibidores de acetil-colinesterase para o tratamento de AD, tais como tacrina, doneprizilo e rivastigmina, e L-DOPA para o tratamento de PD, e inibidores de ACE e insulina para o tratamento de diabetes.

No caso de neuropatias periféricas induzidas por um agente tóxico, o composto I deveria ser administrado antes e em separado do agente tóxico, em simultâneo com o agente tóxico (isto é, sob a forma de um cocktail anti-cancro, ver adiante) ou após exposição ao agente tóxico. De preferência,

o composto I e o agente quimioterapêutico são administrados individualmente em intervalos de tempo eficazes, durante um período de tratamento sobreposto, para assim prevenir ou restaurar pelo menos uma porção da função neurológica destruída pelo agente neurotóxico ou quimioterapêutico. O agentes quimioterapêutico pode ser qualquer agentes quimioterapêutico que provoque neurotoxicidade, tal como didesoxi-inosina, desoxi-citizida, D4T, cisplatina, etoposido, vincristina, epitilona ou seus derivados, ou Taxol™/Taxoter™ e seus derivados, os quais representam as classes de agentes que induzem neuropatias.

A expressão "agente tóxico" ou "agente neurotóxico" designa uma substância que através da sua acção química prejudica, enfraquece ou inibe a actividade de um componente do sistema nervoso. A lista de agentes neurotóxicos que provocam neuropatias é extensa (veja-se uma listagem de agentes candidatos no quadro 1). Como tais agentes neurotóxicos refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, agentes neoplásicos, tais como vincristina, vinblastina, cisplatina, Taxol™ ou compostos de didesoxi, v.g., didesoxi-inosina; álcool; metais; toxina industriais implicadas em exposições +profissionais ou ambientais; contaminantes em alimentos ou medicamentos ou sobredoses de vitaminas ou de fármacos terapêuticos, v.g., antibióticos, tais como penicilina ou cloranfenicol, ou doses muito elevadas de vitaminas A, D ou B6.

Quadro 1			
Agentes neurotóxicos			
AGENTE	ACTIVIDADE	AGENTE	ACTIVIDADE
acetazolimida	diurético	imipramina	antidepressivo

acrilamida	floculante, agente de sedimentação	indometacina	anti- inflamatório
------------	--	--------------	-----------------------

(continuação)

Quadro 1 Agentes neurotóxicos			
AGENTE	ATIVIDADE	AGENTE	ATIVIDADE
adriamicina	antineoplásico	chumbo inorgânico	metal tóxico em tintas, etc.
álcool (isto é, etanol)	solvente, fármaco recreacional	iso-niazida	antituberculose
almitina	estimulante respiratório	lítio	antidepressivo
amiodarona	anti-arrítmico	metil-mercúrio	resíduo industrial
anfotericina	antimicrobiano	metformina	antidiabético
arsénico	herbicida, insecticida	metil-hidrazina	intermediário sintético
aurotioglicose	antirreumático	metronidazole	antiprotosoário
barbituratos	anticonvulsivo, sedativo	misonidazole	sensibilizador de radiação
<i>Karwinskia humboldtiana</i>	fruto silvestre tóxico	nitrofurantoína	anti-séptico urinário
carbamatos	insecticida	gás mostarda	antineoplásico, gás de nervos
dissulfureto de carbono	aplicações industriais	óxido nitroso	anestésico
cloranfenicol	antibacteriano	organofosfatos	insecticidas
cloroquina	anti-malária	ospolot	anticonvulsivos
clorestiramina	anti-hiperlipo- proteinémico	penicilina	antibacteriano
cisplatina	antineoplásico	per-hexilina	anti-arrítmico
clioquinol	amebicida, antibacteriano	maleato de per- hexilina	anti-arrítmico

colestipol	anti-hiperlipo- proteínémico	fenitoína	anticonvulsivo
------------	---------------------------------	-----------	----------------

(continuação)

Quadro 1 Agentes neurotóxicos			
AGENTE	ATIVIDADE	AGENTE	ATIVIDADE
colquicina	supressor de gota	platnim	componente de fármacos
colistina	antimicrobiano	primidona	anticonvulsivo
ciclo-serina	antibacteriano	procarbazina	antineoplásico
citarabina	antineoplásico	piridoxina	vitamina B6
dapsona	dermatológico, incluindo lepra	cianato de sódio	anti-enjoo
didesoxicitidina	antineoplásico	estreptomicina	antimicrobiano
didesoxiinosina	antineoplásico	silfonamidas	antimicrobiano
didesoxitimidina	antiviral	suramina	antineoplásico
dissulfiram	anti-álcool	tamoxifeno	antineoplásico
doxorubicina	antineoplásico	Taxol™	antineoplásico
etambutol	antibacteriano	talidomida	anti-lepra
etionamida	antibacteriano	tálio	veneno para ratos
glutetimida	sedativo, hipnótico	triamtereno	diurético
ouro	antirreumático	trimetil-estanho	metal tóxico
hexacarbonetos	solventes	L-tripofano	aditivo para comida saudável
contraceptivos hormonais		vincristina	antineoplásico
hexametilmelanolmelanina	ignífugante, anti-rugas	vinblastina	antineoplásico
hidralazina	anti-hipertensivo	vindersina	antineoplásico
hidroxicloroquina	antireumático	vitamina A ou D	doses muito

			elevadas
--	--	--	----------

Há diversos agentes neurotóxicos ou protocolos que podem ser utilizados para induzir a apoptose em neurónios do SCG. Diversas destas agressões compreendem a abstinência de suporte trófico (por exemplo, NGF), tratamento com agentes quimioterapêuticos neurotóxicos, tais como Taxol™, cisplatina, vincristina ou vinblastina e tratamento com anti-virais neurotóxicos, tais como D4T. Concluiu-se que compostos seleccionados que satisfazem a fórmula estrutural I inibem a apoptose induzida pelas agressões anteriores.

As neurotrofinas são muito importantes para o crescimento, para o desenvolvimento e para a sobrevivência de neurónios de pequenas fibras do SNP. Os neurónios de SCG são neurónios do SNP que sofre apoptose com a abstinência de NGF. Numa experiência típica, neurónios de SCG são criados em cultura na presença de NGF, o qual induz a sobrevivência e o desenvolvimento de nevrite. Decorridos 5 dias, o NGF é removido por meio da adição de um anticorpo policlonal anti-NGF (Sigma) ou por meio de lavagens sucessivas (4 vezes) com meio isento de NGF, para provocar a apoptose de mais de 90% dos neurónios decorridas 48 horas, tal como determinado por formação de manchas de MTS. A adição de compostos seleccionados de fórmula estrutural I ao meio celular final, proporciona uma protecção até 100%, utilizando concentrações de fármaco compreendidas entre 3 μ M e 50 μ M (veja-se o exemplo 154).

O Taxol™ é normalmente utilizado em quimioterapia para o cancro da mama. Nas células cancerosas, o Taxol™ liga-se cito-esqueleto da proteína tubulina, inibindo assim a montagem microtubular normal e induzindo a apoptose

celular. Apesar da sua potência enquanto agente anti-tumoral, o Taxol™ também é tóxico para os neurónios, induzindo neuropatias periféricas que limitam as doses. A adição de Taxol™ (100 ng/mL) a neurónios de SCG em cultura induz a degradação ou a perda até cerca de 80% dos neurónios. A adição dos compostos seleccionados de fórmula estrutural I ao meio celular, em simultâneo com o Taxol™, protege até 100% dos neurónios, utilizando concentrações de fármaco compreendidas entre 3 μ M e 50 μ M (veja-se o exemplo 155 e a figura 1).

O mecanismo de acção anti-cancerígeno da cisplatina não é totalmente conhecido, mas admite-se que implique a ligação e a clivagem de ADN. A cisplatina é bastante tóxica para os neurónios. A adição de cisplatina (100 μ g/mL) a neurónios de SCG em cultura induz a apoptose até cerca de 80% dos neurónios. A adição dos compostos seleccionados de fórmula estrutural I ao meio celular, em simultâneo com a cisplatina, protege até 100% dos neurónios, utilizando concentrações de fármaco compreendidas entre 1 μ M e 50 μ M (veja-se o exemplo 156).

De igual modo, a vincristina e a vinblastina são agentes anti-tumorais normalmente utilizados, cujo modo de acção implica a ligação a tubulina. Tal como anteriormente, a adição de vincristina Taxol™ (100 ng/mL) a neurónios de SCG em cultura induz a apoptose até cerca de 80% dos neurónios. A adição dos compostos seleccionados de fórmula estrutural I ao meio celular, em simultâneo com a vincristina, protege até 100% dos neurónios, utilizando concentrações de fármaco compreendidas entre 1 μ M e 50 μ M (veja-se o exemplo 157).

Há diversas doenças neurodegenerativas que estão associadas a perda celular ou funcional de neurónios motores do SNC e do SNP. A doença de Alzheimer é caracterizada pela perda de neurónios motores provocada por disfunção mitocondrial, a qual pode ser imitada em cultura pela adição de malonato a fatias organotípicas de cérebro. Criou-se em cultura fatias de cérebro do córtex motor de ratos P1 durante 2 semanas e depois adicionou-se o fármaco e malonato. Decorridas mais duas semanas, fixou-se as fatias e manchou-se com o anticorpo SMI-32, o qual mancha selectivamente os neurónios motores que se encontram na camada V do córtex. O composto 91 protegeu até cerca de 80% destes neurónios motores marcados, utilizando uma concentração de fármaco de 1 μ M (veja-se o exemplo 158).

Dito de forma resumida, o composto de fórmula estrutural I demonstrou aptidões neuroprotectoras notáveis contra diversos tipos de agressões ao SNC e ao SNP. Uma das utilizações pretendidas para estes agentes é a administração conjunta com agentes quimioterapêuticos. No caso de os compostos representados pela fórmula estrutural I protegerem as células cancerosas contra os mesmos agentes terapêuticos, então teria um valor limitado. Dois conjuntos de evidências sugerem que estes compostos não protegem as células cancerosas contra os agentes quimioterapêuticos. Foi já demonstrado que os compostos seleccionados que satisfazem a fórmula estrutural I são anti-proliferativos (Gadad, A. K. India. *Arzneim.-Forsch.*, 49 (10), 858-863, 1999), o que sugere que estes compostos serão benéficos quando utilizados em conjunto com outros agentes quimioterapêuticos. Além do mais, demonstrou-se que o composto 1 não apresenta qualquer protecção quando as

células do carcinoma do ovário humano (OV2008) e as células do carcinoma do pulmão humano (H460) foram tratadas com Taxol™ e/ou com cisplatina (veja-se o exemplo 159 e a figura 3).

O composto 1 e diversos dos seus derivados têm sido considerados inibidores potentes da anidrase carbónica (CA) (Barnish, I. T., *et. al.* J. Med. Chem., 23 (2), 117-121, 1980). A CA desempenha um papel importante na manutenção dos níveis de pH intracelulares e extracelulares. Para se determinar se o perfil neuroprotector do composto 1 era devido à inibição de CA, avaliou-se diversos inibidores conhecidos de CA de aril-sulfonamida, permeáveis às células, contra a morte de SCG com Taxol™. Todos os compostos, dorzolamida, (Ponticello, G. S., *et. al* J. Med. Chem., 1987, 30, 591), aminobenzolamida, N-acetilaminobenzolamida, acetazolamida e metazolamida (veja-se Marten, T. H., J. Glaucoma, 1995, 4, 49) falharam na inibição significativa de mortes de SCG induzida por Taxol™, utilizando concentrações tão elevadas quanto 50 µM. Além disso, a aptidão dos compostos representados pela fórmula estrutural I para inibir CAII variava bastante em função dos padrões de substituição encontrados na sulfonamida ou na posição C6 (veja-se o exemplo 163). Por exemplo, o composto 137 é o derivado N-metilo do composto 1, o composto 137 apresenta uma diminuição de 100 vezes na actividade de CAII (respectivamente, CAII(50) 2,06 µM e 250 nM), mantendo um valor IC(50) idêntico contra o Taxol™ (7 µM cada). De igual modo, o composto 77 é um fraco inibidor de CAII (IC(50) de 6,3 µM), mas apresenta uma acção mais potente contra a morte de SCG com Taxol (IC(50) de 2 µM). Com base nestes resultados é evidente que embora os

compostos de fórmula estrutural I sejam inibidores de CA conhecidos, o mecanismo principal pelo qual protegem os neurónios parece ser independente da inibição de CA.

A sobre-expressão de adenovírus de Erk 1 e Erk2, dois membros da família de MAP-cinase das proteínas de sinalização, tem demonstrado estimular o desenvolvimento neuronal e a formação de novas conexões sinápticas nos neurónios principais do SNP e do SNC. Além disso, os Erks protegem os neurónios em cultura contra diversas agressões, incluindo a abstinência de neurotrofina (Bonni, A., *et al.*, Science, 1999, 286, 1358-1362). No caso de serem tratados com o composto 1, observou-se um aumento dramático na actividade de Erk em células PC12 e em culturas principais de neurónios simpáticos. No entanto, a actividade de Akt, permaneceu inalterada quando células PC12 e SCG foram tratadas com o composto 1. O Akt é activado pelo NGF e foi já demonstrado que é um agente neuroprotector para neurónios do SNP e do SNC. Assim, o composto 1 protege os neurónios por meio da activação de um subconjunto de vias de sinalização estimuladas pelo NGF.

Normalmente, o Taxol™ provoca neuropatias periféricas dependentes da dose durante o tratamento do cancro. No caso de serem tratados com Taxol™ (9 mg/kg em 'Cremophor EL' e etanol), duas vezes por semana ao longo de três semanas, os ratos da estirpe Sprague Dawley exibiram sintomas agudos de quimiotoxicidade, caracterizados por perda de apetite, perda de peso, perturbação na marcha (um sinal geral de neuropatia periférica induzida por Taxol™) e um estado geral de saúde fraco (veja-se o exemplo 123). Por exemplo, durante um período de treze dias, os animais de controlo aumentaram de peso 50 g, em média, ao passo que os animais

tratados com Taxol™ não exibiram qualquer aumento de peso (veja-se a figura 2). Todos os animais tratados com Taxol™ desenvolveram neuropatias periféricas, caracterizadas por "caminhar na ponta dos dedos dos pés". Analisou-se a extensão desta neuropatia por quantificação da luz refractada, capturada por uma câmara de vídeo, enquanto os animais caminhavam sobre uma placa de vidro. Estes dados foram analisados por um programa informático de Northern Eclipse. Os animais tratados com Taxol™ exibiram uma redução de 46% no contacto das almofadas das patas com a placa de vidro, em comparação com os animais de controlo (veja-se o exemplo 160).

No caso de o composto 1 (5 mg/kg) ser administrado com o Taxol™ (9 mg/kg), num horário bissemanal, os animais exibiram uma melhoria significativa no estado geral de saúde. Tal facto foi caracterizado por um aumento de peso normal, em comparação com o controlo (figura 2) e uma redução na gravidade das neuropatias periféricas; observou-se uma perda de 23% no contacto das almofadas das patas, em comparação com uma perda de 46% nos animais tratados apenas com Taxol™ (veja-se o exemplo 160 e as figuras 4, 5 e 6). Não foram observados sinais agudos de toxicidade nos animais nos estudos de toxicidade aguda com o composto 1 por si só (1,5 e 10 mg/kg durante 3 semanas).

O modelo de esmagamento do nervo ciático constitui um modelo representativo de recuperação e regeneração axonal. O nervo ciático é esmagado fisicamente com fórceps no meio da coxa; apenas a perna direita é lesionada, servindo a perna esquerda como controlo. Os axónios morrem a partir do ponto de esmagamento até ao seu ponto de inervação. A perda funcional dos axónios é facilmente observada, uma vez que

os animais arrastam a sua perna direita e os dedos dos pés da perna direita já não se esticam. Em cerca de 28 dias, observa-se a recuperação, já que os animais recuperam o uso da sua perna direita. Outras medidas quantitativas da recuperação incluem as medições da amplitude dos dedos dos pés entre os dígitos 1 e 5 e os dígitos 2 e 4, a análise da marcha e a condutividade eléctrica desde os dedos dos pés até ao local da lesão (veja-se o exemplo 161).

Os ratos foram submetidos a uma lesão por esmagamento e foram tratados com veículo de controlo ou com os compostos 1, 76 ou 111 (1 mg/kg e 10 mg/kg). Mediu-se a recuperação funcional tal como descrito antes e observou-se uma melhoria na recuperação quando os animais foram tratados com composto. Por exemplo, observou-se um aumento da amplitude dos dedos dos pés nos animais tratados com composto (veja-se a figura 7).

Há diversas doenças que provocam uma perda de visão que estão associadas à pressão inter-ocular e à apoplexia ou isquemia ocular. A perda de gânglios de raiz dorsal (DRG) ocorre durante agressões isquémicas e em doenças, tais como diabetes e glaucoma. Um modelo para a isquemia inter-ocular implica um aumento invasivo da pressão ocular que provoca o colapso da artéria central da retina. A isquemia da retina é confirmada pelo branqueamento da íris e pela perda de reflexos ao encarnado. A pressão intra-ocular é normalizada decorridos 30 minutos. Efectua-se este procedimento no olho direito, o olho esquerdo serve como controlo. O composto foi administrado por injeção intra-vitreal ou por injeções SC, utilizando uma concentração de 10 mg/kg (veja-se o exemplo 162).

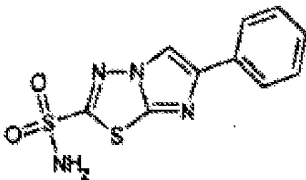
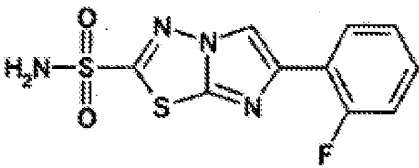
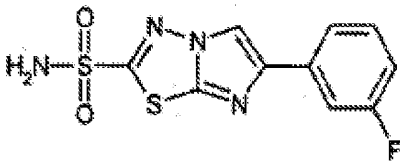
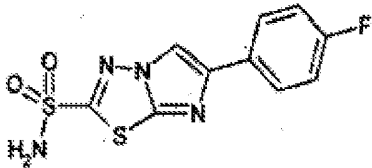
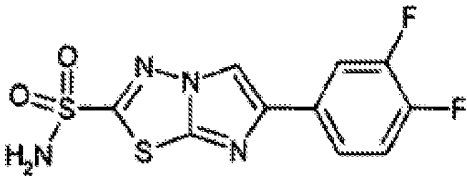
Determinou-se o estado geral dos neurónios de DRG por meio da formação de manchas histológicas de fatias de retina e registos electro-retinogramas (ERG). A histologia dos animais de controlo mostrou uma perda praticamente completa da camada de DRG, ao passo que os animais tratados com o composto 1 apresentaram camadas de DRG saudáveis. De igual modo, foram observadas melhorias significativas no ERG dos animais tratados com composto, em comparação com os animais tratados com veículo de controlo (veja-se a figura 8). Esta protecção foi observada nos animais tratados com injeções intra-vitreaes e nos animais tratados sistemicamente (SC).

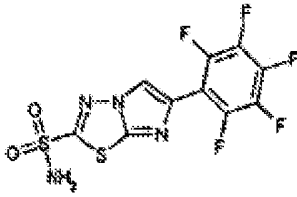
O tratamento da doença de Alzheimer constitui uma das maiores necessidades médicas ainda não suprimidas na neurologia. Uma das áreas principais da pesquisa da AD tem sido a deposição e a toxicidade de fragmentos de péptido β -amilóide. Os péptidos amilóides são tóxicos potentes para os neurónios corticais, constituindo a protecção dos neurónios corticais um alvo terapêutico bastante desejável. Criou-se culturas corticais mistas neuronal/glial a partir de crias de ratos pós-natal. Os péptidos β -amilóides são tóxicos potentes para os neurónios nestas culturas. A exposição a β -amilóide 25-35 10 μ M fez aumentar o número de células apoptóticas, em comparação com o controlo. O composto 76 evitou que surgissem células positivas de anexina V, indicando uma protecção *in vitro* contra o péptido β -amilóide.

Qualquer um dos compostos que satisfaz a fórmula estrutural I e que seja semelhante aos compostos conhecidos na especialidade, bem como a utilização dos mesmos para o tratamento e/ou para a prevenção de distúrbios

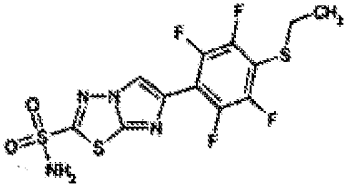
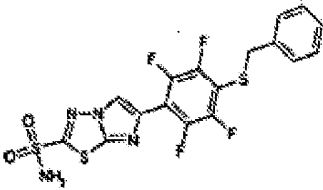
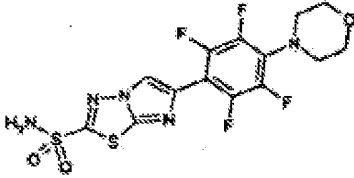
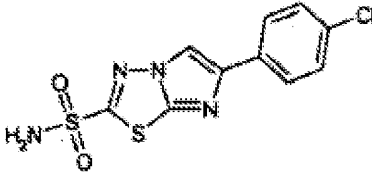
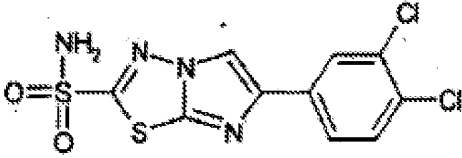
neurológicos, cancro, inflamação ou sintomas a estes associados, pertencem ao âmbito da invenção.

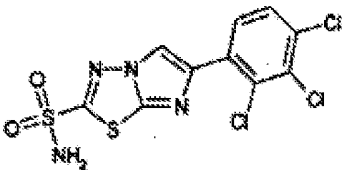
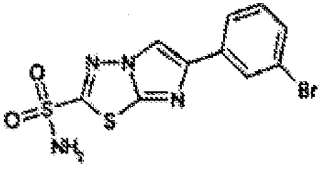
No quadro 2 seguinte encontram-se exemplos de compostos de fórmula estrutural I. Estes compostos são mencionados ao longo da memória descritiva pelo seu número de exemplo correspondente.

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura
1	
2	
3	
4	
5	

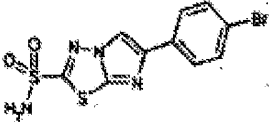
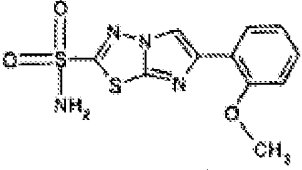
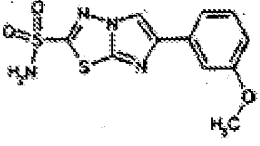
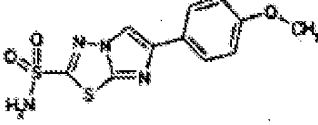
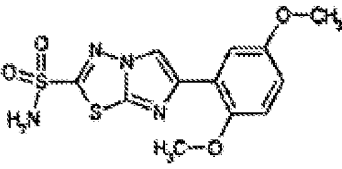
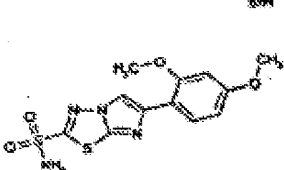
6	
---	--

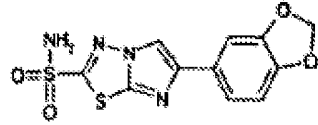
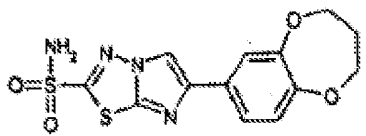
(continuação)

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura
7	
8	
9	
10	
11	

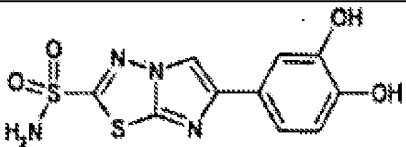
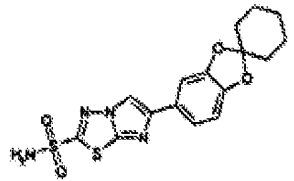
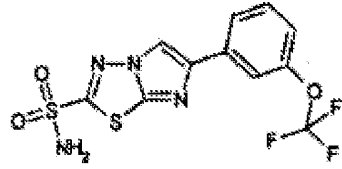
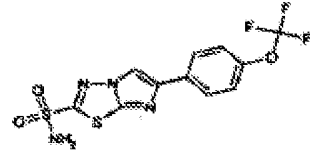
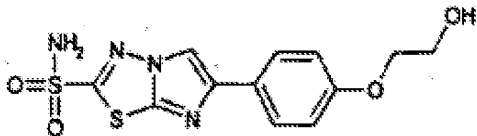
12	
13	

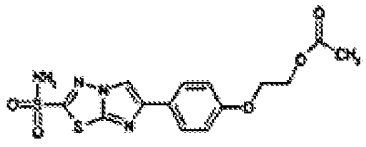
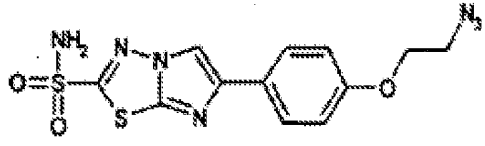
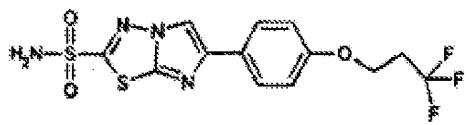
(continuação)

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura
14	
15	
16	
17	
18	
19	

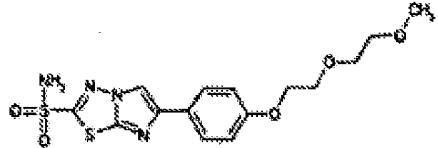
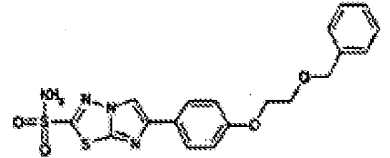
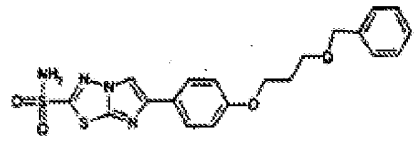
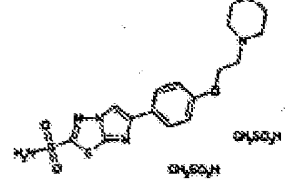
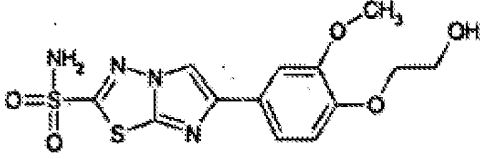
20	
21	

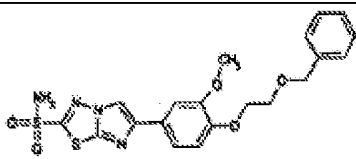
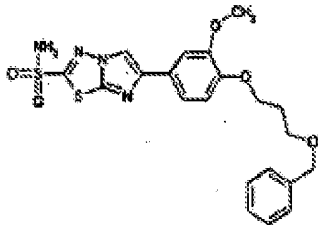
(continuação)

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura
22	
23	
24	
25	
26	

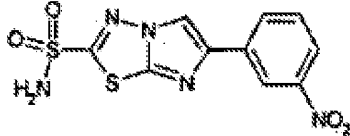
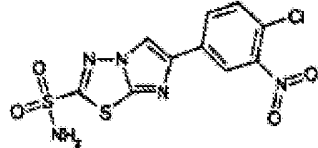
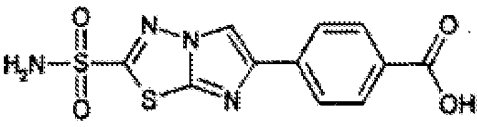
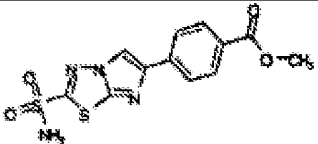
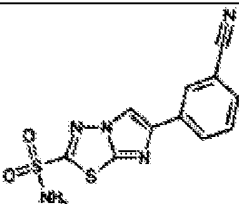
27	
28	
29	

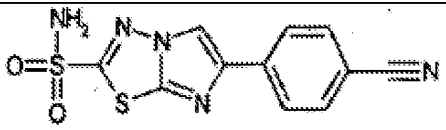
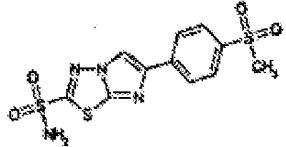
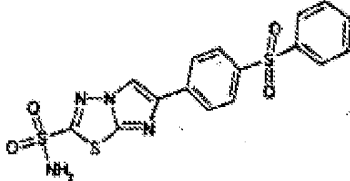
(continuação)

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura
30	
31	
32	
33	
34	

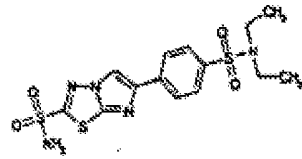
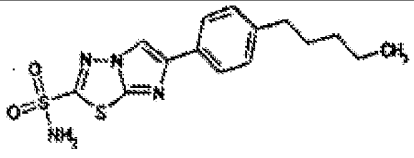
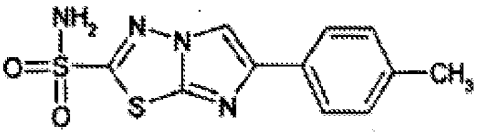
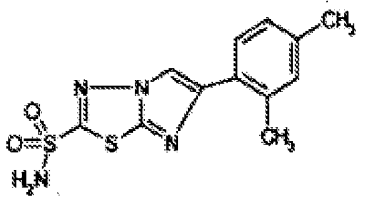
35	
36	

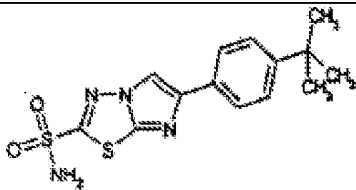
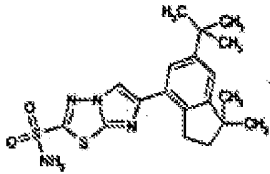
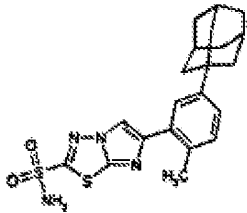
(continuação)

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura
37	
38	
39	
40	
41	

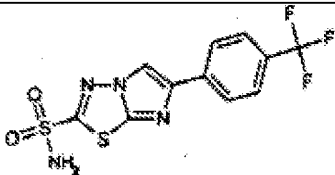
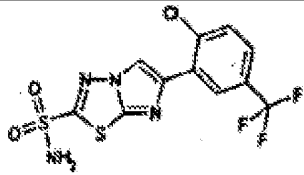
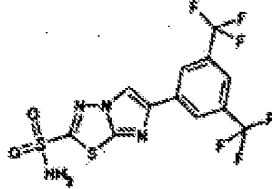
42	
43	
44	

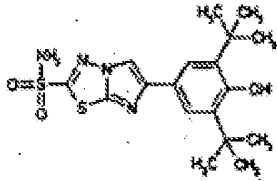
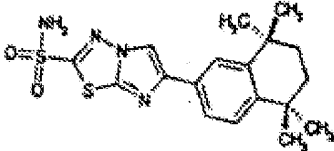
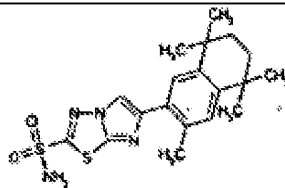
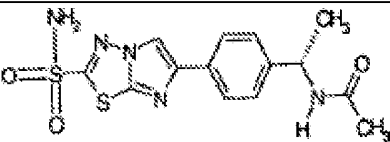
(continuação)

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura
45	
46	
47	
48	

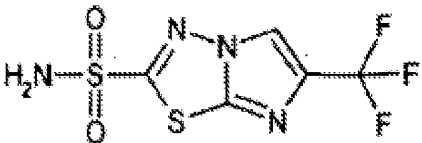
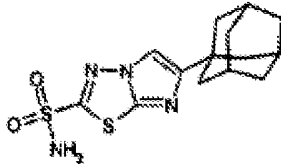
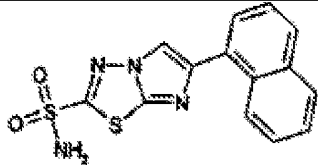
49	
50	
51	

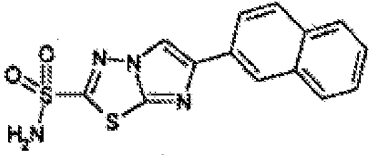
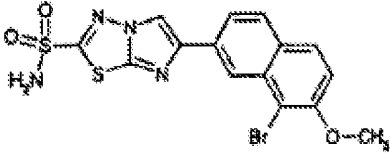
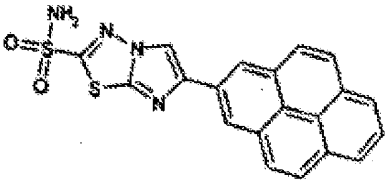
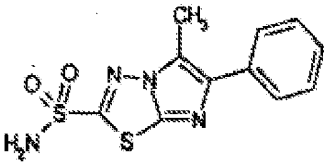
(continuação)

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura
52	
53	
54	

55	
56	
57	
58	

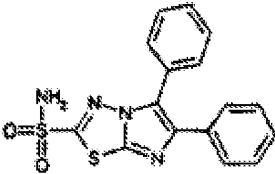
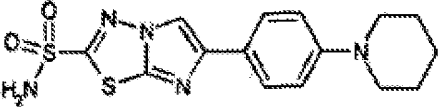
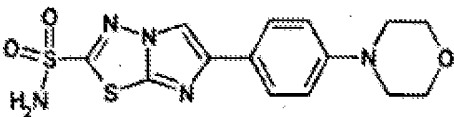
(continuação)

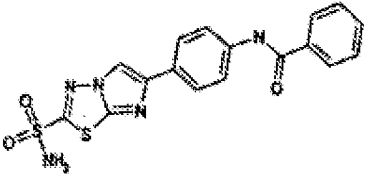
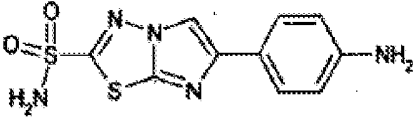
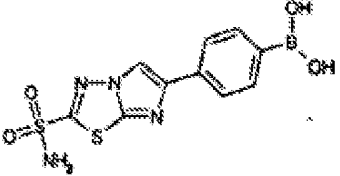
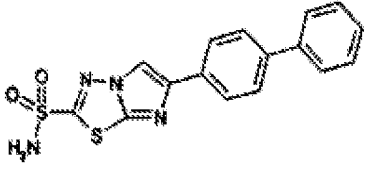
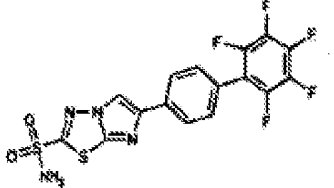
Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura
59	
60	
61	

62	
63	
64	
65	

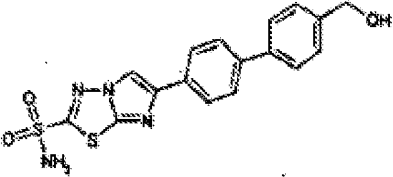
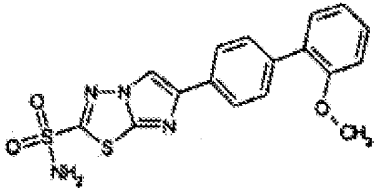
(continuação)

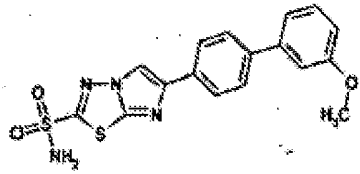
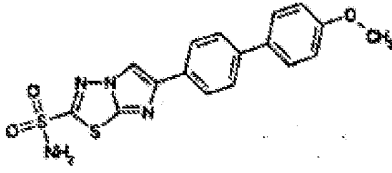
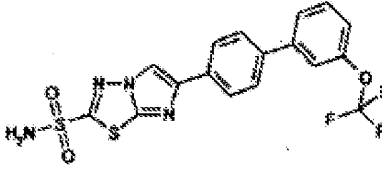
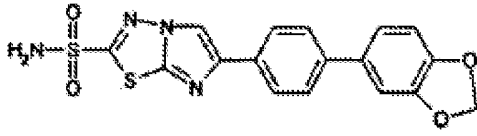
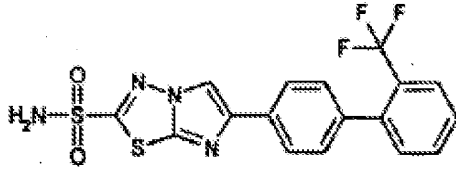
Quadro 2: compostos

Exemplo	Estrutura
66	
67	
68	

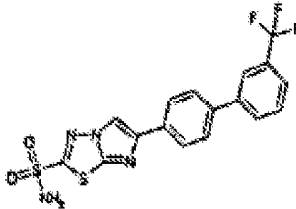
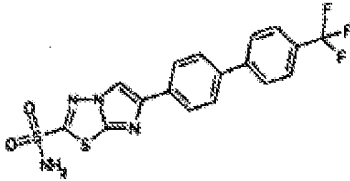
69	
70	
71	
72	
73	

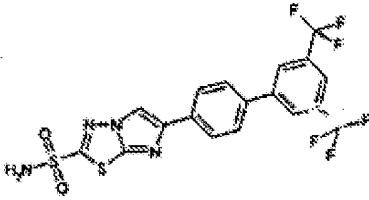
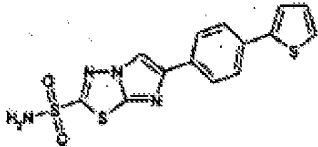
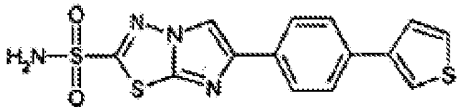
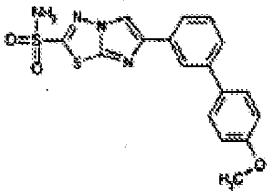
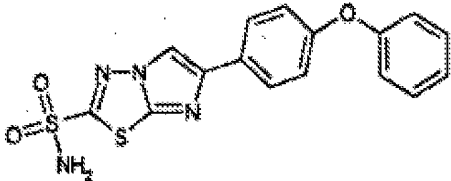
(continuação)

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura
74	
75	

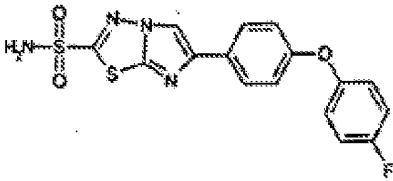
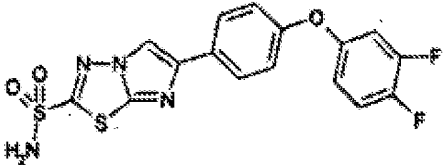
76	
77	
78	
79	
80	

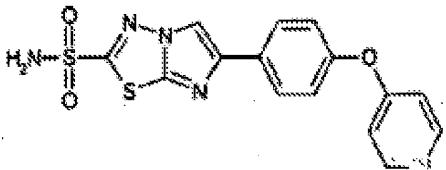
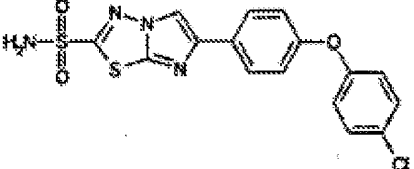
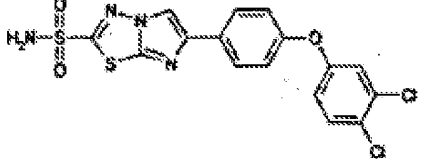
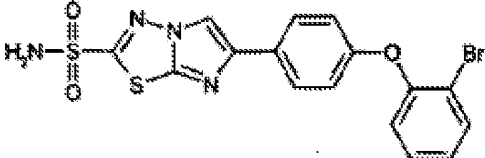
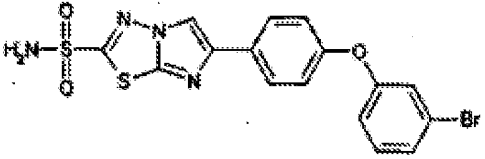
(continuação)

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura
81	
82	

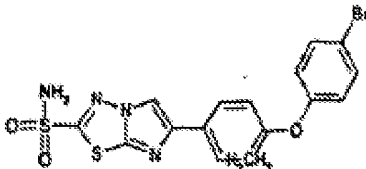
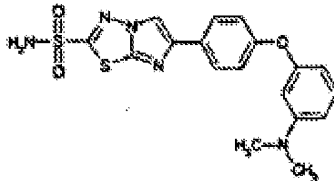
83	
84	
85	
86	
87	

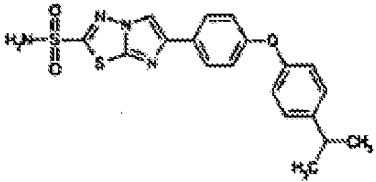
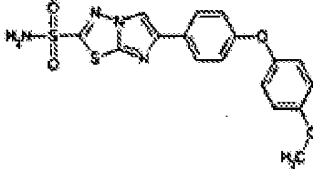
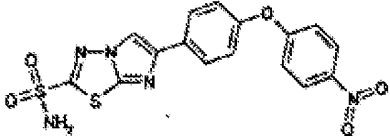
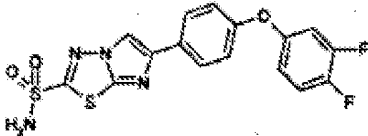
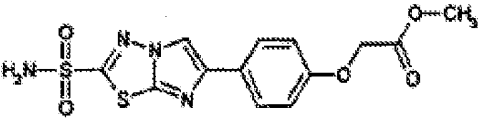
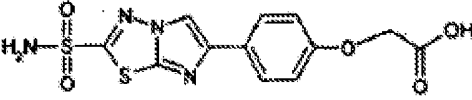
(continuação)

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura
88	
89	

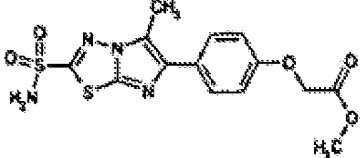
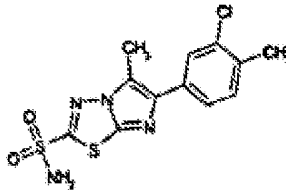
90	
91	
92	
93	
94	

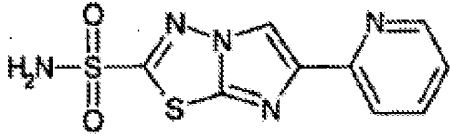
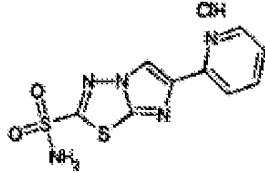
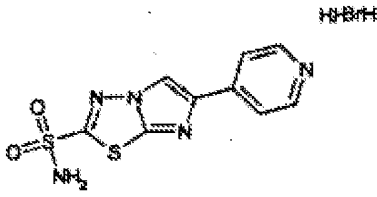
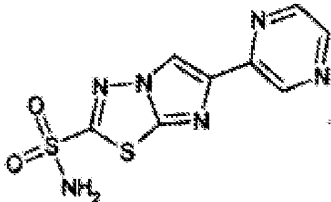
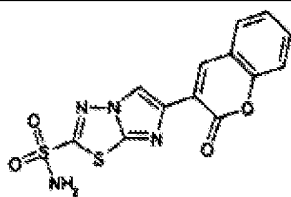
(continuação)

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura
95	
96	

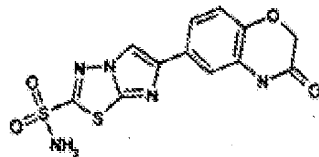
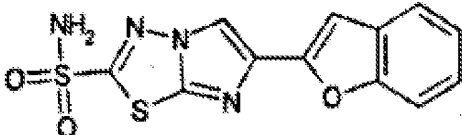
97	
98	
99	
100	
101	
102	

(continuação)

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura
103	
104	

105	
106	
107	
108	
109	

(continuação)

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura
110	
111	

112	
113	
114	
115	
116	

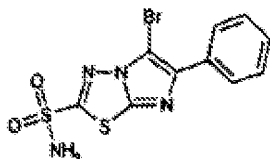
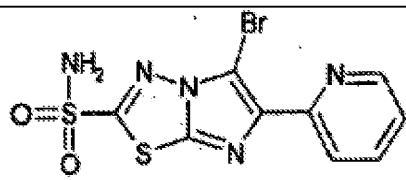
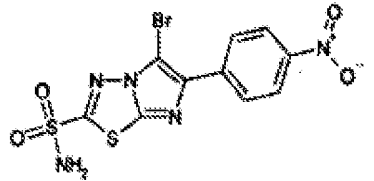
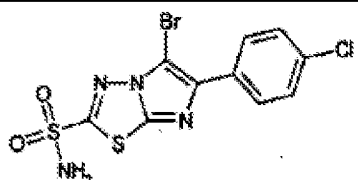
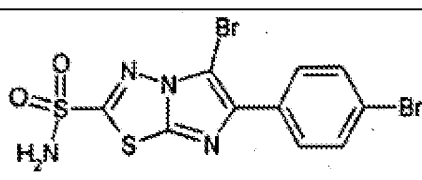
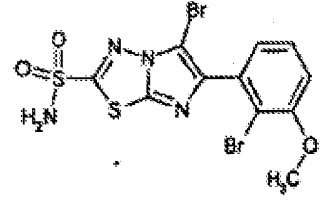
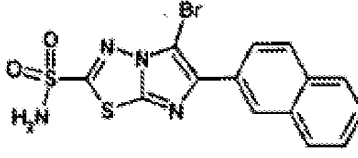
(continuação)

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura
117	

118	
119	
120	
121	
122	
123	

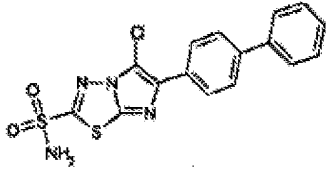
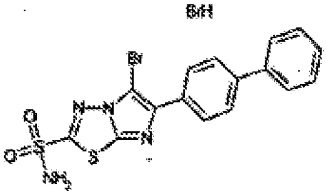
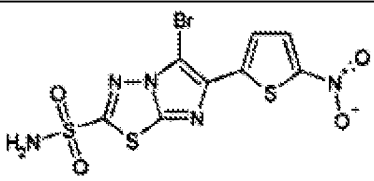
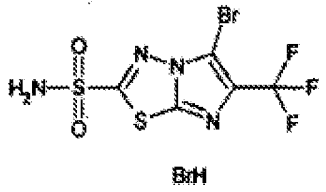
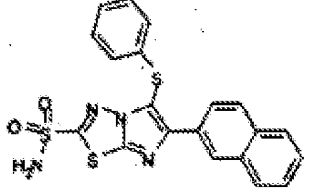
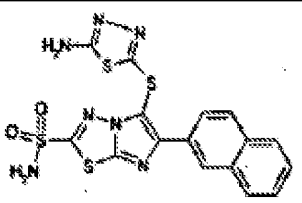
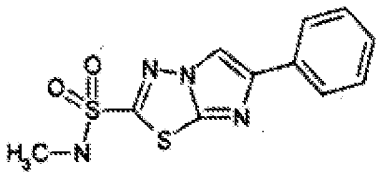
(continuação)

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura

124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	

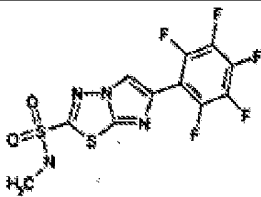
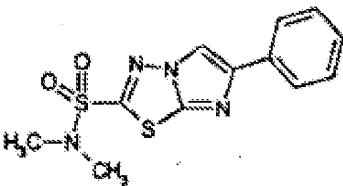
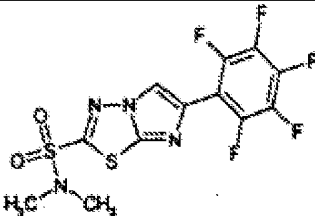
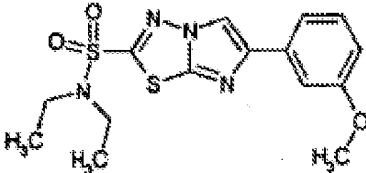
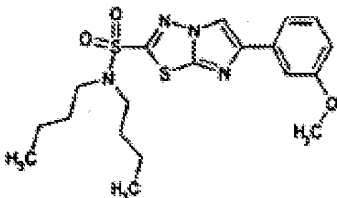
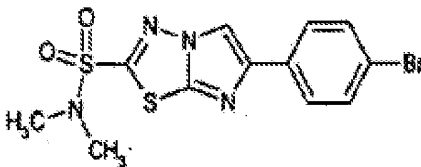
(continuação)

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura

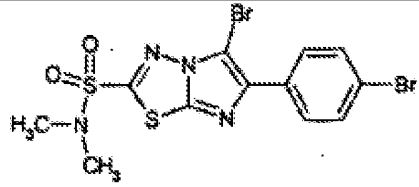
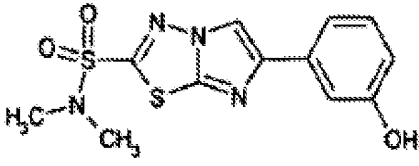
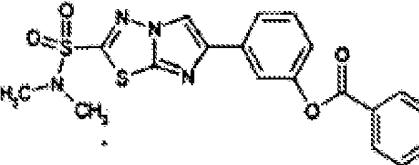
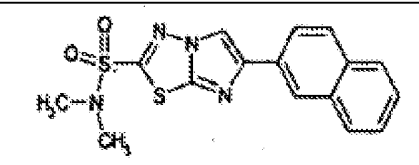
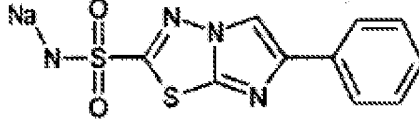
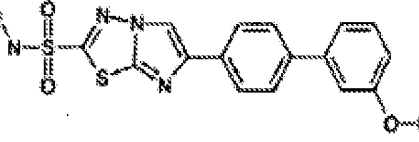
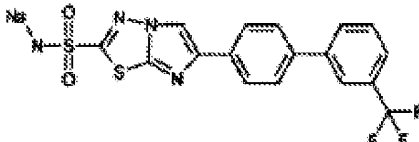
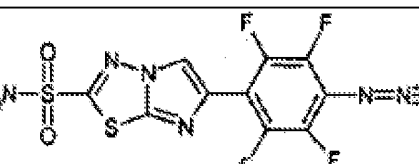
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	

(continuação)

Quadro 2: compostos

Exemplo	Estrutura
138	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1nc2nc3c(nc12)sc(c3)c4c(F)c(F)c(F)c(F)c4</chem>
139	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1nc2nc3c(nc12)sc(c3)c4ccccc4</chem>
140	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1nc2nc3c(nc12)sc(c3)c4c(F)c(F)c(F)c(F)c4</chem>
141	 <chem>CCN(CC)S(=O)(=O)c1nc2nc3c(nc12)sc(c3)c4ccc(OC)cc4</chem>
142	 <chem>COc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N(CC2=CC=CC(OC)=C2)CC3=CC=CC(OC)=C3</chem>
143	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1nc2nc3c(nc12)sc(c3)c4ccc(Br)cc4</chem>

(continuação)

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	

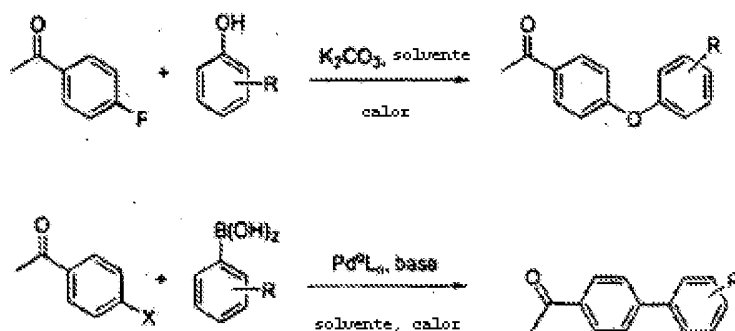
(continuação)

Quadro 2: compostos	
Exemplo	Estrutura
152	

PROCEDIMENTOS DE SÍNTESE

Preparou-se 5-amino-1,3,4-tiadiazol-sulfonamida, o intermediário E1, por hidrólise ácida de acetazolamida (Aldrich). Adquiriu-se as 2-bromo-etanonas seleccionadas às empresas Aldrich Chemical Co. e Maybridge Inc..

Diversas acetofenonas foram facilmente preparadas de acordo com os protocolos seguintes. Preparou-se uma selecção de 4-fenoxiacetofenonas sob condições convencionais de condensação de Ullmann, aquecendo 4-fluoroacetofenona com o fenol adequado e K_2CO_3 em DMF ou DMAc.

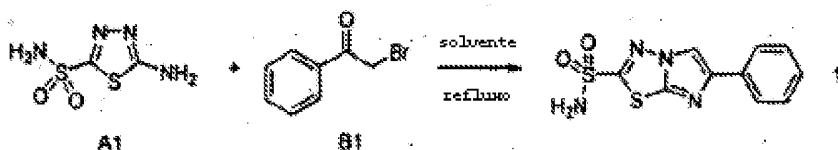


Preparou-se 4'-arilacetofenonas seleccionadas por acoplamento de Suzuki de 3'- ou 4'-haloacetofenona com um ácido arilborónico ou ácido 4-acetilbenzenoborónico com um brometo de arilo, utilizando um catalisador de paládio, uma base e um sistema de solvente adequados. Estes produtos

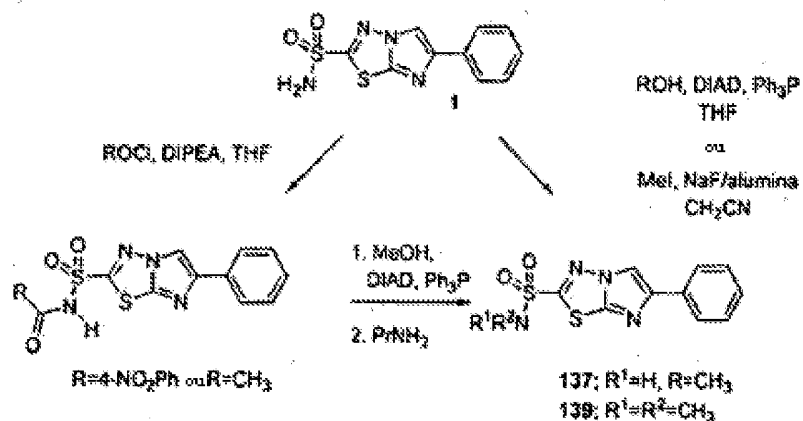
podem ser obtidos utilizando reagentes de acoplamento alternativos; isto é, por acoplamento de Suzuki de brometos de arilo com ácidos acetofenona-borónicos, por utilização de sais de fluoroborato, por utilização de acoplamento de Stille de brometos de arilo com aril-estanos, etc..

Efectuou-se a reacção de α -bromação de diversas acetofenonas, utilizando brometo ou tribrometo de piridínio num sistema de solventes adequado.

As imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-sulfonamidas foram preparadas de acordo com procedimentos descritos na literatura. Por exemplo, preparou-se o composto 1 com um bom rendimento, mantendo ao refluxo o intermediário A1 com uma 2-bromoacetofenona, intermediário B1, em álcool ou em 1,4-dioxano, durante 48 horas.

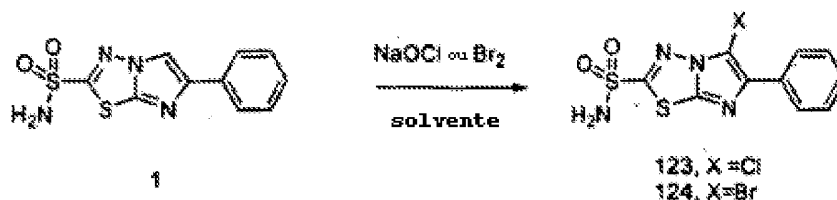


O composto 1 foi submetido a mono- ou di-alquilação por meio de tratamento do composto 1 com o álcool adequado (1 ou 2 equivalentes), trifenilfosfina e DIAD, ou DIAD com suporte polimérico, para se obter compostos, tais como os compostos 137 e 139. Em alternativa, é possível efectuar a N-alquilação utilizando MeI e NaF/óxido de alumínio 0 como base, para a conversão do composto 1 no composto 137.

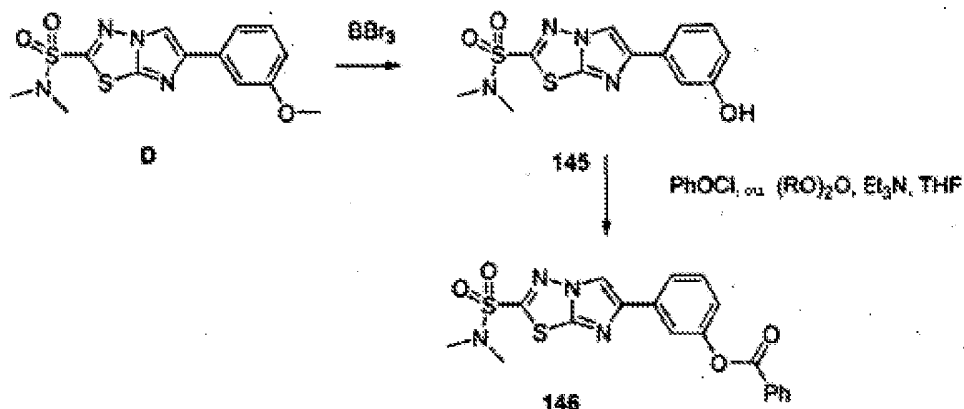


É possível efectuar uma reacção de mono-alquilação selectiva por meio de alquilação de derivados N-acilo do composto 1, seguindo-se alquilação sob condições de Mitsunobu, tal como descrito antes, e subsequente desacetilação com PrNE_2 , para se obter o derivado mono N-metilo 137. Este último conjunto de reacções também pode ter lugar recorrendo a química em suporte sólido.

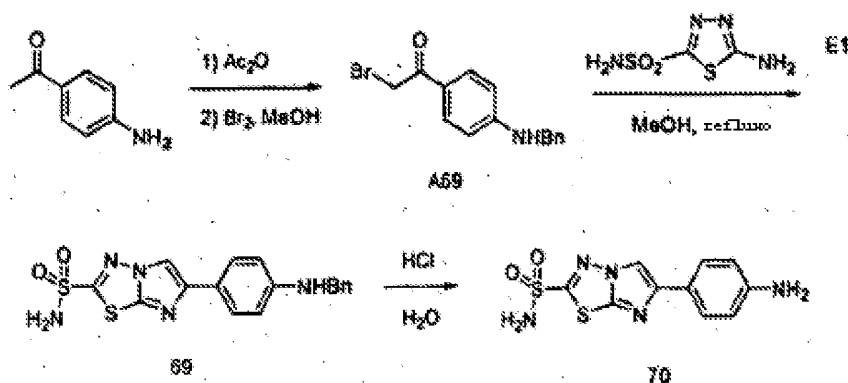
O composto 1 foi rapidamente funcionalizado na posição imidazole-metina por tratamento com NaOCl ou Br_2 , para se obter os compostos 123 e 124, respectivamente.



A reacção de desmetilação do intermediário D com BBr_3 proporciona o composto fenólico 145. A reacção de acilação do composto 145 com cloreto de benzoílo proporciona o composto 146.



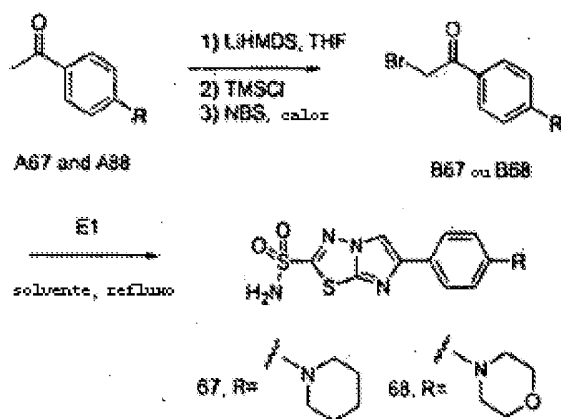
Em muitos casos, as 2-bromoacetofenonas necessários podiam ser encontradas nos circuitos comerciais. Noutros casos, foram preparadas por meio do tratamento de uma acetofenona adequadamente substituída com bromo, num solvente adequado, tal como exemplificado adiante. Após a reacção de acilação de 4-aminoacetofenona efectuou-se a reacção de bromação em MeOH para se obter o intermediário A69. Por reacção condensação do intermediário A69 com o intermediário E1, obteve-se o composto 69 desejado.



Por tratamento do composto **69** com HCl metanólico obteve-se o composto **70**.

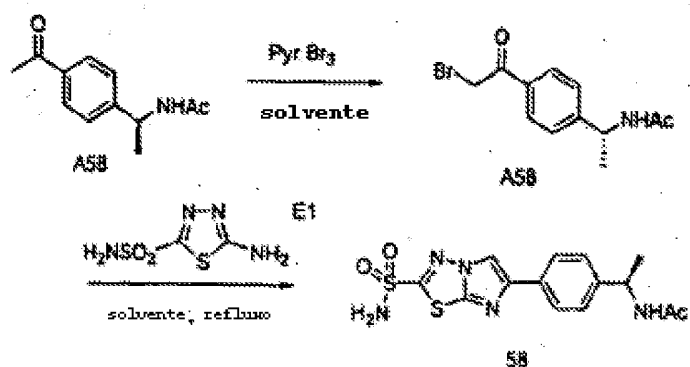
Diversas α -bromocetonas foram preparadas por reacção bromação do éter silil-enólico adequado. Assim, tal como a seguir ilustrado, efectuou-se a desprotonação de 4'-piperidenilacetofenona (**A67**) ou de 4'-morfolinoacetofenona

(A68) com LiHMDS, submeteu-se a reacção de silação com TMSCl e extinguiu-se com N-bromo-succinamida para se obter os intermediários B67 e A68 de α -bromocetona desejados.



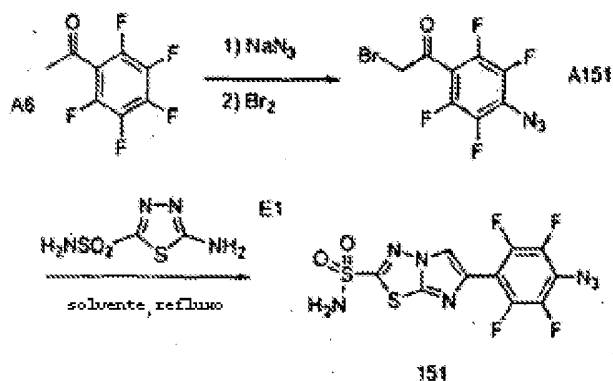
Efectuou-se a condensação dos compostos B67 e B68 com E1 para se obter os compostos 67 e 68, respectivamente.

Por tratamento de aril-cetonas seleccionadas com bromo ou com perbrometo de piridínio também se obteve as 2-bromoacetofenonas desejadas, as quais foram novamente condensadas com 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida para se obter as 6-aril-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamidas desejadas, tal como a seguir ilustrado para o composto 58.



O composto 51 foi preparado utilizando a estratégia seguinte. Tratou-se 2',3',4',5',6'-pentafluoroacetofenona, A6, com azida de sódio e depois com bromo para se obter o

composto 2-bromo-4'-azido-2',3',5',6'-tetrafluoroacetofenona, A151 (Keana, J. F. W.; Cai, S. X., J. Org. Chem., 1990, 55, 3640).



Por condensação do composto A151 com o E1 obteve-se o composto 151.

SÍNTESE DOS COMPOSTOS SELECCIONADOS

Adquiriu-se os compostos acetofenonas, 2-haloacetofenonas (intermediários A e B respectivamente), fenóis (intermediário C) e ácidos benzoborónicos (intermediário D), os quais se encontram comercialmente disponíveis, às empresas Aldrich Chemical Company, Lancaster, Maybridge Inc, ou FisherScientific. Os restantes materiais de partida foram obtidos a partir da empresa Aldrich Chemical Company. A 2-amino-5-tiadiazole-sulfonamida, intermediário E1, foi preparada por hidrólise ácida de acetazolamida (Aldrich).

Método A: bromação de acetofenonas com bromo

Dissolveu-se a acetofenona adequada (intermediário A) em éter dietílico, cloreto de metileno ou clorofórmio e arrefeceu-se até 0°C . Dissolveu-se bromo (1,1 equivalentes) em cloreto de metileno ou em éter dietílico e adicionou-se

à solução de acetofenona, com o auxílio de um funil de adição. Depois de se completar a adição de bromo, adicionou-se 2 gotas de ácido acético e aqueceu-se a solução até à temperatura ambiente. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida para se obter a 2-bromoacetofenona impura (intermediário B), o qual se utilizou normalmente sem mais purificação.

Método B: bromação de acetofenonas com tribrometo de piridínio

Dissolveu-se a acetofenona adequada (intermediário A) em ácido acético e tratou-se com tribrometo de piridínio (1,1 equivalentes). Agitou-se a solução até ter reagido todo o sólido, removeu-se o solvente sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com um solvente adequado, lavando com água. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida para se obter os compostos em epígrafe, os quais foram normalmente utilizados sem mais purificação.

Método C: Condensação de 2-bromoacetofenona com 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida

Durante 12 a 60 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromoacetofenona adequada e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (1,0 equivalente) em 1,4-dioxano ou num álcool adequado. Arrefeceu-se a solução resultante em gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um sólido cristalino. Quando não se verificou a formação de sólido, removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se os compostos em epígrafe por cromatografia através de gel

de sílica, por titulação ou por recristalização a partir de um solvente adequado.

Exemplo 1: 6-fenilimidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromoacetofenona (4,00 g, 20,0 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (3,60 g, 20,0 mmol) em etanol (150 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 1 com o aspecto de um sólido branco cristalino (2,50 g, 44%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,89 (s, 1H), 8,72 (s lr, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,32 (t, 1H).

Exemplo 2: 6-(2-fluorofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 2 foi preparado por meio da reacção de bromação de 2'-fluoroacetofenona com bromo, de acordo com o método A, seguindo-se a reacção de condensação com cloridrato de 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida, de acordo com o método C, para se obter um sólido branco. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 (s lr, 2H), 8,6 (d, 1 H, $j=3,6$ Hz), 8,1 (m, 1H), 7,3 (m, 3H).

Exemplo 3: 6-(3-Fluorofenil)-imidazo-[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 3 foi preparado por meio da reacção de bromação de 3'-fluoroacetofenona com bromo, de acordo com o método A, seguindo-se a reacção de condensação com cloridrato de 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida, de

acordo com o método C, para se obter um sólido branco. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,95 (s, 1H), 8,74 (s, 1 H), 7,73 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,1 (m, 1H).

Exemplo 4: 6-(4-Fluorofenil)-imidazo-[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 48 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-4'-fluoroacetofenona (1,08 g, 5,0 mmol) e cloridrato de 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (900 mg, 5,0 mmol) em etanol (25 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 19 com o aspecto de um sólido branco cristalino (17 mg). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,87 (s, 1H), 8,74 (s lr, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 2H).

Exemplo 5: 6-(3,4-Difluorofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 48 horas, manteve-se ao refluxo 2-cloro-3',4'-difluoroacetofenona (190 mg, 1,0 mmol), 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (150 mg, 1,0 mmol) e CETAB (437 mg, 1,20 mmol) em dioxano (5 mL). Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o sólido resultante por cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com hexano/acetato de etilo a 1:1, para se obter o composto 20 (173 mg, 57%) com o aspecto de um sólido branco cristalino. ^1H NMR (200 MHz, acetona- d^6) δ 8,41 (d, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,92 (s lr, 2H), 7,24-7,08 (m, 2H).

Exemplo 6: 6-(2,3,4,5,6-Pentafluorofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-1-(pentafluorofenil)-etano-1-ona (2,89 g, 10,0 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (1,80 g, 10,0 mmol) em etanol (20 mL). Evaporou-se o solvente e purificou-se o sólido impuro por cromatografia rápida, utilizando acetato de etilo:hexano:ácido acético a 20:80:0,1, para se obter o composto 115 com o aspecto de agulhas brancas (125 mg, 3,4%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,82 (s, 1H), 8,78 (s, 2H).

Exemplo 7: 6-(4-Etiltio-2,3,5,6-tetrafluorofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Aqueceu-se 2',3',4',5',6'-pentafluoroacetofenona (2,5 mmol) com etanotiol (2,5 mmol) em THF (5 mL). Removeu-se o solvente sob pressão reduzida para se obter os compostos desejados com o aspecto de sólidos brancos. Adicionou-se tribrometo de piridínio (920 mg, 2,5 mmol) e agitou-se a mistura durante 16 horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, adicionou-se 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (450 mg, 2,5 mmol) e manteve-se a solução ao refluxo durante 48 horas. Arrefeceu-se a solução até à temperatura ambiente e filtrou-se para se obter o composto 7 com o aspecto de um sólido branco (173 mg, 17%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,82 (s, 1H), 8,79 (s 1r, 2H), 3,00 (quart, J=8,2Hz, 2H), 1,98 (t, J=8,2Hz, 3H).

Exemplo 8: 6-(4-Benziltio-2,3,5,6-tetrafluorofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 8 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para o composto 7, utilizando benzil-mercaptano em vez de etanotiol, para se obter o composto 8 com o aspecto de um sólido branco (204 mg, 16%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,79 (s 1r, 2H), 7,23 (s, 5H), 4,21 (s, 2H).

Exemplo 9: 6-(4-Morfolino-2,3,5,6-tetrafluorofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Dissolveu-se o composto 6 (100 mg) em 1 mL de DMSO, adicionou-se 1 mL de morfolina e aqueceu-se a solução até 90°C durante 2 horas. Deixou-se arrefecer a solução até à temperatura ambiente e adicionou-se acetato de etilo. Lavou-se a solução duas vezes com água e uma vez com salmoura. Separou-se a camada orgânica, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia através de gel de sílica, utilizando um gradiente desde 20% até 50% de acetato de etilo em hexano, para se obter um sólido branco (30 mg). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,27 (m 4H).

Exemplo 10: 6-(4-Clorofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Obteve-se o composto 21 a partir de Talon.

Exemplo 11: 6-(3,4-Diclorofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 48 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-3',4'-dicloroacetofenona (267 mg, 1,0 mmol) e cloridrato de 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (180 mg, 1,00 mmol) em

etanol (20 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 11 com o aspecto de um sólido branco cristalino (91 mg, 26 %). ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d^6) δ 9,01 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H).

Exemplo 12: 6-(2,3,4-triclorofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 12 foi preparado por meio da reacção de bromação de 2',3',4'-tricloroacetofenona com bromo, de acordo com o método A, seguindo-se a reacção de condensação da correspondente 2-bromoacetofenona com 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida, de acordo com o método C, para se obter o composto 12 com o aspecto de um sólido branco (rendimento de 22%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d^6) δ 9,00 (s, 1H), 8,74 (s 1r, 2H), 8,07 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H), 7,74 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H).

Exemplo 13: 6-(3-bromofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 13 foi preparado por meio da reacção de bromação de 3'-bromoacetofenona com bromo, de acordo com o método A, seguindo-se a reacção de condensação da correspondente 2-bromoacetofenona com 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida, de acordo com o método C, para se obter o composto 13 com o aspecto de um sólido branco. ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d^6) δ 8,94 (d, $J=1,3\text{Hz}$, 1H), 8,74 (s 1r, 2H), 8,08 (d, $J=1,1\text{Hz}$, 1H), 7,90 (dd, $J=1,4$, 7,7Hz, 1H), 7,48 (d, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 7,38 (t, $J=8,6\text{Hz}$, 1H).

Exemplo 14: 6-(4-Bromofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 16 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-4'-bromoacetofenona (2,78 g, 10,0 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (1,80 g, 12,0 mmol) em 1,4-dioxano (25 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 24 com o aspecto de um sólido branco cristalino (3,60 g). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,75 (s lr, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,62 (d, 2H).

Exemplo 15: 6-(2-Metoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 48 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-2'-metoxiacetofenona (916 mg, 4,0 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (720 mg, 4,0 mmol) em etanol (20 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 40 com o aspecto de um sólido branco cristalino. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 9,68 (s lr, 1H), 8,78 (s lr, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 3,96 (s, 3H).

Exemplo 16: 6-(3-Metoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 48 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-3'-metoxiacetofenona (1,00 g, 4,37 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (786 mg, 4,37 mmol) em 1,4-dioxano (25 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 41 com o aspecto de um sólido branco

cristalino (375 mg, 28 %). ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d^6) δ 8,89 (s, 1H), 8,73 (s 1r, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,33 (t, $J=8,1\text{Hz}$, 1H), 6,88 (d, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 3,80 (s, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO-d^6) δ 164,3, 159,8, 146,7, 145,2, 134,8, 130,0, 117,4, 113,7, 111,4, 110,3, 55,1.

Exemplo 17: 6-(4-Metoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 24 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-4'-metoxiacetofenona (2,29 g, 10,0 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (1,80 g, 12,0 mmol) em 1,4-dioxano (25 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 42 com o aspecto de um sólido branco cristalino (2,65 g, 86%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d^6) δ 8,83 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 3,88 (s, 3H).

Exemplo 18: 6-(2,5-Dimetoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 48 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-2',5'-dimetoxiacetofenona (261 mg, 1,00 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (180 mg, 1,20 mmol) em 1,4-dioxano (7 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 44 com o aspecto de um sólido branco cristalino (15,5 mg, 5%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d^6) δ 8,72 (s 1r, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

Exemplo 19: 6-(2,4-Dimetoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 5 dias, manteve-se ao refluxo 2-bromo-2',4'-dimetoxiacetofenona (259 mg, 1 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida (180 mg, 1 mmol) em etanol. Depois de se arrefecer, filtrou-se o precipitado resultante e lavou-se com metanol, proporcionando o composto 19 (56 mg) com o aspecto de um pó bege. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (s 1r, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,06 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,62 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

Exemplo 20: 6-(1,3-Benzodioxol-5-il)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 30 horas, manteve-se ao refluxo 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-bromoetano-1-ona (100 mg, 0,41 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (74 mg, 0,41 mmol) em etanol (5 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 95 com o aspecto de um pó amarelo (40 mg, 44%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 7,43 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 8,6\text{ Hz}$, 1H), 6,04 (s, 2H).

Exemplo 21: 6-(3,4-Di-hidro-2H-1,5-benzodioxepina-7-il)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-1-(3,4-di-hidro-2H-1,5-benzodioxepina-7-il)-etano-1-ona (542 mg, 2 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (360 mg, 2 mmol) em etanol (10 mL). Arrefeceu-se a mistura resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração com sucção o precipitado resultante, para se obter o composto

96 (310 mg) com o aspecto de um pó amarelo. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,79 (s, 1H), 8,71 (s lr, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 7,00 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 4,2-4,0 (m, 4H), 2,10 (t, $J=4,9\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d^6) δ 163,9, 151,4, 151,0, 146,2, 145,1, 128,9, 122,0, 120,1, 118,2, 110,7, 70,6, 31,5.

Exemplo 22: 6-(3,4-Di-hidroxifenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 48 horas, manteve-se ao refluxo 2-cloro-3',4'-di-hidroxiacetofenona (186 mg, 1,0 mmol), 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (150 mg, 1,0 mmol) e CETAB (10 mg) em dioxano (5 mL). Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o sólido resultante por cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com hexano/acetato de etilo a 1:1, para se obter o composto 48 (11 mg, 4%) com o aspecto de um sólido branco cristalino. ^1H NMR (200 MHz, acetona- d^6) δ 8,38 (s, 1H), 8,10 (s lr, 2H), 7,84 (s lr, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H).

Exemplo 23: 6-(2-espiro-(ciclo-hexil)-benzo-1,3-dioxol-5-il)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 23 foi preparado por meio da reacção de bromação de 2'-fluoroacetofenona com bromo, de acordo com o método A, seguindo-se a reacção de condensação com cloridrato de 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida, de acordo com o método C, para se obter um sólido branco. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,75 (s lr, 2H), 8,6 (d, 1H, $j=3,6\text{ Hz}$), 8,1 (m, 1H), 7,3 (m, 3H).

Exemplo 24: 6-(3-Triflorometoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 24 foi preparado por meio da reacção de bromação de 3'-trifluorometoxiacetofenona com bromo, de acordo com o método A, seguindo-se a reacção de condensação da correspondente 2-bromoacetofenona com 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida, de acordo com o método C, para se obter o composto 24 com o aspecto de um sólido branco (rendimento de 22%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,74 (s lr, 2H), 7,92 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,30 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H).

Exemplo 25: 6-(4-Triflorometoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 25 foi preparado por meio da reacção de bromação de 4'-trifluorometoxiacetofenona com bromo, de acordo com o método A, seguindo-se a reacção de condensação da correspondente 2-bromoacetofenona com 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida, de acordo com o método C, para se obter o composto 25 com o aspecto de um sólido branco (rendimento de 22%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,00 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 7,43 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H).

Exemplo 26

O composto 26 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 31.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ = 3,71 (t, 2H, J = 4,6 Hz), 4,00 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 8,67 (s, 2H), 8,73 (s, 1H).

Exemplo 27

Passo 1: adicionou-se o composto 26 (472 mg, 1,39 mmol), di-terc-butildicarbonato (383 μ L, 1,67 mmol), trietilamina (194 μ L, 1,39 mmol) e DMAP (20 mg, 0,16 mmol) a DMF (5 mL) e agitou-se à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de N₂, durante 45 minutos. Removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida e lavou-se o conteúdo com H₂O e com EtOAc. Recolheu-se a camada orgânica e secou-se sobre MgSO₄. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (s, 9H), 3,73 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 4,00 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,69 (s, 1H).

Passo 2: adicionou-se o material do passo 1 (627 mg, 1,39 mmol), anidrido acético (158 μ L, 1,67 mmol), trietilamina (233 μ L, 1,67 mmol) e DMAP (21 mg, 0,17 mmol) a DMF (5 mL) e agitou-se sob uma atmosfera de N₂ durante 3 horas. Removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida e lavou-se o conteúdo com H₂O e com EtOAc. Recolheu-se a camada orgânica e secou-se sobre MgSO₄. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (s, 9H), 2,08 (s, 3H), 4,09 (lr, 2H), 4,40 (lr, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

Passo 3: dissolveu-se o material do passo 3 em 10 mL de TFA/CH₂Cl₂ (1:1) e agitou-se durante 30 minutos à temperatura ambiente. Removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida e lavou-se o conteúdo com NaHCO₃ (aq.) e com EtOAc. Recolheu-se a camada orgânica e secou-se sobre MgSO₄. Deixou-se recrystalizar o produto a partir de etanol. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d⁶) δ 2,03 (s, 3H), 4,20 (lr, 2H), 4,31 (lr, 2H), 7,02 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,69 (s, 2H), 8,76 (s, 1H).

Exemplo 28

Passo 1: manteve-se ao refluxo 2-bromoetanol, K_2CO_3 e 4-hidroxi-acetofenona em MeOH. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e tratou-se o resíduo por processamento convencional com acetato de etilo/água para se obter um semi-sólido branco. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 2,55 (s, 3H), 3,65 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 4,35 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 6,94 (d, 2H, $J = 9,5$ Hz), 7,93 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz).

Passo 2: dissolveu-se o material do passo 1 (50 mg, 0,216 mmol) e NaN_3 (20 mg, 0,307 mmol) em acetona (5 mL) e H_2O (0,5 mL) e aqueceu-se ao refluxo sob agitação durante 16 horas. Removeu-se o solvente para se obter os compostos desejados com um rendimento quantitativo. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 2,55 (s, 3H), 3,63 (t, 2H, $J = 4,6$ Hz), 4,21 (t, 2H, $J = 5,19$ Hz), 6,95 (d, 2H, $J = 8,85$ Hz), 7,94 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz).

Passo 3: submeteu-se o material do passo 2 a bromação, de acordo com o método A, e purificou-se através de gel de sílica (CH_2Cl_2 :hexano a 4:1) para se obter 1-(4-(2-azidoetoxi)-fenil)-2-bromo-etanona. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 3,63 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 4,21 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 4,40 (s, 2H), 6,95 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 7,94 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz).

Passo 4: efectuou-se a condensação de 1-(4-(2-azidoetoxi)-fenil)-2-bromo-etanona com 1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida, de acordo com o método C, para se obter um sólido amarelado. 1H NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$) δ 3,65 (t, 2H, $J = 4,0$ Hz), 4,20 (t, 2H, $J = 4,3$ Hz), 7,02 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,83 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 8,71 (s, 2H), 8,76 (s, 1H).

Exemplo 29

Passo 1: durante 16 horas, manteve-se ao refluxo 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano, K_2CO_3 e 4'-hidroxiacetofenona em MeOH. Removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida e submeteu-se o resíduo a processamento convencional com acetato de etilo/água. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 2,48-2,70 (m, 5H), 4,19 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 6,87 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,87 (d, 2H, 9,2 Hz).

Passo 2: submeteu-se 4'-(3,3,3-trifluoropropoxi)-acetofenona a bromação, de acordo com o método A. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 2,48-2,70 (m, 2H), 4,27 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 4,40 (2, 2H) 6,96 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,98 (d, 2H, 9,2 Hz).

Passo 3: efectuou-se a condensação de 2-bromo-4'-(3,3,3-trifluoropropoxi)-acetofenona com 1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida, de acordo com o método C, para se obter um sólido amarelado. 1H NMR (200 MHz, $DMSO-d^6$) δ 2,65-2,85 (m, 2H), 4,23 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 7,02 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,83 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 8,71 (s, 2H), 8,76 (s, 1H).

Exemplo 30

Passo 1: durante 16 horas, manteve-se ao refluxo 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)-etano, K_2CO_3 e 4'-hidroxiacetofenona em MeOH. Removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida e submeteu-se o resíduo a processamento convencional com acetato de etilo/água. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 2,55 (s, 3H) 3,39 (s, 3H), 3,56 (t, 2H, $J = 4,0$ Hz), 3,71 (t, 2H, $J = 4,6$ Hz), 3,88 (t, 2H, 4,3 Hz), 4,21 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 6,94 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,92 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz).

Passo 2: submeteu-se o material do passo 1 a bromação, de acordo com o método A. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3,40 (s, 3H), 3,56 (t, 2H, $J = 4,0$ Hz), 3,71 (t, 2H, $J = 4,6$ Hz), 3,88 (t, 2H, 4,3 Hz), 4,21 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 4,40 (s, 2H), 6,94 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,92 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz).

Passo 3: efectuou-se a condensação do material do passo 2 com 2-amino-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida, de acordo com o método C, para se obter um sólido amarelo. ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d^6) δ 3,23 (s, 3H), 3,47 (lr, 2H), 3,57 (lr, 2H), 3,73 (lr, 2H), 4,11 (lr, 2H), 7,00 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,81 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 8,70 (s, 2H), 8,74 (s, 1H).

Exemplo 31

Passo 1: colocou-se em suspensão 4-hidroxiacetofenona (500 mg, 3,67 mmol), K_2CO_3 (510 mg, 3,69 mmol) e éter benzil-2-bromoetilico (580 μL , 3,67 mmol) em etanol (25 mL). Aqueceu-se a mistura ao refluxo sob agitação, durante 21 horas. Removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida e lavou-se o conteúdo com H_2O e com EtOAc. Recolheu-se a camada orgânica, secou-se sobre MgSO_4 e purificou-se através de gel de sílica (EtOAc/hexano a 1:3) para se obter 4'-(2-benziloxietoxi)-acetofenona com o aspecto de um sólido branco cristalino (600 mg, 61%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 2,55 (s, 3H), 3,85 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 4,21 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 4,64 (s, 2H), 6,95 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 7,35 (lr, 5H), 7,93 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz).

Passo 2: submeteu-se 4-(2-benziloxietoxi)-acetofenona (447 mg, 1,65 mmol) a bromação, utilizando o método A, para se obter um óleo amarelo (conversão de 51%). ^1H NMR (200

MHz, CDCl₃) δ 3,85 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 4,21 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 4,64 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,95 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,35 (lr, 5H), 7,93 (d, 2H, J = 8,8 Hz).

Passo 3: 6-(4'-(2-benziloxietoxi)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Efectuou-se a condensação do material impuro do passo 2 (299 mg, 0,86 mmol) com 2-amino-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida, utilizando o método C em 2-propanol, para se obter um sólido amarelo (140 mg, 38%). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d⁶) δ 3,77 (lr, 2H), 4,18 (lr, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,01 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,33 (lr, 5H) 7,81 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,69 (s, 2H), 8,74 (s, 1H).

Exemplo 32

Passo 1: colocou-se em suspensão 4-hidroxiacetofenona (500 mg, 3,67 mmol), K₂CO₃ (510 mg, 3,69 mmol) e éster benzil-3-bromopropílico (547 μ L, 3,67 mmol) em etanol (25 mL). Aqueceu-se a mistura ao refluxo sob agitação, durante 21 horas. Removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida e lavou-se o conteúdo com H₂O e com EtOAc. Recolheu-se a camada orgânica, secou-se sobre MgSO₄ e purificou-se através de gel de sílica (EtOAc/hex a 1:3) para se obter a 4'-(2-benziloxietoxi)-acetofenona com o aspecto de um sólido branco cristalino (737 mg, 71%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2,08-2,14 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,67 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,16 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,53 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,31 (s, 5H), 7,93 (d, 2H, J = 8,9 Hz).

Passo 2: submeteu-se 4'-(3-benziloxi)-propoxi-acetofenona (447 mg, 1,65 mmol) a bromação, utilizando o método A, para se obter um óleo amarelo (conversão de 82%).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 2,08-2,14 (m, 2H), 3,67 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 4,16 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 4,40 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,93 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz).

Passo 3: efectuou-se a condensação do material impuro do passo 3 (671 mg, 1,85 mmol) com 2-amino-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida, utilizando o método C (2-propanol), para se obter um sólido amarelo (85 mg, 10%).

^1H NMR (200 MHz, DMSO-d^6) δ 1,96-2,06 (m, 2H), 3,58 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 4,08 (t, 2H, $J = 5,8$ Hz), 4,47 (s, 2H), 6,98 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,30 (s, 2H), 7,80 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 8,69 (s, 2H), 8,73 (s, 1H).

Exemplo 33: 6-(4-(2-morfolinoetoxi)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida de bis(ácido metano-sulfónico)

Preparou-se a 6-(4-(2-morfolinoetoxi)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida de acordo com o método C. ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d^6) δ 8,70 (s, 1H), 7,82 (8,2 Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,34 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 3,48 (m, 2HH), 3,26 (m, 2H).

Colocou-se em suspensão 6-(4-(2-morfolinoetoxi)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida (100 mg) em MeOH (2 mL) e tratou-se com ácido metano-sulfónico (100 μL). Adicionou-se éter dietílico (10 mL), filtrou-se o sólido resultante e lavou-se com éter dietílico para se obter o composto 33. ^1H NMR (200 MHz, D_2O) δ 8,09, 7,53 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,96 (t 1r, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 2,80 (s 1r, 4H).

Exemplo 34

O composto 34 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 32.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 3,71 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 3,82 (s, 2H), 3,98 (t, 2H, $J = 4,6$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,40-7,48 (m, 3H), 8,71 (s, 2H), 8,79 (s, 1H).

Exemplo 35

O composto 35 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 32.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,78 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,02 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,14 (s 1r, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s 1r, 2H).

Exemplo 36

O composto 36 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 32.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,78 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,30 (s, 5H), 7,01 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,06 (t, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (t, $J=6,3$ Hz, 2H), 1,99 (t, $J=6,1$ Hz, 2H).

Exemplo 37: 6-(3-nitrofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 48 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-3'-nitroacetofenona (224 mg, 1,0 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (180 mg, 1,20 mmol) em 1,4-dioxano (7 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 37 com o aspecto de um sólido amarelo

cristalino (54 mg, 15%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,75 (s br, 2H), 8,70 (t, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,72 (t, 1H).

Exemplo 38: 6-(3-nitro-4-clorofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 38 foi preparado por meio da reacção de bromação de 3-nitro-4-cloroacetofenona com bromo, de acordo com o método A, seguindo-se a reacção de condensação da correspondente 2-bromoacetofenona com 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida, de acordo com o método C, para se obter o composto 38 com o aspecto de um sólido branco (rendimento de 22%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,18 (d, $J=6,9\text{Hz}$, 2H), 7,86 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H).

Exemplo 39

Passo 1: colocou-se em suspensão o ácido 4-acetilbenzóico (1,00 g, 6,09 mmol) em metanol (10 mL). Adicionou-se ácido clorídrico (500 μL). Manteve-se a mistura de reacção ao refluxo de um dia para o outro. Arrefeceu-se a suspensão resultante até -10°C , filtrou-se e lavou-se o sólido com metanol frio (3 x 2 mL) para se obter 4-acetilbenzoato de metilo com o aspecto de um sólido branco (799 mg, 74%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 8,01 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

Passo 2: colocou-se em suspensão 4-acetilbenzoato de metilo (200 mg, 1,12 mmol) em clorofórmio (5 mL) e tratou-se com tribrometo de piridínio (359 mg, 1,12 mmol). Agitou-se a mistura de reacção de um dia para o outro. Adicionou-se meio equivalente de tribrometo de piridínio (179 mg,

0,56 mmol) à mistura de reacção e agi durante 2 dias. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Submeteu-se a processamento convencional com água/acetato de etilo para se obter um sólido castanho, o qual se identificou como sendo uma mistura a 8:12:3 de material de partida, 4-(2-bromoacetil)-benzoato de metilo e 4-(2,2-dibromoacetil)-benzoato de metilo. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,08 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 4,98 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Passo 3: durante 48 horas, manteve-se ao refluxo 4-(2-bromoacetil)-benzoato de metilo (100 mg, 0,39 mmol) e 5-amino-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida (70mg, 0,39 mmol) em metanol (10 mL). Arrefeceu-se a suspensão resultante até -10°C , filtrou-se e lavou-se o sólido com metanol frio (3 x 2 mL) para se obter o composto 39 com o aspecto de um sólido branco (12,9 mg, 9,35%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 9,03 (s, 1H), 8,70 (s lr, 2H), 8,03 (s, 4H), 3,85 (s, 3H).

Exemplo 40: 6-(4-carboxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Passo 1: dissolveu-se o ácido 4-acetilbenzóico (186 mg, 1,14 mmol) em ácido acético quente (5 mL) e tratou-se com bromo (58 mL, 1,14 mmol). Agitou-se a solução de um dia para o outro e depois arrefeceu-se sobre gelo. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com metanol/água a 1:1 (3 x 10 mL) e secou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o ácido 4-(2-bromoacetil)-benzóico com o aspecto de um sólido branco (102 mg). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,07 (s, 4H), 4,98 (s, 2H).

Passo 2: durante 48 horas, manteve-se ao refluxo o ácido 4-(2-bromoacetil)-benzóico (102 mg) e 5-amino-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida (75 mg, 0,42 mmol) em metanol (20

mL). Arrefeceu-se a suspensão resultante até -10°C , filtrou-se e lavou-se o sólido com metanol frio (3 x 5 mL) para se obter o composto 40 com o aspecto de um sólido branco cristalino (16 mg). ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d^6) δ 9,02 (s, 1H), 8,00 (s, 4H).

Exemplo 41: 6-(3-cianofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 3-(2-bromoacetil)-benzonitrilo (100 mg, 0,45 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (80 mg, 0,45 mmol) em etanol (10 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 98 com o aspecto de um sólido branco cristalino (78 mg, 57%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d^6) δ 9,03 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,71 (m, 2H); ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO) δ 164,9, 145,8, 144,6, 134,6, 131,3, 130,2, 129,4, 128,3, 118,7, 112,4, 112,1.

Exemplo 42: 6-(4-cianofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 4-(2-bromoacetil)-benzonitrilo (448 mg, 2 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (360 mg, 2 mmol) em etanol. Arrefeceu-se a mistura resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração com sucção o precipitado para se obter o composto 42 (300 mg) com o aspecto de um pó branco. ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d^6) δ 9,07 (s, 1H), 8,77 (s 1r, 2H), 8,09 (d, 2H), 7,90 (d, 2H).

Exemplo 43: 6-(4-(metilsulfonil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-1-[4-(metilsulfonil)-fenil]-etano-1-ona (100 mg, 0,36 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (65 mg, 0,36 mmol) em etanol (5 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 43 com o aspecto de um pó branco (55 mg, 43%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 9,08 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,15 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,23 (s, 3H).

Exemplo 44: 6-(4-(fenilmetilsulfonil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 44 foi preparado por meio da reacção de bromação de 4'-(fenilmetilsulfonil)-acetofenona com bromo, de acordo com o método A, seguindo-se a reacção de condensação da correspondente 2-bromoacetofenona com 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida, de acordo com o método C, para se obter o composto 44 com o aspecto de um sólido branco. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 9,06 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,02 (m, 6H), 7,65 (m, 3H).

Exemplo 45

O composto 44 foi preparado de acordo com os métodos A e C, para se obter o composto 45 com o aspecto de um sólido branco. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 9,08 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,08 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 3,18 (quart, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,05 (t, $J=7,6$ Hz, 3H).

Exemplo 46: 6-(4-pentilfenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 48 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-1-(4-pentilfenil)-etano-1-ona (269 mg, 1,0 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (180 mg, 1,0 mmol) em etanol (10 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 46 com o aspecto de um pó branco (180 mg, 51 %). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,57 (quinteto, J = 7,6 Hz, 2H), 1,27 (m, 4H), 0,85 (t, J = 6,7 Hz, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO): δ 164,0, 147,1, 145,3, 142,5, 130,9, 128,9, 125,2, 110,7, 34,9, 30,9, 30,6, 22,0, 14,0.

Exemplo 47: 6-(4-metilfenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-1-(4-metilfenil)-etano-1-ona (213 mg, 1 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (148 mg, 1 mmol) em etanol (10 mL). Removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Arrefeceu-se a suspensão até -4°C , filtrou-se e lavou-se com metanol frio (3 x 5 mL), para se obter o composto 47 (118 mg, 42%) com o aspecto de um pó branco. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 2,31 (s, 3H).

Exemplo 48: 6-(2,4-dimetilfenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 5 dias, manteve-se ao refluxo 2-bromo-1-(2,4-dimetilfenil)-etano-1-ona (227 mg, 1 mmol) e 2-amino-1,3,4-

tiadiazole-2-sulfonamida (180 mg, 1 mmol) em etanol. Removeu-se os materiais voláteis sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de sílica, utilizando como eluente 30% de acetato de etilo/1% de ácido acético em hexano. Deixou-se recrystalizar a partir de diclorometano para se obter o composto 48 (30 mg) com o aspecto de um pó branco. ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d^6) δ 8,71 (s 1r, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,70 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Exemplo 49: 6-(4-(fenilmetilsulfonil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 44 foi preparado por meio da reacção de bromação de 4'-terc-butilacetofenona com bromo, de acordo com o método A, seguindo-se a reacção de condensação da correspondente 2-bromoacetofenona com 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida, de acordo com o método C, para se obter o composto 49 com o aspecto de um sólido branco. ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d^6) δ 8,81 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,81 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 2H), 7,44 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 1,29 (s, 9H).

Exemplo 50

O composto 50 foi preparado de acordo com os métodos A e C, para se obter o composto 50 com o aspecto de um sólido branco. ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d^6) δ 8,72 (s 1r, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,05 (t, 2H), 1,95 (t, 2H), 1,15 (s, 9H).

Exemplo 51

MS (m/z) $\text{M}^+ = 249,10$

Exemplo 52: 6-(4-(trifluorometil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-1-[4-(trifluorometil)-fenil]-etano-1-ona (534 mg, 2,0 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (360 mg, 2,0 mmol) em etanol (10 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 52 com o aspecto de um pó branco (270 mg, 39%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 9,05 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

Exemplo 53: 6-(5-cloro-2-trifluorometilfenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 51 foi preparado por meio da reacção de bromação de 5'-cloro-4'-trifluorometilacetofenona com bromo, de acordo com o método A, seguindo-se a reacção de condensação da correspondente 2-bromoacetofenona com 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida, de acordo com o método C, para se obter o composto 52 com o aspecto de um sólido branco. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 9,04 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=8,6$ Hz, 1H).

Exemplo 54: 6-(3,5-di-(trifluorometil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-1-[3,5-di-(trifluorometil)-fenil]-etano-1-ona (670 mg, 2,0 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (360 mg, 2,0 mmol) em etanol (10 mL). Arrefeceu-se a solução resultante

sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 54 com o aspecto de um pó branco (292 mg, 70%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 9,26 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,54 (s, 2H), 8,04 (s, 1H).

Exemplo 55: 6-(3,4-Di-terc-butil-4-hidroxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-1-(3,4-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-etano-1-ona (327 mg, 1 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (148 mg, 1 mmol) em etanol (10 mL). Removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Colocou-se em suspensão o sólido resultante em metanol (5 mL), agitou-se durante 30 minutos, depois filtrou-se com sucção e lavou-se duas vezes com metanol frio (2 mL) para se obter o composto 55 (93 mg, 24%) com o aspecto de um pó branco. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,72 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 7,63 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

Exemplo 56: 6-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-1-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-il)-etano-1-ona (250 mg, 0,81 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (146 mg, 0,81 mmol) em etanol (10 mL). Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e colocou-se em suspensão o sólido resultante em etanol (3 mL). Recolheu-se por filtração com sucção o precipitado e lavou-se com etanol para se obter o composto 56 (45 mg) com o aspecto de um sólido esbranquiçado. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,8

(s, 1H), 8,6 (s lr, 2H), 7,8 (s lr, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,3 (d, 1H), 1,6 (s, 4H), 1,3 (s, 6H), 1,2 (s, 6H).

Exemplo 57

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,73 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,42 (s lr, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

Exemplo 58: 6-(4-(S-1-acetamidoetil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-4'-(S-1-acetamidoetil)-acetofenona (426 mg, 1,5 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (222 mg, 1,5 mmol) em etanol (10 mL). Arrefeceu-se a solução resultante até -4°C durante 2 horas, filtrou-se o sólido resultante e lavou-se duas vezes com metanol frio (2 mL) para se obter o composto 57 (172 mg, 34%) com o aspecto de cristais brancos. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,82 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,28 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,91 (dt, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,33 (d, 3H).

Exemplo 59: 6-(4-(trifluorometil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-1-[4-(trifluorometil)-fenil]-etano-1-ona (534 mg, 2,0 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (360 mg, 2,0 mmol) em etanol (10 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 59 com o aspecto de um pó branco (270 mg, 39%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 9,05 (s, 1H),

8,74 (s, 2H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

Exemplo 60: 6-(1-adamantil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 1-(1-adamantil)-2-bromoetano-1-ona (514 mg, 2,0 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (360 mg, 2,0 mmol) em etanol (10 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 60 com o aspecto de um pó branco (120 mg, 18%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 2,03 (m, 3H), 1,90 (m, 6H), 1,72 (m, 6H).

Exemplo 61: 6-(2-naftil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 61 foi preparado por meio da reacção de bromação de 1-acetilnaftileno com bromo, de acordo com o método A, seguindo-se a reacção de condensação do correspondente brometo com 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida, de acordo com o método C, para se obter um sólido esbranquiçado. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 9,25 (s, 1H, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,78 (dd, J=1,2, 7,0Hz, 1H), 7,61-7,49 (m, 3H).

Exemplo 62: 6-(2-naftil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 96 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromonaftona (2,50 g, 10,0 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (1,80 g, 1,2 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se

por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 62 com o aspecto de um sólido cristalino brônzeo (2,36 g, 38 %), em duas colheitas. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,99 (s, 1H), 8,74 (s 1r, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,51 (m, 2H).

Exemplo 63: 6-(2-(6-metoxi-7-bromonaftil))-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Passo 1: dissolveu-se 2-acetil-6-metoxi-acetofenona (1,00 g, 5,0 mmol) em metanol (5 mL) e tratou-se com bromo (500 μL , 10,0 mmol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 2 horas e depois removeu-se os materiais voláteis sob uma pressão hipobárica para se obter uma mistura a 95:5 de 2,7'-dibromo-6'-metoxilnafona e 2-acetil-6-metoxi-acetofenona. Utilizou-se esta mistura impura no passo subsequente sem mais purificação. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,75 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,03 (s, 3H).

Passo 2: à mistura impura obtida antes adicionou-se 5-amino-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida (740 mg, 5,0 mmol) e metanol (20 mL). Durante 48 horas, manteve-se ao refluxo a suspensão resultante, arrefeceu-se sobre gelo e removeu-se o sólido por filtração para se obter o composto 63 com o aspecto de um sólido branco (230 mg). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,95 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 3,99 (s, 3H).

Exemplo 64: 6-pirenilimidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 1-(bromoacetil)-pireno (646 mg, 2 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (360 mg, 2 mmol) em etanol (20 mL). Removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o sólido resultante por cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com um gradiente de solvente desde 30% até 100% de acetato de etilo/hexano, para se obter o composto 64 com o aspecto de um sólido cor-de-laranja acastanhado (4,5 mg). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 9,0 (s, 1H), 8,8 (s, 2H), 8,50-8,00 (m, 9H).

Exemplo 65: 5-metil-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 48 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromopropiofenona (1,07 mg, 5,00 mmol) e cloridrato de 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (900 mg, 5,0 mmol) em etanol (25 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 65 com o aspecto de um sólido branco cristalino (100 mg). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,30 (t, 1H), 2,65 (s, 3H).

Exemplo 66: 5,6-difenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo brometo de 2-desilo (550 mg, 2 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (360 mg, 2 mmol) em etanol (20 mL). Removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se por

cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com acetato de etilo/ácido acético/hexano a 30:0,1:70, e deixou-se recrystalizar a partir de diclorometano para se obter o composto 66 com o aspecto de um sólido branco cristalino (175 mg). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,8-8,6 (s, 2H), 7,7-7,4 (m, 7H), 7,4-7,2 (m, 3H).

Exemplo 67: 6-(4-piperidino-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Passo 1: dissolveu-se 4'-piperidinoacetofenona (203 mg, 1,00 mmol) em THF (5 mL) e tratou-se com bis(trimetilsilil)-amida de lítio (1,10 mL, 1,0 M em THF, 1,10 mmol). Agitou-se a solução durante 30 minutos e depois adicionou-se clorotrimetilsilano (140 μL , 1,10 mmol). Depois de se agitar durante mais 30 minutos, adicionou-se N-bromo-succinamida (300 mg, 1,73 mmol) e manteve-se a mistura ao refluxo durante 4 horas. Submeteu-se a processamento convencional com água/acetato de etilo para se obter um sólido amarelo, o qual se purificou por cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com hexano/acetato de etilo a 3:1, para se obter 2-bromo-4'-piperidinoacetofenona com o aspecto de um sólido esbranquiçado (209 mg, 74%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8,75 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,40 (m, 4H), 1,68 (m, 6H).

Passo 2: colocou-se em suspensão 2-bromo-4'-piperidinoacetofenona (209 mg, 0,74 mol) e 5-amino-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida (220 mg, 1,48 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) e manteve-se ao refluxo durante 48 horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo

por cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com hexano/acetato de etilo a 1:1, para se obter o composto 67 com o aspecto de um sólido amarelo (8,0 mg, 2,7%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,68 (s, 3H), 7,75 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 3,23 (m, 4H), 1,57 (m, 6H).

Exemplo 68: 6-(4-morfolinofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Passo 1: dissolveu-se 4'-morfolinoacetofenona (218 mg, 1,0 mmol) em THF (5 mL) e tratou-se com bis(trimetilsilil)-amida de lítio (1,1 mL, 1,0 M em THF, 1,1 mmol). Agitou-se a solução durante 30 minutos e depois adicionou-se cloro(trimetilsilil)ano (140 μL , 1,1 mmol). Depois de se agitar durante mais 30 minutos, adicionou-se N-bromo-succinamida (300 mg, 1,73 mmol) e manteve-se a mistura ao refluxo durante 4 horas. Submeteu-se a processamento convencional com água/acetato de etilo para se obter um sólido amarelo, o qual se identificou como sendo uma mistura a 3:1 de 2-bromo-4'-morfolinoacetofenona e de material de partida. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,84 (t, 4H), 3,32 (t, 4H).

Passo 2: colocou-se em suspensão a 2-bromo-4'-morfolinoacetofenona impura, obtida antes, e 5-amino-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida (100 mg, 0,66 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) e manteve-se ao refluxo durante 48 horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com hexano/acetato de etilo a 1:1, para se obter o composto 68 com o aspecto de um sólido amarelo (23 mg). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,67 (s, 3H), 7,74 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 3,75 (t, 4H), 3,13 (t, 4H).

Exemplo 69: 6-(4-benzoilamidofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Passo 1: dissolveu-se 4-aminoacetofenona (1,35 g, 10,0 mmol) em diclorometano (10 mL) e tratou-se com cloreto de benzoílo (1,74 mL, 15,0 mmol). Agitou-se a mistura durante 16 horas, período esse ao fim do qual se tinha formado um precipitado branco. Removeu-se o sólido por filtração e lavou-se com diclorometano (3 x 20 mL) para se obter 4-acetamidoacetofenona com o aspecto de um sólido branco (2,74 g). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 10,53 (s, 1H), 7,92 (s, 7H), 7,54 (m, 3H), 2,50 (s, 3H).

Passo 2: dissolveu-se 4-benzoilamidoacetofenona (2,55 g) em ácido acético (25 mL) e tratou-se com tribrometo de piridínio (3,00 g, 8,0 mmol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 24 horas e depois removeu-se os materiais voláteis sob uma pressão hipobárica para se obter 2-bromo-4'-benzoilamidoacetofenona. Utilizou-se esta mistura impura no passo subsequente sem mais purificação. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 10,61 (s, 1H), 8,96 (d, 2H), 8,61 (t, 1H), 8,15-8,00 (m, 7H), 4,86 (s, 2H).

Passo 3: à mistura impura obtida antes adicionou-se 5-amino-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida (1,50 mg, 10,0 mmol) e metanol (20 mL). Durante 48 horas, manteve-se ao refluxo a suspensão resultante. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e triturou-se o resíduo em acetona para se obter o composto 69 com o aspecto de um sólido amarelo (120 mg). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 10,35 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,70 (s lr, 2H), 7,92 (d, 2H), 7,82 (s, 5H), 7,54 (d, 2H).

Exemplo 70: 6-(4-aminofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazone-2-sulfonamida

Colocou-se em suspensão o composto 66 (60 mg) em metanol (10 mL) e tratou-se com HCl 6 N (1 mL). Durante 16 horas, manteve-se ao refluxo a suspensão até se terem dissolvido todos os sólidos. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, colocou-se em suspensão o resíduo em água (10 mL) e neutralizou-se com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. Extraíu-se o precipitado resultante com acetato de etilo para se obter o composto 70 com o aspecto de um sólido amarelo (15 mg). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d⁶) δ 8,65 (s 1r, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 6,58 (d, 2H), 5,32 (s 1r, 2H).

Exemplo 71

O composto 77 foi preparado por meio da reacção de bromação do ácido 4-acetilfenilborónico, de acordo com o método A, para se obter a a-bromoacetofenona, a qual se submeteu a condensação com 2-amino-1,3,4-tiadiazone-5-sulfonamida, de acordo com o método C, para se obter o composto 71 com o aspecto de um sólido branco. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d⁶) δ 8,89 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,05 (s 1r, 2H), 7,86 (s, 4H).

Exemplo 72: 6-(bifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazone-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-4'-fenilacetofenona (1,38 g, 5,0 mmol) e cloridrato de 2-amino-1,3,4-tiadiazone-5-sulfonamida (0,90 g, 5,0 mmol) em etanol (20 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante

para se obter o composto 72 com o aspecto de um sólido branco (0,75 g, 45%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,95 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,74 (m, 4H), 7,44 (m, 3H).

Exemplo 73: 6-(4-(2,3,4,5,6-tetrafluorofenil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Passo 1: durante 16 horas, manteve-se ao refluxo 4'-bromoacetofenone e ácido 2,3,4,5,6-tetrafluorobenzeno-borónico (5,0 mmol), K_2CO_3 (10 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{PPh})_2$ (0,1 equiv.) em tolueno. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com hexano/acetato de etilo a 4:1, para se obter 4'-(2,3,4,5,6-tetrafluorofenil)-acetofenona com o aspecto de um sólido branco.

Passo 2: dissolveu-se 4'-(2,3,4,5,6-tetrafluorofenil)-acetofenona em éter dietílico e tratou-se com bromo (5 mmol). Removeu-se o solvente sob pressão reduzida para se obter 2-bromo-4'-(2,3,4,5,6-tetraflúor)-fenilacetofenona, a qual foi utilizada sem mais purificação.

Passo 3: durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-4'-(2,3,4,5,6-tetrafluorofenil)-acetofenona e cloridrato de 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (0,90 g, 5,0 mmol) em etanol (20 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 72 com o aspecto de um sólido branco (0,75 g, 45%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,99 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,05 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 7,57 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H).

Exemplo 74: 6-(4-(hidroximetilfenil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 74 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 73.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 7,98 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 7,73 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 7,67 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 7,39 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 4,53 (s, 2H).

Exemplo 75: 6-(4-(2-metoxifenil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 75 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 73.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,89 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 7,92 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 7,53 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,10 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 7,02 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 3,76 (s, 3H).

Exemplo 76: 6-(4-(3-metoxifenil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 76 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 73.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 7,97 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 7,74 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 7,34 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 7,26 (d, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,92 (d, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 3,81 (s, 3H).

Exemplo 77: 6-(4-(4-trifluorometilfenil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 77 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 73.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 7,96 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 7,70 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 7,66 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 7,02 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 3,80 (s, 3H).

Exemplo 78: 6-(4-(3-trifluorometoxifenil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 78 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 73.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,01 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,79 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (t, $J=8,1\text{Hz}$, 1H), 7,35 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H).

Exemplo 79: 6-(4-(hidroximetilfenil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 79 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 73. MS (m/z) $M+1 = 401$.

Exemplo 80: 6-(4-(2-trifluorometilfenil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 80 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 73.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,35 (m, 2H).

Exemplo 81: 6-(4-(3-trifluorometilfenil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 81 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 73.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,02 (m, 4H), 7,84 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 7,70 (m, 2H).

Exemplo 82: 6-(4-(4-trifluorometilfenil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 82 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 73.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,97 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,05-7,80 (m, 8H).

Exemplo 83: 6-(4-(3,5-ditri-fluorometilfenil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 83 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 73.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 9,02 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,38 (s, 2H), 8,01 (m, 5H).

Exemplo 84: 6-(tiofeno-2-il-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 85 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 73.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,92 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,94 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 7,73 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,15 (m, 1H).

Exemplo 85: 6-(tiofeno-3-il-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 86 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 73.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,79 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,88 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 7,16 (t, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,03 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 6,49 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,27 (d, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 2,86 (s, 6H).

Exemplo 86: 6-(tiofeno-3-il-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 86 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 73.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,98 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,84 (d, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 7,67 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,05 (d, $J=8,9\text{Hz}$, 2H), 2,80 (s, 3H).

Exemplo 87: 6-(4-fenoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Passo 1: preparou-se a 4-fenoxiacetofenona mantendo ao refluxo 4-fluoroacetona e fenol em DMAc durante 16 horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, submeteu-se o resíduo a processamento convencional com acetato de etilo/água e purificou-se o material resultante por cromatografia através de gel de sílica.

Passo 2: submeteu-se 4-fenoxiacetofenona a bromação com bromo, de acordo com o método A, para se obter a α -bromoacetofenona desejada, a qual foi submetida a condensação com 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida, de acordo com o método C, para se obter o composto 87 com o aspecto de um sólido esbranquiçado. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,82 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 7,90 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 2H), 7,40 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 2H), 7,07 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 7,08-7,03 (m, 6H).

Exemplo 88: 6-(4-clorofenoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 88 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 87.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,81 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,89 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,11-7,01 (m, 4H).

Exemplo 89: 6-(4-(3,4-difluorofenoxi)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 89 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 87. MS (m/z) $M+1 = 409$.

Exemplo 90: 6-(4-(4-azafenoxi)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 90 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 87. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 9,02, 8,76 (s, 2H), 8,41 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 8,10 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 7,71 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 7,01 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H).

Exemplo 91: 6-(4-clorofenoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 91 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 87.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,84 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,92 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H), 7,44 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H), 7,08 (m, 4H).

Exemplo 92: 6-(3,4-diclorofenoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 92 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 87.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,86 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,94 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H), 7,63 (d, $J=8,9\text{Hz}$, 1H), 7,34 (d,

$J=2,7\text{Hz}$, 1H), 7,16 (d, $J=8,9\text{Hz}$, 2H), 7,04 (dd, $^1J=8,9\text{Hz}$, $^2J=2,8\text{Hz}$, 1H).

Exemplo 93: 6-(2-bromofenoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 93 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 87.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,82 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,90 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 7,74 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 7,37 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,15 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,00 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H).

Exemplo 94: 6-(3-bromofenoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 94 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 87. MS (m/z) $M+1 = 452$, $M+2 = 454$.

Exemplo 95: 6-(4-bromofenoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 95 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 87. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 6,98-7,19 (m, 4H), 7,55 (d, 2H, $J = 8,5\text{ Hz}$), 7,92 (d, 2H, $J = 8,5\text{ Hz}$), 8,71 (s, 2H), 8,84 (s, 1H).

Exemplo 96: 6-(3-dimetilaminofenoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 96 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 87.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,79 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,88 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 7,16 (t, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,03 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 6,49 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,27 (d, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 2,86 (s, 6H).

Exemplo 97: 6-(4-(4-isopropilfenoxi)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 97 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 87.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,81 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,89 (d, $J=8,9\text{Hz}$, 2H), 7,26 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H), 7,03 (d, $J=8,9\text{Hz}$, 2H), 6,97 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H), 2,88 (septeto, $J=6,9\text{Hz}$, 1H), 1,19 (d, $J=6,7\text{Hz}$, 6H).

Exemplo 98: 6-(4-(4-azafenoxi)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 98 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 87. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,79 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 7,84 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 7,06-6,94 (m, 4H), 3,74 (s, 3H).

Exemplo 99: 6-(4-(4-nitrofenoxi)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 99 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 87.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,91 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,25 (d, $J=8,9\text{Hz}$, 2H), 8,00 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 7,27 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H), 7,18 (d, $J=8,9\text{Hz}$, 2H).

Exemplo 100: 6-(3-bromofenoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 100 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 87. MS (m/z) $M+1 = 409$.

Exemplo 101

Passo 1: dissolveu-se 4-hidroxiacetofenona (5,00 g, 36,7 mmol) em THF (100 mL) e arrefeceu-se sobre gelo. Adicionou-se bis(trimetilsilil)-amida de sódio (40,5 mL, 1,0 M em THF, 40,5 mmol) e aqueceu-se a solução até à temperatura ambiente. Depois de se agitar durante 2 horas, arrefeceu-se a solução sobre gelo e adicionou-se bromoacetato de etilo (6,14 mL, 55,1 mmol). Agitou-se a solução de um dia para o outro. Submeteu-se a processamento convencional aquosa para se obter o éster desejado com o aspecto de um óleo límpido, o qual se dissolveu numa mistura a 3:2:1 de THF/metanol/NaOH 1,0 M (36 mL). Depois de se agitar de um dia para o outro, diluiu-se a solução com éter dietílico e com água. Separou-se a camada aquosa, lavou-se com éter dietílico e acidificou-se. Extraiu-se o sólido resultante com acetato de etilo para se obter o ácido 2-(4-acetilfenoxi)-acético com o aspecto de um sólido branco (2,91 g).

Passo 2: dissolveu-se o ácido 2-(4-acetilfenoxi)-acético (2,81 g, 14,5 mmol) em ácido acético (100 mL), tratou-se com bromo (740 µL, 14,5 mmol) e agitou-se durante 48 horas. Adicionou-se bromo (370 mL, 7,25 mmol) e agitou-se a solução durante mais 16 horas. Removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida para se obter um sólido castanho, o qual se triturou com éter dietílico para se obter o ácido 2-(4-(2-bromoacetil)-fenoxi)-acético (1,82 g) com o aspecto de um sólido castanho claro.

Passo 3: durante 48 horas, manteve-se ao refluxo ácido 2-(4-(2-bromoacetil)-fenoxi)-acético (1,00 g, 3,66 mmol) e 5-amino-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida (659 mg, 3,66 mmol) em metanol (20 mL). Arrefeceu-se a suspensão resultante até

-10°C, filtrou-se e lavou-se o sólido com metanol frio (3 x 5 mL) para se obter o composto 101 com o aspecto de um sólido branco cristalino (578 mg, 44%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,69 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

Exemplo 102

Dissolveu-se o composto 101 (50 mg, 0,14 mmol) numa mistura a 3:2:1 de THF/metanol/NaOH 1 M (9 mL) e agitou-se de um dia para o outro. Diluiu-se a solução resultante com acetato de etilo e com água. Lavou-se a camada aquosa com acetato de etilo e acidificou-se para se obter uma suspensão branca. Extraíu-se a suspensão com acetato de etilo, secou-se a camada orgânica sobre MgSO_4 anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida para se obter o composto 102 com o aspecto de um sólido branco (10,2 mg). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,74 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 6,96 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 4,66 (s, 2H).

Exemplo 103: durante 48 horas, manteve-se ao refluxo ácido 4-(2-bromopropionil)-fenilacético (256 mg, 1,0 mmol) e 5-amino-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida (185 mg, 1,22 mmol) em metanol (20 mL). Arrefeceu-se a suspensão resultante até -10°C, filtrou-se e lavou-se o sólido com metanol frio (3 x 5 mL) para se obter o composto 103 com o aspecto de um sólido branco cristalino (22 mg, 7%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,69 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

Exemplo 104: 6-(3-cloro-4-metilfenil)-5-metilimidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 5 dias, manteve-se ao refluxo 2-bromo-1-(3-cloro-4-metilfenil)-propano-1-ona (262 mg, 1,0 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (180 mg, 1,0 mmol) em etanol (10 mL). Concentrou-se a solução resultante e purificou-se o material impuro por cromatografia em coluna através de sílica gel, efectuando a eluição com acetato de etilo/hexano a 25:75, para se obter o composto 104 com o aspecto de um pó amarelo (38 mg, 11%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,72 (s, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Exemplo 105: 6-(2-piridil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 48 horas, manteve-se ao refluxo 2-(2-bromoacetil)-piridina (2,5 g, 12,4 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (2,2 g, 12,4 mmol) em metanol (75 mL). Depois de se evaporar o metanol, adicionou-se hidróxido de sódio 1 M (25 mL) e lavou-se a solução resultante com éter (3 x 20 mL). Acidificou-se a camada aquosa com ácido clorídrico 1 M até um valor de pH de 7 e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 25 mL). Deixou-se o sólido obtido a partir das camadas orgânicas recrystalizar em acetona para se obter o composto 105 com o aspecto de um pó castanho claro (84 mg, 2,4%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,82 (s, 1H), 8,74 (s br, 2H), 8,58 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,33 (m, 1H).

Exemplo 106: 6-(2-piridil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida HCl

Dissolveu-se o composto 105 (25 mg) em metanol e fez-se passar HCl gasoso através da solução durante 30 segundos. Removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida para se obter um sólido branco (99%). ^1H NMR (200 MHz, $\text{D}_2\text{O}-d^6$) δ 8,86 (s, 1H), 8,57 (d, $J=5,8\text{Hz}$, 1H), 8,50 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 8,27 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,80 (t, $J=6,7\text{Hz}$, 1H).

Exemplo 107: 6-(4-piridil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 48 horas, manteve-se ao refluxo bromidrato de 2-bromo-1-(4-piridinil)-1-etanona (100 mg, 0,356 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (64 mg, 0,356 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL). Isolou-se por filtração o sólido resultante e deixou-se recristalizar a partir de metanol para se obter o composto 107 com o aspecto de um sólido castanho (129 mg, rendimento de 42%). ^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ 9,52 (s, 1H), 8,90 (d, 2H), 8,84 (s, 2H), 8,39 (d, 2H).

Exemplo 108: 6-(2-pirimidenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Passo 1: colocou-se em suspensão acetilpirazina (244 mg, 2,0 mmol) em ácido acético glacial (10 mL) e tratou-se com tribrometo de piridínio (640 mg, 2,0 mmol). Agitou-se a mistura de reacção de um dia para o outro. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com hexano/acetato de etilo a 1:1, para se obter 2-

(2-bromoacetil)-pirazina com o aspecto de um sólido castanho (154 mg, 38%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 9,16 (d, $J = 1,5\text{Hz}$, 1H), 8,94 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 8,82 (dd, $J = 1,5, 2,4\text{Hz}$, 1H), 4,99 (s, 2H).

Passo 2: durante 48 horas, manteve-se ao refluxo 2-(2-bromoacetil)-pirazina (154 mg, 0,764 mmol) e 5-amino-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida (138 mg, 0,764 mmol) em metanol (10 mL). Arrefeceu-se a suspensão resultante até -10°C , filtrou-se e lavou-se o sólido com metanol frio (3 x 2 mL) para se obter o composto 108 com o aspecto de um sólido castanho (6,6 mg, 3,1%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 9,19 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,65 (d, $J = 1,5\text{Hz}$, 1H), 8,59 (d, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H).

Exemplo 109: 6-(coumarano-2-il)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 72 horas, manteve-se ao refluxo 2-(2-bromoacetil)-coumarano (mg, 1,0 mmol) e 5-amino-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida (180 mg, 1,0 mmol) em metanol (10 mL). Arrefeceu-se a suspensão resultante até -10°C , filtrou-se e lavou-se o sólido com metanol frio (3 x 2 mL) para se obter o composto 109 com o aspecto de um sólido branco (15,6 mg, 5,4%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,81 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,38 (m, 2H). ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6) δ 164,7, 158,5, 152,5, 139,9, 137,5, 131,9, 128,9, 124,8, 119,8, 119,1, 116,0, 114,6, 96,7.

Exemplo 110

Durante 4 dias, manteve-se ao refluxo 6-(cloroacetil)-2-H-1,4-benzoxazina-3(4H)-ona (248 mg, 1,1 mmol), n-Bu₄NI

(405 mg, 1,1 mmol) e 5-amino-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida (148 mg, 1,0 mmol) em metanol (12 mL). Isolou-se por filtração o precipitado resultante e lavou-se com metanol frio para se obter o composto 110 com o aspecto de um sólido branco (58 mg). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 8,79 (s, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,58 (s, 2H).

Exemplo 111: 6-(benzo[b]furano-2-il)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 30 horas, manteve-se ao refluxo 1-(1-benzofurano-2-il)-2-bromoetano-1-ona (100 mg, 0,41 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (74 mg, 0,41 mmol) em etanol (5 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 111 com o aspecto de um pó esbranquiçado (47 mg, 33%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,86 (s, 1H), 8,77 (s br, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,29 (m, 3H).

Exemplo 112: 6-(2-tiofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Dissolveu-se 2-acetiltiofeno (252 mg, 2,0 mmol) em ácido acético (5 mL) e tratou-se com bromo (100 μL , 2,0 mmol). Agitou-se a solução de um dia para o outro e depois removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida para se obter um sólido branco, o qual continha uma mistura a 3:1 de (2-bromoacetil)-tiofeno e de material de partida. Durante 5 dias, manteve-se ao refluxo esta mistura impura em metanol (10 mL) com 5-amino-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida (300 mg, 2,0 mmol). Filtrou-se o sólido resultante e lavou-se com metanol (3 x 5 mL) para se obter

o composto 112 com o aspecto de um sólido cor-de-rosa claro (60,5 mg). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,11 (t, 1H).

Exemplo 113: 6-(5-feniltiofeno-2-il)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 120 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-1-(5-fenil-2-tienil)-1-etanona (100 mg, 0,36 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida em etanol. Removeu-se os materiais voláteis sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de sílica gel, utilizando como eluente 20% de acetato de etilo/1% de ácido acético em hexano e depois 30% de acetato de etilo/1% de ácido acético em hexano. Triturou-se com éter dietílico para se obter o composto 113 (7 mg) com o aspecto de um sólido cor-de-laranja. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,70 (s lr, 2H), 7,70-7,20 (m, 7H).

Exemplo 114: bromidrato de 5-bromo-6-(5-nitro-2-tiofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Exemplo 115: 6-(3-metilbenzo[b]tiofeno-2-il)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 72 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-1-(3-metilbenzo[b]tiofeno-2-il)-etano-1-ona (125 mg, 0,5 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (74 mg, 0,5 mmol) em etanol (10 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 115 com o aspecto de um sólido branco cristalino (63 mg, 39%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ

8,80 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,94 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 7,42 (dt, 1H), 7,37 (dt, 1H), 2,58 (s, 3H).

Exemplo 116: 6-(benzo[b]tiofeno-3-il)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 72 horas, manteve-se ao refluxo 1-benzo[b]tiofeno-3-il-2-bromoetano-1-ona (125 mg, 0,5 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (74 mg, 0,5 mmol) em etanol (10 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 116 com o aspecto de um sólido branco cristalino (63 mg, 39%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,74 (s br, 2H), 8,52 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H).

Exemplo 117: 6-(4-fenilisoxazol-3-il)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto foi preparado de acordo com o método C. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 7,95 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,36 (s, 3H).

Exemplo 118: 6-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-1-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)-etano-1-ona (100 mg, 0,36 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (65 mg, 0,36 mmol) em etanol (5 mL). Evaporou-se o solvente e purificou-se o sólido impuro por cromatografia rápida, utilizando acetato de etilo:hexano a 35:65, para se obter o composto 118 com o aspecto de um pó amarelado (64 mg, 50%). ^1H NMR (200 MHz,

DMSO-d⁶) δ 8,73 (s 1r, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 2,56 (s, 3H).

Exemplo 119: 6-(etil-isoxazol-5-il-3-carboxilato)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 5-(2-bromoacetil)-isoxazole-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,38 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (70 mg, 0,38 mmol) em etanol (5 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 119 com o aspecto de um pó cor-de-laranja (21 mg, 16%). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d⁶) δ 9,14 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 4,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Exemplo 120: 6-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 45 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-1-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-etano-1-ona (100 mg, 0,36 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (65 mg, 0,36 mmol) em etanol (5 mL). Evaporou-se o solvente e deixou-se o sólido recristalizar a partir de etanol para se obter o composto 120 com o aspecto de um pó bege (30 mg, 28%). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d⁶) δ 8,71 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,52 (m, 5H), 2,56 (s, 3H).

Exemplo 121: 6-(tiazol-2-il)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Passo 1: colocou-se em suspensão 2-acetiltiazole (400 μ L, 3,86 mmol) em clorofórmio (10 mL) e tratou-se com tribrometo de piridínio (1,23 g, 3,86 mmol). Agitou-se a

mistura de reacção durante dois dias. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Submeteu-se a processamento convencional com água/acetato de etilo para se obter um sólido cor-de-laranja escuro, o qual foi identificado como sendo uma mistura a 8:1 de 2-(2-bromoacetil)-tiazole e de material de partida. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,30 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,93 (s, 2H).

Passo 2: durante 72 horas, manteve-se ao refluxo 2-(2-bromoacetil)-tiazole (206 mg, 1,0 mmol) e 5-amino-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida (180 mg, 1,0 mmol) em metanol (10 mL). Arrefeceu-se a suspensão resultante até -10°C , filtrou-se e lavou-se o sólido com metanol frio (3 x 2 mL) para se obter o composto 121 com o aspecto de um sólido branco (15,6 mg, 5,4%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,90 (s, 1H), 8,74 (s 1r, 2H), 7,90 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H).

Exemplo 122: 6-(2,4-tiaxol-5-il)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 122 foi preparado de acordo com o método descrito para o composto 103, para se obter o composto 122 com o aspecto de um sólido esbranquiçado. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,74 (s, 2H), 8,65 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Exemplo 123: 5-cloro-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-sulfonamida

Dissolveu-se o composto 1 (250 mg, 0,891 mmol) numa mistura a 10:1 de THF/água (22 mL) e tratou-se com hipoclorito de sódio a 40% (1 mL). Agitou-se a solução durante 3 horas e depois removeu-se os materiais voláteis

sob pressão reduzida para se obter um sólido amarelo claro (310 mg, 98%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 7,96 (m, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,39 (t, 1H).

Exemplo 124: bromidrato de 5-bromo-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Tratou-se o composto 1 (5,00 g, 17,8 mmol) em AcOH (200 mL) com bromo (0,96 mL, 18,7 mmol). Agitou-se a solução de um dia para o outro e observou-se a formação de um precipitado branco. Evaporou-se o solvente e colocou-se em suspensão o sólido em MeOH (50 mL). Colocou-se essa suspensão no congelador durante uma hora e filtrou-se para se obter o composto 124 com o aspecto de um pó branco (4,8 g, 76% após a 3ª colheita). ^1H NMR (200 MHz, DMSO): δ 8,82 (s, 2H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,46 (m, 3H).

Exemplo 125: bromidrato de 5-bromo-6-(2-piridil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Colocou-se em suspensão o composto 105 (50 mg, 0,18 mmol) em ácido acético (5 mL) e tratou-se com bromo (10 μL , 0,20 mmol). Depois de se agitar de um dia para o outro, removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida e secou-se o sólido sob uma pressão hipobárica para se obter o composto 125 com o aspecto de um sólido amarelo (54 mg, 84%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,84 (s, 2H), 8,67 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,43 (m, 1H); ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO) δ 166,9, 147,1, 146,0, 142,6, 137,9, 124,8, 122,4, 98,7.

Exemplo 126: bromidrato de 5-bromo-6-(4-nitrofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Exemplo 127: bromidrato de 5-bromo-6-(4-clorofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Exemplo 128: bromidrato de 5-bromo-6-(4-bromofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Colocou-se em suspensão o composto 14 (100 mg, 0,278 mmol) em ácido acético (5 mL) e tratou-se com bromo puro (16 µL, 0,306 mmol). Agitou-se a mistura de reacção de um dia para o outro e removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida para se obter o composto 128 com o aspecto de um sólido cor-de-laranja claro (143 mg, 99%). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d⁶) δ 8,82 (s, 2H), 7,92 (d, 2H), 7,68 (d, 2H).

Exemplo 129: bromidrato de 5-bromo-6-(2-bromo-3-metoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto foi preparado de acordo com o método descrito para o composto 128.

Exemplo 130: bromidrato de 5-bromo-6-(2-naftil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Colocou-se em suspensão o composto 62 (192 mg, 0,582 mmol) em ácido acético (10 mL) e tratou-se com bromo puro (31 µL, 0,612 mmol). Depois de se agitar de um dia para o outro, removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida para se obter o composto 130 com o aspecto de um sólido brônzeo (279 mg, 93%). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d⁶) δ 8,83 (s 1r, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98-7,80 (m, 3H), 7,48 (m, 2H).

Exemplo 131: bromidrato de 5-cloro-6-(bifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 131 foi preparado de acordo com o método descrito para o composto 123, para se obter um sólido branco.

Exemplo 132: bromidrato de 5-bromo-6-(bifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Colocou-se em suspensão o composto 72 (1,00 g, 2,80 mmol) em AcOH (20 mL) e tratou-se com bromo (172 μ L, 3,4 mmol). Agitou-se a solução de um dia para o outro e observou-se a formação de um precipitado branco. Evaporou-se o solvente e dissolveu-se o sólido em 10 mL de MeOH. Colocou-se essa suspensão no congelador durante uma hora para aumentar a precipitação. Por meio de sucessivas precipitações e filtrações obteve-se o composto 132 com o aspecto de um pó amarelo (1,10 g, 79%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (m, 3H).

Exemplo 133: bromidrato de 5-bromo-6-(5-nitrotiofeno-2-il)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Exemplo 134: 5-bromo-6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Colocou-se em suspensão o composto 74 (430 mg, 1,59 mmol) em ácido acético (10 mL) e tratou-se com bromo (244 L, 4,76 mmol). Depois de se agitar de um dia para o outro, removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida para se obter uma mistura a 1:1 dos compostos 74 e 75. Repetiu-se o processo anterior para se obter o composto 134 com o

aspecto de um sólido branco (477 mg). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,89 (s, 2H).

Exemplo 135: 5-tiofenil-6-(2-naftil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Combinou-se o composto 130 (100 mg, 0,204 mmol) com mercaptobenzeno (28 μL , 0,269 mmol) em THF (10 mL) e manteve-se ao refluxo durante 16 horas e depois à temperatura ambiente durante 72 horas. Removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida e trituroou-se o resíduo resultante com éter dietílico para se obter o composto 135 com o aspecto de um sólido amarelo (62 mg, rendimento de 69%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,82 (s 1r, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,38-7,12 (m, 5H).

Exemplo 136: 5-(S-(2-tio-5-amino-1,3,4-thiadiazolidil)-6-(2-naftil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Combinou-se o composto 130 (102 mg, 0,208 mmol) com 5-amino-1,3,4-tiadiazole-2-tiol (37 mg, 0,275 mmol) numa mistura a 2:1 de acetato de etilo/metanol (15 mL) e manteve-se ao refluxo durante 16 horas e depois à temperatura ambiente durante 72 horas. Removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida e deixou-se recrystalizar o resíduo resultante a partir de metanol para se obter o composto 136 com o aspecto de um sólido amarelo (32 mg, rendimento de 34%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,86 (s 1r, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,36 (s 1r, 2H).

Exemplo 137: 6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-N-metilsulfonamida

Combinou-se o composto 1 (110 mg, 0,50 mmol), metanol (30 mg, 0,5 mmol) e trifenilfosfina (130 mg, 0,5 mmol) em THF (5 mL). Adicionou-se esta solução a um recipiente de reacção que continha DIAD em suporte polimérico (500 mg, 0,50 mmol). Depois de se agitar de um dia para o outro, removeu-se por filtração a resina sólida e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se o semi-sólido resultante por cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com 10% de acetato de etilo/hexano, para se obter o composto 137 com o aspecto de um sólido branco. ^1H NMR (200 MHz, acetona- d^6) δ 8,58 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,31 (t, 1H), 2,93 (s, 3H).

Exemplo 138: 6-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-N-metilsulfonamida

MS (m/z) $M+1 = 385$.

Exemplo 139: 6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-N,N-dimetilsulfonamida

Combinou-se composto 1 (140 mg, 0,5 mmol), metanol (64 mg, 2,0 mmol) e trifenilfosfina (525 mg, 2,0 mmol) em THF (2 mL) e tratou-se com DIAD (200 μL , 2,0 mmol). Agitou-se a solução resultante de um dia para o outro. Filtrou-se o sólido resultante e lavou-se com THF (2 x 3 mL) para se obter o composto 139 com o aspecto de um sólido branco cristalino. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,92 (s, 1H), 8,91 (d, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,34 (t, 1H), 2,93 (s, 6H).

Exemplo 140: 6-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-N,N-dimetilsulfonamida

O composto 140 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 138. ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d^6) δ 8,86 (t, 1H), 2,95 (s, 6H).

Exemplo 141: 6-(3-metoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-N,N-dietilsulfonamida

Combinou-se o composto 16 (50 mg, 0,162 mmol), etanol (28 μL , 0,486 mmol) e trifenilfosfina (127 mg, 0,86 mmol) em THF (10 mL) e tratou-se com DIAD (96 μL , 0,468 mmol). Agitou-se a solução resultante de um dia para o outro. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e triturou-se o semi-sólido resultante com éter dietílico para se obter o composto 141 com o aspecto de um sólido branco cristalino (19,6 mg, 33%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,45 (q, 4H), 1,35 (t, 6H).

Exemplo 142: 6-(3-metoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-N,N-dibutilsulfonamida

Combinou-se o composto 16 (50 mg, 0,162 mmol), butanol (44 μL , 0,486 mmol) e trifenilfosfina (127 mg, 0,486 mmol) em THF (10 mL) e tratou-se com DIAD (96 μL , 0,486 mmol). Agitou-se a solução resultante de um dia para o outro. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o semi-sólido resultante por cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com 10% de acetato de etilo/hexano, para se obter o composto 142 com o aspecto de um sólido amarelo claro (49 mg, 72%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 3,89 (s,

3H), 3,34 (t, 4H), 1,67 (m, 4H), 1,36 (m, 3H), 0,93 (t, 6H).

Exemplo 143: 6-(4-bromofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-N,N-dimetilsulfonamida

O composto 143 foi preparado a partir do composto 14, de acordo com o método descrito para o composto 142.

Exemplo 144: bromidrato de 6-(4-bromofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-N,N-dimetilsulfonamida

Colocou-se em suspensão 6-(4-bromofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-N,N-dimetilsulfonamida (100 mg, 0,258 mmol) em ácido acético (5 mL) e tratou-se com bromo puro (18 µL, 0,315 mmol). Agitou-se a mistura de reacção de um dia para o outro e removeu-se os materiais voláteis sob pressão reduzida para se obter o composto 144 com o aspecto de um sólido cor-de-laranja (140 mg, 99%). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d⁶) δ 7,84 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 2,93 (s, 6H).

Exemplo 145: 6-(3-hidroxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-N,N-dimetilsulfonamida

Passo 1: combinou-se o composto 16 (212 mg, 0,851 mmol), metanol (103 µL, 2,55 mmol) e trifenilfosfina (669 mg, 2,55 mmol) em THF (10 mL) e tratou-se com DIAD (502 µL, 2,55 mmol). Agitou-se a solução resultante de um dia para o outro. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e triturou-se o semi-sólido resultante com metanol para se obter um sólido branco cristalino (244 mg, 85%). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d⁶) δ 8,12 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,88 (ddd, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,02 (s, 6H).

Passo 2: colocou-se em suspensão o composto anterior (420 mg, 1,24 mmol) em cloreto de metileno (10 mL) e tratou-se com BBr₃ (6,20 mL, 1,0 M em CH₂Cl₂, 6,20 mmol). Agitou-se a mistura de reacção de um dia para o outro e depois extinguiu-se com água e depois com uma solução saturada de NaHCO₃ (10 mL). Diluiu-se a mistura resultante com acetato de etilo (20 mL) e submeteu-se a processamento convencional. A camada orgânica proporcionou um sólido amarelado, o qual se purificou novamente por recristalização a partir de metanol para se obter o composto 145 com o aspecto de um sólido cinzento (14 mg, 32%). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,50 (s 1r, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 2,93 (s, 6H).

Exemplo 146: 6-(3-benzoiloxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-N,N-dimetilsulfonamida

Dissolveu-se o composto 145 (20 mg, 0,062 mmol) em THF (2 mL) e tratou-se com trietilamina (10 mL, 0,068 mmol) e depois com cloreto de benzoílo (9 mL, 0,068 mmol). Agitou-se a mistura de reacção durante 4 horas e depois adicionou-se um segundo equivalente de trietilamina e de cloreto de benzoílo. Submeteu-se a processamento aquoso convencional e purificou-se por cromatografia através de gel de sílica, efectuando a eluição com 30% de acetato de etilo/hexano, para se obter o composto 146 com o aspecto de um sólido branco (16 mg, 62%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,77-7,60 (m, 3H), 7,58-7,44 (m, 3H), 7,22 (m, 1H).

Exemplo 147: 6-(2-naftil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-N,N-dimetilsulfonamida

Combinou-se o composto 62 (330 mg, 1,0 mmol), metanol (180 mL, 4,40 mmol) e trifenilfosfina (1,15 g, 4,40 mmol) em THF (10 mL) e tratou-se com DIAD (1,90 mL, 4,40 mmol). Agitou-se a solução resultante de um dia para o outro. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e triturou-se o semi-sólido resultante com éter dietílico para se obter o composto 147 com o aspecto de um sólido branco cristalino (268 mg, 75%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,07-7,83 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 2,91 (s, 6H).

Exemplo 148: sal de sódio de 6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Adicionou-se o composto 1 (200 mg, 0,71 mmol) a uma solução de hidróxido de sódio (28 mg, 0,71 mmol) numa mistura a 4:1 de MeOH/H₂O (5 mL). Agitou-se a solução de um dia para o outro à temperatura ambiente e depois removeu-se o solvente sob pressão reduzida para se obter o composto 148 com o aspecto de um sólido branco (235 mg, 99%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (m, 3H).

Exemplo 149: sal de sódio de 6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 149 foi preparado de acordo com o método descrito para o composto 148; sólido branco (96%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,8Hz, 2H), 7,70 (d, J=8,8Hz, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,90 (d, J=6,4Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

Exemplo 150: sal de sódio de 6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

O composto 150 foi preparado de acordo com o método descrito para o composto 148; sólido branco (96%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,71 (s, 1H), 7,98 (m, 4H), 7,79 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 7,69 (m, 2H).

Exemplo 151: 6-(4-azido-2,3,5,6-tetrafluorofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 60 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-4'-azido-2',3',5',6'-tetrafluoroacetofenona (Keana, J. F. W.; Cai, S. X., J. Org Chem., 1990, 55, 3640) (353 mg, 1 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (148 mg, 1 mmol) em etanol (10 mL). Filtrou-se o sólido resultante e lavou-se duas vezes com metanol frio (2 mL) para se obter o composto 151 (102 mg, 25%) com o aspecto de um pó branco. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,81 (t, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 8,79 (slr, 2H).

Exemplo 152: 6-(4-azido-2,3,5,6-pentafluorofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-N,N-dimetilsulfonamida

O composto 152 foi preparado de um modo idêntico ao descrito para o composto 138. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 8,22 (t, 1H), 3,07 (s, 6H).

Exemplo 153: 6-(4-nitrofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-2-sulfonamida

Durante 48 horas, manteve-se ao refluxo 2-bromo-4'-nitroacetofenona (2,44 g, 10,0 mmol) e 2-amino-1,3,4-tiadiazole-5-sulfonamida (1,50 g, 10,0 mmol) em 1,4-dioxano

(20 mL). Arrefeceu-se a solução resultante sobre gelo e recolheu-se por filtração o precipitado resultante para se obter o composto 153 com o aspecto de um sólido branco cristalino (2,40 g, 67%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d^6) δ 9,18 (s, 1H), 8,69 (s lr, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,16 (d, 2H).

Exemplo 154: protecção de neurónios de SCG contra a morte com anti-NGF

Isolou-se neurónios de SCG a partir de ratos neonatais com 1 dia, da estirpe Sprague Dawley, colocou-se em placas com uma densidade celular de 5000 células/cavidade e manteve-se a incubar num dispositivo 'Biowhittaker Utraculture', contendo 1% de Penstrep, 1% de L-glutamina, 0,7% de ARAC, 3% de soro de rato e NGF (50 ng/mL, 'Calomone Labs'), a 37°C e sob uma atmosfera de 5% de CO₂. Decorridos 4 dias, tratou-se as células com anticorpo anti-NGF (Sigma). Nesse momento, adicionou-se o composto e manteve-se as células em soro isento de NGF durante 48 horas, período esse ao fim do qual se avaliou a viabilidade utilizando a formação de manchas com 'Alamar Blue' (Medicorp).

No quadro 3a encontram-se agrupados valores CI(50) seleccionados dos compostos testados utilizando este protocolo

Quadro 3a					
Salvamento de neurónios de SCG contra a morte com anti-NGF					
Composto	CI(50) (uM) *	Composto	CI(50) (uM) *	Composto	CI(50) (uM) *
1	22	81	5	98	17
2	20	82	25	99	7
3	10	84	> 30	106	7
9	8	85	> 30	111	7
21	22	86	17	148	22
23	25	87	10	149	7
26	23	88	10	150	7
34	> 30	89	10		
35	> 30	91	7		
36	17	92	7		
72	17	93	7		
74	20	94	10		
75	10	95	7		
76	5	96	20		
79	7	97	7		
* +/- 1 uM					

Exemplo 155: protecção *in vitro* de neurónios de SCG contra a morte com Taxol

Isolou-se neurónios de SCG a partir de ratos neonatais com 1 dia, da estirpe Sprague Dawley, colocou-se em placas com uma densidade celular de 10000 células/cavidade e manteve-se a incubar num dispositivo 'Biowhittaker Utraculture', contendo 1% de Penstrep, 1% de L-glutamina, 0,7% de ARAC, 3% de soro de rato e NGF (50 ng/mL, 'Calomone Labs'), a 37°C e sob uma atmosfera de 5% de CO₂. Decorridos

5 dias, tratou-se as células com o composto e com Taxol (50 ng/mL). Decorridas 48 horas, avaliou-se a viabilidade utilizando a formação de manchas com MTS (Promega).

No quadro 3b encontram-se agrupados valores CI(50) seleccionados dos compostos testados utilizando este protocolo

Quadro 3b

Salvamento de neurónios de SCG contra a morte com anti-NGF

Composto	CI(50) (uM) *	Composto	CI(50) (uM) *	Composto	CI(50) (uM) *
1	7	47	6	81	3
4	5	48	5	82	2
5	5	49	5	87	5
6	3	50	7	95	3
7	4	51	5	99	2
8	5	52	3	101	> 30
11	3	53	5	102	> 30
12	5	54	10	103	> 30
13	7	55	15	104	7
14	5	56	3	105	7
15	10	57	6	107	20
16	5	58	30	108	5
17	3	59	10	109	7
18	20	60	25	110	> 30
19	15	61	10	111	2
20	15	62	15	112	5
21	7	63	7	113	7
22	25	64	10	114	7
24	7	65	15	115	7
25	5	66	20	116	7
26	7	67	10	117	3

(continuação)

Quadro 3b

Salvamento de neurónios de SCG contra a morte com anti-NGF

Composto	CI(50) (uM) *	Composto	CI(50) (uM) *	Composto	CI(50) (uM) *
30	10	68	7	118	17
31	10	70	22	120	7
32	10	71	> 30	121	2
37	10	72	10	122	8
38	3	73	2	123	> 30
40	23	74	7	124	3
41	3	75	5	125	3
42	3	76	2	128	2
46	7	77	2	129	7
130	2	141	> 30	153	5
131	3	142	> 30		
132	1	143	10		
134	1	144	15		
135	7	145	20		
136	5	146	20		
137	10	147	17		
138	2	148	7		
139	10	151	2		
140	5	152	2		

A figura 1 ilustra a protecção proporcionado pelo composto 1 (aqui designado por AEG3482) contra a morte induzida por Taxol™. Criou-se em cultura neurónios de SCG de ratos P1 da estirpe Sprague Dawley e manteve-se a incubar com NGF (50 ng/mL), durante 5 dias. A adição de Taxol™ (50 ng/mL) provocou a perda de 72% de viabilidade, tal como determinado por formação de manchas com MTS. Por

co-tratamento com o composto 1 obteve-se 100% de protecção, à razão de 10 uM e com um valor CI_{50} de 7 uM.

Exemplo 156: protecção *in vitro* de neurónios de SCG contra a morte com cisplatina

Isolou-se neurónios de SCG a partir de ratos neonatais com 1 dia, da estirpe Sprague Dawley, colocou-se em placas com uma densidade celular de 10000 células/cavidade e manteve-se a incubar num dispositivo 'Biowhittaker Utraculture', contendo 1% de Penstrep, 1% de L-glutamina, 0,7% de ARAC, 3% de soro de rato e NGF (50 ng/mL, 'Calomone Labs'), a 37°C e sob uma atmosfera de 5% de CO₂. Decorridos 5 dias, tratou-se as células com o composto e com cisplatina (50 µg/mL). Decorridas 48 horas, avaliou-se a viabilidade utilizando a formação de manchas com MTS (Promega).

Quadro 4: protecção de neurónios de SCG contra a morte com cisplatina

Entrada	Composto	CI_{50} ($\pm$ 1 µM)
1	1	5

Exemplo 157: protecção *in vitro* de neurónios de SCG contra a morte com vincristina

Isolou-se neurónios de SCG a partir de ratos neonatais com 1 dia, da estirpe Sprague Dawley, colocou-se em placas com uma densidade celular de 10000 células/cavidade e manteve-se a incubar num dispositivo 'Biowhittaker Utraculture', contendo 1% de Penstrep, 1% de L-glutamina, 0,7% de ARAC, 3% de soro de rato e NGF (50 ng/mL, 'Calomone Labs'), a 37°C e sob uma atmosfera de 5% de CO₂. Decorridos

5 dias, tratou-se as células com o composto e com vincristina Taxol (50 ng/mL). Decorridas 48 horas, avaliou-se a viabilidade utilizando a formação de manchas com MTS (Promega).

Quadro 5: protecção de neurónios de SCG contra a morte com vincristina

Entrada	Composto	CI ₅₀ ($\pm$ 1 μ M)
1	1	10

Exemplo 158: protecção de neurónios motores na camada V do córtex motor

Obteve-se fatias de córtex motor de ratos P1 350 uM, utilizando talhador de tecidos 'McIlwain' (Mickle Laboratory Engineering Co., Inglaterra). Manteve-se em cultura as fatias em 50% de 'Neurobasal', 25% de HBSS, 25% de soro de cavalo, 1% de penicilina/estreptomicina, glutamina 2 mM e glicose a 6,4 mg/mL, durante 2 semanas. Iniciou-se a morte neuronal por meio da adição de malonato 5 mM. Adicionou-se os compostos de ensaio em simultâneo com o malonato e manteve-se em cultura as fatias durante mais duas semanas. Fixou-se as fatias em 4% de paraformaldeído e iniciou-se a formação de manchas com o anticorpo SMI-32 (Sternberger monoclonals, Maryland). As células grandes positivas a SMI com dendrites apicais localizadas na camada V foram identificadas como sendo neurónios motores e contadas. O tratamento com malonato diminuiu significativamente a contagem de neurónios motores SMI-positivos.

A **figura 2** ilustra a protecção de neurónios motores corticais contra a morte com malonato. Tratou-se fatias do

córtex motor de ratos P1 350 uM com malonato, manteve-se a incubar em meio durante 14 dias e depois adicionou-se malonato e fármaco. A parte (a) mostra os neurónios motores de controlo. São visíveis neurónios de tamanho grande com a forma de diamante; a parte (b) mostra o tratamento com malonato por si só, o que provocou a morte e uma perda total de neurónios; e a parte (c) mostra o salvamento de 90% dos neurónios motores corticais na presença do composto 91 (1 uM) e de malonato. Na parte, são novamente visíveis neurónios grandes com a forma de diamante.

Exemplo 159: co-tratamento de linhagens celulares de HA460 e de OV2008 com Taxol™ e com composto 1

Colocou-se células de HA460 e de OV2008 em placas e manteve-se a incubar durante 48 horas. Adicionou-se o composto 1 e/ou o composto 1 e Taxol™. Decorridas 24 horas, determinou-se a viabilidade por formação de manchas com MTT (Promega).

A figura 3 ilustra o co-tratamento de linhagens celulares de H460 e de OV 2008 com Taxol™ e com composto 1. Tratou-se células do carcinoma do pulmão H460 e células do carcinoma do ovário OV2008 com Taxol™ (50 nM) e/ou com Taxol™ (50 nM) + composto 1 (aqui designado por AEG 03482) a concentrações de 5, 10 e 20 uM. O composto não protegeu as células de HA460 ou de OV2008 contra a apoptose induzida por Taxol™.

Exemplo 160: protecção de ratos da estirpe Sprague Dawley contra neuropatias induzidas por Taxol™

Tratou-se ratos adultos da estirpe Sprague Dawley com Taxol™ (IP, 9 mg/kg em 'Cremophor EL' e etanol), duas vezes por semana, durante 3 semanas (J. Neuro-Oncology (1999) 41: 107-116). Administrou-se o composto 1 hora antes do tratamento com Taxol™ (IP, 1, 5 e 10 mg/kg em hidroxipropil- β -ciclodextrina). Os animais de controlo tratados com Taxol™ foram tratados com solução salina, em simultâneo com os animais tratados com o composto 1. Os animais de controlo não tratados foram tratados com solução salina, tal como descrito antes. Determinou-se o aumento de peso a cada segundo dia, tendo início no dia 1. A análise da marcha foi realizada por meio de quantificação da luz refractada, capturada por meio de uma câmara de vídeo, quando os animais caminhavam sobre uma placa de vidro, 2 dias após o tratamento final com Taxol™ (Physiology and Behavior (1994), 55(4): 723-726; Med. Sci. Res. (1988) 16: 901-902). Estes dados foram analisados pelo programa informático Northern Eclipse. Analisou-se a recuperação da onda H/M, utilizando procedimentos convencionais, 2 dias após o tratamento final com Taxol™ (Muscle Nerve (1998) 21: 1405-1413; Annals of Neurology (1998) 43 (1): 46-55).

A **figura 4** ilustra a perda de peso induzida por Taxol™. Tratou-se ratos machos da estirpe Sprague Dawley com veículo HPDC a 50% (veh/veh), com composto 1 dissolvido em HPDC a 50% à razão de 1, 5 ou 10 mg/kg (respectivamente, veh/1, veh/5, veh/10) ou com Taxol™ (9 mg/kg) + composto 1 dissolvido em HPDC a 50% à razão de 1, 5 ou 10 mg/kg (respectivamente, Tax/1, Tax/5, Tax/10), de acordo com o regime de dosagem descrito no exemplo 160. As medições de peso foram realizadas passado um dia.

A **figura 5** mostra a perturbação da marcha induzida por Taxol™ com o composto 1. Dois dias depois de se completar os tratamentos com fármaco, analisou-se a marcha dos animais de acordo com a) área total impressa e b) número total de pontos de contacto. O composto 1 evitou a perturbação na marcha induzida por Taxol™.

A **figura 6** ilustra o efeito do composto 1 na amplitude H-reflexo, que é uma medida da perturbação da onda H/M induzida por Taxol™. Dois dias depois de se completar os tratamentos com fármaco, os gânglios da raiz dorsal e os nervos a eles ligados foram dissecados bilateralmente a partir de L4 e L5 e a sua onda de condutância H/M foi determinada. O composto 1 provocou uma reversão na perturbação da onda H/M induzida por Taxol™.

Exemplo 161: modelo de lesão por esmagamento do nervo ciático

Anestesiou-se ratos machos da estirpe Sprague Dawley (halotano e buprenorfina) dissecou-se grosseiramente a parte posterior da perna direita para expor o nervo ciático a meio da coxa. Esmagou-se duas vezes o nervo num total de 30 segundo, utilizando fórceps 'Dumont nº7'. Sutura-se a incisão e deixa-se recuperar os animais durante 28 dias. Determina-se a recuperação funcional por meio da marcha, da condutância nervosa e de medições da amplitude dos dedos dos pés entre os dígitos 1 e 5 e os dígitos 2 e 4.

A **figura 7** ilustra a recuperação do nervo ciático após a lesão por esmagamento, tal como indicado pela extensão dos dedos dos pés. Submeteu-se ratos machos da estirpe Sprague Dawley a esmagamento do nervo ciático e tratou-se com veículo de controlo, com o composto 1 ou com o composto

76 (designado por AEG 33764). Os compostos 1 e 76 induziram um aumento na recuperação da área de extensão dos dedos dos pés.

Exemplo 162: modelo de apoplexia ocular

Efectuou-se a dilatação total do olho direito de cada rato, utilizando 1% de tropacamida e 2,% de cloridrato de fenileferina (Alcon Canada). Utilizou-se uma única gota de proparacaína a 0,5% (Alcon) enquanto anestésico tópico. Ligou-se a câmara anterior do olho direito, com o auxílio de uma canula com uma agulha de espessura 30, a um reservatório de solução salina e um manómetro para monitorizar a pressão intra-ocular. Aumentou-se a pressão ocular até 110 mm Hg, levantando o reservatório de solução salina durante 60 minutos. Este aumento na pressão faz colapsar a artéria central da retina. A isquemia da retina é confirmada pelo branqueamento da íris e perda do reflexo ao vermelho. Após 60 minutos de isquemia, normalizou-se a pressão intra-ocular e removeu-se a agulha. Inseriu-se uma agulha não aguçada nº 33 (Hamilton) através do furo na córnea, movimentou-se à volta das lentes deslocando-as para o meio e avançou-se até ao espaço intravítreal. Injectou-se um volume de 2 µL de fármaco ou de veículo (50% de HPCD) no corpo vítreo do olho. Removeu-se a agulha e aplicou-se maxitrol (Alcon) à córnea para evitar uma infecção. Em alternativa, administrou-se o fármaco por via subcutânea antes ou depois da agressão, durante um período compreendido até 14 dias.

Avaliou-se a função óptica decorridas 24 horas, 28 horas e 7 dias, utilizando medições de ERG e formação de manchas histológicas na camada de DRG.

A **figura 8** ilustra a protecção de DRG pelo composto 1, após apoplexia ocular. A apoplexia ocular foi induzida no olho direito de ratos provocando uma perda quase total de população de DRG, tal como aqui se observa pela perda de reactividade da fibra óptica a estímulos. Administrou-se o composto 1 intravitrealmente e depois administrou-se por injeções diárias durante 1 semana após isquemia (após apoplexia). O composto 1, administrado após apoplexia, protege a população de DRG, permitindo uma condutância normal.

Exemplo 163: inibição de CA II

Determinou-se a inibição de CA II utilizando o protocolo descrito por Pocker, Y.'Stone, J. Biochemistry 1967, 6, 668. No quadro 6 estão agrupados os valores CI(50) dos compostos seleccionados que satisfazem a fórmula estrutural I.

Quadro 6: inibição de CA II pelos compostos representados pela fórmula estrutural I

Composto	CI(50)	Composto	CI(50)	Composto	CI(50)
----------	--------	----------	--------	----------	--------

	(uM)		(uM)		(uM)
1	0,250	21	5,32	49	0,466
4	0,217	22	0,153	50	0,938
5	0,192	24	0,613	72	1,61
6	0,164	25	0,302	72	2,19
7	0,581	37	0,199	74	1,68
8	1,47	38	0,577	75	0,441
11	1,80	39	0,154	76	0,526
12	1,59	40	1,52	81	1,58
13	4,05	41	0,346	82	5,43
14	0,198	42	0,272	87	0,128
15	0,152	43	0,886	99	0,914
16	0,150	44	0,619	105	0,150
17	0,179	45	0,166	111	53,2
18	0,337	46	0,601	137	2,06
19	0,373	47	0,361	139	11,3
20	0,404	48	0,288	142	60,3

Exemplo 164: neuroprotecção de neurónios corticais na presença de β -amilóide

Desenvolveu-se culturas primárias corticais neuronal/glial a partir de ratos pós-natais com 1 dia da estirpe Sprague Dawley. Isolou-se os córtexes cerebrais e dissociou-se com 0,25% de tripsina durante 20 minutos a 37°C. triturou-se então o tecido em PBS que contém 0,1% de albumina sérica de bovino e ADNase 0,2 mg/mL. Colocou-se as células em placas com 96 cavidades revestidas com poli-D-lisina e com uma densidade de 1×10^6 células por mL. Manteve-se as culturas a 37°C em ambiente de 5% de CO₂/95% de ar durante 2 semanas em meio 'Neurobasal' (Gibco) com suplementos de B27, glutamina e penicilina/estreptomicina. Decorridas 24 horas, adicionou-se AraC 5 ng/mL. Decorridas 2 semanas, expôs-se as células ao péptido β -amilóide 25-35

10 uM, na presença ou na ausência do composto 76 10 uM. Após 2 dias de tratamento, as células apoptóticas foram detectadas com anexina V conjugada com Cy3 (Sigma).

A **figura 9** mostra a protecção proporcionada pelo composto 76 contra a toxicidade de β -amilóide 25-35. As culturas mistas neuronais/corticais foram obtidas a partir de córtex de rato P1. Decorridas 2 semanas, expôs-se as células *in vitro* ao péptido β -amilóide 25-35 10 uM. A figura superior (a) mostra que as culturas de controlo não tratadas apresentam níveis reduzidos de manchas com anexina V. A figura intermédia (b) mostra que o tratamento de 48 horas com o péptido β -amilóide provoca o aparecimento de células apoptóticas que provocam manchas com anexina V na parte periférica das células. A figura inferior (c) mostra que o co-tratamento com composto 76 10 uM evita a ocorrência de células manchadas com anexina V.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A presente listagem de referências citadas pelo requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o IEP não assume nenhuma responsabilidade.

Patentes de invenção citadas na descrição

- US 5604202 A [0003]
- GB 1464259 A, Barnish, I.T. [0013]

Literatura citada na descrição, para além das patentes de invenção

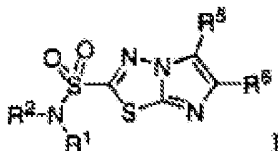
- Apfel, S.C. *JAMA*, vol. 248 (17), 2215-2221 [0003]
- Apfel, S.C. *Neurology*, 1998, vol. 51, 695-702 [0003]
- McAurthur, J.C. *et al.* *Neurology*, 2000, vol. 54, 1080-1088 [0003]
- Gadad, A.K. *Eur J. Med. Chem.*, 2000, vol. 35 (9), 853-857 [0013]
- Gadad, A.K. *India. Arzneim.-Forsch.*, 1999, vol. 49 (10), 858-863 [0013] [0041]
- Bamish, I.T., *J. Med. Chem*, 1980, vol. 23 (2), 117-121 [0013]
- Supuran, C.T. *Met-Based Drugs*, 1995, vol. 2 (6), 331-336 [0013]
- Bamish, I.T. *J. Med. Chem.*, 1980, vol. 23 (2), 117-121 [0042]
- Ponticello, G.S. *J. Med. Chem.*, 1987, vol. 30, 591 [0042]
- Marten, T.H. *J. Glaucoma*, 1995, vol. 4, 49 [0042]

- **Bonni, A.** *Science*, 1999, vol. 286, 1358-1362 [0043]
- **Keana, J.F.W.; Cai, S.X.** *J. Org. Chem.*, 1990, vol. 55, 3640 [0067]
- *J. Neuro-Oncology*, 1999, vol. 41, 107-116 [0260]
- *Physiology and Behavior*, 1994, vol. 55 (4), 723-726 [0260]
- *Med. Sci. Res.*, 1988, vol. 16, 901-902 [0260]
- *Muscle Nerve*, 1998, vol. 21, 1405-1413 [0260]
- *Annals of Neurology*, 1998, vol. 43 (1), 46-55 [0260]
- **Pocker, Y. Stone, J.** *Biochemistry*, 1967, vol. 6, 668 [0269]

Lisboa, 8/10/2009

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-sulfonamida de acordo com a fórmula estrutural I:

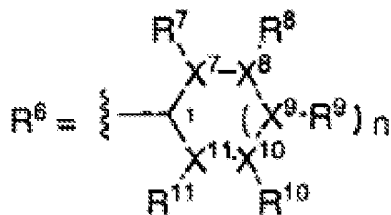


ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,
em que:

cada um dos símbolos R^1 e R^2 representa um grupo seleccionado individualmente entre H e alquilo (C_1-C_8);

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre H, halogéneo, alquilo (C_1-C_8) não substituído, arilo não substituído e heteroarilo não substituído e

o símbolo R^6 representa um grupo seleccionado entre alquilo (C_1-C_8) substituído, fluoro-alquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{16}) substituído e não substituído, heteroarilo substituído e não substituído, coumarinilo substituído ou não substituído, adamantilo e



em que o símbolo n representa 0 ou 1;

em que o sistema de anel que contém os símbolos X^7-X^{11} representa um sistema de anel aromático ou heteroaromático com 5 ou 6 membros ($n = 0$ ou 1, respectivamente), em que cada um dos símbolos X^7-X^{11} representa um grupo seleccionado independentemente entre C, N, S e O;

em que cada um dos símbolos X^7-X^{11} possui, no caso de representar independentemente C, um grupo R^7-R^{11} respectivo seleccionado entre:

a) H, halogéneo, nitro, ciano, alquilo(C_1-C_8) substituído ou não substituído, fluoroalquilo, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, alquil(C_1-C_8)-carbonilo substituído ou não substituído;

c) SO_nR^{18} , em que o símbolo n representa 0, 1 ou 2 e em que o símbolo R^{18} representa um grupo seleccionado entre o conjunto constituído por alquilo(C_1-C_8), arilo substituído ou não substituído e heteroarilo substituído ou não substituído;

d) OR^{19} , em que o símbolo R^{19} representa um grupo seleccionado entre o conjunto constituído por alquilo substituído ou não substituído, fluoroalquilo, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, alquil(C_1-C_8)-carbonilo substituído ou não substituído, arilcarbonilo substituído ou não substituído, heteroarilcarbonilo substituído ou não substituído, alquil(C_1-C_8)-aminocarbonilo ou arilaminocarbonilo substituído ou não substituído;

e) $NR^{14}R^{15}$, em que os símbolos R^{14} e R^{15} representam um grupo alquilo(C_1-C_8) ou, considerados em conjunto, formam um sistema de anel alquilo ou heteroalquilo, substituído ou não substituído;

e

em que cada um dos símbolos X^7-X^{11} , no caso de representar independentemente N,

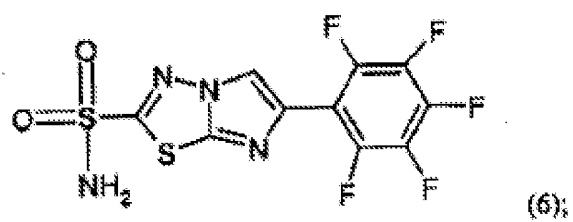
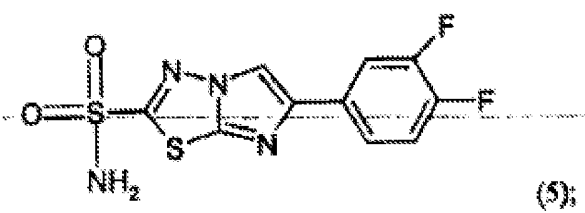
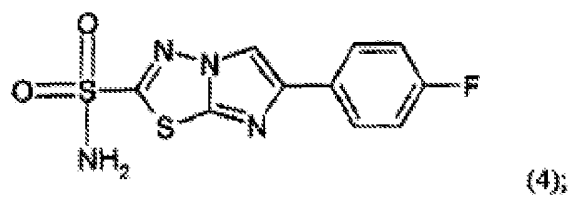
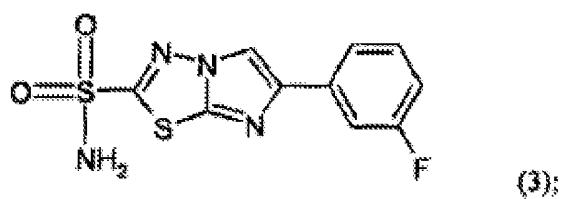
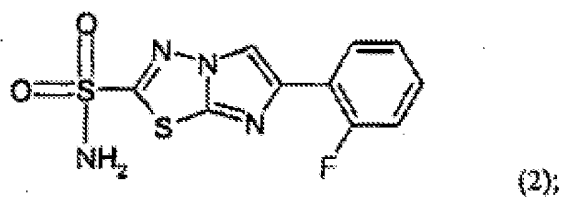
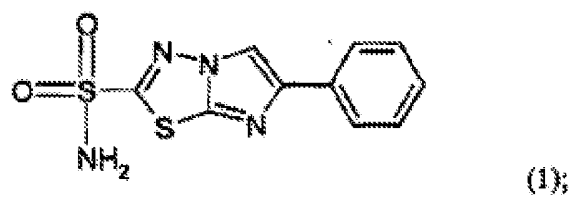
(i) está ligado aos átomos adjacentes por meio de uma ligação simples e de uma ligação dupla e os símbolos R^7-R^{11} respectivos representam um par desemparelhado ou

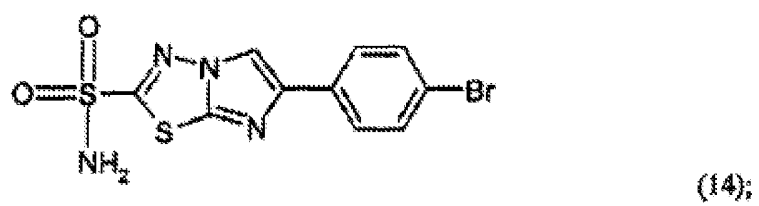
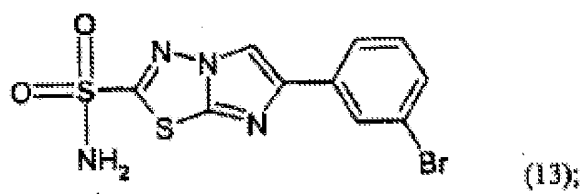
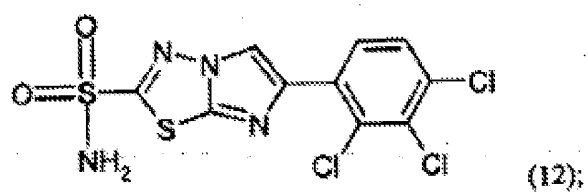
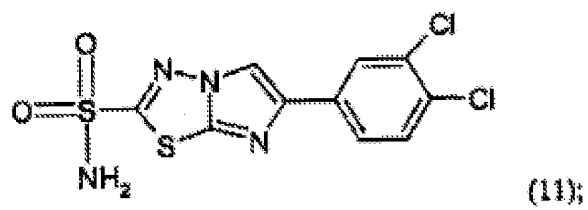
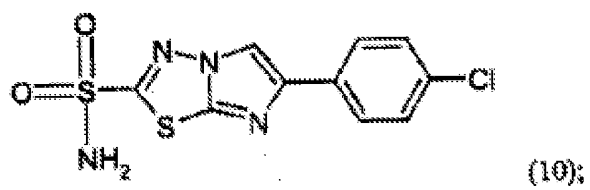
(ii) está ligado aos átomos adjacentes por meio de duas ligações simples e os símbolos R^7-R^{11} respectivos representam um grupo seleccionado entre o conjunto constituído por H, alquilo (C_1-C_8) substituído ou não substituído, aralquilo substituído ou não substituído, ariilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, SO_2R^{18} e COR^{18} , em que o símbolo R^{18} possui as significações definidas na alínea c); em que cada um dos símbolos X^7-X^{11} , no caso de representar independentemente S ou O, possui um grupo R^7-R^{11} respectivo que representa um par desemparelhado;

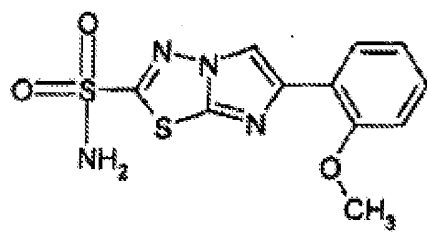
no caso de o símbolo n representar 0, então os radicais R^7 e R^8 ou R^8 e R^{10} podem ser combinados para formarem um sistema de anel fundido de alquilo substituído ou não substituído, de heteroalquilo substituído ou não substituído, de heteroaralquilo substituído ou não substituído, de ariilo substituído ou não substituído ou de heteroarilo substituído ou não substituído, com 5, 6 ou 7 membros;

no caso de o símbolo n representar 1 e o símbolo X^9 representar C, então os radicais R^7 e R^8 ou R^8 e R^9 podem ser combinados para formarem um sistema de anel fundido de alquilo substituído ou não substituído, de heteroalquilo substituído ou não substituído, de ariilo substituído ou não substituído ou de heteroarilo substituído ou não substituído, com 5, 6 ou 7 membros;

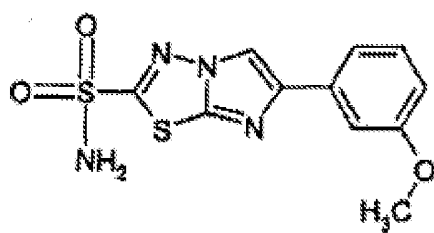
desde que os compostos seguintes sejam excluídos:



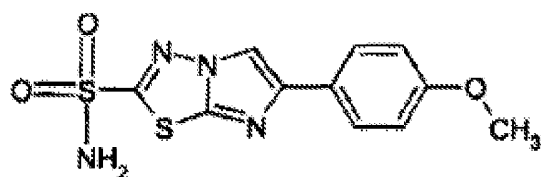




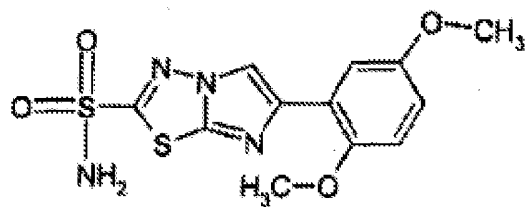
(15);



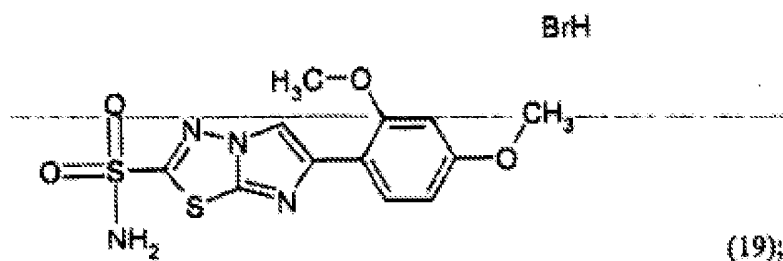
(16);



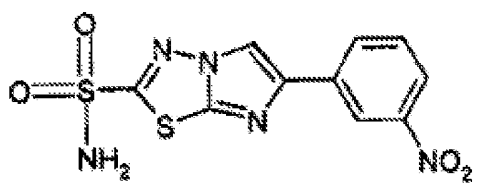
(17);



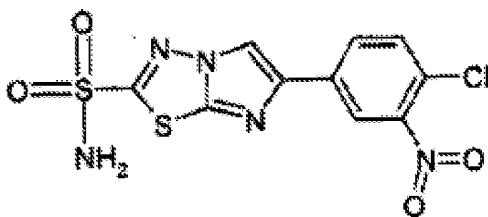
(18);



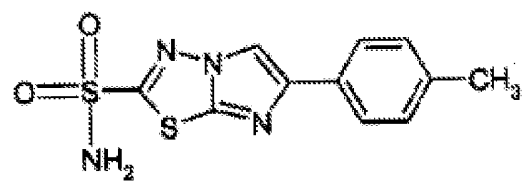
(19);



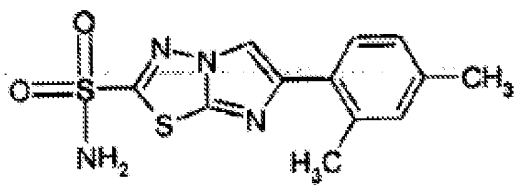
(37);



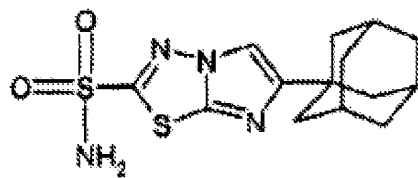
(38);



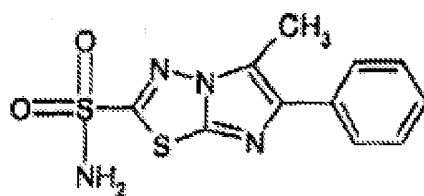
(47);



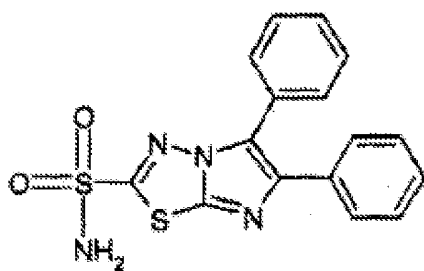
(48);



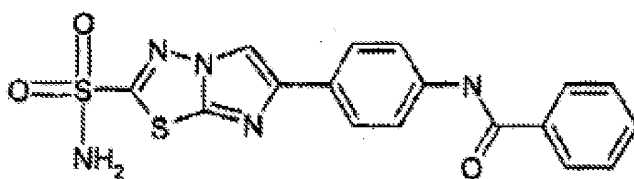
(60);



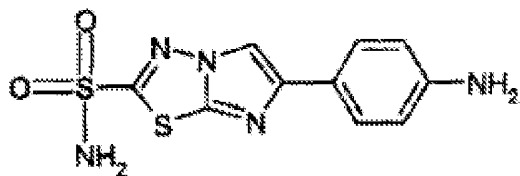
(65);



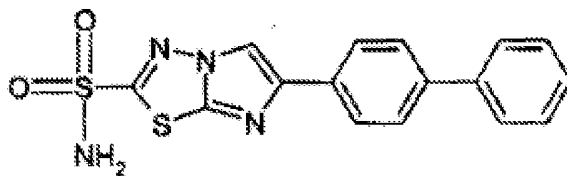
(66);



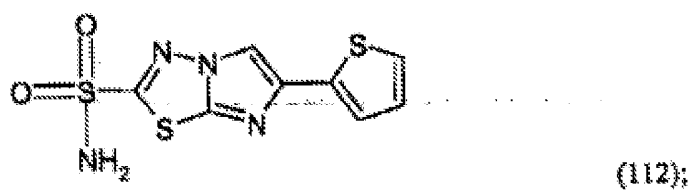
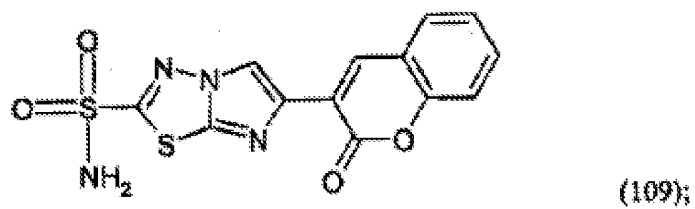
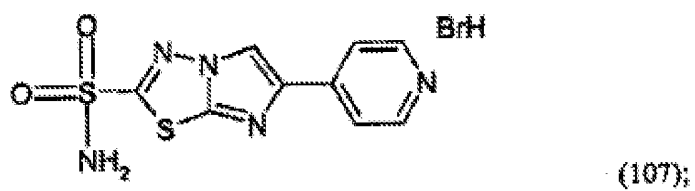
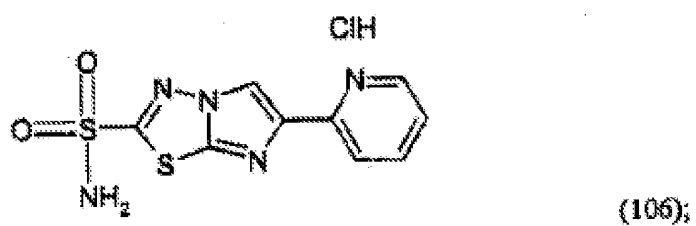
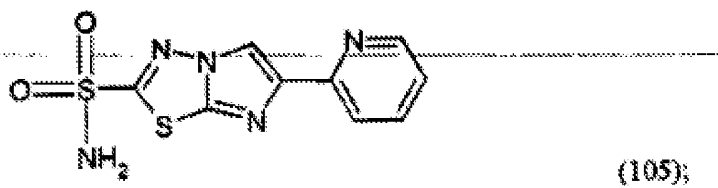
(69);

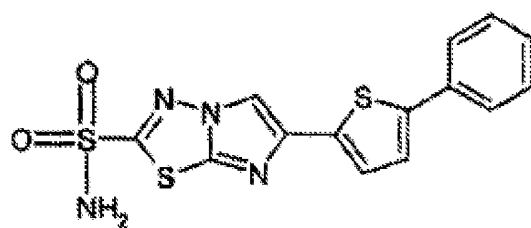


(70);

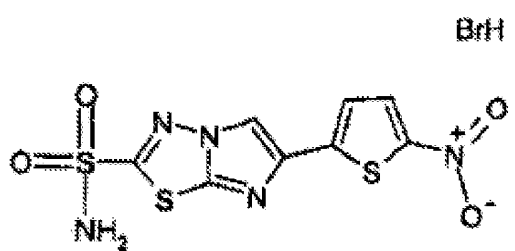


(72);

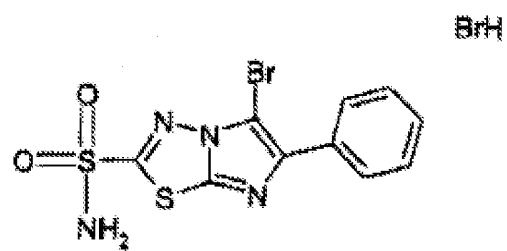




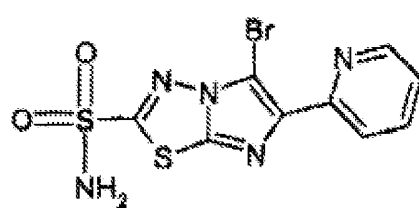
(113);



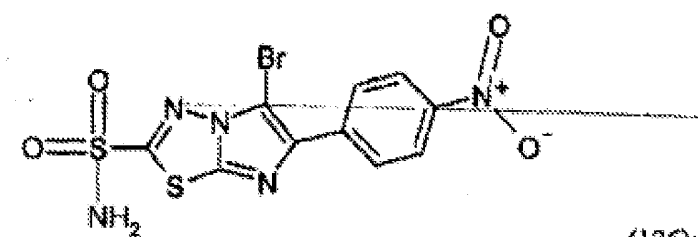
(114);



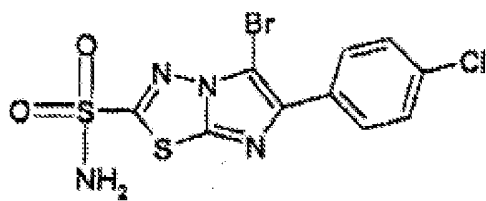
(124);



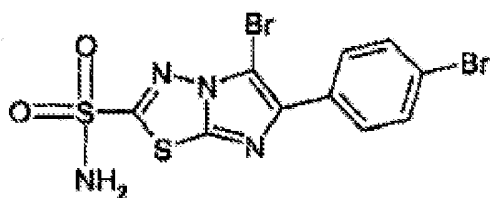
(125);



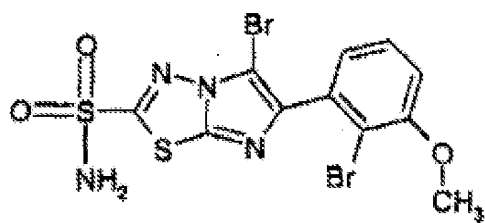
(126);



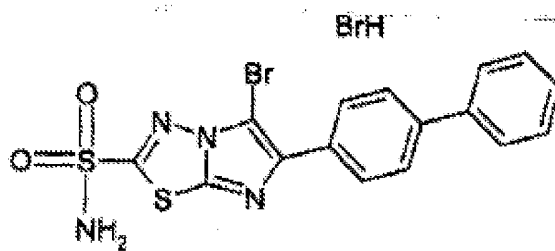
(127);



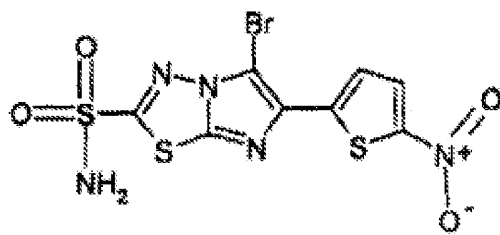
(128);



(129);



(132);



(133);

6-(4-nitrofenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida (153);

6-(1,1-dimetiletil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida;

5-bromo-6-(2-furanil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida;

6-(3-(amino-sulfonil)-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida;

6-[4-(aciloxi)-fenil]-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida;

6-[4-[(metilsulfonil)-amino]-fenil]-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida;

N-[4-[2-(amino-sulfonilo)-imidazolo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-6-il]-fenil]-acetamida;

6-[3-[(metilsulfonil)-amino]-fenil]-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida;

6-(5-(4-nitrofenil)-2-furanil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida;

5-bromo-6-(5-(4-nitrofenil)-2-furanil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida;

6-(4-hidroxi-3-metilfenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida;

5-bromo-6-(2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida;

6-(2,4-dimetoxifenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida;

6-(2-piridinil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida;

6-(4-piridinil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida;

6-(5-nitrotiofeno-2-il)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida e
 5-bromo-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida.

2. Composto de imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-sulfonamida de acordo com a reivindicação 1, em que:

cada um dos símbolos R^1 e R^2 representa um grupo seleccionado individualmente entre H e grupos metilo, etilo, propilo e butilo, substituídos ou não substituídos;

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre H, halogéneo e grupos metilo, etilo e propilo não substituídos e

o símbolo R^6 representa um grupo seleccionado entre CF_3 , fenilo substituído, bifenilo substituído, naftilo substituído e não substituído, pirenilo substituído e não substituído e heteroarilo substituído e não substituído, em que o referido heteroarilo é seleccionado entre o conjunto constituído por pirimidilo, benzofurilo, benzotienilo, imidazolilo, tiazolilo e oxazolilo;
 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3. Composto de imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-sulfonamida de acordo com a reivindicação 1, em que:

cada um dos símbolos R^1 e R^2 representa um grupo seleccionado individualmente entre H e grupos metilo, etilo, propilo e butilo, substituídos ou não substituídos;

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre H, halogéneo e grupos metilo, etilo e propilo não substituídos e

o símbolo R^6 representa um grupo bifenilo substituído;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

4. Composto de imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-sulfonamida de acordo com a reivindicação 1, em que cada um dos símbolos X^7 - X^{11} possui, no caso de representar independentemente C, um grupo R^7 - R^{11} respectivo seleccionado entre:

a) H, halogéneo, ciano, alquilo(C_1 - C_8) substituído ou não substituído, fluoroalquilo e arilo substituído ou não substituído;

c) SO_nR^{18} , em que o símbolo n representa 0, 1 ou 2 e em que o símbolo R^{18} representa um grupo seleccionado entre o conjunto constituído por alquilo(C_1 - C_8) e arilo substituído ou não substituído;

d) OR^{19} , em que o símbolo R^{19} representa um grupo seleccionado entre o conjunto constituído por alquilo substituído ou não substituído, fluoroalquilo, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído e

e) $NR^{14}R^{15}$, em que os símbolos R^{14} e R^{15} representam um grupo alquilo(C_1 - C_8) ou encontram-se ligados para formar um sistema de anel alquilo ou heteroalquilo, substituído ou não substituído;

em que cada um dos símbolos X^7 - X^{11} , no caso de representar independentemente N, S ou O, possui um grupo R^7 - R^{11} respectivo que representa um par desemparelhado;

em que no caso de o símbolo n representar 0, então os radicais R^7 e R^8 ou R^8 e R^{10} podem ser combinados para formarem um sistema de anel fundido de alquilo substituído ou não substituído, de heteroalquilo substituído ou não

substituído ou de arilo substituído ou não substituído, com 5, 6 ou 7 membros e
 no caso de o símbolo n representar 1 e o símbolo X^9 representar C, então os radicais R^7 e R^8 ou R^8 e R^9 podem ser combinados para formarem um sistema de anel fundido de alquilo substituído ou não substituído, de heteroalquilo substituído ou não substituído ou de arilo substituído ou não substituído, com 5, 6 ou 7 membros;
 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

5. Composto de imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazole-sulfonamida de acordo com a reivindicação 1, em que

cada um dos símbolos R^1 e R^2 representa um grupo seleccionado individualmente entre H e grupos metilo, etilo, propilo e butilo, substituídos ou não substituídos;

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre H, halogéneo e grupos metilo, etilo e propilo não substituídos e

o símbolo R^6 representa um grupo fenilo substituído com OR^{19} , em que o símbolo R^{19} representa um grupo fenilo substituído

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

6. Composto de imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida de acordo com a reivindicação 1, em que:

cada um dos símbolos R^1 e R^2 representa um grupo seleccionado individualmente entre H e grupos metilo, etilo, propilo e butilo, substituídos ou não substituídos;

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre H, halogéneo e grupos metilo, etilo e propilo não substituídos e

o símbolo R^6 representa um grupo fenilo substituído por um grupo $NR^{14}R^{15}$, em que os radicais R^{14} e R^{15} estão ligados para formarem um sistema de anel de alquilo ou heteroalquilo substituído ou não substituído ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

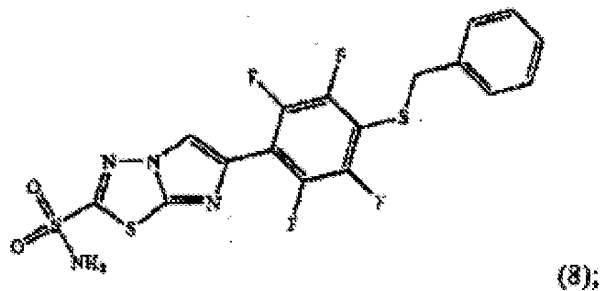
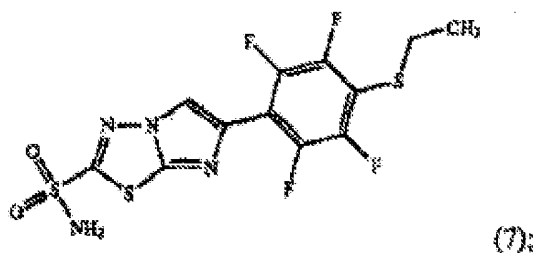
7. Composto de imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-sulfonamida de acordo com a reivindicação 1, em que

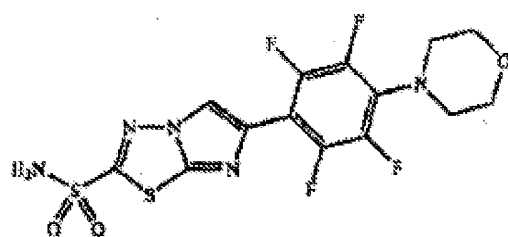
cada um dos símbolos R^1 e R^2 representa um grupo seleccionado individualmente entre H e grupos metilo, etilo, propilo e butilo, substituídos ou não substituídos;

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre H, halogéneo e grupos metilo, etilo e propilo não substituídos e

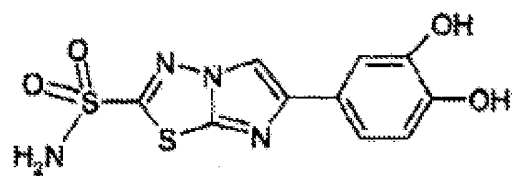
o símbolo R^6 representa um grupo bifenilo substituído ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

8. Composto de imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é

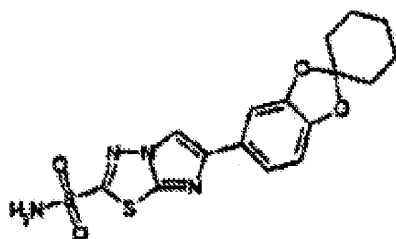




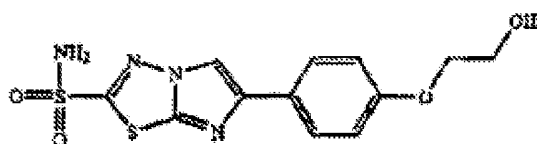
(9);



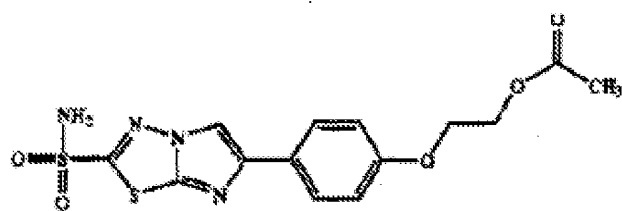
(22);



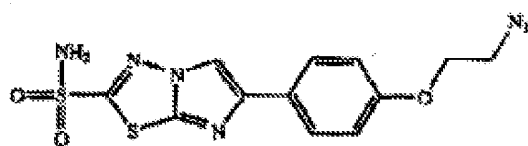
(23);



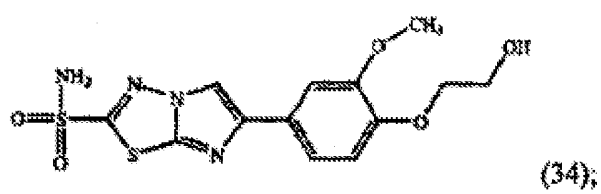
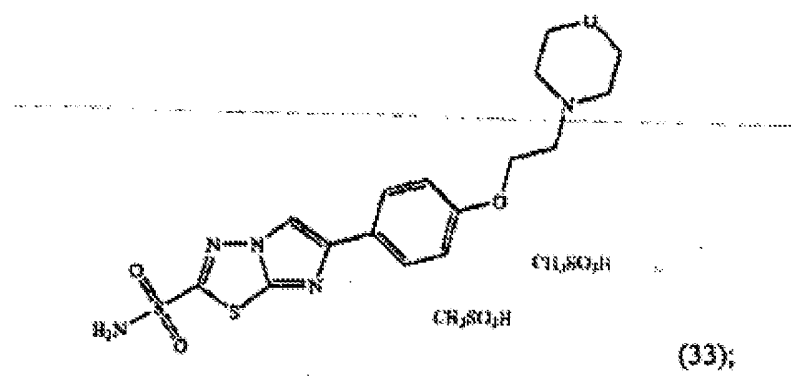
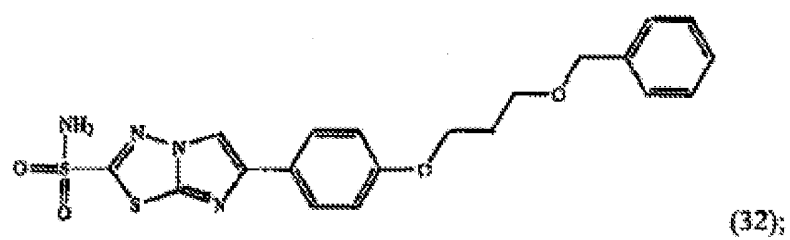
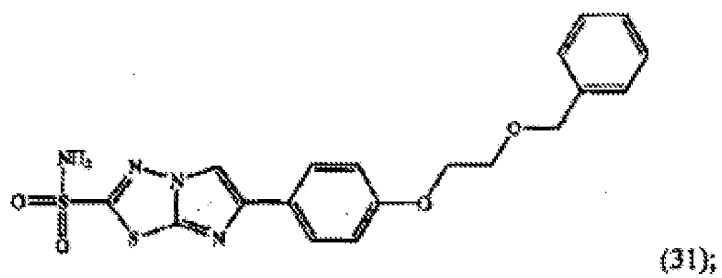
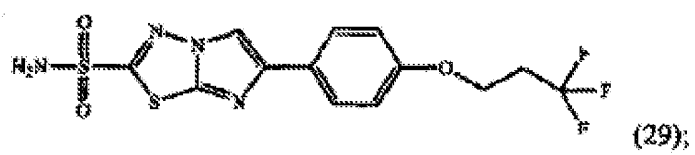
(26);

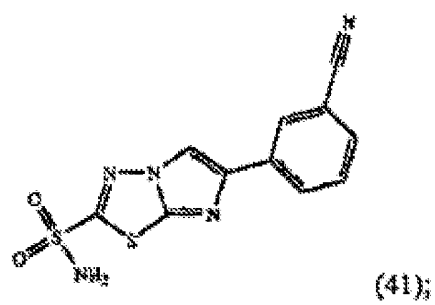
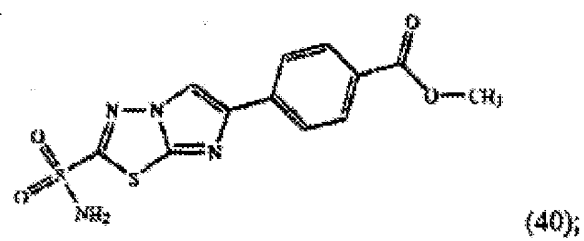
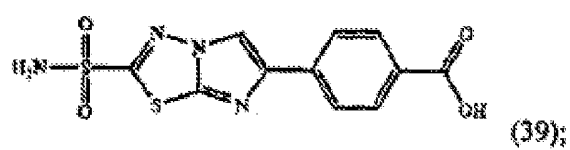
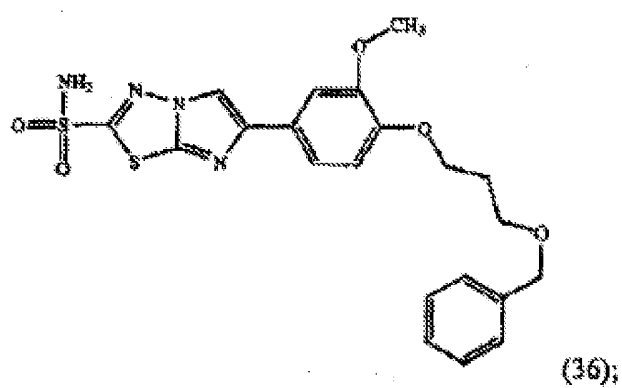
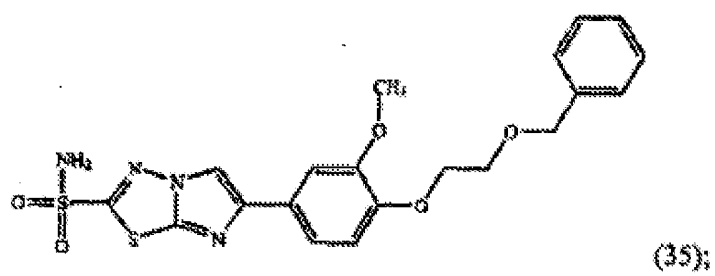


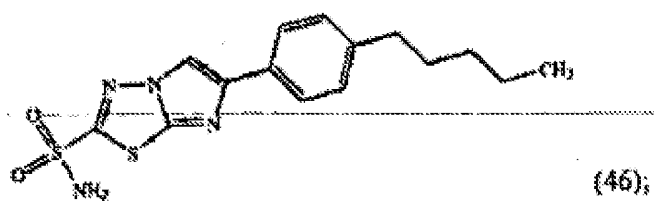
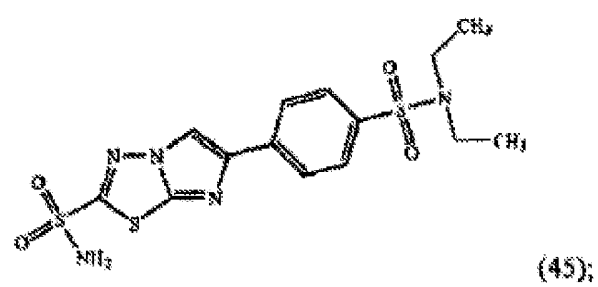
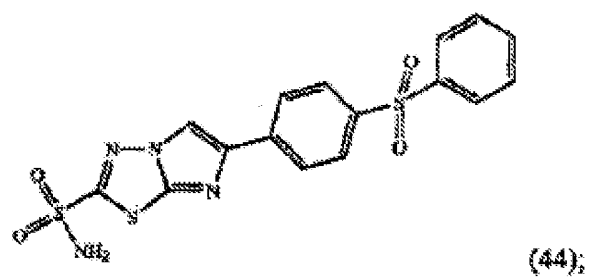
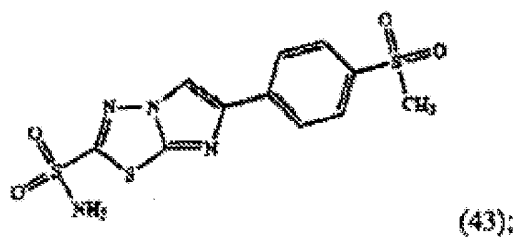
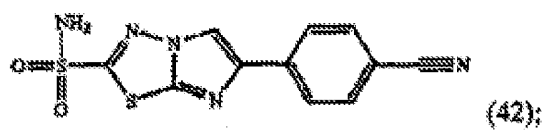
(27);

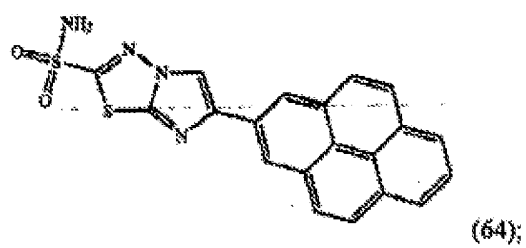
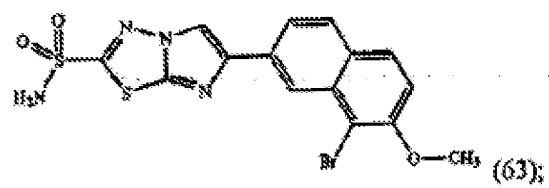
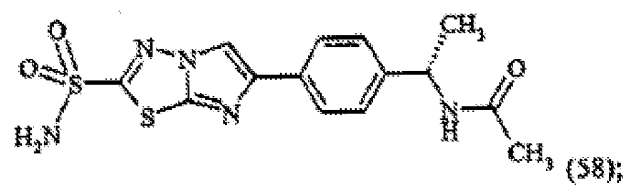
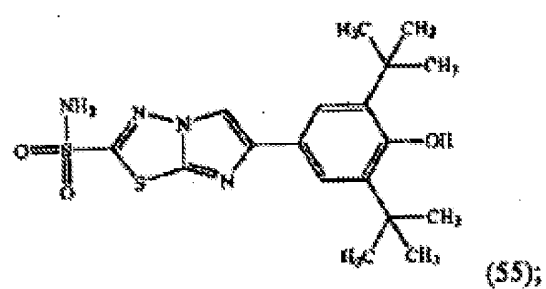
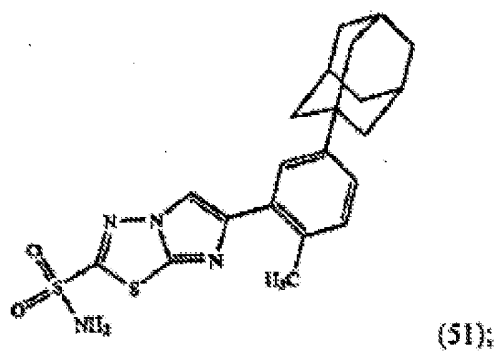


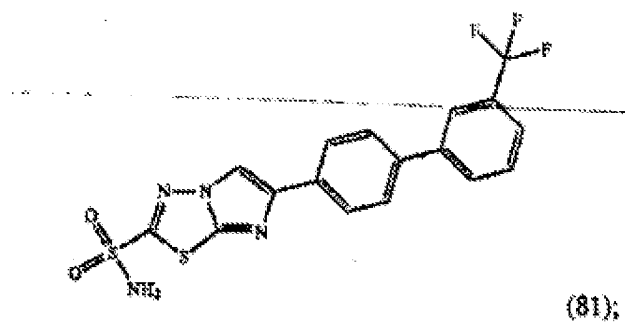
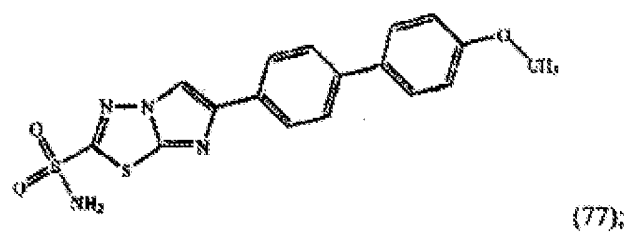
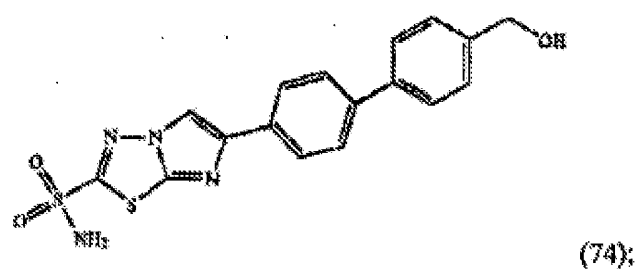
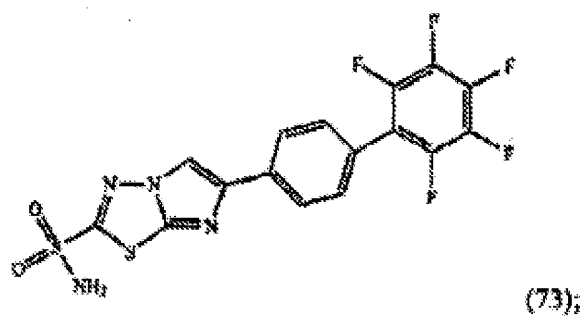
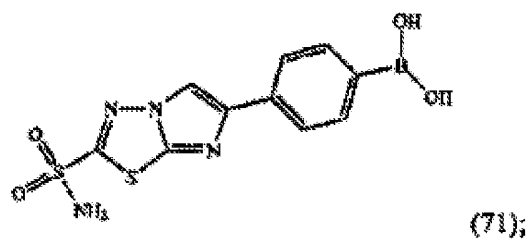
(28);

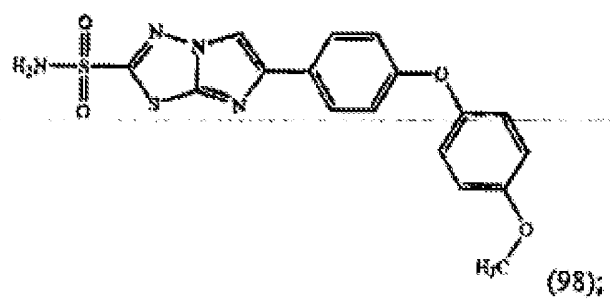
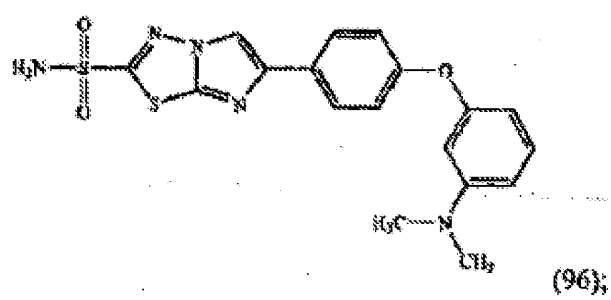
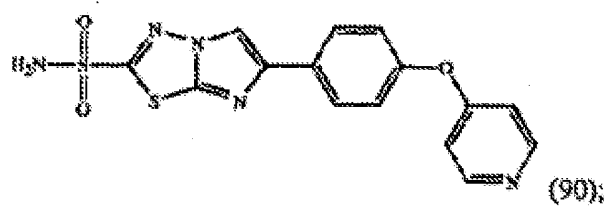
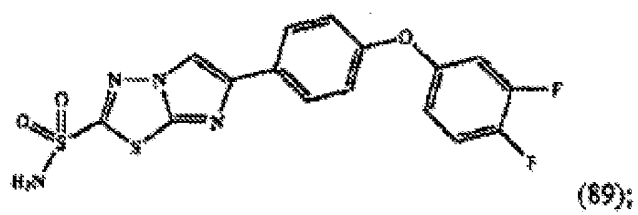
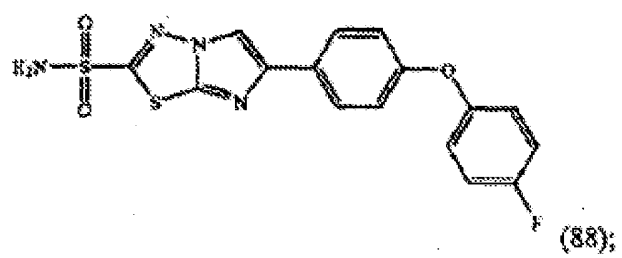


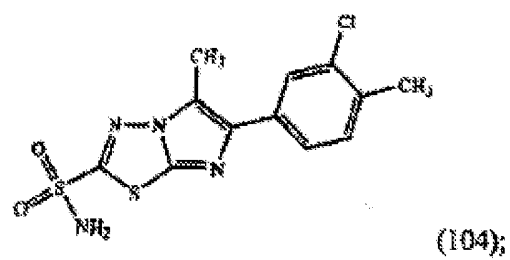
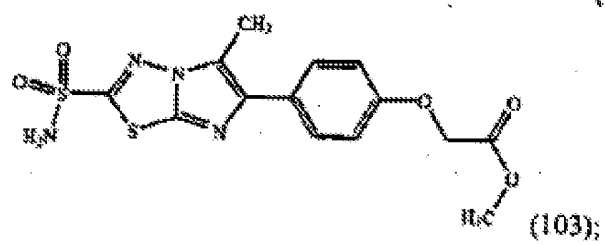
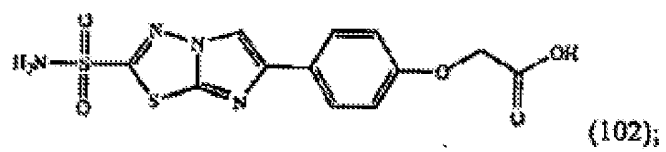
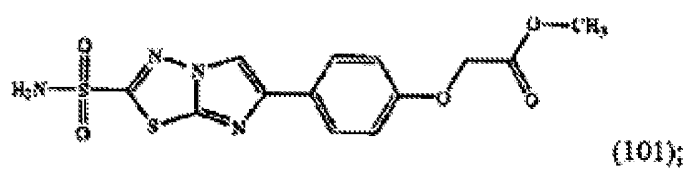
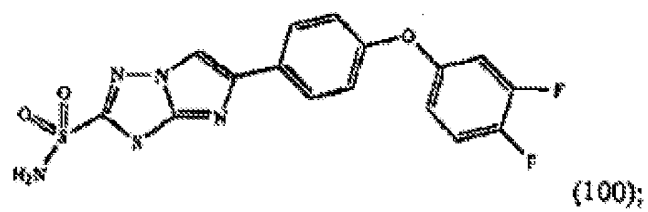
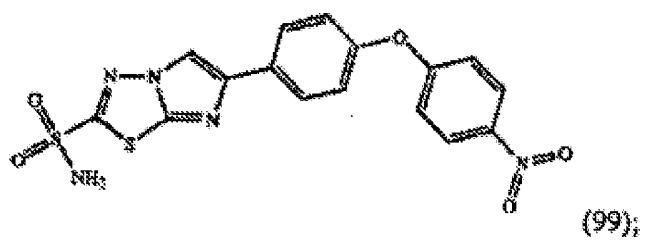


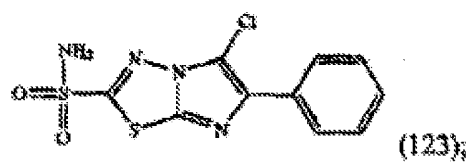
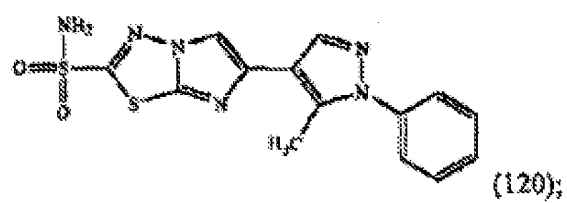
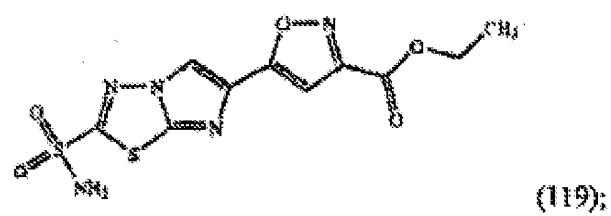
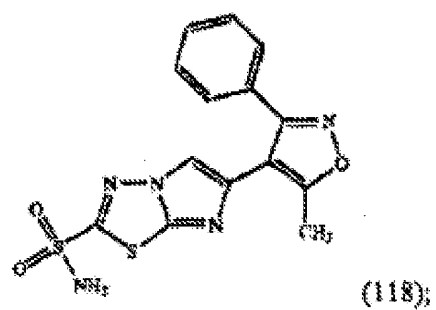
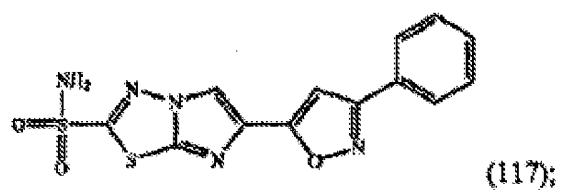
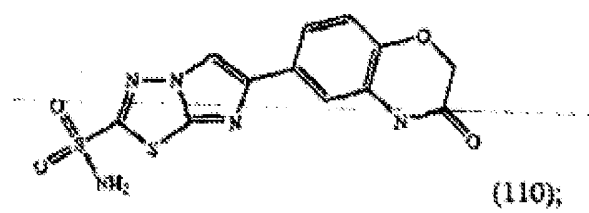


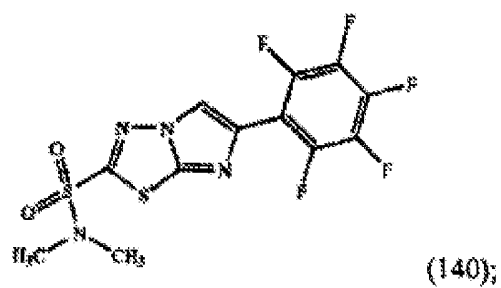
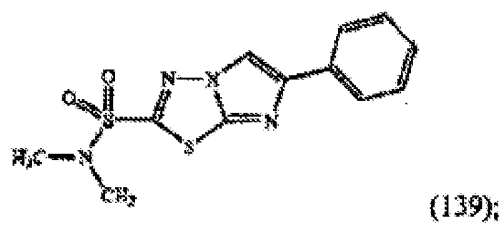
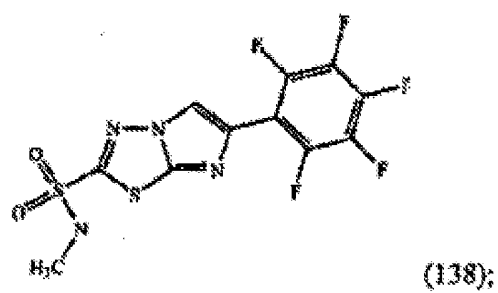
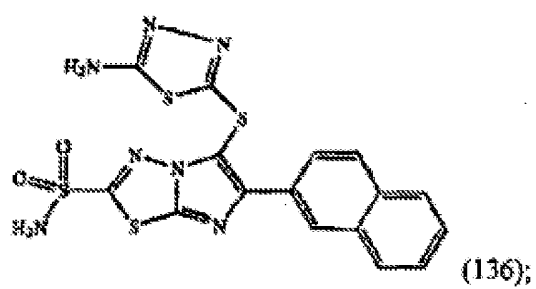
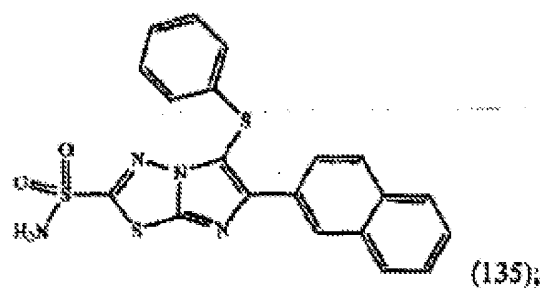


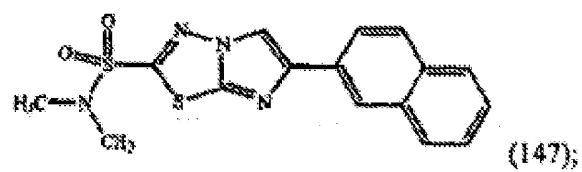
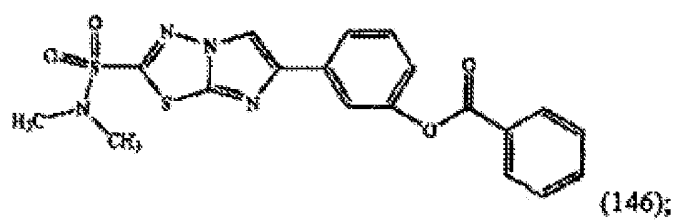
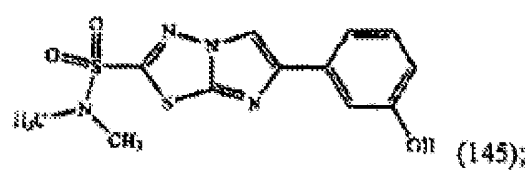
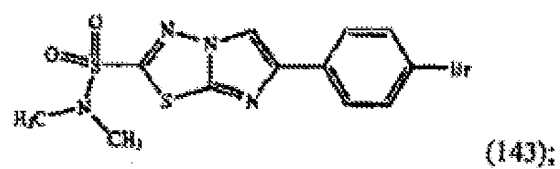
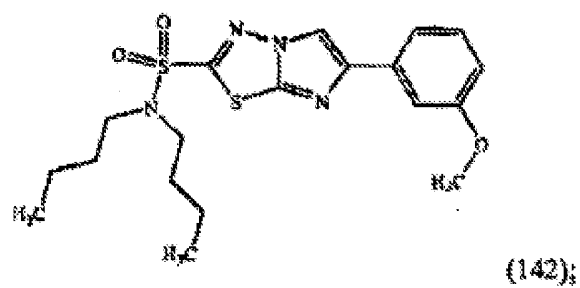
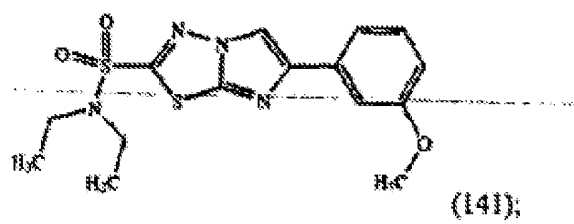


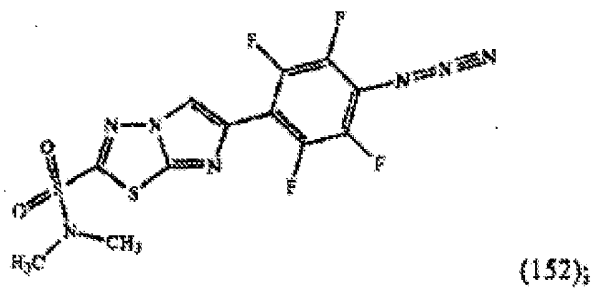
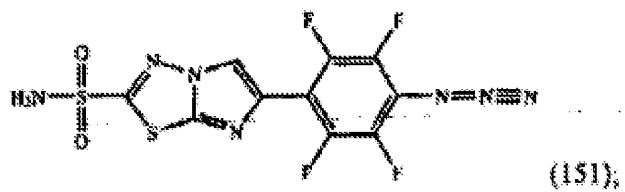
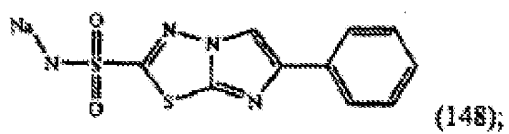






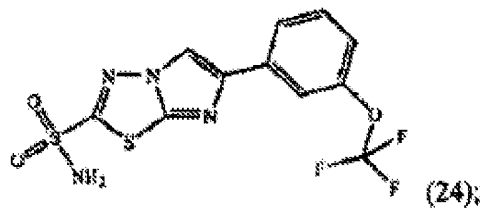
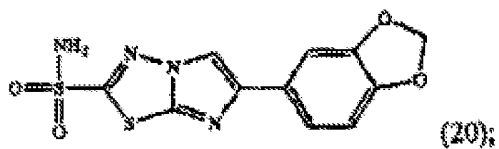


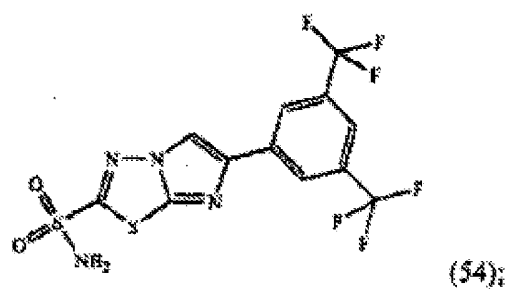
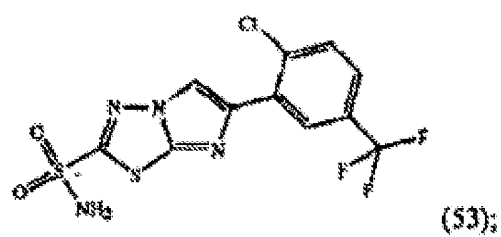
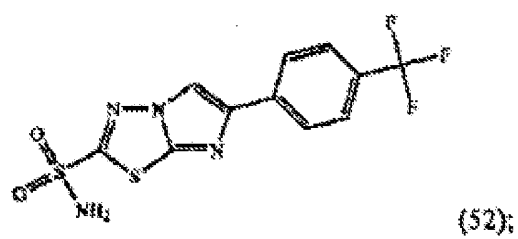
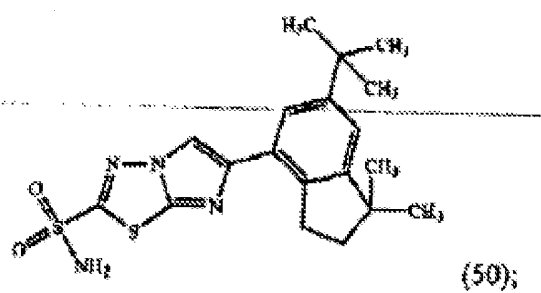
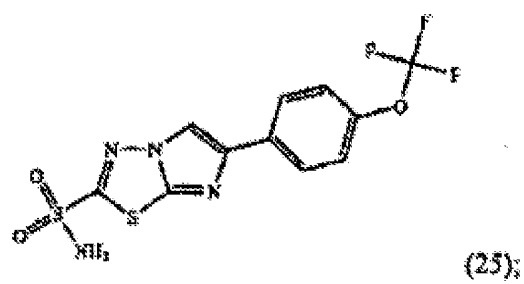


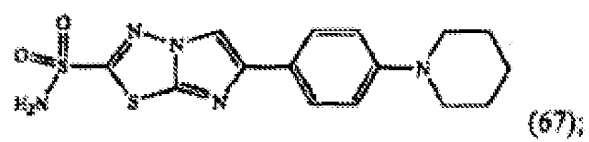
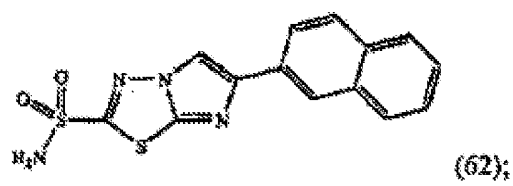
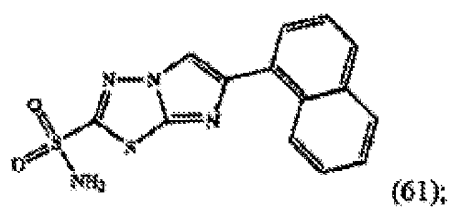
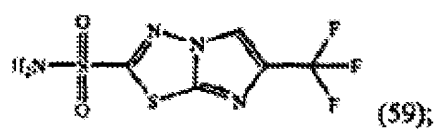
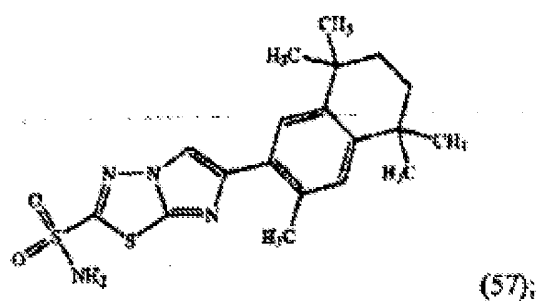
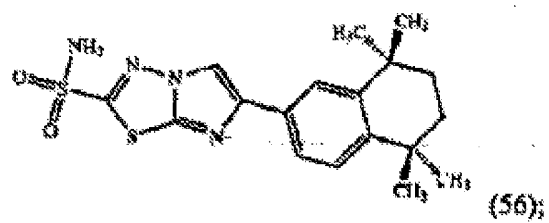


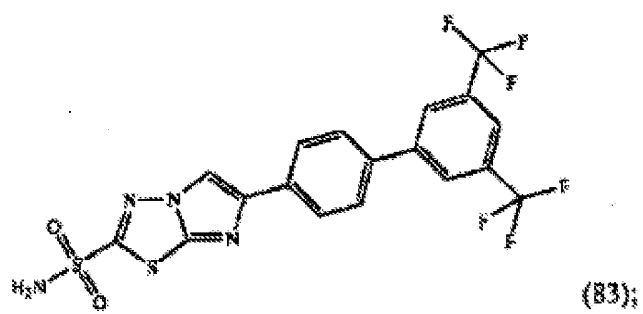
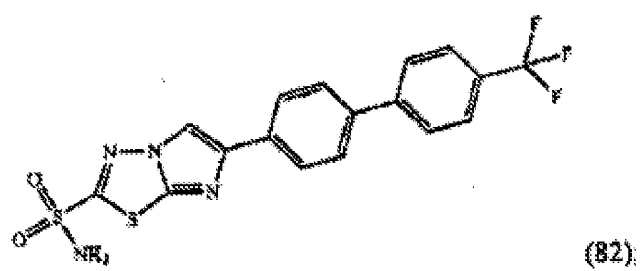
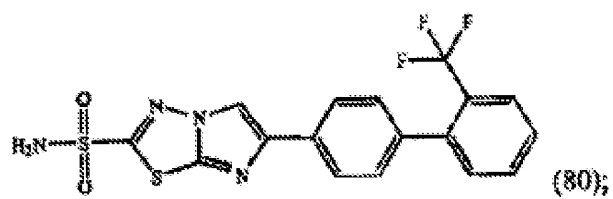
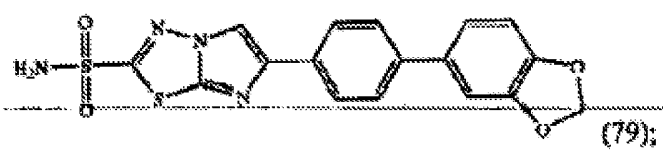
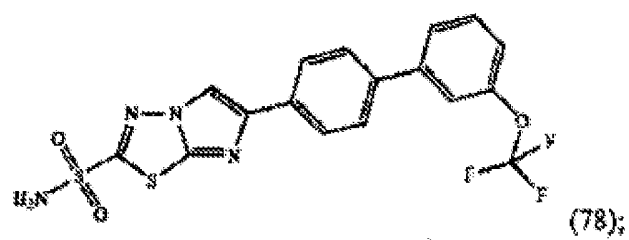
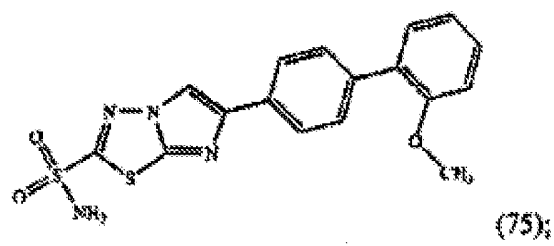
ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

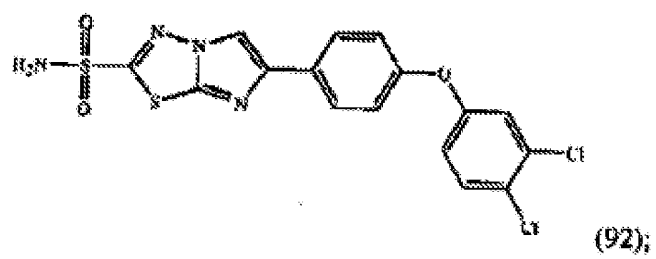
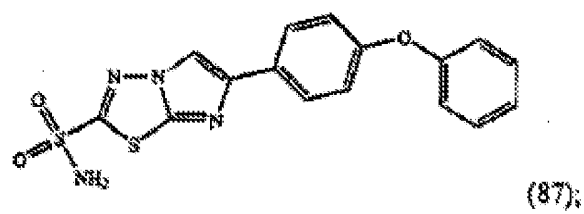
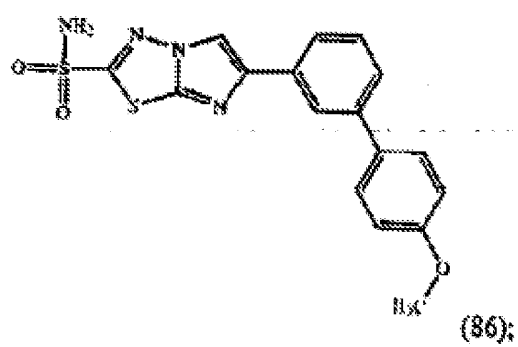
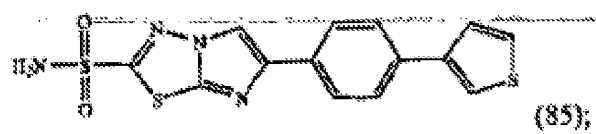
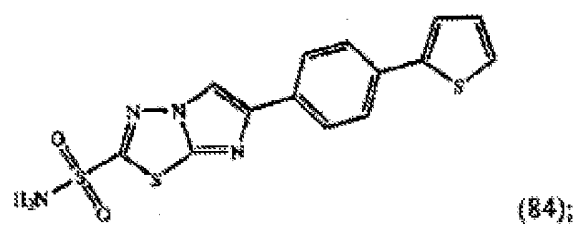
9. Composto de imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é

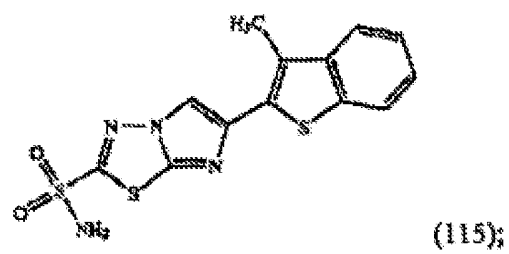
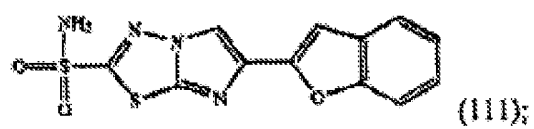
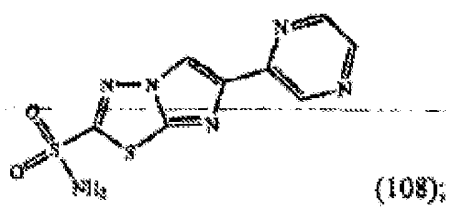
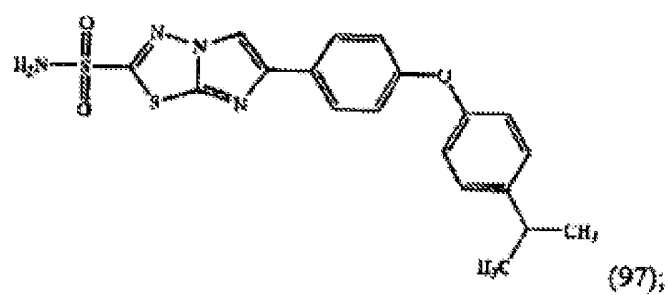
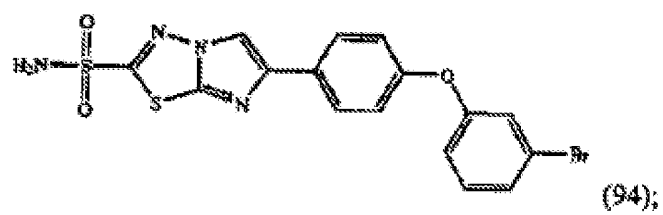
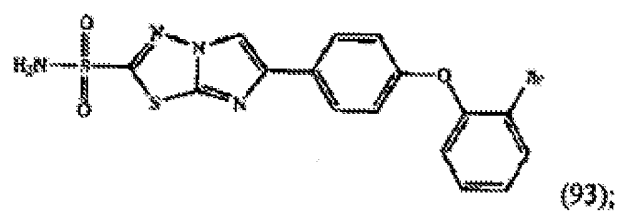


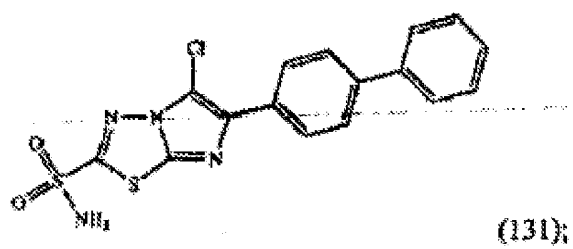
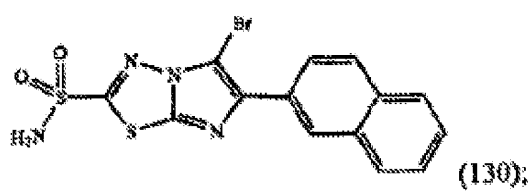
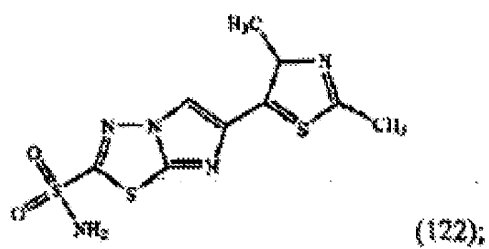
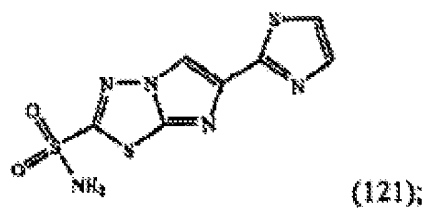
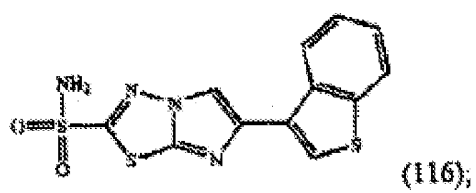


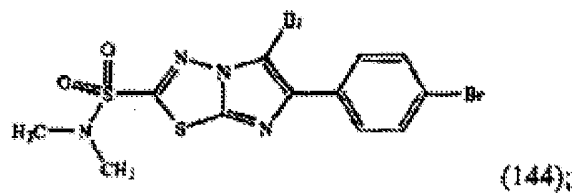
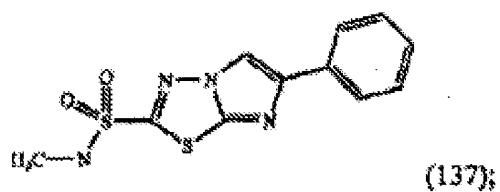
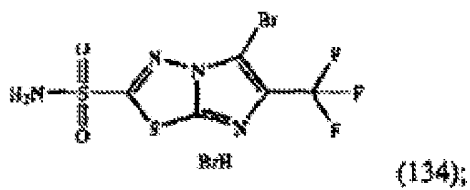






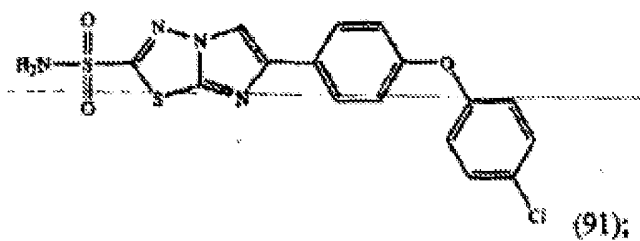
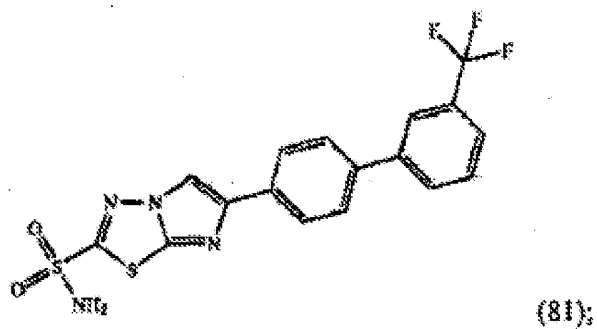


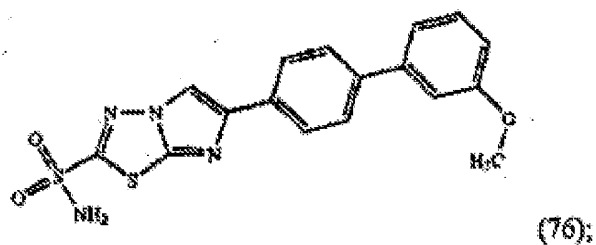
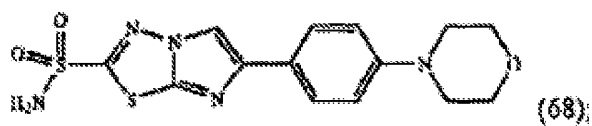




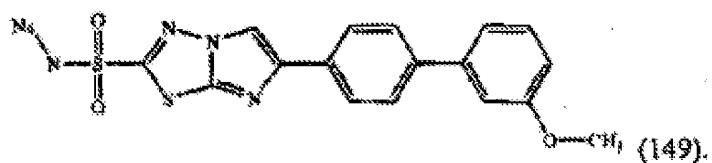
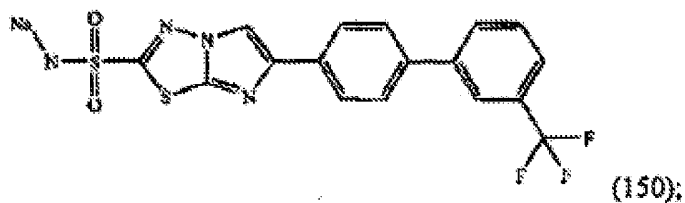
ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

10. Composto de imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é

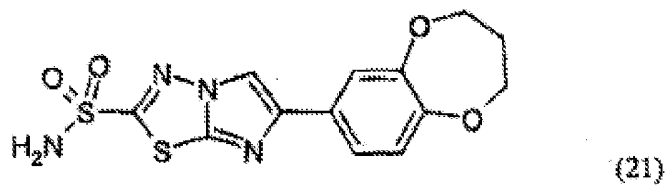




ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, por exemplo, em que o composto é

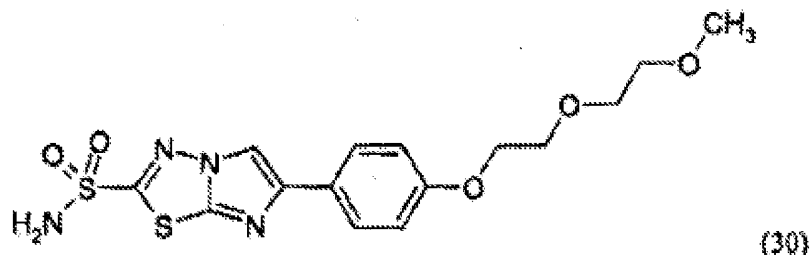


11. Composto de imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



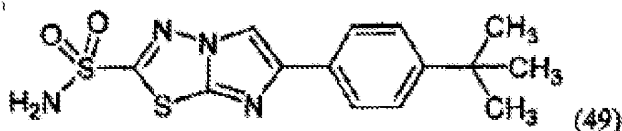
ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

12. Composto de imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

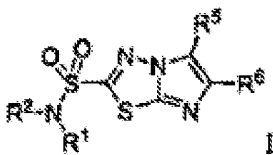
13. Composto de imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

14. Composição farmaceuticamente aceitável que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

15. Utilização de um composto de imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida de acordo com a fórmula estrutural I:



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para a prevenção ou para o tratamento de uma neuropatia, em que a referida neuropatia é provocada por (i) lesão do corpo celular axonal e/ou neuronal e/ou (ii) perda do crescimento e reparação dos axónios, em que:

cada um dos símbolos R^1 e R^2 representa um grupo seleccionado individualmente entre H e alquilo (C_1-C_8);

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre H, halogéneo, alquilo (C_1-C_8) substituído e não substituído, arilo substituído e não substituído e heteroarilo substituído e não substituído e

o símbolo R^6 representa um grupo seleccionado entre fluoro-alquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{16}) substituído e não substituído, heteroarilo substituído e não substituído, coumarinilo substituído ou não substituído e adamantilo.

16. Utilização dos compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, para o fabrico de um medicamento para a prevenção ou para o tratamento de uma neuropatia, em que a referida neuropatia é provocada por (i) lesão do corpo celular axonal e/ou neuronal e/ou (ii) perda do crescimento e reparação dos axónios.

17. Utilização de acordo com uma das reivindicações 15 ou 16, em que a neuropatia é um estado patológico neurodegenerativo do sistema nervoso central seleccionado entre o conjunto constituído por isquemia cerebral, encefalopatia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla e encefalopatia hepática

ou

em que a neuropatia é um estado patológico neurodegenerativo do sistema nervoso periférico seleccionado entre o conjunto constituído por neuropatia

idiopática aguda, neuropatia do HIV, neurilema e neurofibroma.

18. Utilização de acordo com uma das reivindicações 15 ou 16, em que a neuropatia é um estado patológico neurodegenerativo do sistema nervoso central provocado por um agente tóxico ou

em que a neuropatia é um estado patológico neurodegenerativo do sistema nervoso periférico provocado por um agente tóxico;

por exemplo, em que o agente tóxico é um agente neurotóxico seleccionado entre o conjunto constituído por acetazolamida, acrilamida, adriamicina, etanol, almitina, amiodarona, anfotericina, arsénico, aurotioglicose, barbituratos, toxina de *Karwinskia humboldtiana*, carbamatos, dissulfureto de carbono, cloranfenicol, cloroquina, clorestiramina, cisplatina, clioquinol, colestipol, colquicina, colistina, ciclo-serina, citarabina, dapsona, didesoxicetidina, didesoxi-inosina, didesoxitimidina, dissulfiram, doxorubicina, etambutol, etionamida, glutetimida, ouro, hexacarbonetos, contraceptivos hormonais, hexametilol-melanina, hidralazina, hidroxicloroquina, imipramina, indometacina, chumbo inorgânico, isoniazida, lítio, metil-mercúrio, metformina, metil-hidrazina, metronidazol, misonidazol, nitrofurantoína, gás mostarda, óxido nitroso, osganofosfatos, ospolot, penicilina, per-hexilina, maleato de per-hexilina, fenitoína, platina, primidona, procarbazona, piridoxina, cianato de sódio, estreptomicina, sulfonamidas, suramina, tamoxifeno, Taxol™, talidomida,

tálio, triamtereno, trimetil-estanho, L-triptofano, vincristina, vinblastina, vindesina, vitamina A ou D.

19. Utilização de acordo com a reivindicação 18, em que o agente tóxico é um agente quimioterapêutico.

20. Utilização de acordo com uma das reivindicações 15 ou 16, em que a neuropatia é provocada por diabetes.

21. Utilização de acordo com uma das reivindicações 15 ou 16, em que a neuropatia é provocada por HIV.

22. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13 para o tratamento de uma doença degenerativa do olho.

23. Utilização de acordo com uma das reivindicações 15 ou 16, em que a neuropatia é provocada por uma doença degenerativa do olho.

24. Composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, misturado com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável adequado, para a prevenção ou para o tratamento de uma neuropatia, em que a referida neuropatia é provocada por (i) lesão do corpo celular axonal e/ou neuronal e/ou (ii) perda do crescimento e reparação dos axónios.

25. Utilização de um composto de fórmula estrutural I de acordo com a reivindicação 15, para o fabrico de um medicamento para proteger neurónios.

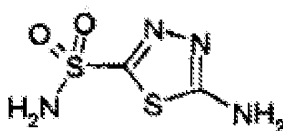
26. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para proteger neurónios.

27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou uma composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para utilização em combinação com um agente quimioterapêutico.

28. Utilização de acordo com uma das reivindicações 22 ou 23, em que a referida doença degenerativa do olho é degeneração macular, glaucoma, apoplexia ocular ou degeneração da retina.

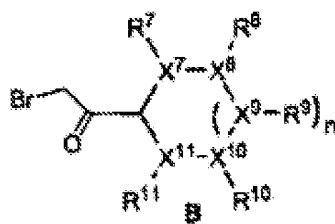
29. Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, processo esse que consiste em:

a) efectuar o acoplamento, numa mistura que contém um solvente prótico, por exemplo, um álcool adequado, à temperatura de refluxo, do intermediário E1

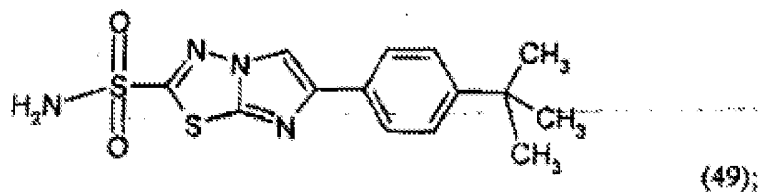


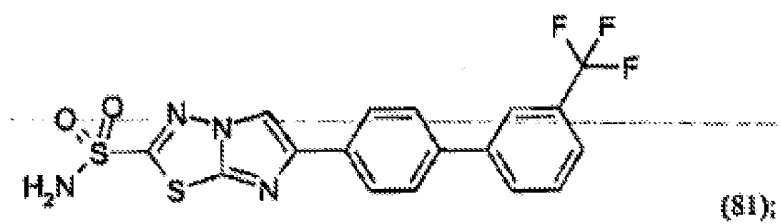
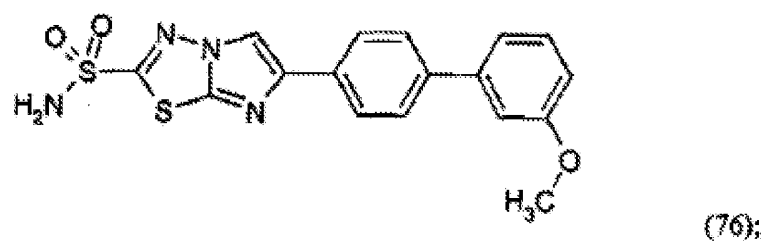
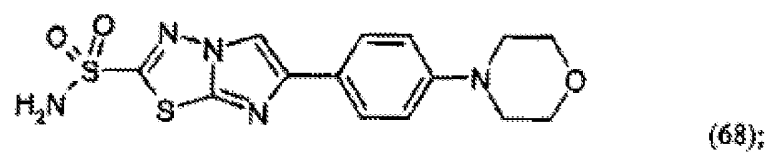
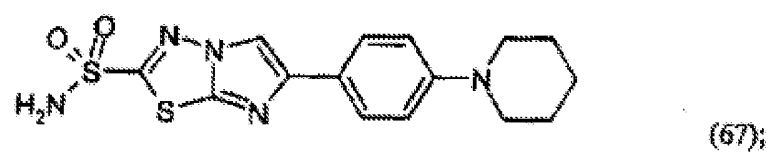
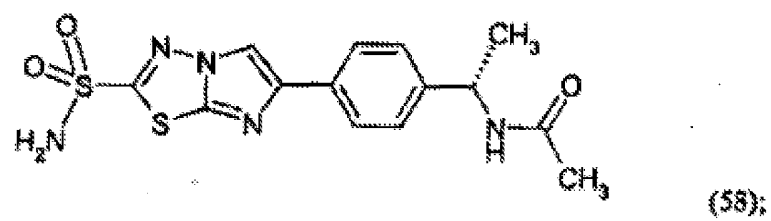
E1

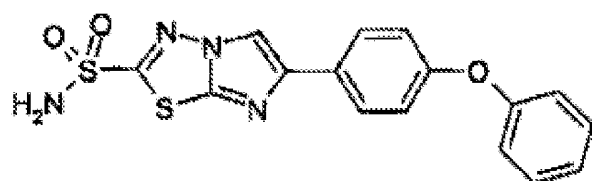
com uma bromocetona, intermediário B,



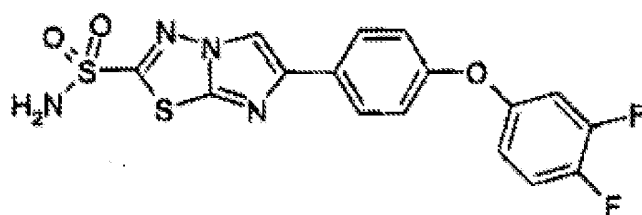
em que os símbolos n , R^1 , R^2 , R^{7-11} e X^{7-11} possuem as significações definidas na reivindicação 1, para se obter um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, o qual é seleccionado entre os compostos seguintes:



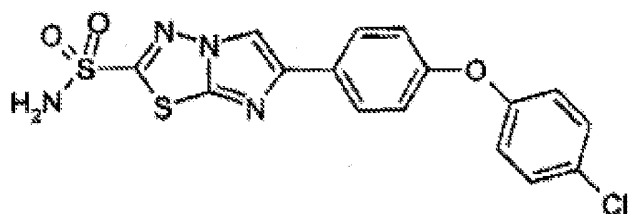




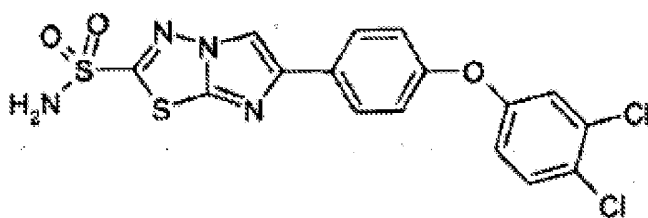
(87);



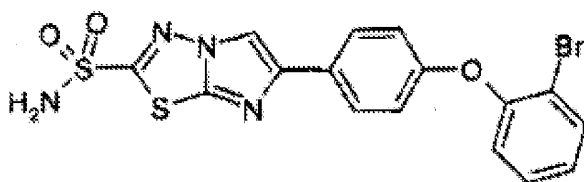
(89);



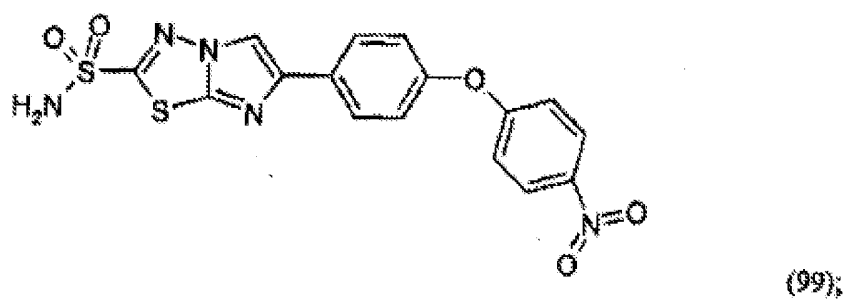
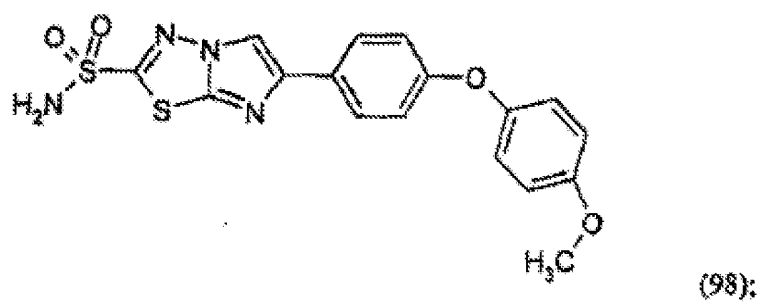
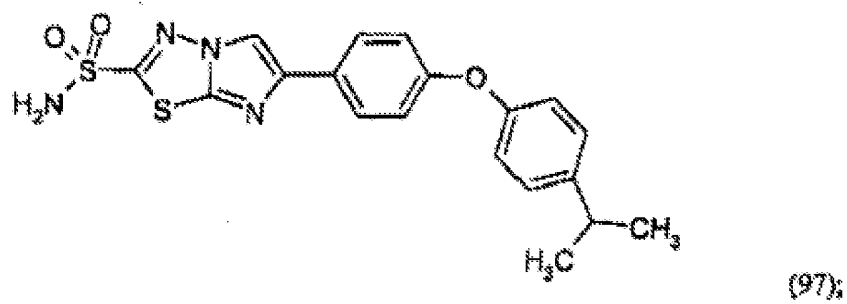
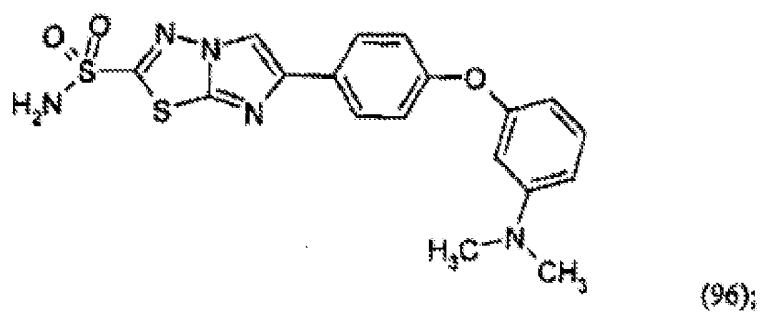
(91);

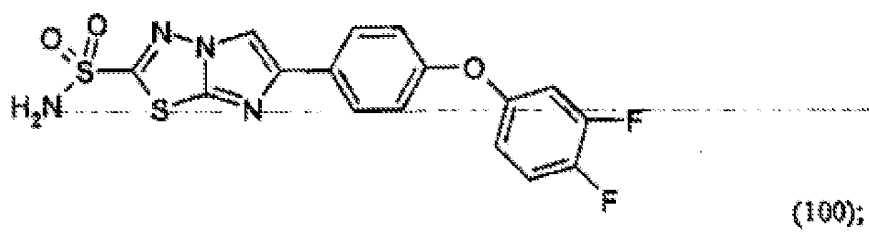


(92);

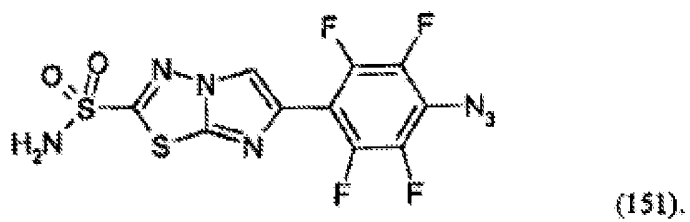


(93);





e



Lisboa, 8/10/2009

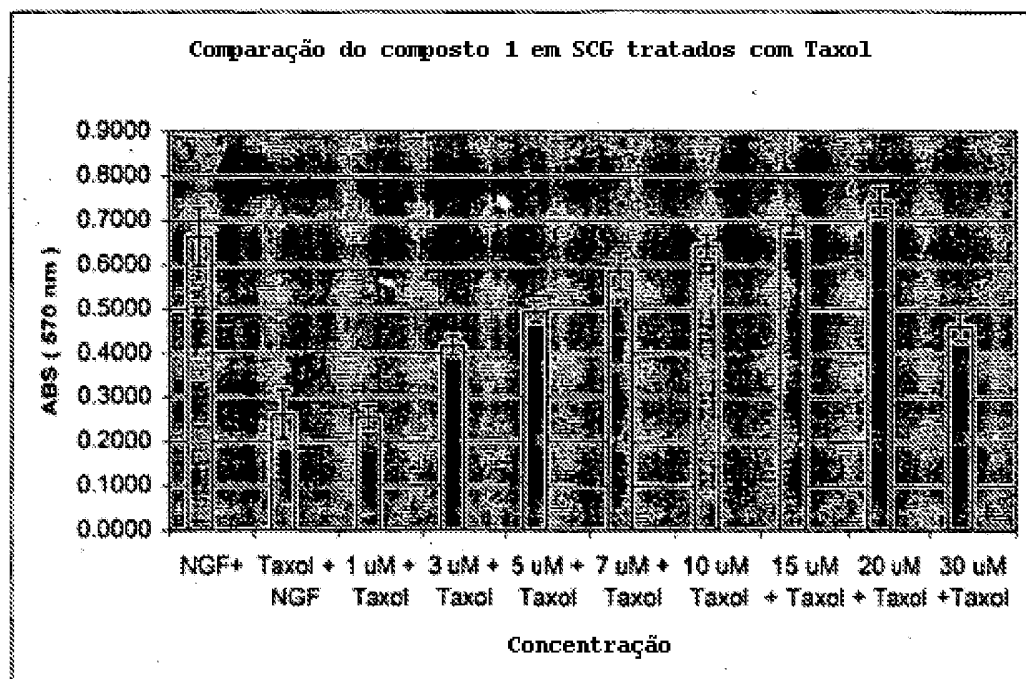
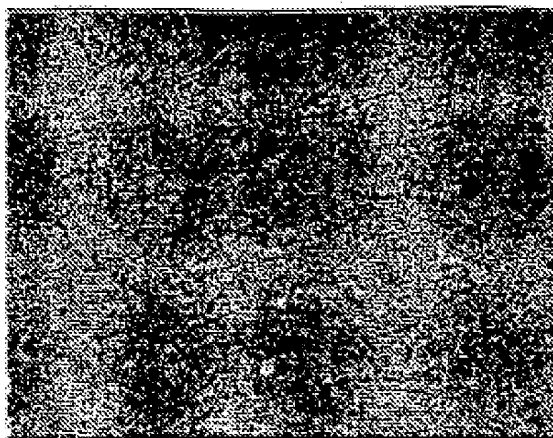
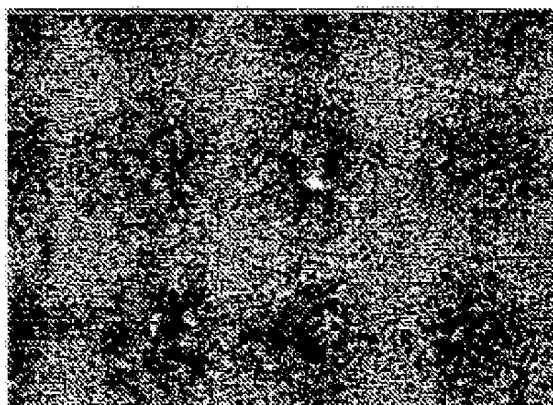


Figura 1

a)



b)



c)

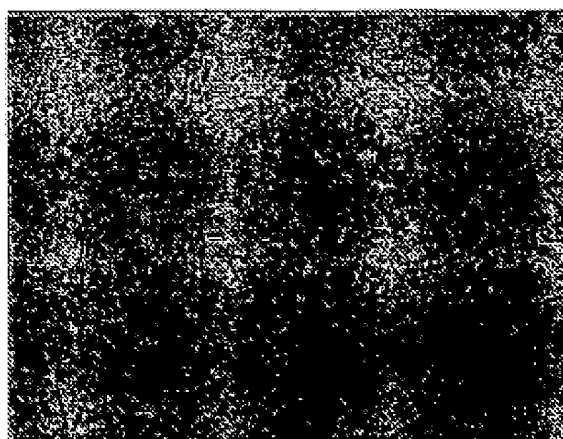
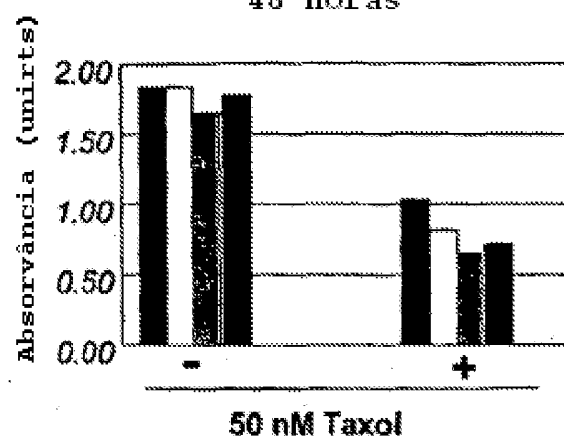


Figura 2

Carcinoma do pulmão H460
48 horas



Carcinoma do ovário OV2008
48 horas

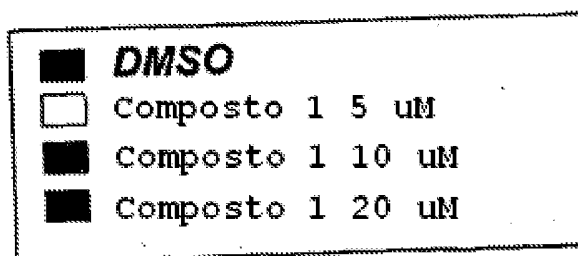
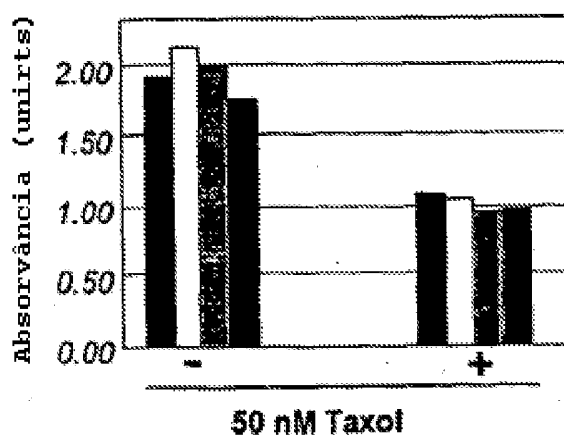


Figura 3

Perda de peso induzida por Taxol (Composto 1)

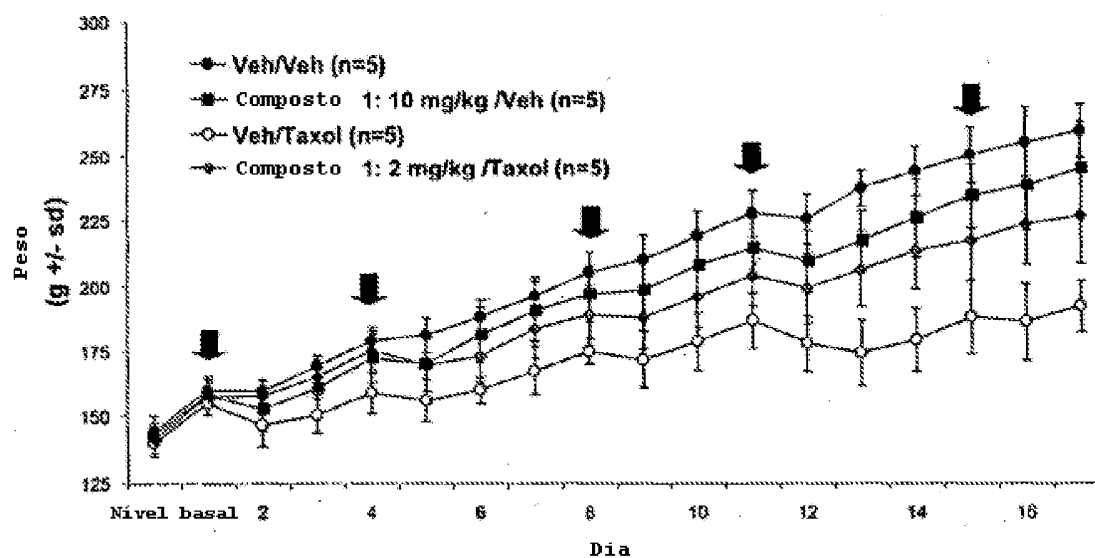


Figura 4

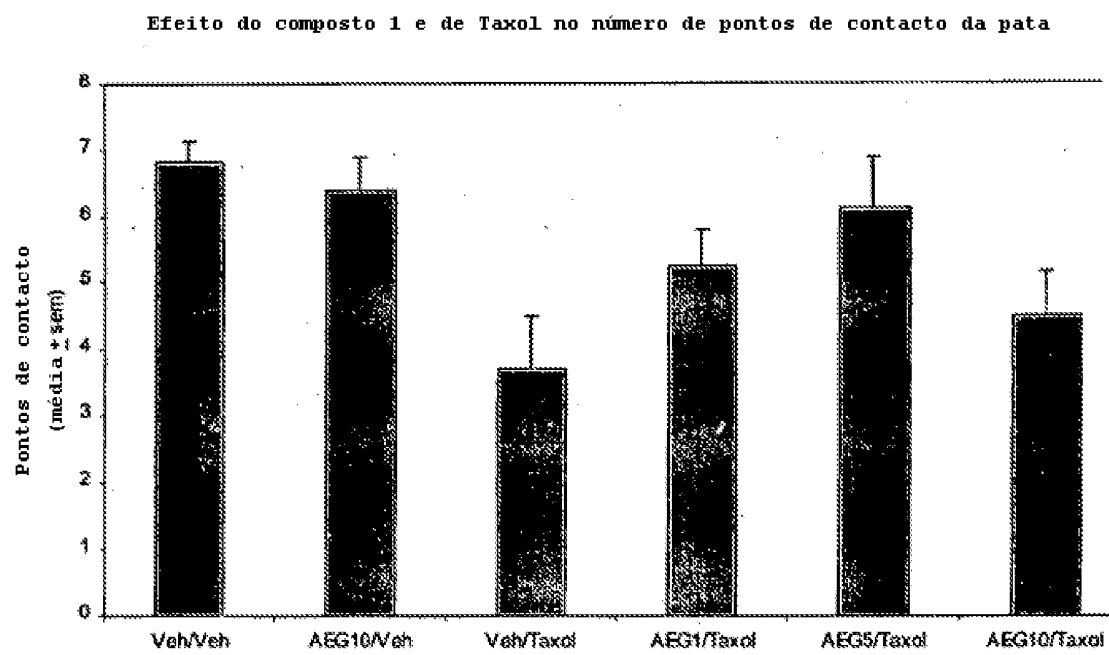


Figura 5

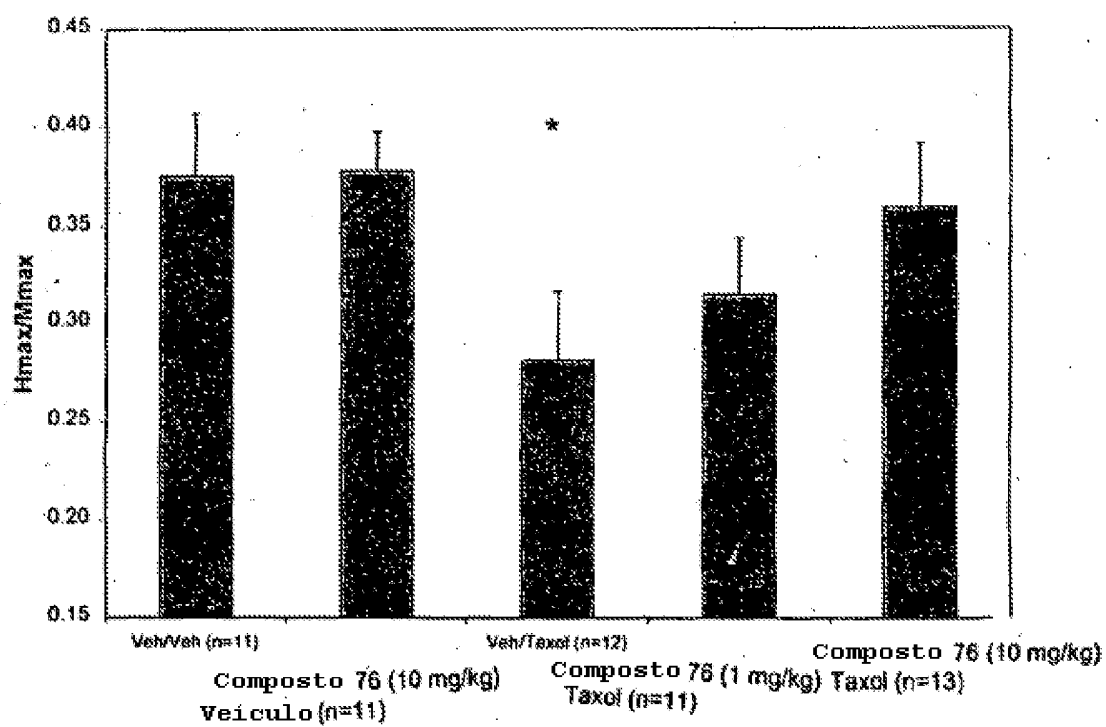


Figura 6

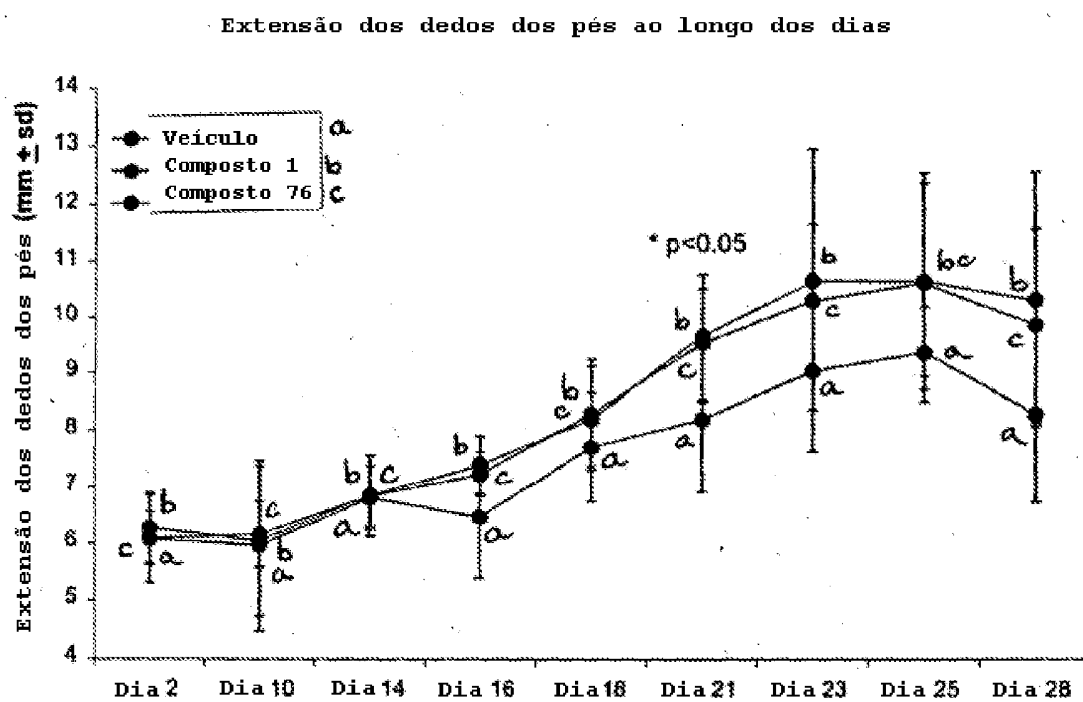


Figura 7

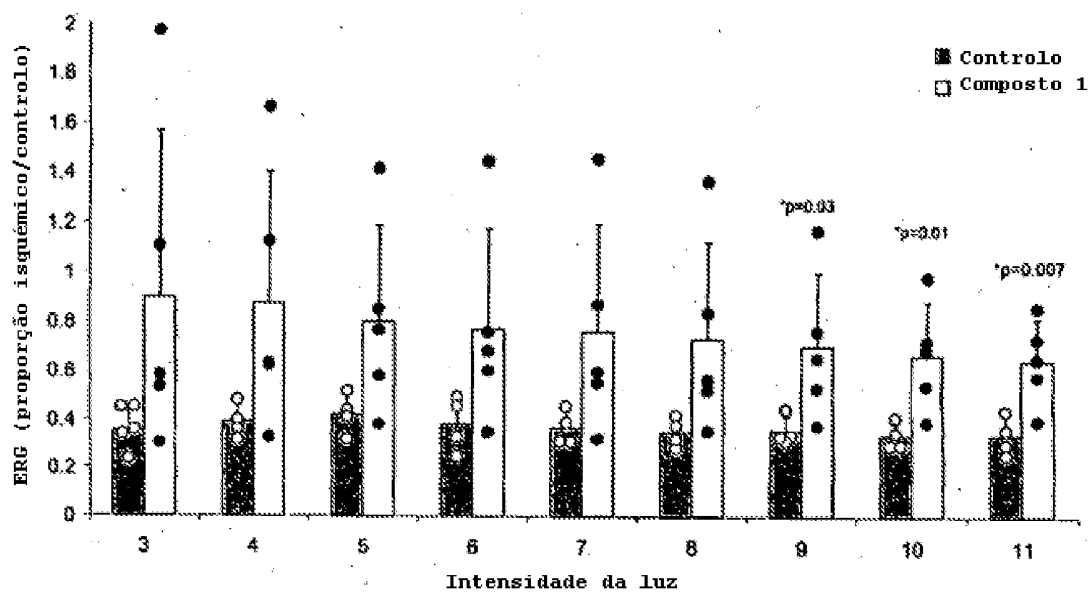
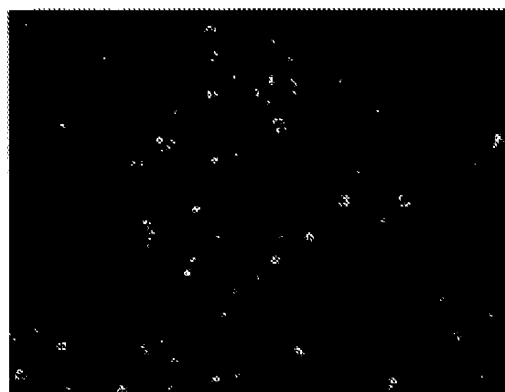


Figura 8

a)



b)



c)

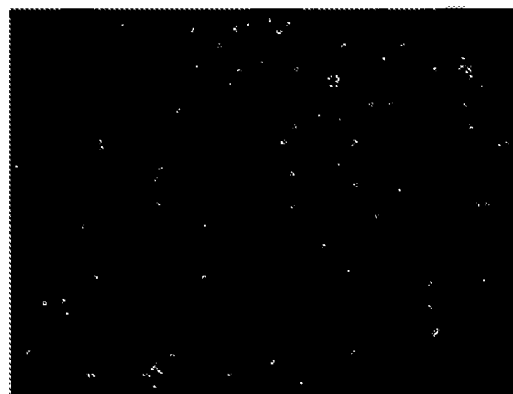


Figura 9