República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0812436-1 B1

(22) Data do Depósito: 03/06/2008

(45) Data de Concessão: 26/12/2023

(54) Título: COMPOSTOS MODIFICADORES DE RECEPTORES QUIMIOSSENSORES E SEUS LIGANTES, SEU USO, COMPOSIÇÃO INGERÍVEL E MÉTODO PARA REALÇAR SEU SABOR DOCE, E COMPOSIÇÃO ADOÇANTE

(51) Int.Cl.: G01N 33/53.

(30) Prioridade Unionista: 08/02/2008 US 61/027,410; 08/06/2007 US 11/760,592; 08/08/2007 US 11/836,074.

(73) Titular(es): FIRMENICH INCORPORATED.

(72) Inventor(es): CATHERINE TACHDJIAN; DONALD S. KARANEWSKY; XIAO-QING TANG; XIAODONG LI; FENG ZHANG; GUY SERVANT; QING CHEN; VINCENT DARMOHUSODO; RICHARD FINE; JOSEPH R. FOTSING; JEFFREY ROBERT HAMMAKER; XINSHAN KANG; RACHEL D.A. KIMMICH; BORIS KLEBANSKY; HAITIAN LIU; GORAN PETROVIC; MARKETA RINNOVA; SARA ADAMSKI-WERNER; JEFFREY YAMAMOTO; HONG ZHANG; ALBERT ZLOTNIK; MARK ZOLLER.

(86) Pedido PCT: PCT US2008065650 de 03/06/2008

(87) Publicação PCT: WO 2008/154221 de 18/12/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 08/12/2009

(57) Resumo: COMPOSTOS MODIFICADORES DE RECEPTORES QUIMIOSSENSORES E SEUS LIGANTES, SEU USO, COMPOSIÇÃO INGERÍVEL E MÉTODO PARA REALÇAR SEU SABOR DOCE, E COMPOSIÇÃO ADOÇANTE. A presente invenção inclui métodos para identificar modificadores de receptores quimiossensores e seus ligantes, por exemplo, determinar se uma entidade de teste é adequada para interagir com um ou mais sítios de interação com os domínios mosqueiros Venus dos receptores quimiossensores, e modificadores capazes de modular receptores quimiossensores e seus ligantes. A presente invenção também inclui modificadores de receptores quimiossensores e seus ligantes tendo Fórmula (I), seus sub-gêneros, e compostos específicos. Além disso, a presente invenção inclui Composições ingeríveis que compreendem os modificadores de receptores quimiossensores e seus ligantes e métodos de usar os modificadores de receptores quimiossensores e seus ligantes para realçar o sabor doce de uma Composição ingerível ou tratar uma condição associada com um receptor quimiossensor. Além disso, a presente invenção inclui processos para preparar os modificadores de receptores quimossensores e seus ligantes.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS MODIFICADORES DE RECEPTORES QUIMIOSSENSORES E SEUS LIGANTES, SEU USO, COMPOSIÇÃO INGERÍVEL E MÉTODO PARA REALÇAR SEU SABOR DOCE, E COMPOSIÇÃO ADOÇANTE".**

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica prioridade para o Pedido de Patente dos Estados Unidos Número de Série 11/760.592, entitulado "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligants Associated Therewith", depositado em 8 de junho de 2007; Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 11/836.074, entitulado "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligants Associated Therewith", depositado em 8 de agosto de 2007; e Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de Série 61/027.410, entitulado "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligants Associated Therewith", depositado em 8 de fevereiro de 2008. O teor destes pedidos é aqui incorporado por referência em sua totalidade por referência em sua totalidade para todos os propósitos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O sistema de sabor fornece informação sensória a cerca da composição química do mundo externo. A transdução de sabor é uma das formas mais sofisticadas de sensação disparada por produto químico em animais. A sinalização de sabor é encontrada em todo o reino animal, de metazoários simples aos mais complexos dos vertebrados. Considera-se que as sensações associadas ao sabor envolvam trilhas de sinalização distintas mediadas por receptores, isto é, receptores metabotrópicos ou ionotrópicos. As células que expressam receptores de sabor, quando expostas a certos estímulos químicos, eliciam a sensação de sabor por despolarização para gerar uma ação potencial, que se acredita disparar a sensação. Acredita-se que este evento dispare a liberação de neurotransmissores em sinapses de neurônio aferente gustatório, desse modo iniciando a sinalização ao longo das trilhas neuronais que medeiam a percepção do sabor.

Como tal, os receptores de sabor especificamente reconhecem moléculas que eliciam a sensação de sabor específica. Estas moléculas são

também referidas aqui como "saborizantes". Muitos receptores de sabor que pertencem à superfamília de receptor de 7-transmembrana, que são também conhecidos como receptores acoplados à proteína G (GPCRs). Outros sabores são acreditados serem mediados por proteínas de canal. Os receptores acoplados à proteína G controlam muitas funções fisiológicas, tal como função endócrina, função exócrina, ritmo cardíaco, lipólise, metabolismo de carboidrato, e sinalização de transmembrana.

Por exemplo, a família C de receptores acoplados à proteína G (GPCRs) de seres humanos compreende oito receptores de glutamato metabotrópicos (mGlu(1-8)), dois receptores de ácido gama-aminobutírico heterodimérico (B)(GABA(B)), um receptor de sensibilização ao cálcio (CaR), três receptores de sabor (T1R), um receptor de L-alfa-aminoácido promíscuo (GPRC6A), e cinco receptores órfãos. A família C GPCRs é caracterizada por um domínio amino-terminal grande, que se liga aos agonistas ortostéricos endógenos. Adicionalmente, moduladores alostéricos que se ligam como transmembranas de sete domínios dos receptores foram também reportados.

Em geral, na ligação de ligantes a um GPCR, o receptor presumivelmente sofre uma mudança conformacional que induz à ativação de uma proteína G. A proteína G é compreendida de três subunidades: uma α-subunidade de ligação de nucleotídeo de guanila, uma β-subunidade, e uma γ-subunidade. O ciclo de proteína G entre duas formas, dependendo de se GDP ou GTP é ligado à α-subunidade. Quando GDP é ligado, a proteína G existe como um heterotrímero: o complexo $G_{\alpha\beta\gamma}$. Quando GTP é ligado, a α-subunidade dissocia-se do heterotrímero, induzindo um complexo $G_{\beta\gamma}$. Quando um complexo $G_{\alpha\beta\gamma}$ operativamente associa-se com um receptor acoplado à proteína G ativada em uma membrana celular, a taxa de permuta de GTP para GDP ligado é aumentada e a taxa de dissociação da subunidade G_{α} ligada do complexo $G_{\alpha\beta\gamma}$ aumenta. A subunidade de G_{α} livre e complexo $G_{\beta\gamma}$ são desse modo capazes de transmitir um sinal para elementos a jusante de uma variedade de trilhas de transdução de sinal. Estes eventos formam a base para uma multiplicidade de diferentes fenômenos de sinali-

zação celular, incluindo por exemplo os fenômenos de sinalização que são identificados como percepções sensórias neurológicas tal como sabor e/ou cheiro.

Os mamíferos são acreditados terem cinco modalidades de sabor básicas: doce, amargo, azedo, salgado, e umami (o sabor de glutamato de monossódio). Estudos fisiológicos numerosos em animais mostraram que as células receptoras de sabor podem seletivamente responder a diferentes estímulos químicos. Em mamíferos, as células receptoras de sabor são agrupadas em botões de sabor que são distribuídos em diferentes pupilas no epitélio da língua. Papilas circunvaladas, encontradas muito atrás da língua, contêm centenas a milhares de botões de sabor. Ao contrário, papilas folhadas, localizadas na borda lateral posterior da língua, contêm dúzias a centenas de botões de sabor. Além disso, papilas fungiformes, localizadas na frente da língua, contêm apenas um único ou alguns botões de sabor.

Cada botão de sabor, dependendo das espécies, contêm 50-150 células, incluindo células precursoras, células de suporte, e células receptoras de sabor. As células receptoras são inervadas em sua base por terminações nervosas aferentes que transmitem informação para os centros de sabor do córtex através de sinapses no tronco cerebral e tálamo. Elucidando os mecanismos de sinalização de célula de sabor e o processamento de informação é importante para o entendimento da função, regulação, e percepção do sentido de sabor.

O sistema gustatório foi selecionado durante a evolução para detectar compostos nutritivos e benéficos, bem como substâncias prejudiciais ou tóxicas. Exceto a língua, a expressão de $G\alpha_{gust}$ foi também localizada nas células gástricas e pancreáticas, sugerindo que um mecanismo de sensação do sabor pode também existir no trato gastrointestinal (GI). A expressão de receptores de sabor foi também encontrada no revestimento do estômago e intestino, sugerindo que os receptores do sabor podem desempenhar um papel em sensação molecular de entidades e toxinas terapêuticas.

Sequências completas ou parciais de numerosos quimiossensores de receptores humanos e outros eucarióticos são atualmente conheci-

dos. Dentro dos últimos diversos anos, vários grupos incluindo o presente signatário Senomyx, Inc. reportaram a identificação e clonagem de genes de duas famílias GPCR que estão envolvidas em modulação de sabor e obtiveram resultados experimentais relacionados com o entendimento de biologia do sabor. Estes resultados indicam que o sabor amargo, doce e aminoácidos, também referido como sabor umami, são disparados pela ativação de dois tipos de receptores específicos localizados na superfície de células receptoras de sabor (TRCs) sobre a língua, isto é, T2Rs e T1Rs. Acredita-se atualmente que pelo menos 26 a 33 genes codifiquem receptores funcionais (T2Rs) para substâncias de sabor amargo em ser humano e roedor respectivamente.

Ao contrário, existem apenas 3 T1Rs, T1R1, T1R2 e T1R3, que estão envolvidas em sabor umami e doce. Estruturalmente, os receptores T1R e T2R possuem a característica de receptores acoplados à proteína G (GPCRs), isto é, 7 transmembranas de domínio flanqueadas por pequenos terminais amino e carboxila extracelulares e intracelulares respectivamente.

Os T2Rs foram clonados de diferentes mamíferos incluindo ratos, camundongos e seres humanos. Os T2Rs compreendem uma nova família de receptores acoplados à proteína G de seres humanos e de roedores que são expressos em subgrupos de células receptoras de sabor da língua e epitélios de palato. Estes receptores de sabor são organizados em feixes em células de sabor e são geneticamente ligadas aos locais que influenciam o sabor amargo. O fato de que os T2Rs modulam o sabor amargo foi demonstrado em ensaios com base em célula. Por exemplo, mT2R-5, hT2R-4 e mT2R-8 foram mostrados serem ativados por moléculas amargas em ensaios de gustducina *in vitro*, fornecendo prova experimental de que os T2Rs funcionam como receptores de sabor amargo. Veja também os T2Rs descritos na Patente U.S. nº 7.105.650.

Os membros da família T1R em general incluem T1R1, T1R2, e T1R3, por exemplo, rT1R3, mT1R3, hT1R3, rT1R2, mT1R2, hT1R2, e rT1R1, mT1R1 e hT1R1. Sabe-se que os três membros de gene T1R, T1R1, T1R2 e T1R3 formam heterodímeros funcionais que especificamente reco-

nhecem adoçantes e aminoácidos. É de um modo geral acreditado que a combinação T1R2/T1R3 reconhece adoçantes naturais e artificiais, enquanto que a combinação T1R1/T1R3 reconhece diversos L-aminoácidos e glutamato de monossódio (MSG), respectivamente. Por exemplo, a coexpressão de T1R1 e T1R3 em células hospedeiras recombinantes resulta em um receptor de sabor hetero-oligomérico que responde a estímulos de sabor umami. Os estímulos de sabor umami incluem a título de exemplo glutamato de monossódio e outras moléculas que eliciam uma sensação de sabor "saborosa". Ao contrário, a coexpressão de T1R2 e T1R3 em células hospedeiras recombinantes resulta em um receptor de sabor doce hetero-oligomérico que responde a ambos os adoçantes, de ocorrência natural e artificial.

Existe uma necessidade na técnica de desenvolver várias maneiras de identificar compostos ou outras entidades adequadas para modificar receptores e seus ligantes associados com quimiossensor ou sensação ou reação relacionada com o quimiossensor. Além disso, existe uma necessidade na técnica de compostos ou outras entidades com tais características.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é baseada, pelo menos em parte, na descoberta de que um domínio extracelular, por exemplo, o domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor, especialmente um ou mais sítios de interação dentro do domínio "Venus flytrap", é um alvo adequado para compostos ou outras entidades para modular o receptor quimiossensor e/ou seus ligantes. Consequentemente, a presente invenção fornece métodos de avaliação para identificar modificadores de receptores quimiossensores e seus ligantes, bem como modificadores capazes de modular receptores quimiossensores e seus ligantes.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece método de avaliação quanto a um candidato de modificador de ligante de receptor quimiossensor. O método compreende determinar se uma entidade de teste é adequada para interagir com um receptor quimiossensor por meio de um sítio de interação dentro do domínio "Venus flytrap" do receptor quimiossen-

sor.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece método de avaliação quanto a um candidato de modificador de ligante de receptor quimiossensor. O método compreende determinar se uma entidade de teste é adequada para interagir com um receptor quimiossensor por meio de um primeiro sítio de interação dentro do domínio "Venus flytrap" do receptor quimiossensor, em que o primeiro sítio de interação é identificado levando em consideração um segundo sítio de interação identificado com base na interação entre um ligante de receptor quimiossensor e o receptor quimiossensor.

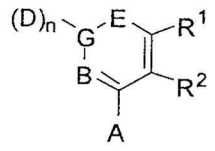
Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece método de avaliação quanto a um candidato de um modificador de receptor quimiossensor. O método compreende determinar se uma entidade de teste é adequada para interagir com um receptor quimiossensor por meio de um sítio de interação dentro do domínio "Venus flytrap" do receptor quimiossensor, em que o sítio de interação inclui um resíduo de interação selecionado do grupo que consiste em N143, S144, I167, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, D307, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, e S168 of T1R2 e uma combinação dos mesmos, em que uma entidade de teste adequada para interagir com o sítio de interação do receptor quimiossensor é indicativa de um candidato de um modificador de receptor quimiossensor.

Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece método de modular a atividade de um ligante de receptor quimiossensor. O método compreende contatar modificador de ligante de receptor quimiossensor com uma célula que contém o domínio mosqueiro T1R2 Venus na presença de um ligante de receptor quimiossensor, em que o modificador de ligante de receptor quimiossensor interage com um sítio de interação do receptor quimiossensor.

Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece modificador de ligante de receptor quimiossensor, em que na presença de um

ligante de receptor quimiossensor interage com domínio mosqueiro T1R2 Venus por meio de pelo menos três resíduos de interação selecionados do grupo que consiste em N143, S144, I167, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, e S168 de T1R2.

Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece modificador de ligante de receptor quimiossensor tendo uma estrutura de Fórmula (I):



(I)

ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo, em que:

G forma uma ligação simples com D ou E e uma ligação dupla com o outro de D ou E;

R^1 é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^3$, $-S(O)_aR^3$, $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-CO_2R^3$, $-NR^3CO_2R^4$, $-NR^3CONR^4R^5$, $-NR^3CSNR^4R^5$, $-NR^3C(=NH)NR^4R^5$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4SO_2R^3$, $-NR^3SO_2NR^4R^5$, $-B(OR^3)(OR^4)$, $-P(O)(OR^3)(OR^4)$ ou $-P(O)(R^3)(OR^4)$;

R^2 é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^6$, $-S(O)_bR^6$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^6$, $-NR^6CO_2R^7$, $-NR^6CONR^7R^8$, $-NR^6CSNR^7R^8$, $-NR^6C(=NH)NR^7R^8$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, $-NR^5SO_2NR^6R^7$, $-B(OR^5)(OR^6)$, $-P(O)(OR^5)(OR^6)$, ou $-P(O)(R^5)(OR^6)$; ou alternativamente, R^1 e R^2, juntamente com os átomos aos quais eles são ligados, formam um anel arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída em que o anel é

opcionalmente fundido a outro anel arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída;

com a condição de que R^1 e R^2 não sejam ambos hidrogênio;

A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, halo, -CN, $-NO_2$, $-OR^9$, $-S(O)_cR^9$, $-NR^9COR^{10}$, $-NHOR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-NOR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{11}$, $-NR^9CSNR^{10}R^{11}$, $-NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$, $-B(OR^{10})(OR^{11})$, $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$ ou $-P(O)(R^{10})(OR^{11})$;

B é -N- ou $-C(R^{12})-$;

R^{12} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, $-NR^{13}R^{14}$, -CN, $-OR^{13}$, $-S(O)_dR^{13}$, $-CO_2R^{13}$ ou $-CONR^{13}R^{14}$;

G é -C- ou $-S(O)_2-$;

contanto que quando G for $-S(O)_2-$, então G forme uma ligação simples com E;

quando a ligação entre D e G é uma ligação simples, então D é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, $-OR^{15}$, $-NH-OR^{15}$, $-S(O)_eR^{15}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-NH-NHR^{15}$, $-CO_2R^{15}$, ou $-CONR^{15}R^{16}$;

quando G forma uma ligação dupla com D, então D é =O, =S , $=N-OR^{15}$, ou $=N-NHR^{15}$;

n é 0 quando G é $-S(O)_2-$, e n é 1 quando G é -C-;

E é $-NR^{17}-$, -N- ou $-C(R^{18})-$;

contanto que E seja $-NR^{17}-$ apenas quando G formar uma ligação simples com E;

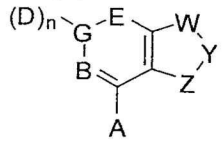
R^{17} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída ou $-CO_2R^{19}$;

R^{18} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, $-NR^{20}R^{21}$, -CN, $-OR^{20}$, $-S(O)_fR^{20}$, $-CO_2R^{20}$ ou $-CONR^{20}R^{21}$;

a, b, c, d, e e f são independentemente 0, 1 ou 2; e

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, e R^{21} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída; ou alternativamente, R^3 e R^4, R^4 e R^5, R^6 e R^7, R^7 e R^8, R^9 e R^{10}, R^{10} e R^{11}, R^{13} e R^{14}, R^{15} e R^{16}, ou R^{20} e R^{21}, juntamente com os átomos aos quais eles são ligados, formam um anel ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída.

Em uma modalidade de Fórmula (I), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (II):



(II)

em que:

Y forma uma ligação simples com ou W ou Z e uma ligação dupla com o outro de W ou Z;

W é $-C(R^{24})-$, -S-, -N-, $-N(R^{25})-$, ou -O-;

Y é $-C(R^{26})-$ ou -N-;

Z é $-C(R^{27})-$, -S-, -N-, $-N(R^{28})-$, ou -O-;

R^{24} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalqui-

la, heteroarilalquila substituída, -CN, -NO_2, -OR^{29}, -$S(O)_gR^{29}$, -$NR^{29}R^{30}$, -$CONR^{29}R^{30}$, -CO_2R^{29}, -$SO_2NR^{29}R^{30}$, -$NR^{29}SO_2R^{30}$, -$B(OR^{29})(OR^{30})$, -$P(O)(OR^{29})(OR^{30})$ ou -$P(O)(R^{29})(OR^{30})$;

R^{26} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, halo, -CN, -NO_2, -OR^{31}, -$S(O)_hR^{31}$, -$OCOR^{31}$, -$NR^{31}R^{32}$, -$CONR^{31}R^{32}$, -CO_2R^{31}, -$SO_2NR^{31}R^{32}$, -$NR^{31}SO_2R^{32}$, -$B(OR^{31})(OR^{32})$, -$P(O)(OR^{31})(OR^{32})$ ou -$P(O)(R^{31})(OR^{32})$;

R^{27} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, halo, -CN, -NO_2, -OR^{33}, -$S(O)_iR^{33}$, -$OCOR^{33}$, -$NR^{33}R^{34}$, -$CONR^{33}R^{34}$, -COR^{33}, -CO_2R^{33}, -$SO_2NR^{33}R^{34}$, -$NR^{33}SO_2R^{34}$, -$B(OR^{33})(OR^{34})$, -$P(O)(OR^{33})(OR^{34})$ ou -$P(O)(R^{33})(OR^{34})$ ou alternativamente R^{24} e R^{26} ou R^{26} e R^{27} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída;

g, h e i são independentemente 0 ou 1;

R^{25} e R^{28} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída; e

R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, e R^{34} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída; ou alternativamente R^{29} e R^{30}, R^{31} e R^{32} ou R^{33} e R^{34} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída; e

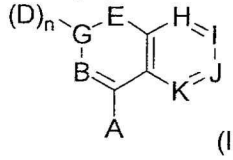
com as seguintes condições:

(a) quando W for -O- ou -S- ou -NR^{25}, então Z seja -$C(R^{27})$ ou -

N-; e

(b) quando Z for -O- ou -S- ou -NR^{28}, então W seja -$C(R^{24})$ ou -N-.

Em uma modalidade de Fórmula (I), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (III):



(III)

em que:

H é -$C(R^{35})$- ou -N-;

I é -$C(R^{36})$ ou -N-;

J é -$C(R^{37})$- ou -N-;

K é -$C(R^{38})$- ou -N-;

R^{35} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, -CN, -NO_2, -OR^{39}, -$S(O)_jR^{39}$, -$OCOR^{39}$, -$NR^{39}R^{40}$, -$CONR^{39}R^{40}$, -CO_2R^{39}, -$SO_2NR^{39}R^{40}$, -$NR^{39}SO_2R^{40}$, -$B(OR^{39})(OR^{40})$, -$P(O)(OR^{39})(OR^{40})$ ou -$P(O)(R^{39})(OR^{40})$;

R^{36} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, -CN, -NO_2, -OR^{41}, -$S(O)_kR^{41}$, -$OCOR^{41}$, -$NR^{41}R^{42}$, -$CONR^{41}R^{42}$, -CO_2R^{41}, -$SO_2NR^{41}R^{42}$, -$NR^{41}SO_2R^{42}$, -$B(OR^{41})(OR^{42})$, -$P(O)(OR^{41})(OR^{42})$ ou -$P(O)(R^{41})(OR^{42})$;

R^{37} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída ,-CN, -NO_2, -OR^{43}, -$S(O)_lR^{43}$, -$OCOR^{43}$, -$NR^{43}R^{44}$, -$CONR^{43}R^{44}$, -CO_2R^{43}, -$SO_2NR^{43}R^{44}$, -$NR^{43}SO_2R^{44}$, -$B(OR^{43})(OR^{44})$, -$P(O)(OR^{43})(OR^{44})$ ou -$P(O)(R^{43})(OR^{44})$;

R^{38} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituí-

da, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, -CN, -NO_2, -OR^{45}, -$S(O)_mR^{45}$, -$OCOR^{45}$, -$NR^{45}R^{46}$, -$CONR^{45}R^{46}$, -COR^{45}, -CO_2R^{45}, -$SO_2NR^{45}R^{46}$, -$NR^{45}SO_2R^{46}$, -$B(OR^{45})(OR^{46})$, -$P(O)(OR^{45})(OR^{46})$ ou -$P(O)(R^{45})(OR^{46})$; ou alternativamente R^{36} e R^{37} ou R^{37} e R^{38} empregados juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila, ou ciclo-heteroalquila substituída;

j, k, l e m são independentemente 0, 1 ou 2; e

R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, e R^{46} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída ou alternativamente R^{39} e R^{40}, R^{41} e R^{42}, R^{43} e R^{44} ou R^{45} e R^{46} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída;

com a condição de que no máximo,dois de H, I, J e K sejam -N-.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece uma composição digerível que compreende modificador de ligante de receptor quimiossensor, em que na presença de um ligante de receptor quimiossensor interage com domínio mosqueiro T1R2 Venus por meio de pelo menos três resíduos de interação selecionados do grupo que consiste em N143, S144, I167, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano. Em uma modalidade, o modificador de ligante de receptor quimiossensor é um composto que tem a fórmula estrutural (I), (II), ou (III), ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo. Em outra modalidade, a composição digerível também compreende um ou mais adoçantes.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método de realçar o sabor doce de uma composição digerível que compreende contatar a composição digerível ou precursores da mesma com modificador de

ligante de receptor quimiossensor para formar uma composição digerível modificada. Em uma modalidade, o modificador de ligante de receptor quimiossensor é um composto que tem a fórmula estrutural (I), (II), ou (III), ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método de tratar uma condição associada com um receptor quimiossensor que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de uma entidade selecionada do grupo que consiste em um modificador de receptor quimiossensor, modificador de ligante de receptor quimiossensor, e uma combinação dos mesmos, em que a entidade interage com um sítio de interação do receptor quimiossensor. Em uma modalidade, o modificador de ligante de receptor quimiossensor é um composto que tem a fórmula estrutural (I), (II), ou (III), ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A figura 1 contém variações polimórficas de T1R1 humanas exemplares.

A figura 2 contém variações polimórficas de T1R2 humanas exemplares.

A figura 3 mostra os dendogramas para os alinhamentos de sequência de T1R1.

A figura 4 mostra os dendogramas para os alinhamentos de sequência de T1R2.

A figura 5 mostra espaços de interação exemplares para sucralose e um dos compostos da presente invenção. A proteína é representada como um diagrama de fita.

A figura 6 mostra espaços de interação exemplares e resíduos para sucralose e um dos compostos da presente invenção. A proteína é representada como um diagrama de fita.

A figura 7 mostra espaços de interação exemplares e resíduos associados com a região de articulação para sucralose e um dos compostos da presente invenção .

A figura 8 mostra superfícies de interação parcial exemplares e resíduos de interação próximos a uma região de articulação para sacarose e sucralose.

A figura 9 mostra espaços de interação exemplares e resíduos associados com os lóbulos para sucralose e um dos compostos da presente invenção .

A figura 10 mostra espaços de interação exemplares e resíduos associados com um sítio de interação para sucralose e um dos compostos da presente invenção .

A figura 11 mostra resultados exemplares para estudos de mapeamento usando receptores quiméricos humanos-rato.

A figura 12 mostra resultados para resultados de mutagênese exemplares.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Antes de especificamente descrever a invenção, as seguintes definições são fornecidas.

O termo família "T1R" inclui variantes polimórficas, alelos, mutantes, e homólogos que: (1) têm cerca de 30-40% de identidade de sequência de aminoácidos, mais especificamente cerca de 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, ou 99% de identidade de sequência de aminoácidos para os T1Rs conhecidos ou descritos, por exemplo, em pedido de patente U.S. No. de Série 10/179,373 depositado em 26 de junho de 2002, No. de Série 09/799,629 depositado em 5 de abril de 2001 e U.S. No. de Série 10/035,045 depositado em 3 de janeiro de 2002, durante uma janela de cerca de 25 aminoácidos, idealmente 50-100 aminoácidos; (2) especificamente liga a anticorpos aumentados contra um imunógeno que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas sequências de T1R descritas abaixo, e variantes conservativamente modificadas destas; (3) especificamente hibridiza (com o tamanho de pelo menos cerca de 100, idealmente pelo menos cerca de 500-1000 nucleotídeos) sob condições de hibridização rigorosas para uma sequência selecionada do grupo que consiste nas sequências de DNA de T1R descritas abaixo, e variantes

conservativamente modificadas destas; (4) compreende uma sequência de pelo menos cerca de 40% idênticas a uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas sequências de aminoácidos de T1R descritas abaixo ou (5) são amplificadas pelos iniciadores que especificamente hibridizam sob condições de hibridização rigorosas para as sequências de T1R descritas.

Em particular, estas "T1Rs" incluem receptor de sabor GPCRs referido como hT1R1, hT1R2, hT1R3, rT1R1, rT1R2, rT1R3, mT1R1, mT1R2, e mT1R3 tendo as sequências de ácido nucleico e sequências de aminoácidos conhecidas ou descritas, por exemplo, em U.S. No. de Série 10/179,373 depositado em 26 de junho de 2002, U.S. No. de Série 09/799,629 depositado em 5 de abril de 2001 e U.S. No. de Série 10/035,045 depositado em 3 de janeiro de 2002, e variantes, alelos, mutantes, ortólogos e quimeras destas que especificamente ligam e/ou respondem ao doce, *umami*, ou quaisquer outros ligantes relacionados ao quimiossensor incluindo ativadores, inibidores e realçadores. Também T1Rs incluem receptor de sabor GPCRs expressado em seres humanos ou outros mamíferos, por exemplo, células associadas com sabor e/ou parte do sistema gastrointestinal incluindo sem qualquer limitação, esôfago, estômago, intestino (delgado e grosso), cólon, fígado, trato biliar, pâncreas, vesícula biliar, *etc.* Também, polipeptídeos de T1R incluem sequências quiméricas derivadas de porções de um polipeptídeo de T1R particular tal como T1R1, T1R2 ou T1R3 de espécies diferentes ou combinando porções de diferentes T1Rs em que tais sequências de T1R quiméricas são combinadas para produzir um receptor de sabor *umami* ou doce funcional. Por exemplo T1Rs quiméricas podem compreender a região extracelular de uma T1R, isto é, T1R1 ou T1R2 e a região transmembrana de outra T1R, ou T1R1 ou T1R2.

Topologicamente, certo quimiossensor GPCRs tem um "domínio N-terminal;" "domínios extracelulares," um "domínio transmembrana" que compreende sete regiões transmembranas, e correspondentes alças citoplásmicas e extracelulares, "regiões citoplásmicas," e a "região C-terminal" (veja, por exemplo, Hoon e outro, *Cell* 96:541-51 (1999); Buck*et al.*, *Cell*

65:175-87 (1991)). Estas regiões podem ser estruturalmente identificadas usando métodos conhecidos por aqueles versados na técnica, tal como programas de análise de sequência que identificam domínios hidrofóbicos e hidrofílicos (veja, *por exemplo*, Stryer, Biochemistry, (3ª ed. 1988); veja também quaisquer dos números de Internet baseados em programas de análise de sequência, tal como aqueles encontrados em dot.imgen.bcm.tmc.edu). Estas regiões são úteis para fazer proteínas quiméricas e para ensaios *in vitro* da invenção, por exemplo, ensaios de ligação de ligantes.

"Domínios extracelulares" portanto referem-se aos domínios de receptores quimiossensores, por exemplo, polipeptídeos de T1R que projetam-se da membrana celular e são expostos à face extracelular da célula. Tais regiões incluiriam o "domínio N-terminal" que é exposto à face extracelular da célula, bem como as alças extracelulares do domínio transmembrana que são expostas à face extracelular da célula, isto é, as alças extracelulares entre regiões transmembranas 2 e 3, regiões transmembranas 4 e 5, e regiões transmembranas 6 e 7. O "Domínio N-terminal" começa nos terminais N e estende-se a uma região próxima ao início da região transmembrana. Estas regiões extracelulares são úteis para ensaios *in vitro* de ligação de ligantes, ambas fases sóluvel e sólida. Além disso, regiões transmembranas, descritas abaixo, podem também ser envolvidas em ligação de ligantes, ou em combinação com a região extracelular ou sozinhas, e são portanto também úteis para ensaios *in vitro* de ligação de ligantes.

"Domínio transmembrana," que compreende as sete "regiões" transmembranas, refere-se aos domínios de receptores quimiossensores, por exemplo, polipeptídeos de T1R que situam-se com uma membrana plasmática, e podem também incluir as alças extracelulares e citoplásmicas (intracelular) correspondentes, também referidas às "regiões" transmembranas. As sete regiões transmembranas e alças extracelulares e citoplásmicas podem ser identificadas usando métodos padrão, como descritas em Kyte e outro, *J. Mol. Biol.* 157:105-32 (1982)), ou em Stryer, *supra*.

"Domínios citoplásmicos" referem-se aos domínios de receptores quimiossensores, por exemplo,proteínas T1R que fazem face ao interior

da célula, por exemplo, o "Domínio C-terminal" e as alças intracelulares do domínio transmembrana, por exemplo, as alças intracelulares entre regiões transmembranas 1 e 2, regiões transmembranas 3 e 4, e regiões transmembranas 5 e 6. "Domínio C-terminal" refere-se à região que atravessa do final da última região transmembrana ao terminal C da proteína, e que é normalmente localizada dentro do citoplasma.

O termo "receptor 7-transmembrana" significa um polipeptídeo pertecendo a uma superfamília de proteínas de transmembrana que têm sete regiões que atravessam uma membrana plasmática sete vezes (desse modo, as sete regiões são chamadas domínios "transmembrana" ou "TM" TM I ao TM VII).

A frase "efeitos funcionais" ou "atividade" no contexto dos ensaios descritos para testar compostos que modulam um receptor quimiossensor, por exemplo, realçam membro de família T1R mediado por transdução de sinal tal como efeitos funcionais ou atividade de receptor doce ou *umami* incluem a determinação de qualquer parâmetro que está indiretamente ou diretamente sob a influência do receptor quimiossensor particular, por exemplo, efeitos funcionais, físicos e químicos. Isto inclui, sem qualquer limitação, ligação de ligantes, mudanças em fluxo de íon, potencial de membrana, fluxo de corrente, transcrição, ligação de proteína G, fosforilação ou desfosforilação GPCR, transdução de sinal, interações receptor-ligante, concentrações do segundo mensageiro (por exemplo, cAMP, cGMP, IP3, ou Ca^{2+} intracelular), *in vitro*, *in vivo*, e *ex vivo* e também inclui outros efeitos fisiológicos tal aumento ou diminuição de libertação de neurotransmissor ou hormônio.

O termo "determinar o efeito funcional" ou "atividade" de receptor significa ensaios para um composto que aumenta ou diminui um parâmetro que está indiretamente ou diretamente sob a influência de um receptor quimiossensor, por exemplo, efeitos funcionais, físicos e químicos. Tais efeitos funcionais podem ser medidos por qualquer meio conhecido por aqueles versados na técnica, por exemplo, mudanças de características espectroscópicas (por exemplo, índice de fluorescência, absorvência, refratário), hidrodinâmica (por exemplo, forma), cromatográfica, ou propriedades de solu-

bilidade, grampeamento de emplastro, pigmentos sensíveis à voltagem, todas as correntes celulares, efluxo de radioisótopo, marcadores induzíveis, receptor quimiossensor de ovócito, por exemplo, expressão de gene T1R; receptor quimiossensor de célula de cultura de tecido, por exemplo, expressão de T1R; ativação transcricional de receptor quimiossensor, por exemplo, genes T1R; ensaios de ligação de ligantes; voltagem, potencial de membrana e mudanças de condutância; ensaios de fluxo de íon; mudanças em segundo mensageiro intracelular tal como cAMP, cGMP, e trifosfato de inositol (IP3); mudanças em níveis de cálcio intracelular; liberação de neurotransmissores, e similares.

"Inibidores," "ativadores," e "modificadores" de receptor quimiossensor, por exemplo,proteínas T1R são usados revezadamente para referir-se às moléculas inibitórias, de ativação, ou modulação identificadas usando ensaios *in vitro* e *in vivo* para transdução de sinal de quimiossensor, por exemplo, ligantes, agonistas, antagonistas, e seus homólogos e miméticos. Inibidores são compostos que, por exemplo, ligam-se a, estimulação de bloqueio parcialmente ou totalmente, diminuição, prevenção, retardo de ativação, inativam, dessensibilizam, ou sub-regulam a transdução de sabor, por exemplo, antagonistas. Ativadores são compostos que, por exemplo, ligam-se a, estimulação, aumento, abrem, ativam, facilitam, realçam ativação, sensibilizam, ou super-regulam transdução de sinal de quimiossensor, por exemplo, agonistas. Modificadores incluem compostos que, por exemplo, alteram, diretamente ou indiretamente, a atividade de um receptor ou a interação de um receptor com seus ligantes, por exemplo, ligantes de receptor e idealmente ligam-se a ou interagem com ativadores ou inibidores; proteínas G; cinases (por exemplo, homólogos de rodopsina cinase e cinases receptoras beta adrenérgicas que são envolvidas em desativação e dessensibilização de um receptor); e arrestinas, que também desativam e dessensibilizam receptores. Modificadores incluem geneticamente versões modificadas de receptores quimiossensores, por exemplo, membros de família T1R, por exemplo, com atividade alterada, bem como ligantes de ocorrência natural ou sintética, antagonistas, agonistas, pequenas moléculas químicas e similares.

O termo "modificador de ligante de receptor quimiossensor" como usado aqui inclui realçador de ligante de receptor quimiossensor. Na presente invenção isto inclui, sem qualquer limitação, ligantes doces (agonistas ou antagonistas), ligantes *umami* (agonistas e antagonistas), realçadores doces e realçadores *umami* e inibidores de sabor doce ou sabor *umami*.

"Realçador" aqui refere-se a um composto que modula (aumenta) a ativação de um receptor particular, preferivelmente o quimiossensor, por exemplo, receptor T1R2/T1R3 ou receptor T1R1/T1R3 porém que por si mesmo não resulta em ativação substancial do receptor particular. Aqui tais realçadores realçarão a ativação de um receptor quimiossensor por seu ligante. Tipicamente o "realçador" será específico para um ligante particular, isto é, não realçará a ativação de um receptor quimiossensor por outros ligantes de quimiossensor a não ser o ligante de quimiossensor particular ou ligantes intimamente relacionados com ele.

"Realçador putativo" aqui refere-se a um composto identificado, por exemplo, em *sílico* ou não, como um realçador potencial usando ensaios que são descritos aqui porém cuja atividade realçadora não foi ainda confirmada *in vivo*, por exemplo, em testes de sabor adequado.

Os termos "polipeptídeo," "peptídeo" e "proteína" são usados revezadamente aqui para referir-se a um polímero de resíduos de aminoácidos. Os termos aplicam aos polímeros de aminoácidos em que um ou mais resíduos de aminoácidos são um mimético químico artificial de um correspondente aminoácido de ocorrência natural , bem como aos polímeros de aminoácidos de ocorrência natural e polímero de aminoácidos de ocorrência não natural.

O "domínio extracelular" e receptor quimiossensor, por exemplo, regiões de receptor T1R ou composições descritas aqui também incluem "análogos," ou "variantes conservativas" e "miméticos" ("peptidomiméticos") com estruturas e atividade que substancialmente correspondem às sequências exemplares. Desse modo, os termos "variante conservativa" ou "análogo" ou "mimético" referem-se a um polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos modificada, tal que a(s) mudança(s) não altera substancialmen-

te a estrutura e/ou atividade de polipeptídeo (a variante conservativa), como definido aqui. Estes incluem conservativamente variações modificadas de uma sequência de aminoácidos, isto é, substituições de aminoácidos, adições ou extinções daqueles resíduos que não são críticos para atividade de proteína, ou substituição de aminoácidos com resíduos tendo propriedades similares (por exemplo, acídica, básica, positivamente ou negativamente carregada, polar ou não polar, *etc.*) tais que as substituições de aminoácidos mesmo críticos não alteram substancialmente estrutura e/ou atividade.

Mais particularmente, "variantes conservativamente modificadas" aplicam-se a ambas sequências de ácido nucleico e aminoácidos . Com respeito às sequências de ácido nucleico particulares, variantes conservativamente modificadas referem-se àqueles ácidos nucleicos que codificam idênticas ou essencialmente idênticas sequências de aminoácidos, ou onde o ácido nucleico não codifica uma sequência de aminoácidos, às sequências essencialmente idênticas. Por causa da degeneração do código genético, um grande número de ácidos nucleicos funcionalmente idênticos codifica qualquer proteína dada.

Por exemplo, os códons GCA, GCC, GCG e GCU todos codificam os aminoácidos alanina. Desse modo, em toda posição onde uma alanina é especificada por um códon, o códon pode ser alterado para quaisquer dos códons correspondentes descritos sem alterar o polipeptídeo codificado.

Tais variações de ácido nucleico são "variações silenciosas," que são uma espécie de variações conservativamente modificadas. Toda sequência de ácido nucleico aqui que codifica um polipeptídeo também descreve toda variação silenciosa possível do ácido nucleico. Alguém experiente reconhecerá que cada códon em um ácido nucleico (exceto AUG, que é ordinariamente o único códon para metionina, e TGG, que é ordinariamente o único códon para triptofano) pode ser modificado para produzir uma molécula funcionalmente idêntica. Consequentemente, cada variação silenciosa de um ácido nucleico que codifica um polipeptídeo é implícita em cada sequência descrita.

Tabelas de substituição conservativa fornecendo aminoácidos

funcionalmente similares são bem-conhecidas na técnica. Por exemplo, uma diretriz exemplar para selecionar substituições conservativas inclui (resíduo original seguido por substituição exemplar): ala/gly ou ser; arg/lys; asn/gln ou his; asp/glu; cys/ser; gln/asn; gly/asp; gly/ala ou pro; his/asn ou gln; ile/leu ou val; leu/ile ou val; lys/arg ou gln ou glu; met/leu ou tyr ou ile; phe/met ou leu ou tyr; ser/thr; thr/ser; trp/tyr; tyr/trp ou phe; val/ile ou leu. Uma diretriz exemplar alternativa usa os seguintes seis grupos, cada contendo aminoácidos que são substituições conservativas para uma outra: 1) Alanina (A), Serina (S), Treonina (T); 2) Ácido aspártico (D), Ácido glutâmico(E); 3) Asparagina (N), Glutamina (Q); 4) Arginina (R), Lisina (I); 5) Isoleucina (I), Leucina (L), Metionina (M), Valina (V); e 6) Fenilalanina (F), Tirosina (Y), Triptofano (W); (veja também, por exemplo, Creighton, Proteína, W. H. Freeman e Company (1984); Schultz e Schimer, Principles of Protein Estrutura, Springer-Verlag (1979)). Alguém versado na técnica apreciará que as substituições identificadas acima não são as únicas substituições conservativas possíveis. Por exemplo, para alguns propósitos, alguém pode considerar todos os aminoácidos carregados como substituições conservativas um do outro se eles são positivos ou negativos. Além disso, substituições individuais, extinções ou adições que alteram, adicionam ou deletam um aminoácido único ou uma porcentagem pequena de aminoácidos em uma sequência codificada podem também ser consideradas "variações conservativamente modificadas".

Os termos "mimético" e "peptidomimético" referem-se a um composto químico sintético que tem substancialmente as mesmas características estruturais e/ou funcionais dos polipeptídeos, por exemplo, domínio extracelular ou qualquer região com este de T1R2 ou T1R1. O mimético pode ser totalmente composto de análogos de aminoácidos não naturais sintéticos, ou pode ser uma molécula quimérica de aminoácidos de peptídeo parcialmente naturais e análogos parcialmente não naturais de aminoácidos. O mimético pode também incorporar qualquer quantidade de substituições conservativas de aminoácidos naturais tão longa que tais substituições também não alteram substancialmente a estrutura e/ou atividade de mimético.

Como com polipeptídeos da invenção que são variantes conser-

vativas, experimentação de rotina determinará se um mimético está dentro do escopo da invenção, isto é, que sua estrutura e/ou função não é substancialmente alterada. Composições de mimético de polipeptídeo podem conter qualquer combinação de componentes estruturais não naturais, que são tipicamente de três grupos estruturais: a) grupos de ligação de resíduo exceto as ligações de união de amida natural "ligação de peptídeo"); b) resíduos não naturais em lugar de resíduos de aminoácidos de ocorrência natural; ou c) resíduos que induzem mimetismo estrutural secundário, isto é, para induzir ou estabilizar uma estrutura secundária, por exemplo, um ciclo beta, ciclo gama, lâmina beta, conformação de hélice alfa, e similares. Um polipeptídeo pode ser caracterizado como um mimético quando todos ou alguns de seus resíduos são ligados por métodos químicos exceto ligações de peptídeo natural. Resíduos peptidomiméticos individuais podem ser ligados por ligações de peptídeo, outras ligações químicas ou métodos de acoplamento, tais como por exemplo, glutaraldeído, ésteres de N-hidroxissuccinimida, maleimidas bifuncionais, N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC) ou N,N'-diisopropilcarbodi-imida (DIC). Grupos de ligação que podem ser uma alternativa às ligações de união de amida tradicional ("ligação de peptídeo") incluem, por exemplo, cetometileno (por exemplo, -C(O)-CH_2- for-C(O)-NH-), aminometileno -CH_2(NH)-, etileno, olefina -CH=CH-, éter -CH_2O-, tioéter -CH_2S-, tetrazol (CN_4), tiazol, retroamida, tioamida ou éster (veja, por exemplo, Spatola, Chemistry and Biochemistry of Amino acids, Peptides and Proteins, Vol. 7, 267-357, Marcell Dekker, Peptide Backbone Modifications, NY (1983)). Um polipeptídeo pode também ser caracterizado como um mimético contendo todos ou alguns resíduos não naturais em lugar de resíduos de aminoácidos de ocorrência natural; resíduos não naturais são bem descritos na literatura científica e de patente.

"Alquila," sozinha ou como parte de outro substituinte, refere-se a um radical de hidrocarboneto monovalente saturado ou insaurado, ramificado, de cadeia linear ou cíclico derivado pela remoção do átomo de hidrogênio de um átomo de carbono individual de um alcano, alceno ou alcina de origem. O termo "alquila" inclui "cicloalquila" como definido abaixo. Grupos

alquila típicos incluem, porém não estão limitados a, metila; etila tal como etanila, etenila, etinila; propila tais como propan-1-ila, propan-2-ila, ciclopropan-1-ila, prop-1-en-1-ila, prop-1-en-2-ila, prop-2-en-1-il (alila), cicloprop-1-en-1-ila; cicloprop-2-en-1-ila, prop-1-in-1-ila, prop-2-in-1-ila, *etc.*; butila tais como butan-1-ila, butan-2-ila, 2-metil-propan-1-ila, 2-metil-propan-2-ila, ciclobutan-1-ila, but-1-en-1-ila, but-1-en-2-ila, 2-metil-prop-1-en-1-ila, but-2-en-1-ila, but-2-en-2-ila, buta-1,3-dien-1-ila, buta-1,3-dien-2-ila, ciclobut-1-en-1-ila, ciclobut-1-en-3-ila, ciclobuta-1,3-dien-1-ila, but-1-in-1-ila, but-1-in-3-ila, but-3-in-1-ila, *etc.*; e similares. O termo "alquila" é especificamente destinado a incluir grupos que possuem qualquer grau ou nível de saturação, isto é, grupos que possuem exclusivamente ligações de carbono-carbono simples, grupos que possuem uma ou mais ligações carbono-carbono duplas, grupos que possuem uma ou mais ligações carbono-carbono triplas e grupos que possuem misturas de ligações de carbono-carbono simples, duplas e triplas. Onde um nível específico de saturação é pretendido, as expressões "alcanila," "alquenila," e "alquinila" são usadas. Em algumas modalidades, um grupo alquila compreende de 1 a 20 átomos de carbono (C_1-C_{20} alquila). Em outras modalidades, um grupo alquila compreende de 1 a 10 átomos de carbono (C_1-C_{10} alquila). Em ainda outras modalidades, um grupo alquila compreende de 1 a 6 átomos de carbono (C_1-C_6 alquila). É observado que quando um grupo alquila é também conectado a outro átomo, ele torna-se um grupo "alquileno". Em outras palavras, O termo "alquileno" refere-se a uma alquila divalente. Por exemplo, -CH_2CH_3 é uma etila, enquanto -CH_2CH_2- é um etileno. Isto é, "Alquileno," sozinho ou como parte de outro substituinte, refere-se a um radical de hidrocarboneto divalente saturado ou insaturado, ramificado, de cadeia linear ou cíclico derivado pela remoção de dois átomos de hidrogênio de um átomo de carbono individual ou dois átomos diferentes de carbono de um alcano, alceno ou alcina de origem. O termo "alquileno" inclui "cicloalquileno" como definido abaixo. O termo "alquileno" é especificamente destinado a incluir grupos que possuem qualquer grau ou nível de saturação, isto é, grupos que possuem exclusivamente ligações de carbono-carbono simples, grupos que possuem uma ou mais ligações carbono-

carbono duplas, grupos que possuem uma ou mais ligações carbono-carbono triplas e grupos que possuem misturas de ligações de carbono-carbono simples, duplas e triplas. Onde um nível específico de saturação é pretendido, as expressões "alcanileno," "alquenileno," e "alquinileno" são usadas. Em algumas modalidades, um grupo alquileno compreende de 1 a 20 átomos de carbono (C_1-C_{20} alquileno). Em outras modalidades, um grupo alquileno compreende de 1 a 10 átomos de carbono (C_1-C_{10} alquileno). Em ainda outras modalidades, um grupo alquileno compreende de 1 a 6 átomos de carbono (C_1-C_6 alquileno).

"Alcanila" sozinha ou como parte de outro substituinte, refere-se a um radical alquila saturado ramificado, de cadeia linear ou cíclico derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono individual de um alcano de origem. O termo "alcanila" inclui "cicloalcanila" como definido abaixo. Grupos alcanila típicos incluem, porém não estão limitados a, metanila; etanila; propanila tais como propan-1-ila, propan-2-ila (isopropila), ciclopropan-1-ila, *etc.*; butanila tais como butan-1-ila, butan-2-il (*sec*-butila), 2-metil-propan-1-ila (isobutil), 2-metil-propan-2-ila (*t*-butila), ciclobutan-1-ila, *etc.*; e similares.

"Alquenila," sozinho ou como parte de outro substituinte, refere-se a um radical alquila insaturado ramificado, de cadeia linear ou cíclico que possui pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono derivada pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono individual de um alceno de origem. O termo "alquenila" inclui "cicloalquenila" como definido abaixo. O grupo pode estar na conformação *cis* ou *trans* em torno da(s) ligação(ões) dupla(s)(s). Grupos alquenila típicos incluem, porém não estão limitados a, etenila; propenila tais como prop-1-en-1-ila, prop-1-en-2-ila, prop-2-en-1-il (alila), prop-2-en-2-ila, cicloprop-1-en-1-ila; cicloprop-2-en-1-ila; butenila tais como but-1-en-1-ila, but-1-en-2-ila, 2-metil-prop-1-en-1-ila, but-2-en-1-il , but-2-en-1-ila, but-2-en-2-ila, buta-1,3-dien-1-ila, buta-1,3-dien-2-ila, ciclobut-1-en-1-ila, ciclobut-1-en-3-ila, ciclobuta-1,3-dien-1-ila, *etc.*; e similares.

"Alquinila," sozinho ou como parte de outro substituinte refere-se

a um radical alquila insaturado ramificado, de cadeia linear ou cíclico que possui pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono derivada pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono individual de uma alcina de origem. Grupos alquinila típicos incluem, porém não estão limitados a, etinila; propinila tais como prop-1-in-1-ila, prop-2-in-1-ila, *etc.*; butinila tais como but-1-in-1-ila, but-1-in-3-ila, but-3-in-1-ila, *etc.*; e similares.

"Alcóxi," sozinho ou como parte de outro substituinte, refere-se a um radical da fórmula -O-R^{199}, onde R^{199} é alquila ou alquila substituída como definido aqui.

"Acila" sozinho ou como parte de outro substituinte refere-se a um radical -C(O)R^{200}, onde R^{200} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída como definido aqui. Exemplos representativos incluem, porém não estão limitados a formila, acetila, ciclo-hexilcarbonila, ciclo-hexilmetilcarbonila, benzoíla, benzilcarbonila e similares.

"Arila," sozinho ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo hidrocarboneto aromático monovalente derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono individual de um sistema de anel aromático de origem, como definido aqui. Grupos arila típicos incluem, porém não estão limitados a, grupos derivados de acenatrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benzeno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno e similares. Em algumas modalidades, um grupo arila compreende de 6 a 20 átomos de carbono (C_6-C_{20} arila). Em outras modalidades, um grupo arila compreende de 6 a 15 átomos de carbono (C_6-C_{15} arila). Em ainda outras modalidades, um grupo arila compreende de 6 a 15 átomos de carbono (C_6-C_{10} arila).

"Arilalquila," sozinho ou como parte de outro substituinte, refere-se a um grupo alquila acíclico em que um dos átomos de hidrogênio ligado

como um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp^3, é substituído com um grupo arila, como definido aqui. Os grupos arilalquila típicos incluem, porém não estão limitados a, benzila, 2-feniletan-1-ila, 2-fenileten-1-ila, naftilmetila, 2-naftiletan-1-ila, 2-naftileten-1-ila, naftobenzila, 2-naftofeniletan-1-ila e similares. Onde porções alquila específicas são pretendidas, a nomenclatura arilalcanila, arilalquenila e/ou arilalquinila é usada. Em algumas modalidades, um grupo arilalquila é (C_6-C_{30}) arilalquila, por exemplo, a porção alcanila, alquenila ou alquinila do grupo arilalquila é (C_1-C_{10}) alquila e a porção arila é (C_6-C_{20})arila. Em outras modalidades, um grupo arilalquila é (C_6-C_{20}) arilalquila, por exemplo, a porção alcanila, alquenila ou alquinila do grupo arilalquila é (C_1-C_8) alquila e a porção arila é (C_6-C_{12}) arila. Em ainda outras modalidades, um grupo arilalquila é (C_6-C_{15}) arilalquila, por exemplo, a porção alcanila, alquenila ou alquinila do grupo arilalquila é (C_1-C_5) alquila e a porção arila é (C_6-C_{10}) arila.

"Cicloalquila," sozinho ou como parte de outro substituinte, refere-se a um radical alquila cíclico saturado ou insaturado, como definido aqui. Similarmente, "Cicloalquileno," sozinho ou como parte de outro substituinte, refere-se a um radical alquileno cíclico saturado ou insaturado, como definido aqui. Onde um nível específico de saturação é pretendido, a nomenclatura "cicloalcanila", "cicloalquenila", ou "cicloalquinila" é usada. Grupos cicloalquila típicos incluem, porém não estão limitados a, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclo-hexano, e similares. Em algumas modalidades, o grupo cicloalquila compreende de 3 a 10 átomos de anel (C_3-C_{10} cicloalquila). Em outras modalidades, o grupo cicloalquila compreende de 3 a 7 átomos de anel (C_3-C_7 cicloalquila). A cicloalquila pode ser também substituída por um ou mais heteroátomos incluindo, porém não limitados a, N, P, O, S, e Si, que se ligam aos átomos de carbono da cicloalquila por meio de ligação monovalente ou multivalente.

"Heteroalquila," "Heteroalcanila," "Heteroalquenila" e "Heteroalquinila," sozinhos ou como parte de outros substituintes, referem-se a grupos alquila, alcanila, alquenila e alquinila, respectivamente, em que um ou mais dos átomos de carbono (e idealmente quaisquer átomos de hidrogênio

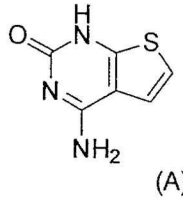
associados), são cada, independentemente um do outro, substituídos com o mesmo ou diferentes grupos heteroátomos ou heteroatômicos. Similarmente, "Heteroalquileno," "Heteroalcanileno," "Heteroalquenileno" e "Heteroalquinileno," sozinhos ou como parte de outros substituintes, referem-se a grupos alquileno, alcanileno, alquenileno e alquinileno, respectivamente, em que um ou mais dos átomos de carbono (e idealmente quaisquer átomos de hidrogênio associados), são cada, independentemente um do outro, substituído com o mesmo ou diferentes grupos heteroátomos ou heteroatômicos. Grupos heteroátomos ou heteroatômicos típicos que podem substituir os átomos de carbono incluem, porém não estão limitados a, -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -S(O)NH-, $-S(O)_2NH-$ e similares e combinações dos mesmos. Os grupos heteroátomos ou heteroatômicos podem ser substituídos em qualquer posição interior dos grupos alquila, alquenila ou alquinila. Os grupos heteroatômicos típicos que podem ser incluídos nestes grupos incluem, porém não estão limitados a, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, $-NR^{201}R^{202}-$, =N-N=, -N=N-, $-N=N-NR^{203}R^{204}$, $-PR^{205}-$, $-P(O)_2-$, $-POR^{206}-$, $-O-P(O)_2-$, -SO-, $-SO_2-$, $-SnR^{207}R^{208}-$ e similares, onde R^{201}, R^{202}, R^{203}, R^{204}, R^{205}, R^{206}, R^{207} e R^{208} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila, ciclo-heteroalquila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída.

"Ciclo-heteroalquila," ou "Heterociclila," sozinho ou como parte de outro substituinte, refere-se a um radical alquila cíclico saturado ou insaturado em que um ou mais átomos de carbono (e idealmente quaisquer átomos de hidrogênio associados) são independentemente substituídos com o mesmo ou diferentes heteroátomos. Similarmente, "Ciclo-heteroalquileno," sozinho ou como parte de outro substituinte, refere-se a um radical alquileno cíclico saturado ou insaturado em que um ou mais átomos de carbono (e idealmente quaisquer átomos de hidrogênio associados) são independentemente substituídos com o mesmo ou diferentes heteroátomos. A ciclo-heteroalquila pode ser também substituída por um ou mais heteroátomos

incluindo, porém não limitados a, N, P, O, S, e Si, que se ligam aos átomos de carbono do ciclo-heteroalquila por meio de ligação monovalente ou multivalente. Os heteroátomos típicos para substituirem o(s) átomo(s) de carbono incluem, porém não estão limitados a, N, P, O, S, Si, *etc.* Onde um nível específico de saturação é pretendido, a nomenclatura "ciclo-heteroalcanila" ou "ciclo-heteroalquenila" é usada. Os grupos ciclo-heteroalquila típicos incluem, porém não estão limitados a, grupos derivados de epóxidos, azirinas, tiiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidona, quinuclidina, e similares. Em algumas modalidades, o grupo ciclo-heteroalquila compreende de 3 a 10 átomos de anel (ciclo-heteroalquila de 3 a 10 membros). Em outras modalidades, o grupo cicloalquila compreende de 5 a 7 átomos de anel (ciclo-heteroalquila de 5 a 7 membros). Um grupo ciclo-heteroalquila pode ser substituído em um heteroátomo, por exemplo, um átomo de nitrogênio, com um grupo (C_1-C_6)alquila. Como exemplos específicos, N-metil-imidazolidinila, N-metil-morfolinila, N-metil-piperazinila, N-metil-piperidinila, N-metil-pirazolidinila e N-metil-pirrolidinila são incluídos na definição de "ciclo-heteroalquila." Um grupo ciclo-heteroalquila pode ser ligado ao restante da molécula por meio de um átomo de carbono de anel ou um heteroátomo de anel.

"Compostos" referem-se a compostos abrangidos pelas fórmulas estruturais descritas aqui e incluem quaisquer compostos específicos dentro destas fórmulas cuja estrutura é descrita aqui. Os compostos podem ser identificados por sua estrutura química e/ou nome químico. Quando a estrutura química e o nome químico conflitam-se, a estrutura química é determinativa da identidade do composto. Os compostos descritos aqui podem conter um ou mais centros quirais e/ou ligações duplas e portanto, podem existir como estereoisômeros, tais como isômeros de ligação dupla (*isto é*, isômeros geométricos), enantiômeros ou diastereômeros. Consequentemente, as estruturas químicas representadas aqui abrangem todos os possíveis enantiômeros e estereoisômeros dos compostos ilustrados, incluindo a forma estereoisomericamente pura (por exemplo, geometricamente pura, enantiomericamente pura ou diastereomericamente pura) e misturas enantioméricas e

estereoisoméricas. As misturas enantioméricas e estereoisoméricas podem ser resolvidas em seus componentes enantiômeros ou estereoisômeros usando técnicas de separação ou síntese quiral, bem como o técnico versado. Os compostos podem também existir em diversas formas tautoméricas incluindo a forma de enol, a forma ceto e misturas das mesmas. Consequentemente, as estruturas químicas representadas aqui abrangem todas as possíveis formas tautoméricas dos compostos ilustrados. Os compostos descritos também incluem compostos isotopicamente rotulados onde um ou mais átomos têm uma massa atômica diferente da massa atômica convencionalmente encontrada em natura. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem, porém não estão limitados a, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, *etc.* Os compostos podem existir em formas não solvatadas, bem como formas solvatadas, incluindo formas hidratadas e os N-óxidos. Em general, os compostos podem ser hidratados, solvatados ou N-óxidos. Certos compostos podem existir sob múltiplas formas cristalinas ou amorfas. Em general, todas as formas físicas são equivalentes para os usos contemplados aqui e destinam-se a incluir-se no escopo da presente invenção. Além disso, deve ser entendido, quando estruturas parciais dos compostos são ilustradas, que os colchetes indicam o ponto de ligação da estrutura parcial ao restante da molécula. O termo "tautômero" como usado aqui refere-se a isômeros que se modificam em um outro com grande facilidade de modo que eles possam existir juntos em equilíbrio. Por exemplo, os seguintes compostos A e B são tautômeros um do outro:



(A)



(B)

"Halo," sozinho ou como parte de outro substituinte refere-se a um radical -F, -Cl, -Br ou -I.

"Heteroarila," sozinho ou como parte de outro substituinte, refere-se a um radical heteroaromático monovalente derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um único átomo de um sistema de anel heteroa-

romático de origem, como definido aqui. Os grupos heteroarila típicos incluem, porém não estão limitados a, grupos derivados de acridina, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, e similares. Em algumas modalidades, o grupo heteroarila compreende de 5 a 20 átomos de anel (heteroarila de 5 a 20 membros). Em outras modalidades, o grupo heteroarila compreende de 5 a 10 átomos de anel (heteroarila de 5 a 10 membros). Grupos heteroarila exemplares incluem aqueles derivados de furano, tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, indol, piridina, pirazol, quinolina, imidazol, oxazol, isoxazol e pirazina.

"Heteroarilalquila" sozinho ou como parte de outro substituinte refere-se a um grupo alquila acíclico em que um dos átomos de hidrogênio ligado como um átomo de carbono, tipicamente um *átomo de carbono* terminal ou sp^3, é substituído com um grupo heteroarila. Onde porções alquila específicas são pretendidas, a nomenclatura heteroarilalcanila, heteroarilalquenila e/ou heteroarilalquinila é usada. Em algumas modalidades, o grupo heteroarilalquila é uma heteroarilalquila de 6 a 21 membros, por exemplo, a porção alcanila, alquenila ou alquinila da heteroarilalquila é (C_1-C_6) alquila e a porção heteroarila é uma heteroarila de 5 a 15 membros. Em outras modalidades, a heteroarilalquila é uma heteroarilalquila de 6 a 13 membros, por exemplo, a porção alcanila, alquenila ou alquinila é (C_1-C_3) alquila e a porção heteroarila é uma heteroarila de 5 a 10 membros.

"Sistema de Anel Aromático de Origem" refere-se a um sistema de anel cíclico ou policíclico insaturado que possui um sistema de π elétron conjugado. Especificamente incluídos na definição de "sistema de anel aromárico de origem" estão os sistemas de anel fundido em que um ou mais dos anéis são aromáticos e um ou mais dos anéis são saturados ou insaturados, tais como, por exemplo, fluoreno, indano, indeno, fenaleno, *etc.* Os

sistemas de anel aromático de origem típicos, porém não estão limitados a, acenatrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benzeno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno e similares.

"Sistema de Anel Heteroaromático de Origem" refere-se a um sistema de anel aromático de origem em que um ou mais átomos de carbono (e idealmente quaisquer átomos de hidrogênio associados) são cada independentemente substituídos com o mesmo ou diferentes heteroátomos. Heteroátomos típicos para substituir os átomos de carbono incluem, porém não estão limitados a, N, P, O, S, Si, *etc.* Especificamente incluídos na definição de "sistema de anel heteroaromático de origem" são sistemas de anel fundido em que um ou mais dos anéis são aromáticos e um ou mais dos anéis são saturados ou insaturados, tais como, por exemplo, benzodioxano, benzofurano, cromano, cromeno, indol, indolina, xanteno, *etc.* Sistemas de anel heteroaromático de origem típicos incluem, porém não estão limitados a, arsindol, carbazol, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno e similares.

"Paciente" inclui seres humanos. Os termos "ser humano" e "paciente" são usados revezadamente aqui.

"Farmaceuticamente aceitável" refere-se ao fato de ser adequado para o uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem a toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica, e similares, comensurados com uma relação risco/benefício razoável, e eficazes para seu uso pretendido dentro do escopo de diagnóstico médico seguro.

"Prevenindo" ou "prevenção" refere-se a uma redução no risco de adquirir uma doença ou distúrbio (isto é, fazendo com que pelo menos um dos sintomas clínicos da doença não se desenvolva em um paciente que pode estar exposto a ou predisposto à doença, porém ainda não experimentou ou apresenta sintomas da doença).

"Grupo de proteção" refere-se a um agrupamento de átomos que quando ligados a um grupo funcional reativo em uma máscara de molécula, reduz ou previne a reatividade do grupo funcional. Exemplos de grupos de proteção podem ser encontrados em Green e outro, "Protective grupos em Organic Chemistry", (Wiley, 2ª ed. 1991) e Harrison e outro, "Compendium de Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley e Sons, 1971-1996). Os grupos de proteção de amino representativos incluem, porém não estão limitados a, grupos formila, acetila, trifluoroacetila, benzila, benziloxicarbonila ("CBZ"), *terc*-butoxicarbonila ("Boc"), trimetilsilila ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanossulfonila ("SES"), tritila e tritila substituída, aliloxicarbonila, 9-fluorenilmetiloxicarbonila ("FMOC"), nitro-veratriloxicarbonila ("NVOC") e similares. Grupos de proteção de hidróxi representativos incluem, porém não estão limitados àqueles onde o grupo hidróxi é acilado ou alquilado, tal como benzila, e éteres de tritila, bem como éteres de alquila, éteres de tetra-hidropiranila, éteres de trialquilsilila e éteres de alila.

"Anel de sacarídeo" é também conhecido como anel de açúcar e inclui anel monossacarídeo, dissacarídeo, e polissacarídeo. Preferivelmente, o anel de sacarídeo é um anel de monossacarídeo. Exemplos de monossacarídeos incluem glicose (dextrose), frutose, galactose, xilose e ribose. Por "derivado de anel de sacarídeo", entende-se o anel de sacarídeo não natural ou artificial em que os centros de estereoquímica são parcialmente ou completamente diferentes daqueles do anel e sacarídeo natural.

"Sal" refere-se a um sal de um composto, que possui uma atividade farmacológica desejada do composto de origem. Tais sais incluem: (1) sais de adição de ácido, formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e similares; ou formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido

propiônico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido lático, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etano-dissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido conforsulfônico, 4-metilbiciclo[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido gluco-heptônico, ácido 3-fenilpropiônico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, e similares; ou (2) sais formados quando um próton acídico presente no composto de origem é substituído por um íon de metal, por exemplo, um íon de metal de álcali, um íon alcalinoterroso, ou um íon de alumínio; ou coordena-se com uma base orgânica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina e similares.

"Solvato" significa um composto formado por solvação (a combinação de moléculas de solvente com moléculas ou íons do soluto), ou um agregado que consiste em um íon de soluto ou molécula, isto é, um composto da presente invenção, com uma ou mais moléculas solventes. Quando a água é o solvente, o correspondente solvato é "hidrato".

"N-óxido", também conhecido como óxido de amina ou amina-N-óxido, significa um composto que deriva de um composto da presente invenção por meio de oxidação de um grupo amina do composto da presente invenção. Um N-óxido tipicamente contém o grupo funcional R_3N^+-O^- (algumas vezes escrito como $R_3N{=}O$ ou $R_3N{\rightarrow}O$).

"Substituído," quando usado para modificar um grupo especificado ou radical, significa que um ou mais átomos de hidrogênio do grupo ou radical especificado são cada, independentemente um do outro, substituído com o mesmo ou diferentes substituinte(s). Grupos substituintes úteis para substituir átomos de carbono saturados no grupo ou radical especificado incluem, porém não estão limitados a $-R^a$, halo, $-O^-$, =O, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, =S,

$-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, tri-halometila, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ e $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, onde R^a é selecionado do grupo que consiste em alquila, cicloalquila, heteroalquila, ciclo-heteroalquila, arila, arilalquila, heteroarila e heteroarilalquila; cada R^B é independentemente hidrogênio ou R^a; e cada R^c é independentemente R^b ou alternativamente, os dois R^cs podem ser empregados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam uma ciclo-heteroalquila de 4, 5, 6 ou 7 membros que podem idealmente incluir de 1 a 4 do mesmo ou diferentes heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, N e S. Como exemplos específicos, $-NR^cR^c$ é entendido incluir $-NH_2$, -NH-alquila, N-pirrolidinila e N-morfolinila. Como outro exemplo específico, a alquila substituída é entendida incluir -alquileno-O-alquila, -alquileno-heteroarila, -alquileno-ciclo-heteroalquila, -alquileno-$C(O)OR^b$, -alquileno-$C(O)NR^bR^b$, e $-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$. Um ou mais grupos substituintes, empregados juntamente com os átomos aos quais eles são ligados, podem formar um anel cíclico incluindo cicloalquila e ciclo-heteroalquila.

Similarmente, grupos substituintes úteis para substituir átomos de carbono insaturados no grupo específico ou radical incluem, porém não estão limitados a, $-R^a$, halo, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, tri-halometila, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ e $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, onde R^a, R^b e R^c são como previamente definido.

Os grupos substituintes úteis para substituir átomos de nitrogê-

nio em grupos heteroalquila e ciclo-heteroalquila incluem, porém não estão limitados a, $-R^a$, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, tri-halometila, $-CF_3$, -CN, -NO, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ e $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, onde R^a, R^b e R^c são como previamente definido.

Grupos substituintes da lista acima úteis para substituir outros grupos ou átomos especificados serão evidentes para aqueles versados na técnica.

Os substituintes usados para substituir um grupo especificado podem ser também substituídos, tipicamente com um ou mais dos mesmos ou diferentes grupos selecionados dos mesmos ou diferentes grupos selecionados dos vários grupos especificados acima.

"Tratar" ou "tratamento" de qualquer doença ou distúrbio refere-se, em algumas modalidades, à melhora da doença ou distúrbio (isto é, interrompendo ou reduzindo o desenvolvimento da doença ou pelo menos um dos sintomas clínicos da mesma). Em outras modalidades "tratar" ou "tratamento" refere-se à melhora de pelo menos um parâmetro físico, que não pode ser discernível pelo paciente. Em todavia outras modalidades, "tratar" ou "tratamento" refere-se à inibição da doença ou distúrbio, fisicamente, (por exemplo, estabilização de um sintoma discernível), fisiologicamente, (por exemplo, estabilização de um parâmetro físico) ou ambos. Todavia, em outras modalidades, "tratar" ou "tratamento" refere-se ao retardo do início da doença ou distúrbios.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade de um composto que, quando administrado a um paciente para tratar uma doença, é suficiente para realizar tal tratamento para a doença. A "quantidade terapeuticamente eficaz" variará dependendo do composto, da doença e sua gravidade e a idade, peso, *etc.*, do paciente a ser tratado.

"Veículo" refere-se a um diluente, adjuvante, excipiente ou veí-

culo com o qual um composto é administrado.

A presente invenção é com base, pelo menos em parte, na descoberta de que um domínio extracelular, por exemplo, o domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor, especialmente um ou mais sítios de interação dentro do domínio "Venus flytrap", é um alvo adequado para compostos ou outras entidades para modular o receptor quimiossensor e/ou seus ligantes. Consequentemente, a presente invenção fornece métodos de avaliação para identificar receptor quimiossensor modificador, bem como modificador de ligante de receptor quimiossensor. Além disso, a presente invenção fornece compostos e composições capazes de modular receptores quimiossensores bem como receptor de ligantes quimiossensores.

De acordo com um aspecto da presente invenção, ela fornece métodos de avaliação para o receptor quimiossensor modificador por determinar se uma entidade de teste é adequada para interagir com um receptor quimiossensor por meio de um ou mais sítios de interação dentro do domínio extracelular do receptor quimiossensor, por exemplo, o domínio "Venus flytrap" do receptor quimiossensor. De acordo com outro aspecto da presente invenção, ela fornece métodos de avaliação para modificador de ligante de receptor quimiossensor determinando se uma entidade de teste é adequada para interagir com um receptor quimiossensor, e idealmente seu ligante por meio de um ou mais sítios de interação dentro do domínio extracelular, por exemplo, o domínio "Venus flytrap" do receptor quimiossensor, idealmente na presença de um ligante de receptor quimiossensor.

Em geral, o domínio extracelular de um receptor quimiossensor refere-se ao terminal amino extracelular de um receptor quimiossensor e usualmente inclui um domínio de ligação de ligante e um domínio ligador rico em cisteína, que conecta o domínio de ligação de ligante ao restante da proteína. Em Classe C de GPCRs, o domínio de ligação de ligantes é de um modo geral referido como um domínio "Venus flytrap", a estrutura do qual foi elucidada, por exemplo, usando cristalografia de raios X.

Um domínio "Venus flytrap" tipicamente consiste em dois lóbulos relativamente rígidos conectados por três filamentos formando uma região

de "articulação" flexível. Na ausência de um ligante, o domínio "Venus flytrap" tende a adotar conformações abertas com lóbulos bem separados como conformações fechadas com lóbulos mais próximos um do outro. Em um exemplo, o domínio "Venus flytrap" inclui a região de aminoácidos 36 a aminoácidos 509 de T1R1 humano, aminoácidos 31 a aminoácidos 507 de T1R2 humano, e/ou aminoácidos 35 a aminoácidos 511 de T1R3 humano.

O domínio "Venus flytrap" da presente invenção inclui qualquer domínio de ligação de ligantes ou domínio de interação de ligante dentro do domínio extracelular de um receptor quimiossensor. Em uma modalidade, o domínio mosqueteiro Venus da presente invenção inclui qualquer domínio de ligação de ligantes de um membro da família T1R. Em outra modalidade, o domínio mosqueteiro Venus da presente invenção inclui qualquer domínio extracelular de um receptor quimiossensor com a estrutura que compreende dois lóbulos conectados por uma região de articulação. Em ainda outra modalidade, o domínio mosqueteiro Venus da presente invenção inclui qualquer domínio correspondente à estrutura e/ou função de uma região incluindo aminoácidos 36 a 509 aminoácidos de T1R1 humano, 31 aminoácidos a 507 aminoácidos de T1R2 humano, e/ou 35 aminoácidos a 511 aminoácidos de T1R3 humano. Em ainda outra modalidade, o domínio mosqueteiro Venus da presente invenção inclui qualquer domínio de ligação de ligante T1R1, T1R2, e/ou T1R3 bem como qualquer variação polimórfica, alelo, ou mutação dos mesmos. Ilustrações exemplares de variações polimórficas para T1R1 e T1R2 são mostradas nas figuras 1-4.

De acordo com a presente invenção, um receptor quimiossensor pode ser qualquer receptor associado com transdução de sinal ativado por ligante quimiossensor ou sensação quimiossensora, por exemplo, por meio de receptores de sabor ou receptores relacionados ao sabor expressos na papila gustativa, trato gastrointestinal, *etc.* Em uma modalidade, um receptor quimiossensor é a receptor que pertence à superfamília de receptor de 7-transmembrana ou receptores acoplados à proteína G (GPCRs). Em outra modalidade, um receptor quimiossensor é um receptor que realiza a transdução de sinal por meio de uma ou mais proteínas G. Em ainda outra moda-

lidade, um receptor quimiossensor é um receptor que pertence à família C ou classe C de GPCRs. Em ainda outra modalidade, um receptor quimiossensor é um receptor que pertence à família T1R. Em ainda outra modalidade, um receptor quimiossensor é um receptor de T1R1, T1R2, T1R3, ou suas equivalências ou variâncias ou uma combinação dos mesmos. Em ainda outra modalidade, um receptor quimiossensor é um heterodímero de T1R2 e T1R3, ou suas equivalências ou variâncias.

De acordo com a presente invenção, um sítio de interação dentro do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor pode ser um ou mais resíduos de interação ou um espaço de interação tridimensional ou uma combinação dos mesmos. Em uma modalidade, o sítio de interação da presente invenção está dentro do domínio "Venus flytrap" de T1R2. Em outra modalidade, o sítio de interação da presente invenção está dentro do domínio "Venus flytrap" de T1R3. Em ainda outra modalidade, o sítio de interação da presente invenção está dentro do domínio "Venus flytrap" de ambos T1R2 e T1R3.

Usualmente, um tal sítio de interação pode ser determinado por qualquer meio adequado conhecido ou descrito posteriormente na técnica. Por exemplo, tal sítio de interação pode ser determinado com base na modelagem por computador, por exemplo, usando *software* tal como Homology ou Modeller (por Accelrys Corporation) para construir os modelos de homologia tri-dimensionais de um domínio "Venus flytrap" de receptor quimiossensor, por exemplo, os domínios "Venus flytrap" T1R2 e/ou T1R3 com base nas estruturas de cristal de domínios mosqueiros Venus homólogos.

Um tal sítio de interação pode também ser determinado, por exemplo, com base na cristalografia de raios X e na estrutura tridimensional de um receptor quimiossensor determinado deste, por exemplo, o heterodímero T1R2, T1R3, ou T1R2/T1R3. Alternativamente, por exemplo, um tal sítio de interação pode ser determinado com base nas técnicas mecânicas moleculares, por exemplo, análise de modo normal, técnicas de geração de alça, simulações dinâmicas moleculares e/ou Monte Carlo para explorar movimentos e conformações alternativas dos domínios mosqueiros Venus, si-

mulações de acoplamento para acoplar ligantes de receptor candidato e modificadores de ligante de receptor candidato nestes modelos ou em estruturas experimentalmente determinadas de receptores quimiossensores, por exemplo, T1R1 e T1R2.

Além disso, por exemplo, um tal sítio de interação pode ser determinado com base na mutagênese, por exemplo, mutagênese direcionada ao sítio ou uma combinação de dois ou mais métodos conhecidos adequados ou descritos posteriormente, por exemplo, métodos descritos aqui.

Em um exemplo, um tal sítio de interação está localizado em parte de um receptor quimiossensor, por exemplo, T1R2 e pode ser determinado na presença ou ausência da outra parte do receptor quimiossensor, por exemplo, T1R3. Em outro exemplo, um tal sítio de interação pode ser determinado na presença ou ausência de um modificador de receptor quimiossensor e/ou modificador de ligante de receptor quimiossensor.

Em uma modalidade, o sítio de interação dentro do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor inclui um ou mais resíduos de interação do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor. De acordo com a presente invenção, o resíduo de interação do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor é um resíduo associado com qualquer interação direta ou indireta entre um receptor quimiossensor e um modificador de receptor quimiossensor ou modificador de ligante de receptor quimiossensor ou ambos.

Em um exemplo, o resíduo de interação da presente invenção inclui qualquer resíduo de um receptor quimiossensor associado com uma interação entre um modificador de receptor quimiossensor e um receptor quimiossensor. Em outro exemplo, o resíduo de interação da presente invenção inclui qualquer resíduo de um receptor quimiossensor associado com uma interação entre o modificador de ligante de receptor quimiossensor e um receptor quimiossensor. Em ainda outro exemplo, o resíduo de interação da presente invenção inclui qualquer resíduo de um receptor quimiossensor associado com uma interação entre um receptor quimiossensor, um modificador de receptor quimiossensor e modificador de ligante de receptor quimi-

ossensor.

Em ainda outro exemplo, o resíduo de interação da presente invenção inclui qualquer resíduo de um receptor quimiossensor associado com uma interação entre um receptor quimiossensor e uma entidade de sabor doce, por exemplo, qualquer composto de sabor doce natural ou sintetizado incluindo, sem qualquer limitação, compostos de sabor doce não calóricos, compostos de sabor doce calóricos reduzidos, compostos de sabor doce calóricos não alvejados, *etc.* Compostos de sabor doce exemplares incluem, sem qualquer limitação, ácido ciclâmico, mogrosídeo, tagatose, maltose, galactose, manose, sacarose, frutose, lactose, aspartame, neotame e outros derivados de aspartame, sacarina, sucralose, acessulfame K, glicose, eritritol, D-triptofano, glicina, manitol, sorbitol, maltitol, lactitol, isomalte, xarope de glicose hidrogenada (HGS), hidrolisado de amido hidrogenado (HSH), esteviosídeo, rebaudiosídeo A e outros glicosídeos com base em Stevia doce, alitame, carrelame e outros adoçantes com base em guanidina, tagatose, xilitol, xarope de milho com alto teor de frutose, *etc.*

Em ainda outro exemplo, o resíduo de interação da presente invenção inclui qualquer resíduo de um receptor quimiossensor associado com uma interação entre um receptor quimiossensor e um realçador de entidade de sabor doce. Em ainda outro exemplo, o resíduo de interação da presente invenção inclui qualquer resíduo de um receptor quimiossensor associado com uma interação entre um receptor quimiossensor, uma entidade de sabor doce, e um realçador de entidade de sabor doce.

Em outro exemplo, o resíduo de interação da presente invenção é um resíduo dentro do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor, em que qualquer mutação de qual resultaria em uma mudança da atividade do receptor quimiossensor ou do impacto de um ligante de receptor quimiossensor ao receptor quimiossensor ou ambos. Por exemplo, o resíduo de interação da presente invenção pode incluir qualquer resíduo dentro do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor, em que a mutação de qual resulta em uma mudança detectável, por exemplo, mudança qualitativa ou quantitativa da atividade do receptor quimiossensor em resposta a

um modificador de receptor quimiossensor e/ou modificador de ligante de receptor quimiossensor.

Em ainda outro exemplo, o resíduo de interação da presente invenção é um resíduo dentro do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor que interage ou forma a(s) interação(ões) produtiva(s), por exemplo, van der Waals, enterro de átomos hidrofóbicos ou grupos atômicos, ligações de hidrogênio, interações de empilhamento de anel, ou interações eletrostáticas de ligação com ponte de sal com um modificador de receptor quimiossensor ou modificador de ligante de receptor quimiossensor, ou ambos.

Em ainda outro exemplo, o resíduo de interação do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor pode ser qualquer resíduo que constitui um ou mais componentes estruturais de interações do domínio "Venus flytrap", que estão associados, diretamente ou indiretamente, com a interação entre um receptor quimiossensor e um modificador de receptor quimiossensor ou modificador de ligante de receptor quimiossensor ou ambos. Por exemplo, a estrutura do domínio mosqueteiro Venus de um receptor quimiossensor geralmente inclui duas junções de lóbulos por uma região de articulação. Resíduos que constituem componente estrutural de interação do domínio "Venus flytrap" podem ser, por exemplo, resíduos que constituem a região de articulação, o lado interno de cada lóbulo, ou resíduos em cada lóbulo que são trazidos em proximidade íntima durante a ativação ou mudança conformacional do domínio "Venus flytrap", incluindo sem qualquer limitação, resíduos nas superfícies internas dos lóbulos apontando-se um para o outro ou nas extremidades dos lóbulos onde os resíduos são parcialmente expostos ao solvente, porém, ainda próximos aos resíduos no lóbulo oposto, *etc.*

Resíduos de interação exemplares do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor incluem qualquer um ou mais resíduos de 1) N143, S144, e I167 de um T1R2 humano, 2) S40, S144, S165, Y103, D142, e P277 de um T1R2 humano, 3) K65, R383, D307, E302, e D278 de um T1R2 humano, 4) I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306,

R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano, 5) N143, S144, I167, K65, R383, D307, E302, D278, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, D307, E382, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano, e 6) N143, I167, K65, R383, D307, E302, D278, P185, T184, T326, V384, A305, I325, I306, D307, E382, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano.

Resíduos de interação exemplares do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor com respeito a um modificador de receptor quimiossensor incluem um ou mais resíduos de 1) N143, S144, e I167 de um T1R2 humano, 2) S40, S144, S165, Y103, D142, e P277 de um T1R2 humano, 3) I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano, 4) N143 e I167 de um T1R2 humano, 5) S40, S165, Y103, D142, e P277 de um T1R2 humano, e 6) I167, P185, T184, T326, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano.

Resíduos de interação exemplares do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor com respeito a uma entidade de sabor doce tal como sacarose e sucralose incluem um ou mais resíduos de S40, S144, Y103, D142, P277 de um T1R2 humano. Resíduos de interação exemplares do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor com respeito a uma entidade de sabor doce tal como sacarina ou acessulfame K incluem um ou mais resíduos de K65, R383, D307, E302, e D278 de um T1R2 humano.

Resíduos de interação exemplares do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor com respeito ao modificador de ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, realçador de ligante de receptor quimiossensor incluem um ou mais resíduos de 1) K65, R383, D307, E302, e D278 de um T1R2 humano, 2) S40, S144, S165, Y103, D142, e P277 de um T1R2

humano, e 3) I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano.

No contexto da presente invenção, qualquer referência a um resíduo de interação particular, por exemplo, N143 de um receptor de T1R2 humano, inclui todos de seus resíduos correspondentes, por exemplo, 1) qualquer resíduo de um T1R2 humano ou não humano que corresponde à mesma posição em qualquer método de alinhamento de sequência, 2) qualquer resíduo de um T1R2 humano ou não humano que corresponde à mesma posição em qualquer método de modelagem por computador na presença ou ausência de um ligante ou modificador de ligante, 3) qualquer resíduo de um T1R2 humano ou não humano que corresponde ao papel funcional ou estrutural do resíduo de interação particular, 4) qualquer resíduo de um T1R2 humano ou não humano que é uma variação polimórfica, alelos, mutação, *etc.* do resíduo particular, 5) qualquer resíduo de um T1R2 humano ou não humano que é uma substituição conservativa ou variante conservativamente modificada do resíduo particular, e 6) qualquer resíduo correspondente de um T1R2 humano ou não humano em sua forma modificada, por exemplo, mimético químico artificial do resíduo de interação particular ou forma não modificada, por exemplo, forma de ocorrência natural.

Em outra modalidade, o sítio de interação dentro do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor é um espaço de interação tridimensional dentro do domínio "Venus flytrap" delineado ou definido, parcialmente ou totalmente, pelos resíduos de interação ou uma ou mais interfaces, por exemplo, pontos de interação, linhas ou superfícies entre um receptor quimiossensor e um ou mais modificadores de receptor quimiossensor ou modificadores de ligante de receptor quimiossensor ou uma combinação dos mesmos. De acordo com a presente invenção, um resíduo revestindo ou delineando um espaço inclui qualquer resíduo tendo um ou mais esqueletos e/ou átomos de cadeia lateral que são posicionados de modo que eles possam potencialmente interagir com átomos de um ligante de receptor quimiossensor ou modificador de ligante de receptor quimiossensor ou ambos.

Por exemplo, o espaço de interação da presente invenção pode ser qualquer espaço parcial ou total dentro do domínio "Venus flytrap" que é usualmente ocupado por um ou mais modificadores de receptor quimiossensor ou modificadores de ligante de receptor quimiossensor quando eles interagem com um receptor quimiossensor individualmente ou juntos. Em um exemplo, o espaço de interação da presente invenção é um espaço dentro do domínio "Venus flytrap" usualmente ocupado por um modificador de receptor quimiossensor, por exemplo, entidade de sabor doce. Em outro exemplo, o espaço de interação da presente invenção é um espaço dentro do domínio "Venus flytrap" usualmente ocupado por modificador de ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, realçador de sabor doce na presença de um ligante de receptor quimiossensor . Em ainda outro exemplo, o espaço de interação da presente invenção é um espaço dentro do domínio "Venus flytrap" usualmente ocupado por um modificador de receptor quimiossensor, por exemplo, entidade de sabor doce e modificador de ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, realçador de entidade de sabor doce. Em ainda outro exemplo, o espaço de interação da presente invenção é um espaço dentro do domínio "Venus flytrap" que é definido, formado, ou transformado baseado em uma interação entre um receptor quimiossensor e seus ligantes ou seu modificador de ligantes ocorridos parcialmente ou totalmente fora do espaço.

De acordo com a presente invenção, o domínio mosqueteiro Venus de um receptor quimiossensor pode ser geralmente visto como dois lóbulos unidos por uma região de articulação. Espaço de interação exemplar dentro do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor inclui qualquer espaço associado com a região de articulação, o lado interno de um ou dois lóbulos, a extremidade de um ou dois lóbulos ou uma combinação dos mesmos de um receptor quimiossensor.

Espaço de interação exemplar dentro do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor com respeito a um modificador de receptor quimiossensor inclui qualquer espaço dentro do domínio "Venus flytrap" delineado ou pelo menos parcialmente definido pela região de articulação. De

acordo com a presente invenção, a região de articulação usualmente compreende resíduos que estão próximos aos três filamentos conectando os dois lóbulos. Em um exemplo, a região de articulação compreende resíduos que são homólogos aos resíduos observados coordenando agonistas e antagonistas em estruturas cristais de um ou mais domínios mosqueiro Venus tal como aquele do receptor mGluR. Em outro exemplo, a região de articulação de T1R2 inclui resíduos N143, S144, e I167 de T1R2.

Sítios de interação exemplares dentro do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor com respeito ao modificador de ligante de receptor quimiossensor incluem qualquer espaço delineado ou pelo menos parcialmente definido pelo lado interno de um ou dois lóbulos distantes da região de articulação, bem como resíduos sobre as extremidades dos lóbulos que são trazidos em proximidade íntima aos resíduos sobre o outro lóbulo.

Em ainda outra modalidade, o sítio de interação dentro do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor é a combinação de um ou mais resíduos de interação com um espaço de interação do receptor quimiossensor. Por exemplo, o sítio de interação de um receptor quimiossensor pode ser resíduos de interação associados com um componente estrutural de interação de um receptor quimiossensor em combinação com um adjacente espaço tridimensional, por exemplo, não menos que 1 Angstrom e não mais que 30 Angstroms, para aquele componente estrutural de interação. Outro exemplo do sítio de interação de um receptor quimiossensor inclui resíduos de interação associados com um componente estrutural de interação de um receptor quimiossensor em combinação com um espaço à parte tridimensional do componente estrutural de interação.

Em geral, os métodos de avaliação fornecidos pela presente invenção podem ser realizados por quaisquer meios adequados conhecidos ou descobertos posteriormente. Em uma modalidade, os métodos de avaliação fornecidos pela presente invenção são realizados em sílico, por exemplo, por meio de "*virtue screening*" usando qualquer modelagem adequada por sistema de computador ou por meio de projeto específico ou racional de

um composto usando qualquer sistema de projeto de computador adequado.

Em outra modalidade, os métodos de avaliação fornecidos pela presente invenção são realizados por meio de ensaios biológicos, por exemplo, avaliação de alta produtividade de interações entre compostos e um receptor quimiossensor ou seus fragmentos, por exemplo, receptores quimiossensores geneticamente modificados ou fragmentos destes tal como domínios mosqueiro Venus de receptores quimiossensores mutados. Em ainda outra modalidade, os métodos de avaliação fornecidos pela presente invenção são realizados por meio de uma combinação de ensaio(s) biológico(s) e modelagem por computador e/ou projeto. Por exemplo, os métodos de avaliação fornecidos pela presente invenção podem ser uma combinação de avaliação alta produtividade de interações entre compostos projetados por computador ou pré-avaliados e domínios mosqueiro Venus de receptores quimiossensores mutados.

Em um exemplo, o método de avaliação fornecido pela presente invenção para modificadores de receptor quimiossensor inclui determinar um sítio de interação usando um modificador de receptor quimiossensor conhecido, por exemplo, estruturalmente similar a um modificador de receptor quimiossensor de interesse e então determinar se uma entidade de teste é adequada para interagir com o receptor quimiossensor por meio do sítio de interação desse modo determinado.

Em outro exemplo, o método de avaliação fornecido pela presente invenção para modificadores de receptor quimiossensor inclui determinar se uma entidade de teste é adequada para interagir com um receptor quimiossensor por meio de um sítio de interação predeterminado, por exemplo, um sítio de interação selecionado ou determinado antes da avaliação, incluindo sem qualquer limitação, selecionado ou determinado baseado em modificadores de receptor quimiossensor conhecidos ou características desejadas de modificadores de receptor quimiossensor.

Em ainda outro exemplo, o método de avaliação fornecido pela presente invenção para modificador de ligante de receptor quimiossensor inclui determinar um sítio de acoplamento para um ligante de receptor quimi-

ossensor e subsequentemente determinar se uma entidade de teste é adequada para interagir com o ligante de receptor quimiossensor por meio de um sítio de interação selecionado levando em consideração o acoplamento do ligante de receptor quimiossensor. De acordo com a presente invenção, processos de acoplamento podem incluir quaisquer métodos conhecidos e descritos mais tarde. Por exemplo, o acoplamento pode ser um processo em que o centro da massa, orientações, e graus internos de liberdade de uma molécula são modificados para adaptá-los em um espaço predeterminado em um modelo estrutural. Em um exemplo, o acoplamento pode ser um processo que inclui transladar e girar um ligante de receptor quimiossensor relativo ao modelo estrutural de receptor quimiossensor, por exemplo, o domínio "Venus flytrap" de um modelo de receptor quimiossensor enquanto simultaneamente ajustando os ângulos torsionais internos do ligante de receptor quimiossensor para adaptá-los no sítio de interação do receptor quimiossensor. Um exemplo de um programa de acoplamento amplamente usado é GLIDE de Schroedinger, Inc.

Em ainda outro exemplo, o método de avaliação fornecido pela presente invenção para modificador de ligante de receptor quimiossensor inclui determinar um sítio de acoplamento para um ligante de receptor quimiossensor e subsequentemente determinar um sítio de interação usando um modificador conhecido do ligante de receptor quimiossensor e então determinar se uma entidade de teste é adequada para interagir com o ligante de receptor quimiossensor por meio do sítio de interação desse modo determinado.

Em ainda outro exemplo, o método de avaliação fornecido pela presente invenção para modificador de ligante de receptor quimiossensor inclui determinar se uma entidade de teste é adequada para interagir com um receptor quimiossensor por meio do sítio de interação predeterminado para modificador de ligante de receptor quimiossensor.

Em ainda outro exemplo, o método de avaliação fornecido pela presente invenção para modificador de ligante de receptor quimiossensor inclui determinar se uma entidade de teste é adequada para interagir com

um receptor quimiossensor determinando-se, por exemplo, simultaneamente se um ligante de receptor quimiossensor e a entidade de teste são adequados para interagir com o receptor quimiossensor em um sítio de interação predeterminado do receptor quimiossensor ou um sítio de interação determinado usando ligante de receptor quimiossensor conhecido e seu modificador de interesse.

Em ainda outro exemplo, o método de avaliação fornecido pela presente invenção para modificador de ligante de receptor quimiossensor inclui determinar se uma entidade de teste é adequada para interagir com um receptor quimiossensor por meio de um sítio de interação, predeterminado ou não, bem como se uma entidade de teste é adequada para interagir com um ligante de receptor quimiossensor .

Em ainda outro exemplo, o método de avaliação fornecido pela presente invenção para modificador de ligante de receptor quimiossensor inclui determinar se uma entidade de teste é adequada para interagir com um receptor quimiossensor por meio de um sítio de interação, predeterminado ou não, bem como se tal interação pode estabilizar uma conformação, por exemplo, uma conformação semifechada ou fechada dentro do domínio "Venus flytrap" formado pela interação entre um ligante de receptor quimiossensor e um receptor quimiossensor, por exemplo, formando-se as interações adicionais produtivas dentro da região de articulação, lóbulos do domínio "Venus flytrap", ou extremidades do domínio mosqueiro por meio de van der Waals, enterro de átomos hidrofóbicos ou grupos atômicos, ligações de hidrogênio, interações de empilhamento de anel, ou interações eletrostáticas de ligação com ponte de sal, *etc.*

Em geral, quaisquer meios adequados conhecidos ou descritos mais tarde podem ser usados para determinar se uma entidade de teste é adequada para interagir com um sítio de interação da presente invenção. Por exemplo, alguém pode determinar a adequabilidade de uma entidade de teste com base em se parte ou toda a entidade de teste adapta-se em um espaço particular vinculado por um sítio de interação, por exemplo, se uma entidade de teste adapta-se em um espaço particular vinculado por um sítio

de interação substancialmente da mesma maneira como um modificador de receptor quimiossensor conhecido ou modificador de ligante de receptor quimiossensor adapta-se.

Alternativamente, alguém pode determinar a adequabilidade de uma entidade de teste com respeito a um sítio de interação com base em se ele forma interações com um receptor quimiossensor similar às interações formadas por um receptor conhecido de modificador de quimiossensor ou modificador de ligante de receptor quimiossensor quando eles interagem com o sítio de interação.

Além disso, alguém pode determinar a adequabilidade de uma entidade de teste com base em se ela forma interações produtivas com um sítio de interação, por exemplo, van der Waals, enterro de átomos hidrofóbicos ou grupos atômicos, ligações de hidrogênio, interações de empilhamento de anel, ou interação eletrostática de ligação com ponte de sal, *etc.* Em uma modalidade, alguém pode determinar a adequabilidade de uma entidade de teste sendo um modificador de ligante de receptor quimiossensor com base em se ela forma interações produtivas com um sítio de interação sem formar sobreposição de van der Waals com um ou mais átomos de um receptor quimiossensor ou ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, no contexto de uma ou mais conformações do domínio "Venus flytrap" levando em consideração a possível flexibilidade do domínio "Venus flytrap".

De acordo com a presente invenção, uma entidade de teste adequada para interagir com um ou mais sítios de interação dentro do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor é indicativa de um candidato para um modificador de receptor quimiossensor ou modificador de ligante de receptor quimiossensor. Em uma modalidade, uma entidade de teste adequada para interagir com um ou mais sítios de interação dentro do domínio "Venus flytrap" de T1R2 é indicativa de um candidato para um modificador de receptor de T1R2 ou modificador de ligante de receptor de T1R2. Em outra modalidade, uma entidade de teste adequada para interagir com um ou mais sítios de interação dentro do domínio "Venus flytrap" de T1R2 é indicativa de um candidato para um modificador de receptor de T1R ou mo-

dificador de ligante de receptor de T1R. Em ainda outra modalidade, uma entidade de teste adequada para interagir com um ou mais sítios de interação dentro do domínio "Venus flytrap" de T1R2 é indicativa de um candidato para um modificador de receptor ou modificador de ligante de receptor para um receptor da superfamília GPCR. Em ainda outra modalidade, uma entidade de teste adequada para interagir com um ou mais sítios de interação dentro do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor é indicativa de um candidato para um modificador de receptor ou modificador de ligante de receptor de um receptor que corresponde ao receptor quimiossensor ou pertence à mesma família ou classe como a do receptor quimiossensor.

De acordo com a presente invenção, uma entidade de teste adequada para interagir com um ou mais sítios de interação dentro do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor é indicativa de um candidato para um modificador de receptor quimiossensor ou modificador de ligante de receptor quimiossensor. Em uma modalidade, uma entidade de teste adequada para interagir com um ou mais sítios de interação dentro do domínio "Venus flytrap" de T1R2 é indicativa de um candidato para um modificador de receptor T1R2 ou modificador de ligante de receptor T1R2.

Em um exemplo, uma entidade de teste adequada para interagir com um ou mais sítios de interação contendo um ou mais resíduos de interação de K65, D278, L279, D307, R383, e V384 de T1R2 humano é indicativa de um candidato para um realçador de ligante de receptor T1R2.

Em outro exemplo, uma entidade de teste adequada para interagir com um ou mais sítios de interação contendo um ou mais resíduos de interação de S40, S144, Y103, D142, e P277 de T1R2 humano é indicativa de um candidato para um realçador de ligante de receptor T1R2 com respeito à sacarose ou sucralose ou qualquer ligante com a estrutura similar à sacarose ou sucralose ou qualquer interação de ligante com T1R2 de uma maneira similar àquela de sacarose ou sucralose, por exemplo, por meio de um ou mais espaços de interação e/ou resíduos usados por sacarose ou sucralose.

No contexto do pedido presente, qualquer referência a um modi-

ficador, por exemplo, realçador ou iinibidor de um receptor T1R2 ou ligante de receptor T1R2 inclui um modificador para qualquer receptor T1R, qualquer receptor da superfamília GPCR, ou qualquer receptor correspondente ao receptor T1R2, por exemplo, qualquer receptor com a estrutura, função, ou sobreposição padrão de expressão ou similar àquela de T1R2. Na presente invenção, uma entidade de teste pode ser qualquer composto ou molécula, por exemplo, qualquer composto ou entidade que potencialmente pode ser uma fonte para um modificador de receptor quimiossensor desejado ou modificador de ligante de receptor quimiossensor. Por exemplo, uma entidade de teste pode ser um membro de uma biblioteca combinatorial, um membro de uma biblioteca de composto natural, um composto "especificamente designado" que é designado com base em vários aspectos desejados ou racionais, *etc.*

Em geral, um ligante ou modificador de receptor quimiossensor inclui qualquer composto ou entidade capaz de interagir com, por exemplo, ligação a um receptor quimiossensor ou modular a estrutura ou função de um receptor quimiossensor, por exemplo, ativar, desativar, aumentar, ou diminuir a atividade de transdução de sinal de um receptor quimiossensor, especialmente por meio da série de reação de transdução de sinal de proteína G.

Em uma modalidade, um ligante ou modificador de receptor quimiossensor é um composto ou entidade com sabor doce incluindo sem qualquer limitação qualquer composto de sabor doce natural ou sintetizado, por exemplo, compostos de sabor doce não calóricos, compostos de sabor doce calóricos reduzidos, compostos de sabor doce calóricos não alvejados, *etc.* Compostos de sabor doce exemplares incluem, sem qualquer limitação, ácido ciclâmico, mogrosídeo, tagatose, maltose, galactose, manose, sacarose, frutose, lactose, aspartame, neotame e outros derivados de aspartame, sacarina, sucralose, acessulfame K, glicose, eritritol, D-triptofano, glicina, manitol, sorbitol, maltitol, lactitol, isomalte, xarope de glicose hidrogenada (HGS), hidrolisado de amido hidrogenado (HSH), esteviosídeo, rebaudiosídeo A e outros glicosídeos com base em Stévia doce, alitame, carrelame e

outros adoçantes com base em guanidina, tagatose, xilitol, xarope de milho com alto teor de frutose, *etc.*

Em outra modalidade, um ligante ou modificador de receptor quimiossensor (usado revezadamente na presente invenção) é um composto ou entidade capaz de ativar um receptor quimiossensor, por exemplo, ativar a série de reação de transdução de sinal de proteína G associado com o receptor quimiossensor. Em ainda outra modalidade, um ligante ou modificador de receptor quimiossensor é um composto ou entidade capaz de bloquear ou diminuir uma ativação de um receptor quimiossensor. Em ainda outra modalidade, um ligante ou modificador de receptor quimiossensor é um composto ou entidade capaz de modular a atividade de um receptor quimiossensor e induzir uma reação terapeuticamente desejável ou transdução de sinal. Em ainda outra modalidade, um ligante ou modificador de receptor quimiossensor é modificador de ligante de receptor quimiossensor.

De acordo com a presente invenção, modificador de ligante de receptor quimiossensor inclui qualquer composto ou entidade capaz de interagir ou modular a atividade de um modificador de receptor quimiossensor ou a atividade de um receptor quimiossensor na presença de um modificador de receptor quimiossensor. Em uma modalidade, o modificador de ligante de receptor quimiossensor é um realçador de um modificador de receptor quimiossensor. Em outra modalidade, o modificador de ligante de receptor quimiossensor é um antagonista de um modificador de receptor quimiossensor. Em ainda outra modalidade, o modificador de ligante de receptor quimiossensor é um realçador de um modificador de receptor quimiossensor sem ter atividade do receptor quimiossensor de modificador substancial. Em ainda outra modalidade, o modificador de ligante de receptor quimiossensor é um realçador do composto com aroma doce sem ter aroma doce substancial propriamente dito, por exemplo, como julgado por animais ou seres humanos tal como a maior parte do painel de pelo menos oito verificadores de sabor humanos, por meio de procedimentos geralmente conhecidos em um campo. Em ainda mais outra modalidade, o modificador de ligante de receptor quimiossensor é um realçador ou inibidor de um modificador de receptor

quimiossensor e capaz de induzir uma reação terapêutica desejável ou transdução de sinal.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, fornece modificador de ligante de receptor quimiossensor. Em uma modalidade, fornece modificador de ligante de receptor quimiossensor identificado por um método de avaliação da presente invenção . Em outra modalidade, fornece modificador de ligante de receptor quimiossensor capaz de interagir com um receptor quimiossensor por meio de um sítio de interação da presente invenção . Em ainda outra modalidade, fornece modificador de ligante de receptor quimiossensor capaz de interagir com um receptor quimiossensor por meio de um ou mais resíduos de interação do receptor quimiossensor. Em ainda outra modalidade, fornece modificador de ligante de receptor quimiossensor capaz de interagir com um receptor quimiossensor por meio de um espaço de interação dentro do domínio "Venus flytrap" que é delineado, definido ou modelado, parcialmente ou totalmente, por resíduos de interação do receptor quimiossensor. Em ainda mais outra modalidade, fornece modificador de ligante de receptor quimiossensor excluindo, por exemplo, realçadores naturais ou sintetizados doces conhecidos antes da presente invenção.

Em um contexto da presente invenção, "capazes de interagir com" ou "interagindo com" significa que um composto ou molécula liga-se a ou forma uma ou mais interações moleculares, por exemplo, interações produtivas com outra molécula, por exemplo, um receptor quimiossensor. Interações moleculares exemplares, por exemplo, interações produtivas incluem van der Waals, enterro de átomos hidrofóbicos ou grupos atômicos, ligações de hidrogênio, interações de empilhamento de anel, interações eletrostáticas de ligação com ponte de sal, ou uma combinação dos mesmos.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece modificador de ligante de receptor quimiossensor capaz de interagir com um receptor quimiossensor por meio de um grupo de resíduos de interação ou um espaço dentro do domínio "Venus flytrap" que é delineado, moldado ou definido, parcialmente ou totalmente por um grupo ou qualquer subgrupo de interação de resíduos, idealmente na presença de um ligante de receptor quimiossen-

sor, por exemplo, 1) S40, S144, S165, Y103, D142, P277 de um T1R2 humano, 2) K65, R383, D307, E302, e D278 de um T1R2 humano, 3) I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano, 4) S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, e D278 de um T1R2 humano, 5) S40, S144, S165, Y103, D142, P277, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano, 6) K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano, 7) S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano, 8) N143, S144, e I167 de um T1R2 humano, ou 9) N143, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece ligante de receptor quimiossensor realçador capaz de interagir com um receptor quimiossensor na presença de um ligante de receptor quimiossensor por meio de um ou mais resíduos de interação de K65, D278, L279, D307, R383, V384 de um T1R2 humano.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção fornece sacarose ou sucralose realçador capaz de interagir com um receptor quimiossensor na presença de sacarose ou sucralose por meio de um ou mais resíduos de interação de S40, S144, Y103, D142, P277 de um T1R2 humano.

Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece modificador de ligante de receptor quimiossensor capaz de interagir com um receptor quimiossensor, idealmente na presença de um ligante de receptor quimiossensor por meio de pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10 resíduos de interação selecionados a partir do grupo de N143, S40, S144, S165,

Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano.

Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece modificador de ligante de receptor quimiossensor capaz de interagir com um receptor quimiossensor para estabilizar a conformação, por exemplo, semi-fechada ou conformação fechada formada pela interação entre um receptor quimiossensor e um ligante de receptor quimiossensor .

Em ainda outra modalidade, a presente invenção fornece modificador de ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, sacarina, análogos de sacarina, acessulfame K, análogos de acessulfame K, ou qualquer composto capaz de interagir com um receptor quimiossensor por meio de um sítio de interação, que é similar a ou sobreposições com um sítio de interação usado por sacarina ou acessulfame K. Em um exemplo, a presente invenção fornece ligante de receptor quimiossensor realçador, por exemplo, sacarina, análogos de sacarina, acessulfame K, ou análogos de acessulfame K que interagem com um receptor quimiossensor por meio de um sítio de interação incluindo um ou mais resíduos de interação de K65, R383, D307, E302 e D278 de um T1R2 humano.

De acordo com ainda outro aspecto da presente invenção, fornece modificadores de receptor quimiossensor. Em uma modalidade, fornece modificadores de receptor quimiossensor identificados por um método de avaliação da presente invenção . Em outra modalidade, fornece modificadores de receptor quimiossensor capazes de interagir com um receptor quimiossensor por meio de um sítio de interação da presente invenção. Em ainda outra modalidade, fornece modificadores de receptor quimiossensor capazes de interagir com um receptor quimiossensor por meio de um ou mais resíduos de interação do receptor quimiossensor. Em ainda outra modalidade, fornece modificadores de receptor quimiossensor capazes de interagir com um receptor quimiossensor por meio de um espaço de interação dentro do domínio "Venus flytrap" que é delineado, definido ou moldado, parcialmente ou totalmente, por resíduos de interação do receptor quimiossensor. Em ain-

da mais outra modalidade, fornece modificadores de receptor quimiossensor excluindo, por exemplo, entidades de sabor doce natural ou sintetizado conhecidas antes da presente invenção.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece modificadores de receptor quimiossensor capazes de interagir com um receptor quimiossensor por meio de um grupo de resíduos de interação ou um espaço dentro do domínio "Venus flytrap" que é delineado, formado, ou definido, parcialmente ou totalmente pelo grupo ou qualquer subgrupo de resíduos de interação, por exemplo, 1) S40, S144, S165, Y103, D142, P277 de um T1R2 humano, 2) K65, R383, D307, E302, e D278 de um T1R2 humano, 3) I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano, 4) S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, e D278 de um T1R2 humano, 5) S40, S144, S165, Y103, D142, P277, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano, 6) K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano, 7) S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano, 8) N143, S144, e I167 de um T1R2 humano, ou 9) N143, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano.

Todavia em outra modalidade, a presente invenção fornece modificadores de receptor quimiossensor capazes de interagir com um receptor quimiossensor por meio de pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10 resíduos de interação selecionados do grupo de N143, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103,

Q328, e S168 de um T1R2 humano.

De acordo com ainda outro aspecto da presente invenção, isto fornece métodos para modular um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes modulando um ou mais sítios de interação do receptor quimiossensor. Por exemplo, alguém pode modular um receptor quimiossensor contatando, *in vivo* ou *in vitro*, um modificador de receptor quimiossensor ou modificador de ligante de receptor quimiossensor ou ambos, (por exemplo, idealmente excluindo entidade de sabor doce natural ou realçadores doces conhecidos antes da presente invenção) com células contendo o receptor quimiossensor, em que o modificador de receptor quimiossensor ou ligante de receptor quimiossensor é capaz de interagir com ou alvejar um ou mais sítios de interação do receptor quimiossensor.

Em uma modalidade, o método de modular um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes é modulando um ou mais resíduos de interação ou espaços de interação ou uma combinação dos mesmos. Em outra modalidade, o método de modular um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes é interagindo com um ou mais resíduos de interação na presença de um ligante de receptor quimiossensor. Em ainda outra modalidade, o método de modular um receptor quimiossensor ou seus ligantes inclui modular o impacto de um ligante de receptor quimiossensor sobre o receptor quimiossensor interagindo com o receptor quimiossensor por meio de um ou mais resíduos de interação na presença do ligante de receptor quimiossensor.

Em ainda outra modalidade, o método de modular um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes é interagindo com o receptor quimiossensor por meio de um grupo de resíduos de interação ou um espaço delineado, formado, ou definido, parcialmente ou totalmente, pelo grupo ou subgrupo de resíduos de interação, idealmente na presença de um ligante de receptor quimiossensor , por exemplo, 1) S40, S144, S165, Y103, D142, P277 de um T1R2 humano, 2) K65, R383, D307, E302, e D278 de um T1R2 humano, 3) I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano, 4) S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65,

R383, D307, E302, e D278 de um T1R2 humano, 5) S40, S144, S165, Y103, D142, P277, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano, 6) K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano, 7) S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano, 8) N143, S144, e I167 de um T1R2 humano, ou 9) N143, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano.

Em ainda outra modalidade, o método de modular um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes é interagindo com o receptor quimiossensor por meio de um ou mais resíduos de interação de N143, S144, e I167 de um T1R2 humano.

Em ainda outra modalidade, o método de modular um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes é interagindo com o receptor quimiossensor, idealmente na presença de um ligante de receptor quimiossensor por meio de um ou mais resíduos de interação de K65, D278, L279, D307, R383, V384 de um T1R2 humano.

Todavia em outra modalidade, o método de modular um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes é interagindo com o receptor quimiossensor, idealmente na presença de sacarose ou sucralose por meio de um ou mais resíduos de interação de S40, S144, Y103, D142, P277 de um T1R2 humano.

Todavia em outra modalidade, o método de realçar um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes é interagindo com o receptor quimiossensor, idealmente na presença de um ligante de receptor quimiossensor por meio de um ou mais resíduos de interação de K65, D278, L279, D307, R383, V384, S40, S144, Y103, D142, P277 de um T1R2 humano.

Todavia em outra modalidade, o método de modular um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes é interagindo com o receptor quimiossensor, idealmente na presença de um ligante de receptor quimiossensor por meio de pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10 resíduos de interação selecionados do grupo de N143, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano.

Todavia em outra modalidade, o método de modular um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes é interagindo com o receptor quimiossensor, idealmente na presença de um ligante de receptor quimiossensor por meio de pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10 resíduos de interação selecionados do grupo de N143, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, e S168 de um T1R2 humano.

De acordo com a presente invenção, um método de modular um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes inclui modular a atividade, estrutura, função, expressão, e/ou modificação de um receptor quimiossensor bem como modular, tratar, ou tomar medida profilática de uma condição, por exemplo, condição fisiológica ou patológica, associada com um receptor quimiossensor.

Em geral, a condição fisiológica ou patológica associada com um receptor quimiossensor inclui uma condição associada com um sabor, por exemplo, doce, *umami*, amargo, azedo, salgado, ou uma combinação dos mesmos ou uma condição associada com, por exemplo, sistema gastrointestinal , distúrbios metabólicos, distúrbios gastrointestinais funcionais, *etc.*

Em uma modalidade, o método da presente invenção, por exemplo, modular um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes inclui modular, aumentar ou diminuir um sabor doce ou *umami* ou uma reação do indivíduo, fisiológica ou de outro modo, para um sabor doce ou *umami*. Em outra modalidade, o método da presente invenção, por exemplo, modular um re-

ceptor quimiossensor e/ou seus ligantes inclui realçar um sabor doce ou *umami* ou uma reação do indivíduo, fisiológica ou de outro modo, a um sabor doce ou *umami*.

Em ainda outra modalidade, o método da presente invenção, por exemplo, modular um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes inclui modulação, tratamento, e/ou medida profilática de uma condição associada com sistema gastrointestinal incluindo sem qualquer limitação condições associadas com motilidade esofágica (por exemplo, acalásia cricofaríngea, globo histérico, acalásia, espasmo esofágico difuso e distúrbios motores relacionados, esclerodermia envolvendo o esôfago, *etc.*), distúrbios inflamatórios (por exemplo, refluxo gastroesofágico e esofagite, esofagite infecciosa, *etc.*), úlcera péptica, úlcera duodenal, úlcera gástrica, gastrinoma, úlceras e erosões de estresse, úlceras e erosões associadas ao fármaco, gastrite, câncer esofágico, tumores do estômago, distúrbios de absorção (por exemplo, absorção de nutrientes específicos tais como carboidrato, proteína, aminoácido, gordura, colesterol e vitaminas solúveis em gordura, água e sódio, cálcio, ferro, vitaminas solúveis em água, *etc.*), distúrbios de má absorção, defeitos em função mucosal (por exemplo, distúrbios inflamatórios ou infiltrativos, anormalidades bioquímicas ou genéticas, distúrbios metabólicos e endócrinos, enteropatia por perda de proteína, *etc.*), doenças autoimunes do trato digestivo (por exemplo, doença celíaca, doença de Crohn, colite ulcerativa, *etc.*), síndrome do intestino irritável, doença do intestino inflamatória, complicações de doença do intestino inflamatória, manifestações extraintestinais de doença do intestino inflamatória, distúrbios de motilidade intestinal, distúrbios vasculares do intestino, distúrbios anoréticos (por exemplo, hemorroidas, inflamação anal, *etc.*), câncer colorretal, tumores do intestino delgado, cânceres do ânus, distúrbios do metabolismo hepático, hiperbilirrubinemia, hepatite, doença do fígado alcoólica e cirrose, cirrose biliária, neoplasmos do fígado, doenças infiltrativa e metabólica afetando o fígado (por exemplo, fígado adiposo, síndrome de reye, glicogenose diabética, doença de armazenagem de glicogênio, doença de Wilson, hemocromatose), doenças da vesícula biliar e dutos biliares, distúrbios do pâncreas (por exemplo,

pancreatite, insuficiência exócrina pancreática, câncer pancreático, *etc.*), tumores endócrinos do trato gastrointestinal e pâncreas, *etc.*

Todavia em outra modalidade, o método da presente invenção, por exemplo, modula um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes inclui modulação, tratamento, e/ou medida profilática de uma condição associada com distúrbios metabólicos, por exemplo, apetite, peso corporal, ingestão de alimento ou líquido ou uma reação do indivíduo à ingestão de alimento ou líquido, ou estado de saciedade ou uma percepção do indivíduo de um estado de saciedade, ingestão e regulação nutricional, (por exemplo, má nutrição de proteína-energia, danos fisiológicos associados com má nutrição proteína-energia, *etc.*), obesidade, obesidade secundária (por exemplo, hipotiroidismo, doença de Cushing, insulinemia, distúrbios hipotalâmicos, *etc.*), distúrbios de alimentação (por exemplo, anorexia nervosa, bulimia, *etc.*), deficiência e excesso vitamínicos, metabolismo de insulina, diabetes (tipo I e tipo II) e complicações destes (por exemplo, anormalidades circulatórias, retinopatia, nefropatia diabética, neuropatia diabética, úlceras dos pés diabéticas, *etc.*), metabolismo de glicose, metabolismo de gordura, hipoglicemia, hiperglicermia, hiperlipoproteinemias, *etc.*

Em ainda outra modalidade, o método da presente invenção, por exemplo, modula um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes inclui modulação, tratamento, e/ou medida profilática de uma condição associada com distúrbios gastrointestinais funcionais, por exemplo, na ausência de qualquer condição patológica particular tal como úlcera peptica e câncer, um indivíduo tem dispepsia abdominal, por exemplo, sensação de distensão abdominal, nâusea, vômito, dor abdominal, anorexia, refluxo de ácido gástrico, ou movimento do intestino anormal (constipação, diarreia e similares), idealmente baseado na retenção de conteúdos em trato gastrointestinal , especialmente em estômago. Em um exemplo, distúrbios gastrointestinais funcionais inclui uma condição sem qualquer doença orgânica do trato gastrointestinal, porém com um ou mais sintomas gastrointestinais reproduzíveis que afetam a qualidade de vida de um indivíduo, por exemplo, ser humano.

Distúrbios gastrointestinais funcionais exemplares incluem, sem

qualquer limitação, dispepsia funcional, condição de refluxo gastroesofágica, gastroparesia diabética, esofagite de refluxo, disfunção gastrointestinal pós-operatória e similares, nâusea, vômito, sensação doentia, azia, sensação de distensão abdominal, estômago pesado, arroto, contorcimento do tórax, dor do tórax, desconforto gástrico, anorexia, disfagia, refluxo de ácido gástrico, dor abdominal, constipação, diarreia, dispneia, sensação de asfixia, nível de energia ou incentivo baixo, obstrução faríngea, sensação de substância estranha, fadigabilidade fácil, pescoço duro, miotonia, secura da boca (boca seca, sede, *etc.*) taquipneia, sensação de queimação no trato gastrointestinal, sensação de frio de extremidades, dificuldade em concentração, impaciência, distúrbio de sono, dor de cabeça, mal-estar geral, palpitação, sudorese noturna, ansiedade, tonteira, vertigem, rubor quente, suor excessivo, depressão, *etc.*

Em ainda outra modalidade, o método da presente invenção, por exemplo, modula um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes inclui aumentar ou promover digestão, absorção, nível de nutriente sanguíneo, e/ou motilidade de trato gastrointestinal em um indivíduo, por exemplo, promoção de esvaziamento gástrico (por exemplo, liberação de conteúdos do estômago), redução de distensão abdominal no período pós-prandial precoce, melhoramento de anorexia, *etc.* Em geral, tal promoção pode ser ativada diretamente ou por meio de aumento da secreção de uma entidade regulatória, por exemplo, hormônios, *etc.*

Em ainda outra modalidade, o método da presente invenção, por exemplo, modula um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes inclui aumentar uma ou mais funções gastrointestinais de um indivíduo, por exemplo, para melhorar a qualidade de vida ou estado de saúde de um indivíduo.

Em ainda outra modalidade, o método da presente invenção, por exemplo, modula um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes inclui modular a atividade de T1R (por exemplo, T1R1, T1R2, ou T1R3) expressando células, por exemplo, células de fígado (por exemplo, hepatócitos, células endoteliais, células Kupffer, células Stellate, células epiteliais de duto biliar, *etc.*), células do coração (por exemplo, endoteliais, cardíacas, e células da

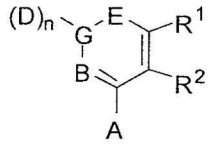
musculatura lisa, *etc.*), células pancreáticas (por exemplo, célula alfa, célula beta, célula delta, célula neurossecretória PP , célula D1, *etc.*), células no mamilo (por exemplo, células de duto epitelial, *etc.*), células de estômago (por exemplo, células mucosas, células parietais, células principais, células G, células P/D1), células intestinais (por exemplo, células enteroendócrinas, células escova, *etc.*), células da glândula salivar (por exemplo, células Seromucosas, células mucosas, células mioepiteliais, célula do duto intercalado, célula do duto estriado, *etc.*), células L (por exemplo, expressando GLP-1, *etc.*), células enterocromafinas (por exemplo, expressando serotonina), células similares a enterocromafina, células G (por exemplo, expressando gastrina), células D (células delta, por exemplo, expressando somatostatina), células I (por exemplo, expressando colescistocinina (CCK), células K (por exemplo, expressando polipeptídeo inibitório gástrico), células P/D1 (por exemplo, expressando grelina), células principais (por exemplo, expressando pepsina), e células S (por exemplo, expressando secretina). Em um exemplo, o método da presente invenção inclui aumentar o nível de expressão de T1R em T1R expressando células. Em outro exemplo, o método da presente invenção inclui aumentar o nível de secreção de T1R expressando células.

Em ainda outra modalidade, o método da presente invenção, por exemplo, modula um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes inclui modular o nível de expressão, secreção, e/ou funcional de T1R expressando células associadas com produção de hormônio, peptídeo, enzima. Em um exemplo, o método da presente invenção inclui modular o nível de glicose, por exemplo, inibidores de um receptor quimiossensor tal como T1R2 podem ser usados para diminuição do nível de glicose (por exemplo, absorção de glicose) em um indivíduo. Em outro exemplo, o método da presente invenção inclui modular o nível de incretinas, por exemplo, agonista de um receptor quimiossensor tal como T1R2 pode ser usado para aumentar peotídeo 1 similar aos glucagons (GLP-1) e desse modo aumenta a produção de insulina. Em ainda outro exemplo, o método da presente invenção inclui modular o nível de expressão, secreção, e/ou atividade de hormônios ou peptídeos produzido por T1R expressando células ou hormônio gastrointestinal produ-

zindo células, por exemplo, ligantes para receptores 5HT (por exemplo, serotonina), incretinas (por exemplo, polipeptídeo insulinotrópico dependente de GLP-1 e glicose (GIP)), gastrina, secretina, pepsina, colecistocinina, amilase, grelina, leptina, somatostatina, *etc.* Em ainda outro exemplo, o método da presente invenção inclui modular trilhas associadas com hormônios, peptídeos, e/ou enzimas secretados por T1R expressando células.

Modificadores de ligante de receptor quimiossensor exemplares fornecidos pela presente invenção e/ou adequados para serem usados para métodos da presente invenção incluem compostos das seguintes fórmulas.

Em uma modalidade da presente invenção, o modificador de ligante de receptor quimiossensor é um composto tendo uma Fórmula estrutural (I):



(I)

ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo, em que:

G forma uma ligação simples com D ou E e uma ligação dupla com o outro de D ou E;

R^1 é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^3$, $-S(O)_aR^3$, $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-CO_2R^3$, $-NR^3CO_2R^4$, $-NR^3CONR^4R^5$, $-NR^3CSNR^4R^5$, $-NR^3C(=NH)NR^4R^5$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4SO_2R^3$, $-NR^3SO_2NR^4R^5$, $-B(OR^3)(OR^4)$, $-P(O)(OR^3)(OR^4)$ ou $-P(O)(R^3)(OR^4)$;

R^2 é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^6$, $-S(O)_bR^6$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^6$, $-NR^6CO_2R^7$, $-NR^6CONR^7R^8$, $-NR^6CSNR^7R^8$, $-NR^6C(=NH)NR^7R^8$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, $-NR^5SO_2NR^6R^7$, $-B(OR^5)(OR^6)$, $-P(O)(OR^5)(OR^6)$, ou $-P(O)(R^5)(OR^6)$; ou alternativamente, R^1 e R^2, junta-

mente com os átomos aos quais eles são ligados, formam um anel arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída em que o anel é opcionalmente fundido a outro anel arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída;

com a condição de que R^1 e R^2 não sejam ambos hidrogênio;

A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, halo, -CN, $-NO_2$, $-OR^9$, $-S(O)_cR^9$, $-NR^9COR^{10}$, $-NHOR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-NOR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{11}$, $-NR^9CSNR^{10}R^{11}$, $-NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$, $-B(OR^{10})(OR^{11})$, $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$ ou $-P(O)(R^{10})(OR^{11})$;

B é -N- ou $-C(R^{12})-$;

R^{12} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, $-NR^{13}R^{14}$, -CN, $-OR^{13}$, $-S(O)_dR^{13}$, $-CO_2R^{13}$ ou $-CONR^{13}R^{14}$;

G é -C- ou $-S(O)_2-$;

contanto que quando G for $-S(O)_2-$, então G forme uma ligação simples com E;

quando a ligação entre D e G é uma ligação simples, então D é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, $-OR^{15}$, $-NH-OR^{15}$, $-S(O)_eR^{15}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-NH-NHR^{15}$, $-CO_2R^{15}$, ou $-CONR^{15}R^{16}$;

quando G forma uma ligação dupla com D, então D é =O, =S , $=N-OR^{15}$, ou $=N-NHR^{15}$;

n é 0 quando G é $-S(O)_2-$, e n é 1 quando G é -C-;

E é $-NR^{17}-$, -N- ou $-C(R^{18})-$;

contanto que E seja $-NR^{17}-$ apenas quando G forma uma ligação simples com E;

R^{17} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída ou $-CO_2R^{19}$;

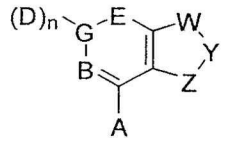
R^{18} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, $-NR^{20}R^{21}$, -CN, $-OR^{20}$, $-S(O)_fR^{20}$, $-CO_2R^{20}$ ou $-CONR^{20}R^{21}$;

a, b, c, d, e e f são independentemente 0, 1 ou 2; e

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, e R^{21} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída; ou alternativamente, R^3 e R^4, R^4 e R^5, R^6 e R^7, R^7 e R^8, R^9 e R^{10}, R^{10} e R^{11}, R^{13} e R^{14}, R^{15} e R^{16}, ou R^{20} e R^{21}, juntamente com os átomos aos quais eles são ligados, formam um anel ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída.

Em uma modalidade de Fórmula (I), R^1 e R^2, juntamente com os átomos aos quais eles são ligados, formam um anel arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída onde o anel é opcionalmente fundido a outro anel arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída.

Em uma modalidade de Fórmula (I), o modificador de ligante de receptor quimiossensor é um composto tendo uma Fórmula estrutural (II),



(II)

em que:

Y forma uma ligação simples com W ou Z e uma ligação dupla com o outro de W ou Z;

W é $-C(R^{24})-$, -S-, -N-, $-N(R^{25})-$, ou -O-;

Y é $-C(R^{26})-$ ou -N-;

Z é $-C(R^{27})-$, -S-, -N-, $-N(R^{28})-$, ou -O-;

R^{24} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída -CN, $-NO_2$, $-OR^{29}$, $-S(O)_gR^{29}$, $-NR^{29}R^{30}$, $-CONR^{29}R^{30}$, $-CO_2R^{29}$, $-SO_2NR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}SO_2R^{30}$, $-B(OR^{29})(OR^{30})$, $-P(O)(OR^{29})(OR^{30})$ ou $-P(O)(R^{29})(OR^{30})$;

R^{26} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída -CN, $-NO_2$, $-OR^{31}$, $-S(O)_hR^{31}$, $-NR^{31}R^{32}$, $-CONR^{31}R^{32}$, $-CO_2R^{31}$, $-OCOR^{31}$, $-SO_2NR^{31}R^{32}$, $-NR^{31}SO_2R^{32}$, $-B(OR^{31})(OR^{32})$, $-P(O)(OR^{31})(OR^{32})$ ou $-P(O)(R^{31})(OR^{32})$;

R^{27} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída -CN, $-NO_2$, $-OR^{33}$, $-S(O)_iR^{33}$, $-NR^{33}R^{34}$, $-CONR^{33}R^{34}$, $-COR^{33}$, $-CO_2R^{33}$, $-OCOR^{33}$, $-SO_2NR^{33}R^{34}$, $-NR^{33}SO_2R^{34}$, $-B(OR^{33})(OR^{34})$, $-P(O)(OR^{33})(OR^{34})$ ou $-P(O)(R^{33})(OR^{34})$; ou alternativamente R^{24} e R^{26} ou R^{26} e R^{27} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída;

g, h e i são independentemente 0 ou 1;

R^{25} e R^{28} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila

substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída; e

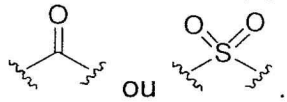
R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, e R^{34} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída; ou alternativamente R^{29} e R^{30}, R^{31} e R^{32}, ou R^{33} e R^{34} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída; e

com as seguintes condições:

(a) quando W for -O- ou -S- ou -NR^{25}, então Z seja -$C(R^{27})$ ou -N-; e

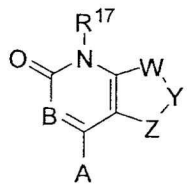
(b) quando Z for -O- ou -S- ou -NR^{28}, então W seja -$C(R^{24})$ ou -N-.

Em uma modalidade de Fórmula (II), $(D)_n$-G é



.

Em uma modalidade de Fórmula (II), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (IIa):



(IIa)

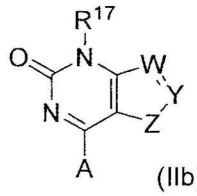
com as seguintes condições:

(a) quando W for -O- ou -S- ou -NR^{25}, então Z seja -$C(R^{27})$ ou -N-;

(b) quando Z for -O- ou -S- ou -NR^{28}, então W seja -$C(R^{24})$ ou -N-; e

(c) quando B for -N-, então A não seja halo.

Em uma modalidade de Fórmula (IIa), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (IIb):



(IIb)

em que, W é -C(R^{24})- ou -N-; Y é -C(R^{26})- ou -N-; e Z é -S-, -N(R^{28})- ou -O-.

Em uma modalidade de Fórmula (IIb), W é -C(R24)-, e Y é -C(R26)-.

Em uma modalidade de Fórmula (IIb), W é -C(R^{24})-; Y é -C(R^{26})-; R^{24} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, -CN, -NO_2, -OR^{29}, -$S(O)_gR^{29}$, -$OCOR^{29}$, -$NR^{29}R^{30}$, -$CONR^{29}R^{30}$ ou -CO_2R^{29}; e R^{26} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, -CN, -NO_2, -OR^{31}, -$OCOR^{31}$, -$S(O)_hR^{31}$, -$NR^{31}R^{32}$, -$CONR^{31}R^{32}$or -CO_2R^{31}. Em uma modalidade preferida, R^{24} é hidrogênio, -CF_3, alquila ou alquila substituída; e R^{26} é hidrogênio, -CF_3, alquila ou alquila substituída.

Em uma modalidade de Fórmula (IIb), W é -C(R^{24})-; e Y é -C(R^{26})-; A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, -CN, -NO_2, -$S(O)_cR^9$, -NR^9R^{10}, -$CONR^9R^{10}$, -CO_2R^9 ou -$NR^9CO_2R^{10}$; R^{17} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arilalquila, ou arilalquila substituída; R^{24} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, -CN, -NO_2, -OR^{29}, -$S(O)_gR^{29}$, -$OCOR^{29}$, -$NR^{29}R^{30}$, -$CONR^{29}R^{30}$ ou -CO_2R^{29}; e R^{26} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, -CN, -NO_2, -OR^{31}, -$S(O)_hR^{31}$, -$OCOR^{31}$, -$NR^{31}R^{32}$, -$CONR^{31}R^{32}$ ou -CO_2R^{31}.

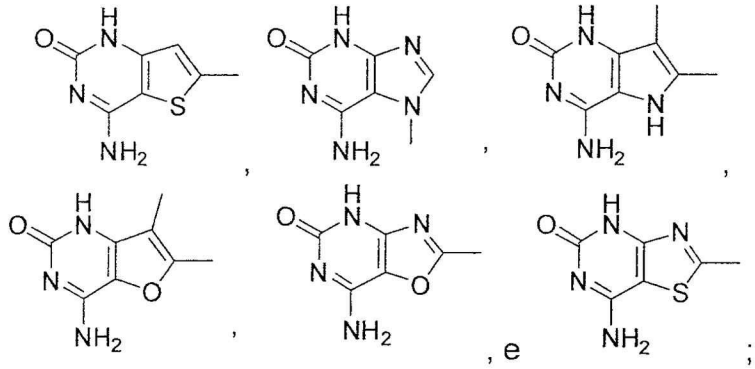
Em uma modalidade de Fórmula (IIb), W é -C(R^{24})-; e Y é -C(R^{26})-; A é -NR^9COR^{10}, -$NHOR^9$, -NR^9R^{10}, -NOR^9, -$CONR^9R^{10}$, -CO_2R^9, -$NR^9CO_2R^{10}$, -OR^9, -$NR^9CONR^{10}R^{11}$, -$NR^9CSNR^{10}R^{11}$ ou -$NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$; R^{17} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arilalquila, ou arilalquila substituída; R^{24} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, -CN, -NO_2, -OR^{29}, -$S(O)_gR^{29}$, -$OCOR^{29}$, -$NR^{29}R^{30}$, -$CONR^{29}R^{30}$ ou -CO_2R^{29}; e R^{26} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, -CN, -NO_2, -OR^{31}, -$S(O)_hR^{31}$, -$OCOR^{31}$, -$NR^{31}R^{32}$,

$-CONR^{31}R^{32}$or $-CO_2R^{31}$. Em uma modalidade preferida, A é -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHOCH_3$, $-NOCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHC(NH)NH_2$, -CN, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ ou $-CH_2NHC(O)CH_3$; R^{17} é hidrogênio, metila, etila, propila, *iso*-propila, *n*-butila, *iso*-butila, *sec*-butila, *t*-butila, fenila ou benzila; e R^{24} é hidrogênio, $-CF_3$, metila, etila, propila, *iso*-propila, *n*-butila, *iso*-butila, *sec*-butila ou *t*-butila; e R^{26} é hidrogênio, $-CF_3$, metila, etila, propila, *iso*-propila, *n*-butila, *iso*-butila, *sec*-butila ou *t*-butila. Em mais uma modalidade preferida, A é $-NH_2$, R^{17} é hidrogênio ou metila, R^{24} é hidrogênio, $-CF_3$, metila ou etila, e R^{26} é hidrogênio, $-CF_3$, metila ou etila.

Em algumas modalidades de Fórmula (IIb), R^{28} é hidrogênio, alquila ou arilalquila.

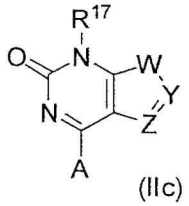
Em algumas modalidades de Fórmula (IIb), R^{28} é hidrogênio, metila ou benzila.

Em algumas modalidades específicas de Fórmula (IIb), os compostos têm fórmula estrutural selecionada do grupo que consiste em:



ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo. Em algumas modalidades preferidas, o sal destes compostos é cloridrato ou sal de trifluoroacetato.

Em uma modalidade de Fórmula (IIa), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (IIc):



(IIc)

em que, W é -S-, $-N(R^{25})-$, ou -O-; Y é $-C(R^{26})-$ ou -N-; e Z é $-C(R^{27})-$ ou -N-.

Em uma modalidade preferida, Y é -C(R^{26})-, e Z é -C(R^{27})-.

Em uma modalidade de Fórmula (IIa), W é -S-, -N(R^{25})-, ou -O-; Y é -C(R^{26})- ou -N-; Z é -C(R^{27})- ou -N-; R^{27} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, -CN, -NO_2, -OR^{33}, -$S(O)_iR^{33}$, -$OCOR^{33}$, -$NR^{33}R^{34}$, -$CONR^{33}R^{34}$ ou -CO_2R^{33}; e R^{26} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, -CN, -NO_2, -OR^{31}, -$S(O)_hR^{31}$, -$OCOR^{31}$, -$NR^{31}R^{32}$, -$CONR^{31}R^{32}$ ou -CO_2R^{31}.

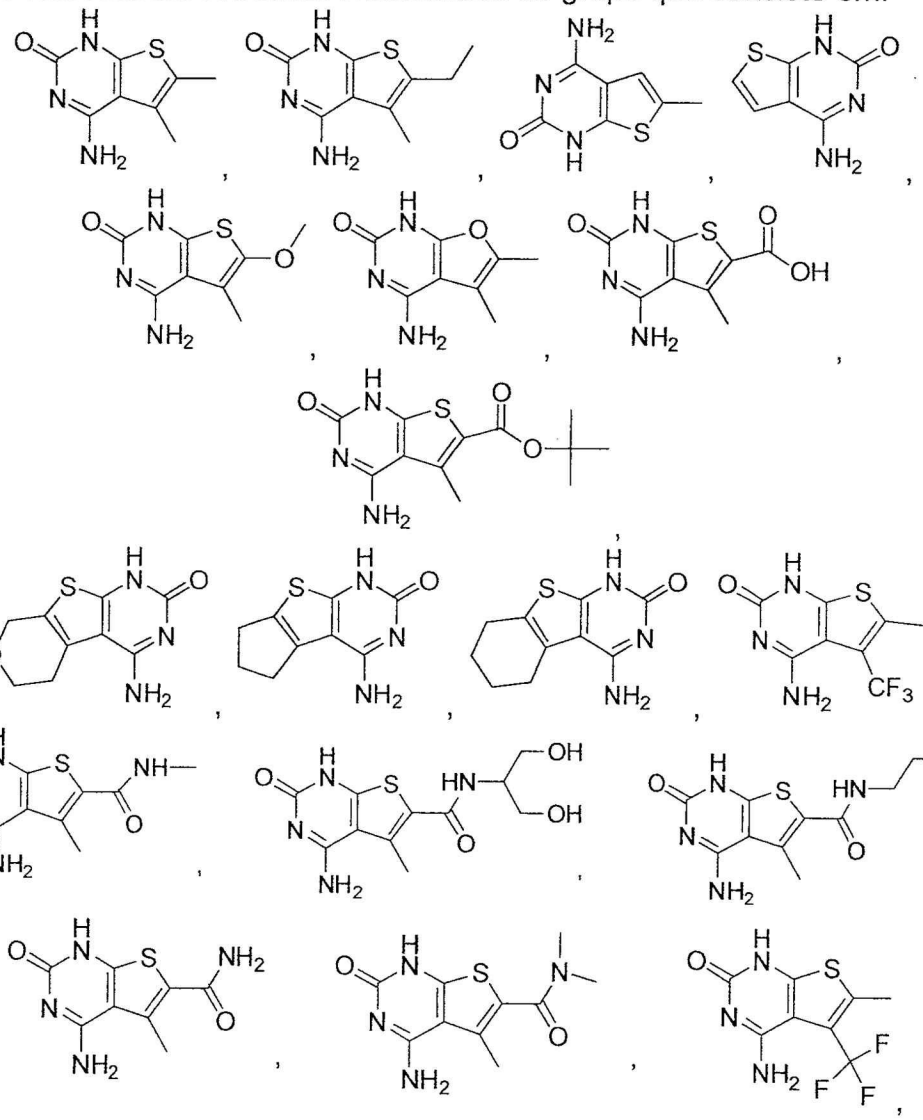
Em uma modalidade de Fórmula (IIa), W é -S-, -N(R^{25})-, ou -O-; Y é -C(R^{26})- ou -N-; Z é -C(R^{27})- ou -N-; R^{26} e R^{27} juntamente com o átomo ao qual eles são ligados formam um anel cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída.

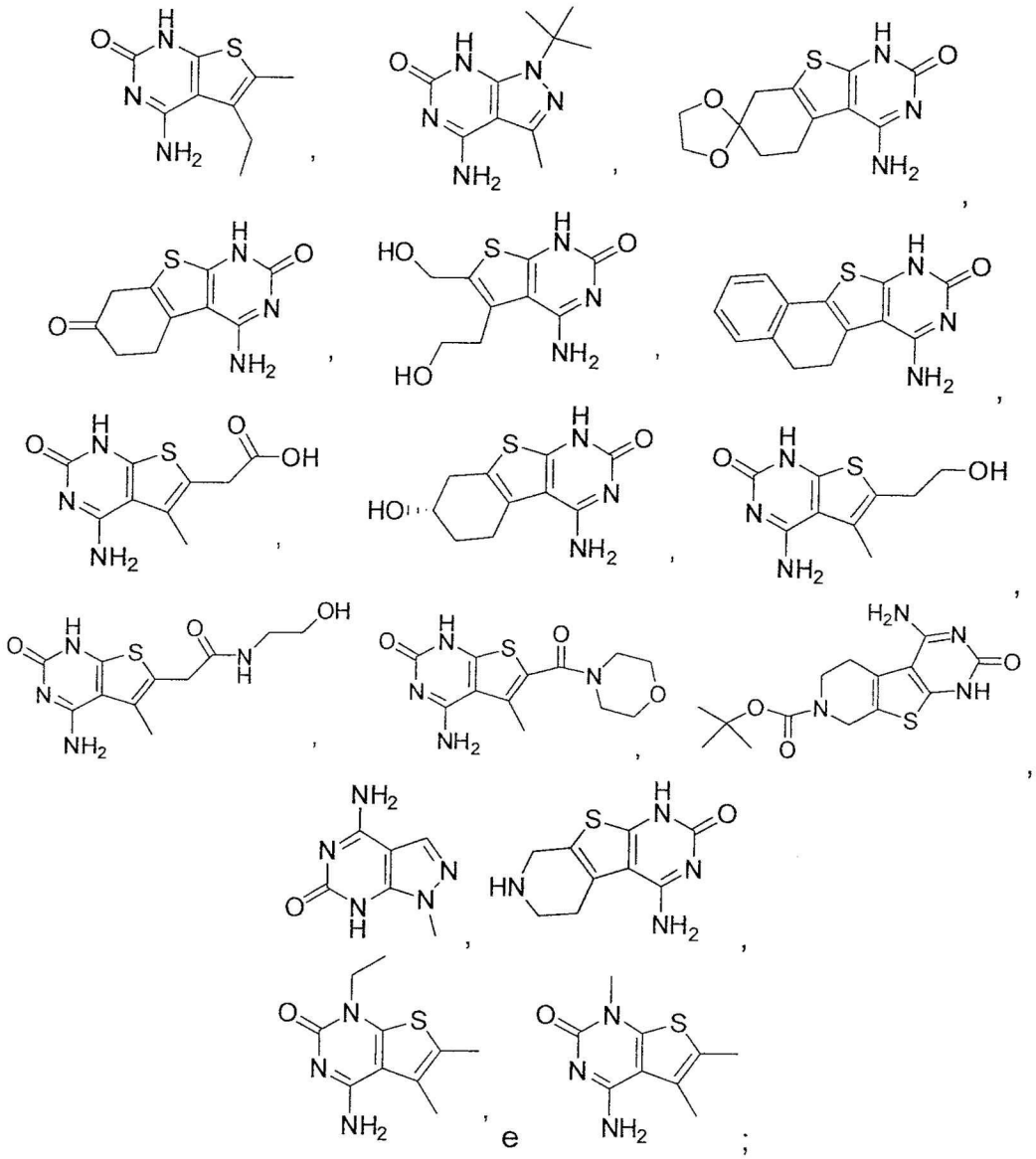
Em uma modalidade de Fórmula (IIa), W é -S-, -N(R^{25})-, ou -O-; Y é -C(R^{26})- ou -N-; Z é -C(R^{27})- ou -N-; A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, -NR^9COR^{10}, -$NHOR^9$, -NOR^9, -OR^9, -$NR^9CONR^{10}R^{11}$, -$NR^9CSNR^{10}R^{11}$ ou -$NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$, -CN, -NO_2, -$S(O)_cR^9$, -NR^9R^{10}, -$C(O)NR^9R^{10}$, -CO_2R^9 ou -$NR^9CO_2R^{10}$; e R^{17} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arilalquila, ou arilalquila substituída.

Em uma modalidade de Fórmula (IIa), W é -S-, -N(R^{25})-, ou -O-; Y é -C(R^{26})- ou -N-; Z é -C(R^{27})- ou -N-; A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, -NR^9COR^{10}, -$NHOR^9$, -NOR^9, -OR^9, -$NR^9CONR^{10}R^{11}$, -$NR^9CSNR^{10}R^{11}$ ou -$NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$, -CN, -NO_2, -$S(O)_cR^9$, -NR^9R^{10}, -$NR^9C(O)R^{10}$, -$C(O)NR^9R^{10}$, -CO_2R^9 ou -$NR^9CO_2R^{10}$; R^{17} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arilalquila, ou arilalquila substituída; R^{27} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, -CN, -NO_2, -OR^{33}, -$S(O)_iR^{33}$, -$OCOR^{33}$, -$NR^{33}R^{34}$, -$C(O)NR^{33}R^{34}$ ou -CO_2R^{33}; e R^{26} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, -CN, -NO_2, -OR^{31}, -$S(O)_hR^{31}$, -$OC(O)R^{31}$, -$NR^{31}R^{32}$, -$C(O)NR^{31}R^{32}$ ou -CO_2R^{31}, ou alternativamente R^{26} e R^{27} juntamente com o(s) átomo(s) aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída. Em mais uma modalidade

preferida, A é $-NH_2$; R^{17} é hidrogênio, metila, etila, propila, *iso*-propila, *n*-butila, *iso*-butila, *sec*-butila, *t*-butila, fenila ou benzila; R^{26} e R^{27} são independentemente hidrogênio, alcanila, alcanila substituída, alcóxi, ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, ou éster de ácido carboxílico; ou alternativamente, R^{26} e R^{27} juntamente com o(s) átomo(s) aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída.

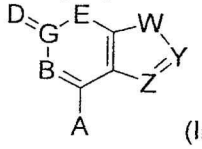
Em algumas modalidades específicas de Fórmula (IIa), os compostos têm fórmula estrutural selecionada do grupo que consiste em:





ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo. Em algumas modalidades preferidas, o sal destes compostos é cloridrato ou sal de trifluoroacetato.

Em uma modalidade de Fórmula (II), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (IIe):

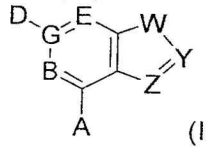


(IIe)

em que, G forma uma ligação simples com E e uma ligação dupla com D; B é -N-; E é -NR^{17}-; D é =S , =N-OR^{15}, ou =N-NHR^{15}; W é -S-, -N(R^{25})- ou -O-; Y é -C(R^{26})-; e Z é -C(R^{27})-.

Em uma modalidade de Fórmula (II), o composto da presente

invenção tem a fórmula estrutural (IIf):



(IIf)

em que,

G forma uma ligação dupla com E e uma ligação simples com D;

B é -N-;

E é -N-;

D é $-OR^{15}$, $-NH-OR^{15}$, $-NH-NHR^{15}$, $-S(O)_eR^{15}$, ou $-NR^{15}R^{16}$;

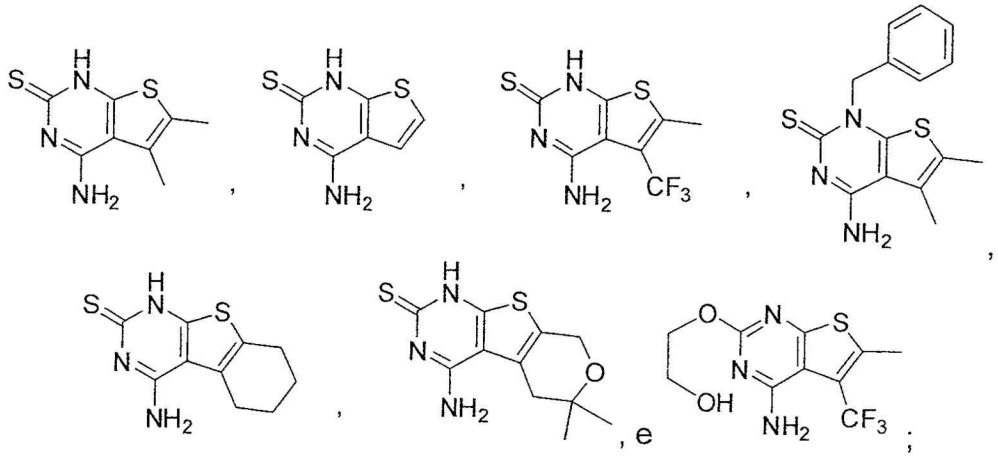
W é -S-, $-N(R^{25})-$ ou -O-;

Y é $-C(R^{26})-$; e

Z é $-C(R^{27})-$.

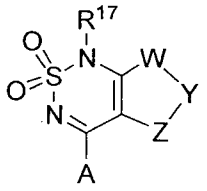
Em uma modalidade de Fórmula (IIe) ou (IIf), A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, $-OR^9$, $-SR^9$, -CN, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{11}$, $-NR^9CSNR^{10}R^{11}$ ou $-NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$. Mais preferivelmente, R^{17} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arilalquila, ou arilalquila substituída; R^{26} e R^{27} são independentemente hidrogênio, alcanila, alcanila substituída, alcóxi; ou alternativamente, R^{26} e R^{27} juntamente com o(s) átomo(s) aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída.

Em algumas modalidades específicas de Fórmula (IIe) ou (IIf), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural selecionada do grupo que consiste em



ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo. Em algumas modalidades preferidas, o sal destes compostos é cloridrato ou sal de trifluoroacetato.

Em uma modalidade de Fórmula (II), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (IId):



(IId)

com as seguintes condições:

(a) quando W for -O- ou -S- ou -NR^{25}, então Z seja -$C(R^{27})$ ou -N-; e

(b) quando Z for -O- ou -S- ou -NR^{28}, então W seja -$C(R^{24})$ ou -N-.

Em uma modalidade de Fórmula (IId), W é -S-, NR^{25}, -O-; Y é -CR^{26}-; Z é -$C(R^{27})$-; e W e Y formam uma ligação simples e Y e Z formam uma ligação dupla.

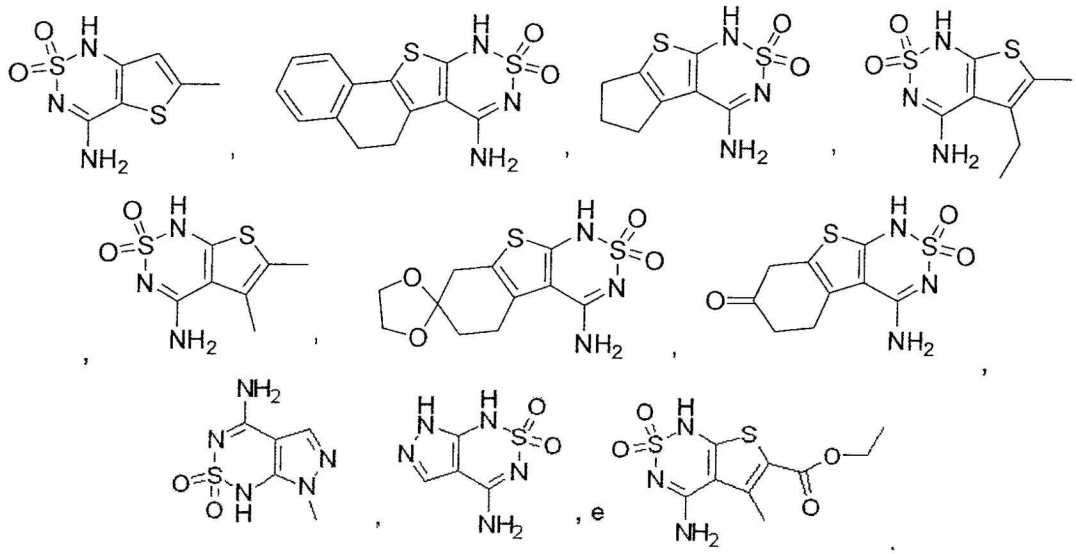
Em uma modalidade de Fórmula (IId), W é -$C(R^{24})$-; Y é -CR^{26}-; Z é -S-, -NR^{28}-, -O-; e W e Y formam uma ligação dupla e Y e Z formam uma ligação simples.

Em uma modalidade de Fórmula (IId), W é -S-, NR^{25}, -O-; Y é -N-; Z é -$C(R^{27})$-; e W e Y formam uma ligação simples e Y e Z formam uma ligação dupla.

Em uma modalidade de Fórmula (IId), W é - NR^{25}; Y é -N-; e Z é -$C(R^{27})$-; e Y forma uma ligação simples com cada W e uma ligação dupla com Z.

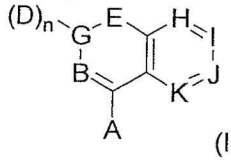
Em algumas modalidades de Fórmula (IId), A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, -OR^9, -SR^9, -CN, -NR^9R^{10}, -$CONR^9R^{10}$, -CO_2R^9, -$NR^9CO_2R^{10}$, -$NR^9CONR^{10}R^{11}$, -$NR^9CSNR^{10}R^{11}$ ou -$NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$. Preferivelmente, R^{17} é hidrogênio. Mais preferivelmente, R^{26} e R^{27} são independentemente hidrogênio, alcanila, alcanila substituída, alcóxi, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico; ou alternativamente, R^{26} e R^{27} juntamente com o(s) átomo(s) aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquila ou cicloalquila substituída.

Em algumas modalidades específicas de Fórmula (IId), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural selecionada do grupo que consiste em:



ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo. Em algumas modalidades preferidas, o sal destes compostos é sal de cloridrato ou sal de trifluoroacetato.

Em uma modalidade de Fórmula (I), o modificador de ligante de receptor quimiossensor é um composto tendo uma Fórmula estrutural (III):



(III)

em que:

H é -C(R^{35})- ou -N-;

I é -C(R^{36}) ou -N-;

J é -C(R^{37})- ou -N-;

K é -C(R^{38})- ou -N-;

R^{35} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída, -CN, -NO_2, -OR^{39}, -$S(O)_jR^{39}$, -$NR^{39}R^{40}$, -$CONR^{39}R^{40}$, -CO_2R^{39}, -$SO_2NR^{39}R^{40}$, -$NR^{39}SO_2R^{40}$, -$B(OR^{39})(OR^{40})$, -$P(O)(OR^{39})(OR^{40})$ ou -$P(O)(R^{39})(OR^{40})$;

R^{36} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^{41}$, $-S(O)_kR^{41}$, $-NR^{41}R^{42}$, $-CONR^{41}R^{42}$, $-CO_2R^{41}$, $-OCOR^{41}$, $-SO_2NR^{41}R^{42}$, $-NR^{41}SO_2R^{42}$, $-B(OR^{41})(OR^{42})$, $-P(O)(OR^{41})(OR^{42})$ ou $-P(O)(R^{41})(OR^{42})$;

R^{37} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída ,-CN, $-NO_2$, $-OR^{43}$, $-S(O)_lR^{43}$, $-NR^{43}R^{44}$, $-CONR^{43}R^{44}$, $-CO_2R^{43}$, $-OCOR^{43}$, $-SO_2NR^{43}R^{44}$, $-NR^{43}SO_2R^{44}$, $-B(OR^{43})(OR^{44})$, $-P(O)(OR^{43})(OR^{44})$ ou $-P(O)(R^{43})(OR^{44})$; ou alternativamente R36 e R37, empregados juntos com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila, ou ciclo-heteroalquila substituída;

R^{38} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^{45}$, $-S(O)_mR^{45}$, $-NR^{45}R^{46}$, $-CONR^{45}R^{46}$, $-COR^{45}$, $-CO_2R^{45}$, $-OCOR^{45}$, $-SO_2NR^{45}R^{46}$, $-NR^{45}SO_2R^{46}$, $-B(OR^{45})(OR^{46})$, $-P(O)(OR^{45})(OR^{46})$ ou $-P(O)(R^{45})(OR^{46})$;

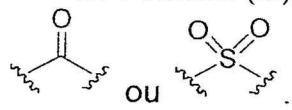
j, k, l e m são independentemente 0, 1 ou 2; e

R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, e R^{46} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída ou alternativamente R^{39} e R^{40}, R^{41} e R^{42}, R^{43} e R^{44}, ou R^{45} e R^{46} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída;

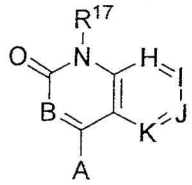
com a condição de que no máximo, dois de H, I, J e K sejam -N-. Por "no máximo dois de H, I, J e K sejam -N-", pretende-se que existam zero átomo de nitrogênio, um átomo de nitrogênio, ou dois átomos de nitrogênio

entre H, I, J e K.

Em uma modalidade de Fórmula (III), $(D)_n$-G é

 ou .

Em uma modalidade de Fórmula (III), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (IIIa):

 (IIIa).

Em uma modalidade de Fórmula (IIIa), A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, -CN, $-OR^9$, $-NO_2$, $-S(O)_cR^9$, $-NHOR^9$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{11}$, $-NR^9CSNR^{10}R^{11}$, ou $-NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$. Preferivelmente, A é -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHOCH_3$, $-NOCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHC(NH)NH_2$, -CN, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ ou $-CH_2NHC(O)CH_3$.

Em uma modalidade de Fórmula (IIIa), R^{17} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arilalquila, ou arilalquila substituída. Preferivelmente, R^{17} é hidrogênio, metila, etila, propila, *iso*-propila, *n*-butila, *iso*-butila, *sec*-butila, *t*-butila, fenila ou benzila.

Em uma modalidade de Fórmula (IIIa), H é $-C(R^{35})-$; I é $-C(R^{36})$; J é $-C(R^{37})-$; e K é $-C(R^{38})-$.

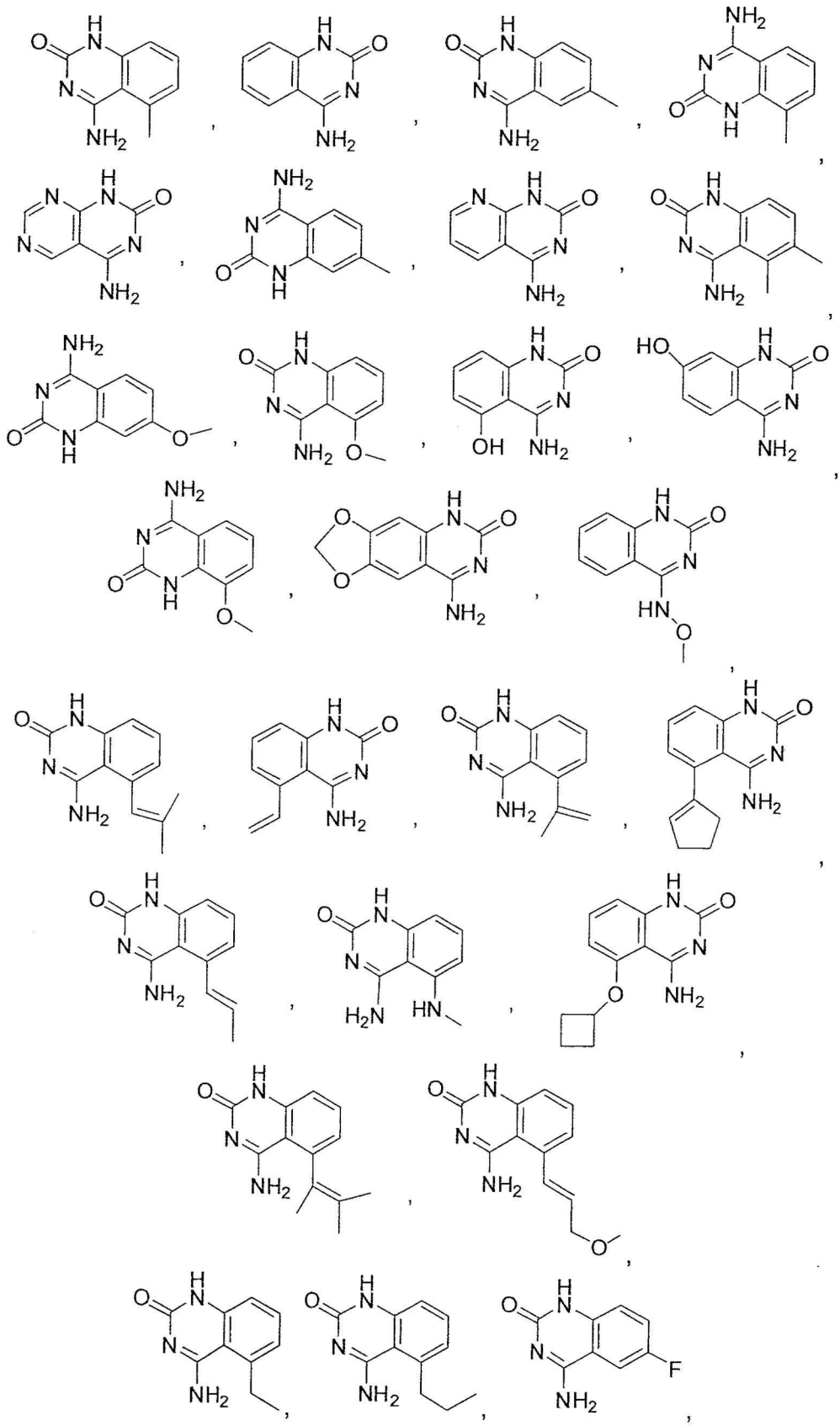
Em uma modalidade de Fórmula (IIIa), A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, -CN, $-OR^9$, $-NO_2$, $-S(O)_cR^9$, $-NHOR^9$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-CO_2R^9$ ou $-NR^9CO_2R^{10}$; e R^{17} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arilalquila, ou arilalquila substituída.

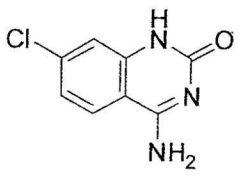
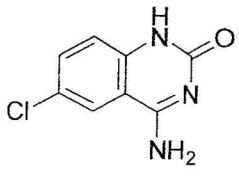
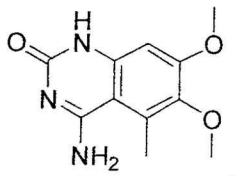
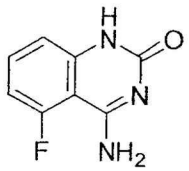
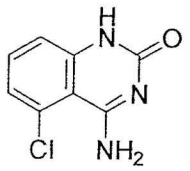
Em uma modalidade de Fórmula (IIIa), A é -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHOCH_3$, $-NOCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHC(NH)NH_2$, -CN, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, -

$CH_2N(CH_3)_2$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ ou $-CH_2NHC(O)CH_3$; e R^{17} é hidrogênio, metila, etila, propila, *iso*-propila, *n*-butila, *iso*-butila, *sec*-butila, *t*-butila, fenila ou benzila.

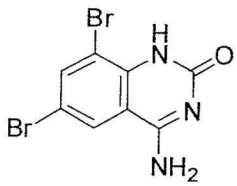
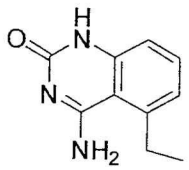
Em uma modalidade de Fórmula (IIIa), R^{35} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^{39}$, $-S(O)_jR^{39}$, $-OCOR^{39}$, $-NR^{39}COR^{40}$, $-CONR^{39}R^{40}$, $-CO_2R^{39}$, $NR^{39}R^{40}$, $-SO_2NR^{39}R^{40}$, ou $-NR^{39}SO_2R^{40}$; R^{36} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^{41}$, $-S(O)_jR^{41}$, $-OCOR^{41}$, $NR^{41}R^{42}$, $-NR^{41}COR^{42}$, $-CONR^{41}R^{42}$, $-CO_2R^{41}$, $-SO_2NR^{41}R^{42}$, ou $-NR^{41}SO_2R^{42}$; R^{37} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^{43}$, $-S(O)_jR^{43}$, $-OCOR^{43}$, $NR^{43}R^{44}$, $-NR^{43}COR^{44}$, $-CONR^{43}R^{44}$, $-CO_2R^{43}$, $-SO_2NR^{43}R^{44}$, ou $-NR^{43}SO_2R^{44}$; ou alternativamente R^{36} e R^{37}, juntamente com os átomos aos quais eles são ligados, formam um anel ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída; e R^{38} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^{45}$, $-S(O)_jR^{45}$, $-OCOR^{45}$, $NR^{45}R^{46}$, $-NR^{45}COR^{46}$, $-CONR^{45}R^{46}$, $-CO_2R^{45}$, $-SO_2NR^{45}R^{46}$, $-NR^{45}SO_2R^{46}$. É preferível que R^{38} seja hidrogênio, alcanila, alcanila substituída, alquenila, alquenila substituída, cicloalcanila, cicloalcanila substituída, cicloalquenila, cicloalquenila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^{45}$, $-S(O)_jR^{45}$, $-OCOR^{45}$, $NR^{45}R^{46}$, $-NR^{45}COR^{46}$, $-CONR^{45}R^{46}$, $-CO_2R^{45}$, $-SO_2NR^{45}R^{46}$, $-NR^{45}SO_2R^{46}$. É também preferível que A seja $-NH_2$, R^{17} seja hidrogênio, metila, etila ou benzila; e R^{35}, R^{36}, R^{37} e R^{38} sejam independentemente hidrogênio, flúor, cloro, bromo, metila, triflurometila, etila, isopropila, ciclopropila, propenila, metilpropenila, butenila, metilbutenila, propenila substituída, metilpropenila substituída, butenila substituída, metilbutenila substituída, -NH-alcanila, -NH-(alcanila substituída), -OH, $-OCH_3$, -O-cicloalcanila, -O-benzila, $-CO_2H$.

Em algumas modalidades específicas de Fórmula (IIIa), o composto tem a fórmula estrutural selecionada do grupo que consiste em




,

,

,

,

,

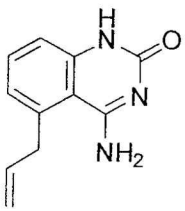
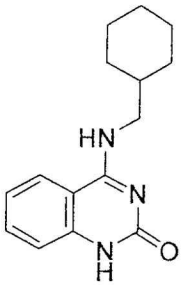
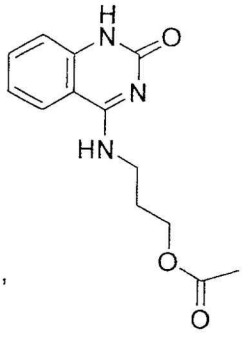
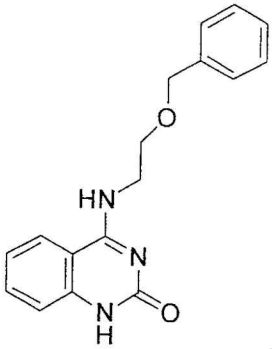
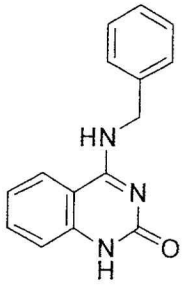
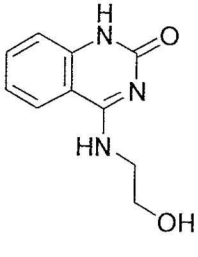
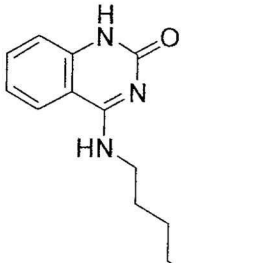
,

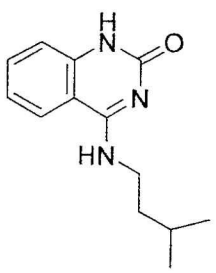
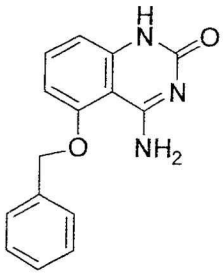
,

,

,

,

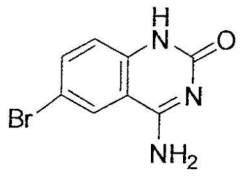
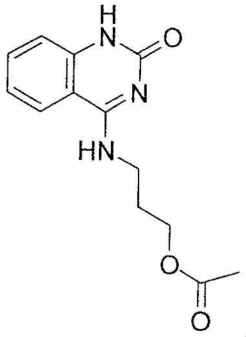
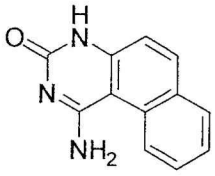
,

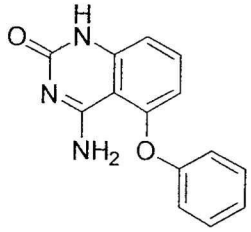
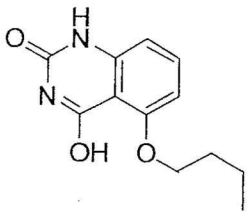
,

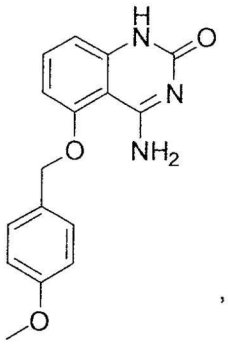
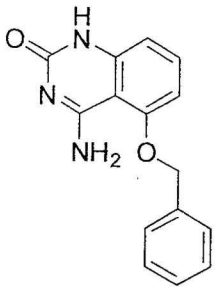
,

,

,

,

,

,

,

,

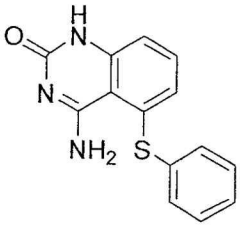
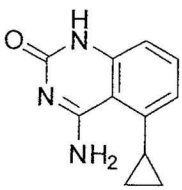
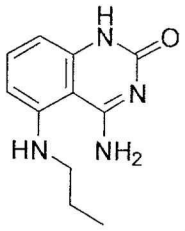

,

,

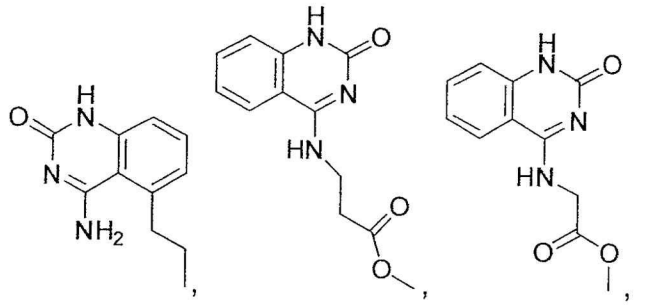
,

,

,

,

,

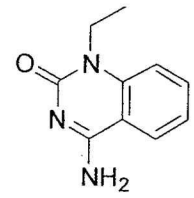
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

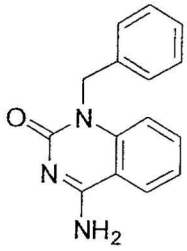


143



145

, and

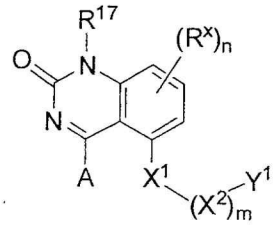


147

;

ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo. Em algumas modalidades preferidas, o sal destes compostos é cloridrato ou sal de trifluoroacetato.

Em uma modalidade de Fórmula (IIIa), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (IIIa1):



(IIIa1)

em que,

A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, -CN, $-OR^9$, $-NO_2$, $-S(O)_cR^9$, $-NOR^9$, $-NHOR^9$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-CO_2R^9$ ou $-NR^9CO_2R^{10}$;

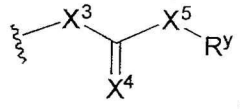
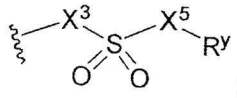
R^{17} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arilalquila, ou arilalquila substituída;

X^1 é $-CH_2-$, -O-, $-NR^9-$, -S-, -S(O)-, ou $-S(O)_2-$;

X^2 é alquileno, alquileno substituído, heteroalquileno, ou heteroalquileno substituído;

m é 0 ou 1;

Y^1 é ciclo-heteroalquila, ciclo-heteroalquila substituída, ou

 , ou  ;

X^3 e X^5 são independentemente uma ligação covalente, -O- ou $-NR^9-$;

X^4 é O, NR^9, $N-OR^9$, ou S;

R^x é halo, $-NO_2$, -CN, -OH, $-NH_2$, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída;

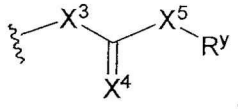
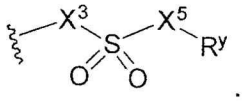
n é 0, 1, 2, ou 3;

R^y é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída, $-NR^9R^{10}$; e

cada R^9 e R^{10} é independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída;

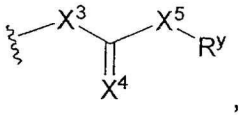
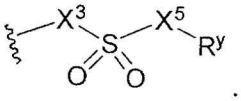
com a condição de que quando X^1 for -O- ou -S-, e m seja zero; então X^3 não seja -O-.

Em uma modalidade de Fórmula (IIIa1), X^1 é $-CH_2-$; e Y^1 é

 , ou  .

Em uma modalidade de Fórmula (IIIa1), X^1 é -O-, $-NR^9-$, ou -S-; m é 0 ou 1, e Y^1 é ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída.

Em uma modalidade de Fórmula (IIIa1), X^1 é -O-, $-NR^9-$, ou -S-; m é 1, e Y^1 é

 , ou  .

Em algumas modalidades de Fórmula (IIIa1), X^2 é metileno, etileno, propileno, dimetiletileno, metilciclopropileno, ou ciclopropilmetileno.

Em algumas modalidades de Fórmula (IIIa1), A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, -CN, -OR^9, -NO_2, -$S(O)_cR^9$, -NOR^9, -$NHOR^9$, -NR^9COR^{10}, -NR^9R^{10}, -$CONR^9R^{10}$, -CO_2R^9 ou -$NR^9CO_2R^{10}$.

Em algumas modalidades de Fórmula (IIIa1), R^{17} é hidrogênio, alquila, alquila substituída.

Em algumas modalidades de Fórmula (IIIa1), Y^1 é ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída. É preferível que Y^1 seja piperidinila, piperidinila substituída, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrofuranila substituída, tetra-hidropiranila, tetra-hidropiranila substituída, di-hidrofuranila, di-hidrofuranila substituída, pirrolidinila, pirrolidinila substituída, oxetanila, ou oxetanila substituída. É também preferível que a ciclo-heteroalquila substituída compreenda um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, -CN, -OR^9, -NO_2, -$S(O)_cR^9$, -NOR^9, -$NHOR^9$, -NR^9COR^{10}, -NR^9R^{10}, -$CONR^9R^{10}$, -CO_2R^9, e -$NR^9CO_2R^{10}$.

Em algumas modalidades de Fórmula (IIIa1), X^4 é O.

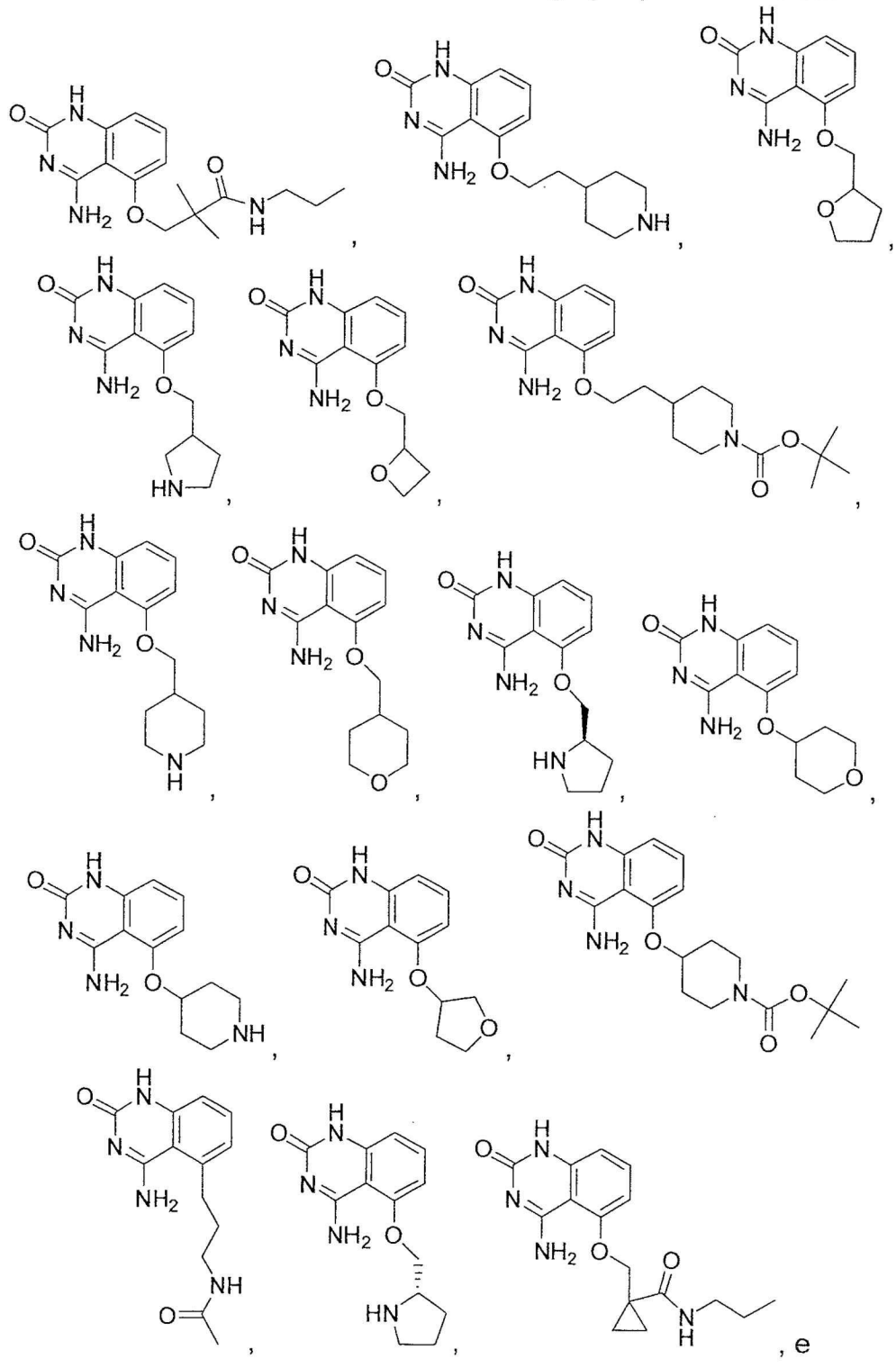
Em algumas modalidades de Fórmula (IIIa1), -X^3-$C(X^4)$-X^5- é -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -NH-C(O)-NH-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-C(O)-O-, -NH-C(O)-O-, -O-C(O)-NH-, -C(NH)-, -C(NH)-NH-, -NH-C(NH)-, -NH-C(NH)-NH-, -C(NH)-O-, -O-C(NH)-, -O-C(NH)-O-, -NH-C(NH)-O-, -O-C(NH)-NH-, -C(N-OH)-, ou -C(S)-.

Em algumas modalidades de Fórmula (IIIa1), A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, ou -NR^9R^{10}; R^{17} é hidrogênio; e Y^1 é piperidinila, piperidinila substituída, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrofuranila substituída, tetra-hidropiranila, tetra-hidropiranila substituída, di-hidrofuranila, di-hidrofuranila substituída, pirrolidinila, pirrolidinila substituída, oxetanila, ou oxetanila substituída.

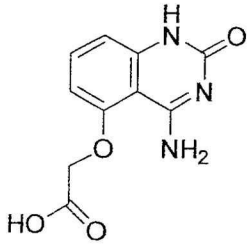
Em algumas modalidades de Fórmula (IIIa1), A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, ou -NR^9R^{10}; R^{17} é hidrogênio; Y^1 é -X^3-$C(X^4)$-X^5-; e -X^3-$C(X^4)$-X^5- é -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -NH-C(O)-NH-,

-C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-C(O)-O-, -NH-C(O)-O-, -O-C(O)-NH-, -C(NH)-, -C(NH)-NH-, -NH-C(NH)-, -NH-C(NH)-NH-, -C(NH)-O-, -O-C(NH)-, -O-C(NH)-O-, -NH-C(NH)-O-, -O-C(NH)-NH-, -C(N-OH)-, ou -C(S)-.

Em algumas modalidades específicas de Fórmula (IIIa1), o composto tem a fórmula estrutural selecionada do grupo que consiste em



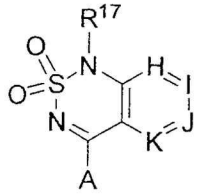
, e



;

ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo. Em algumas modalidades preferíveis, o sal destes compostos é cloridrato ou sal de trifluoroacetato.

Em uma modalidade de Fórmula (III), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (IIIb):



(IIIb).

Em uma modalidade de Fórmula (IIIb), A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^9$, $-S(O)_cR^9$, $-NR^9COR^{10}$, $-NHOR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-NOR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{11}$, $-NR^9CSNR^{10}R^{11}$, ou $-NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$.

Em uma modalidade de Fórmula (IIIb), R^{17} é hidrogênio, alquila, ou alquila substituída.

Em uma modalidade de Fórmula (IIIb), A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, $-OR^1$, $-SR^1$, -CN, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{11}$, $-NR^9CSNR^{10}R^{11}$ ou $-NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$; e R^{17} é hidrogênio, alquila, ou alquila substituída.

Em uma modalidade de Fórmula (IIIb), H é $-C(R^{35})-$ ou -N-; I é $-C(R^{36})-$; J é $-C(R^{37})-$; e K é $-C(R^{38})-$ ou -N-.

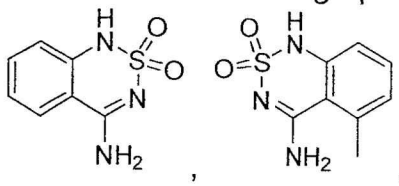
Em uma modalidade de Fórmula (IIIb), H é $-C(R^{35})-$; I é $-C(R^{36})-$; J é $-C(R^{37})-$; e K é $-C(R^{38})-$.

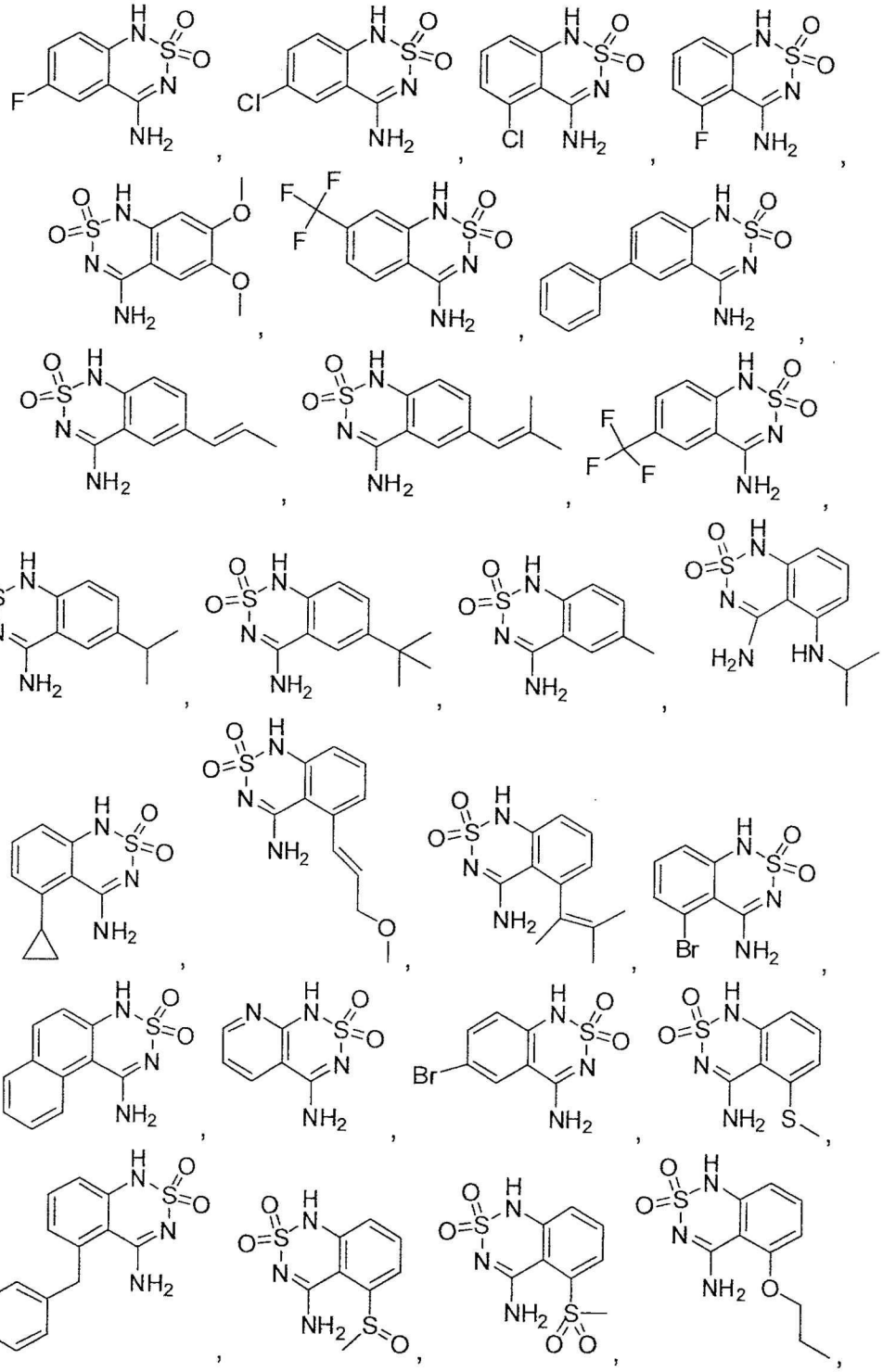
Em uma modalidade de Fórmula (IIIb), R^{35} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^{39}$, $-S(O)_jR^{39}$, $-OCOR^{39}$, $-NR^{39}R^{40}$, $-CONR^{39}R^{40}$, $-CO_2R^{39}$, -

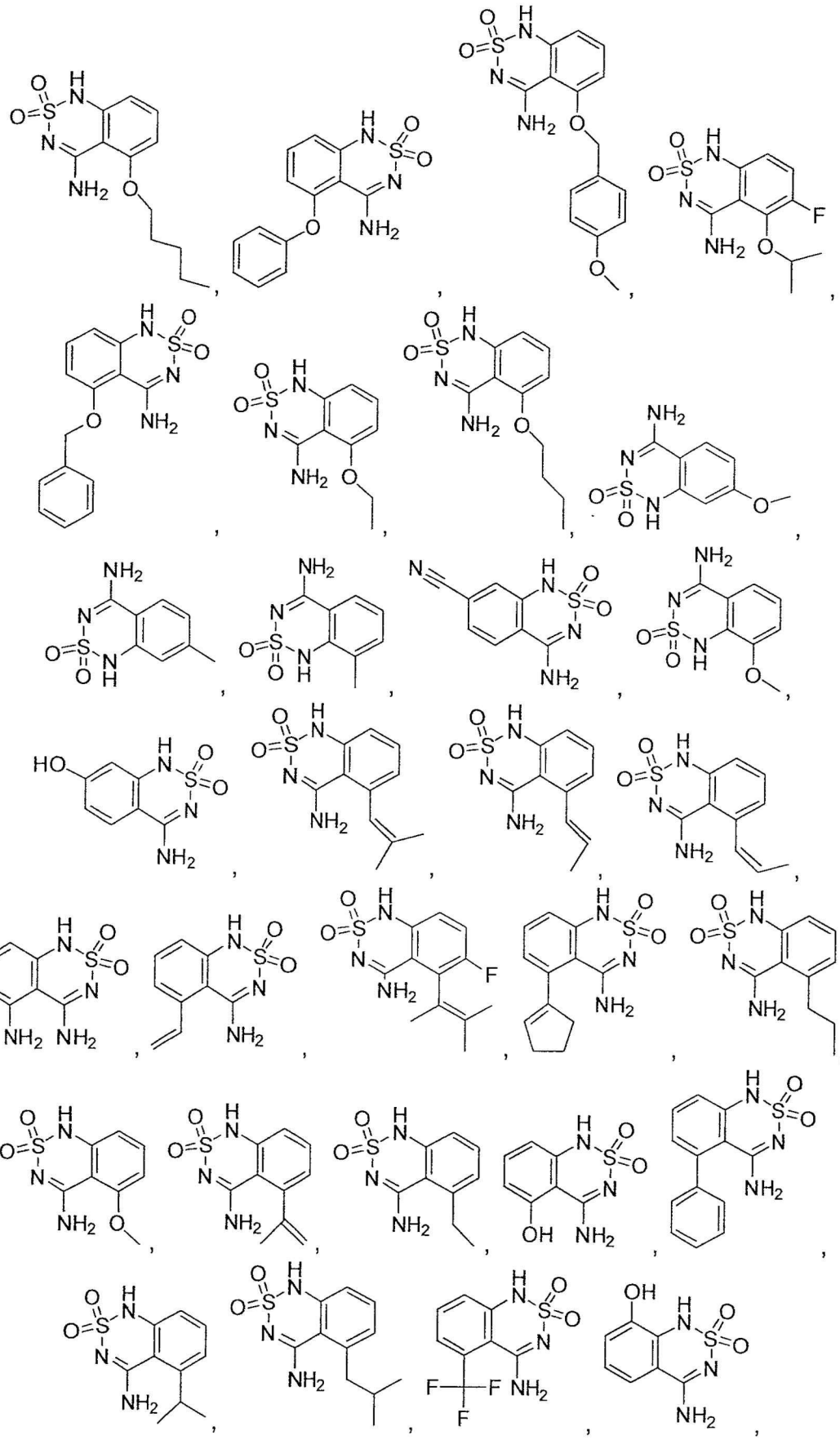
$SO_2NR^{39}R^{40}$, $-NR^{39}SO_2R^{40}$; R^{36} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^{41}$, $-S(O)_kR^{41}$, $-OCOR^{41}$, $-NR^{41}R^{42}$, $-CONR^{41}R^{42}$, $-CO_2R^{41}$, $-SO_2NR^{41}R^{42}$, $-NR^{41}SO_2R^{42}$; R^{37} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída ,-CN, $-NO_2$, $-OR^{43}$, $-S(O)_lR^{43}$, $-OCOR^{43}$, $-NR^{43}R^{44}$, $-CONR^{43}R^{44}$, $-CO_2R^{43}$, $-SO_2NR^{43}R^{44}$, $-NR^{43}SO_2R^{44}$; R^{38} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^{45}$, $-S(O)_mR^{45}$, $-OCOR^{45}$, $-NR^{45}R^{46}$, $-CONR^{45}R^{46}$, $-COR^{45}$, $-CO_2R^{45}$, $-SO_2NR^{45}R^{46}$, $-NR^{45}SO_2R^{46}$.

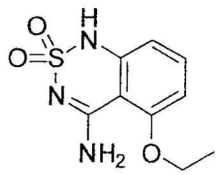
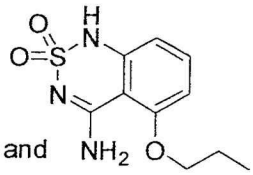
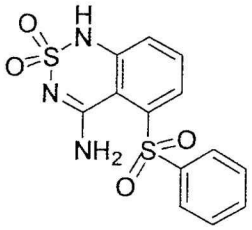
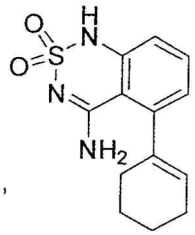
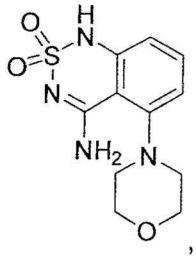
Em uma modalidade de Fórmula (IIIb), A é $-NH_2$, R^{17} é hidrogênio, metila, etila ou benzila; e R^{35}, R^{36}, R^{37} e R^{38} são independentemente hidrogênio, flúor, cloro, bromo, -CN, alcanila, alcanila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, cicloalcanila, cicloalcanila substituída, cicloalquenila, cicloalquenila substituída, heteroalcanila, heteroalcanila substituída, ciclo-heteroalquila, ciclo-heteroalquila substituída, -O-alcanila, -O-(alcanila substituída), -O-alquenila, -O-(alquenila substituída), -NH-alcanila, -NH-(alcanila substituída), -NH-alquenila, -NH-(alquenila substituída), -S-alcanila, -S-(alcanila substituída), -S-alquenila, ou -S-(alquenila substituída).

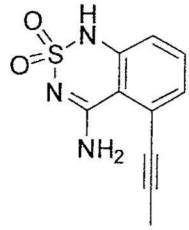
Em algumas modalidades específicas de Fórmula (IIIb), o composto tem a fórmula estrutural selecionada do grupo que consiste em:

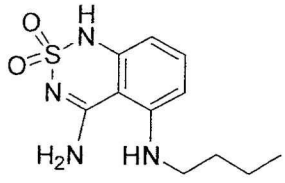
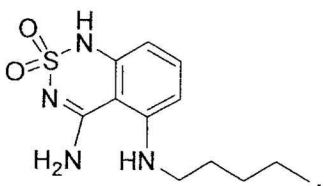
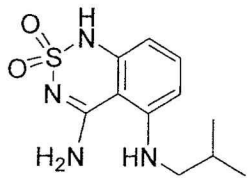
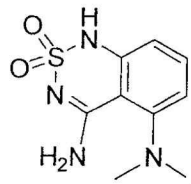


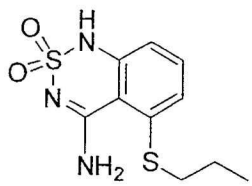


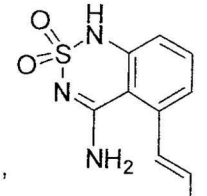


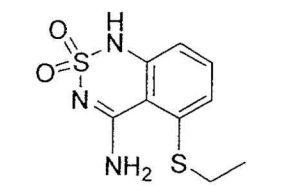
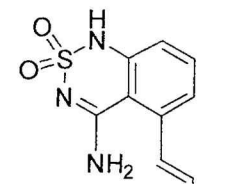


, and




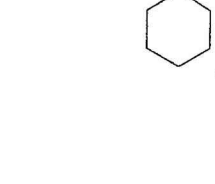



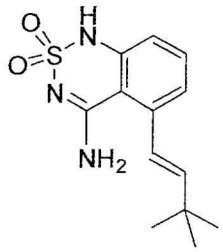
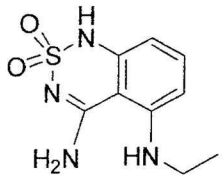







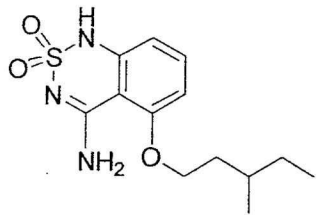
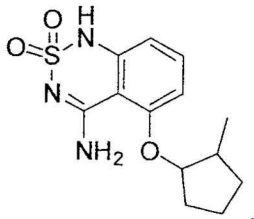
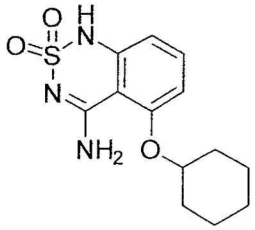
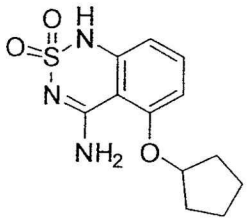
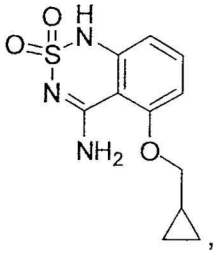
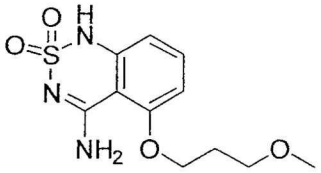


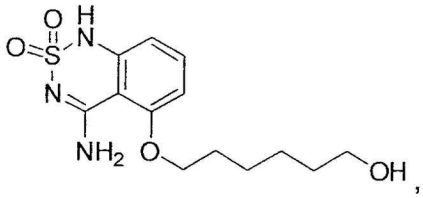
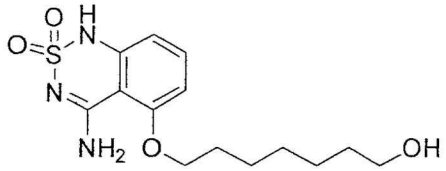
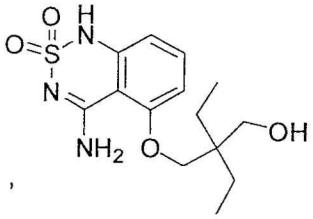
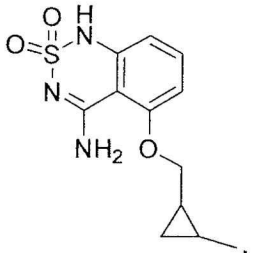
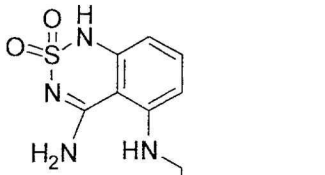
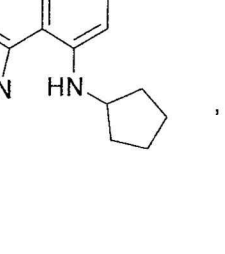
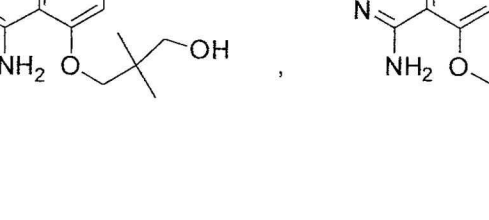







,

,

,

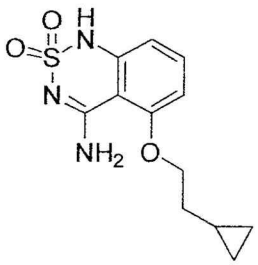
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

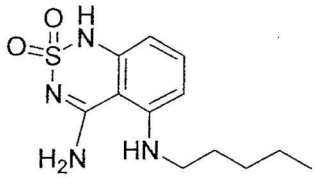
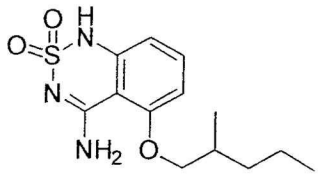
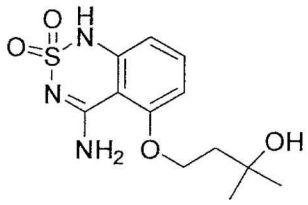
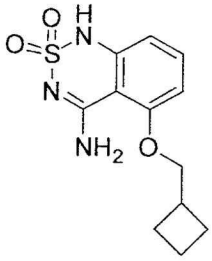
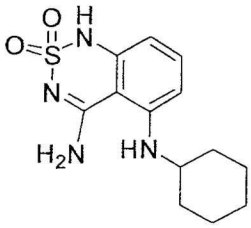
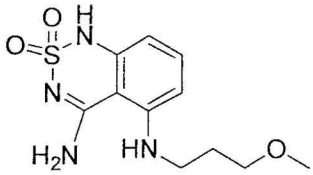
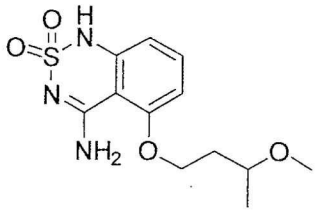
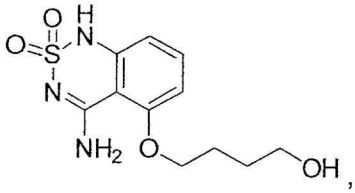
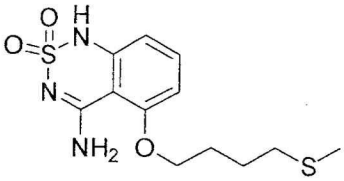
,

,

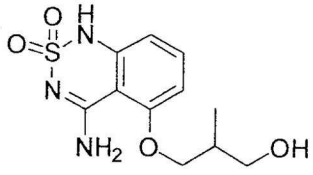
,

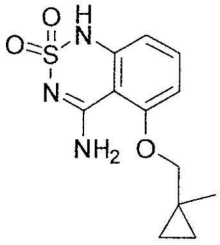
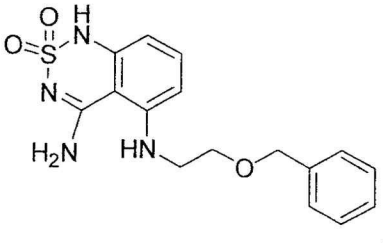

,

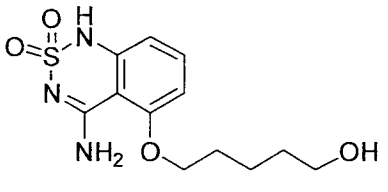
,

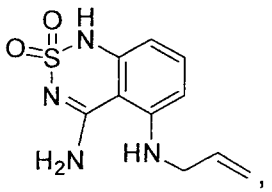
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

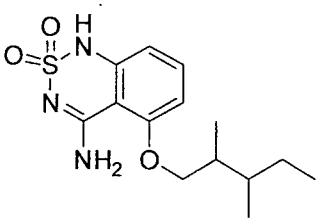
,

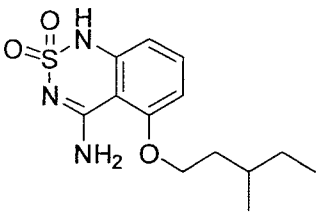
,

,

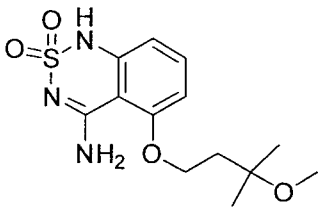
,

,

,

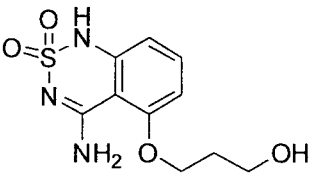


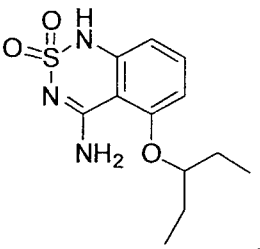


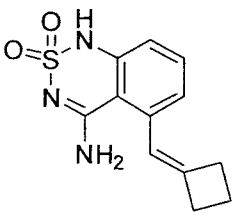


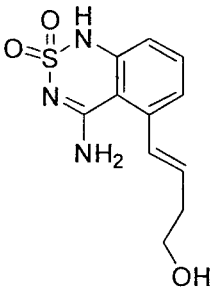


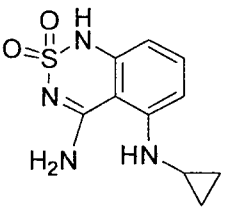


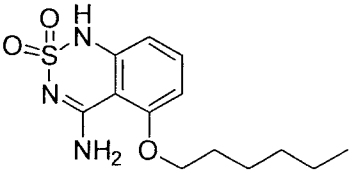


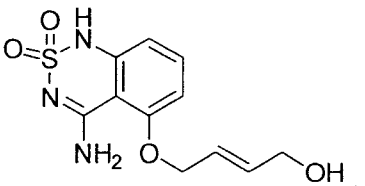


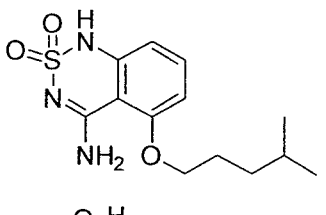


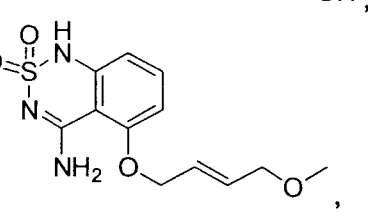


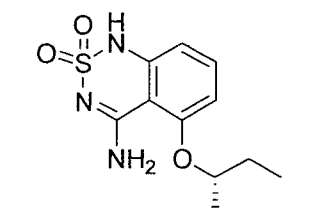


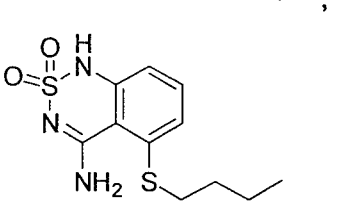


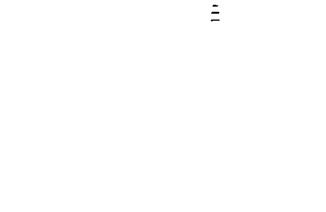


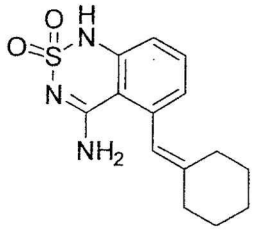
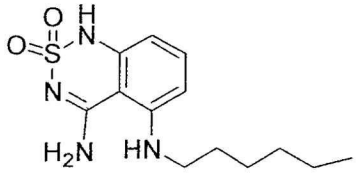
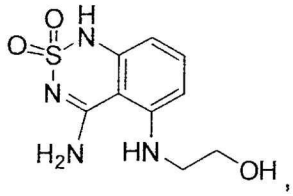











,

,

,

,

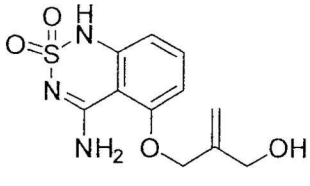
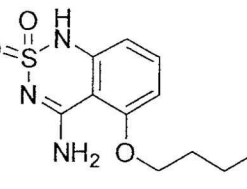
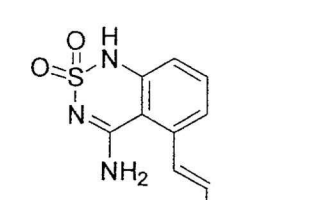
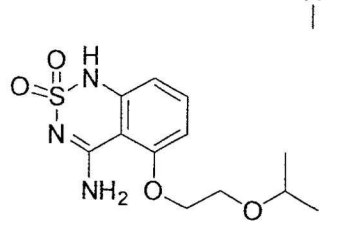
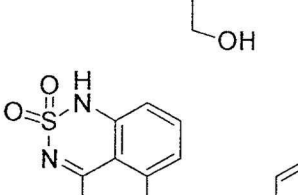
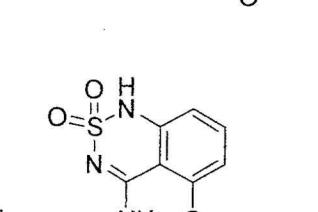
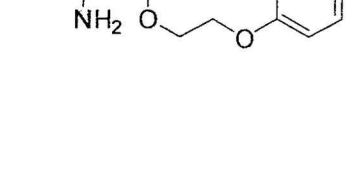
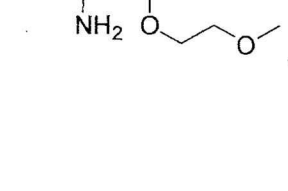
,

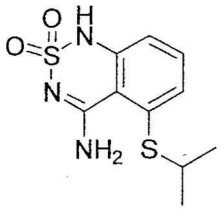
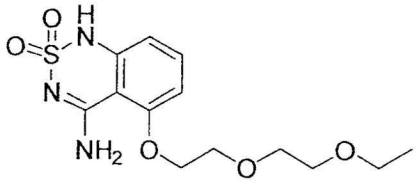
,

,

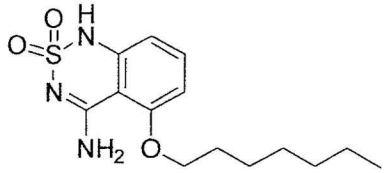
,

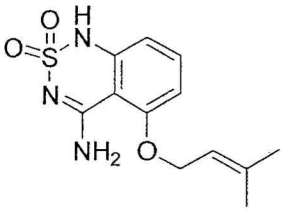
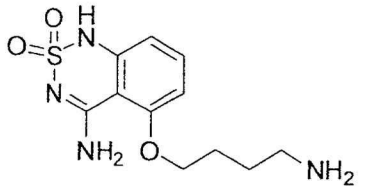
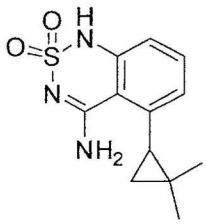
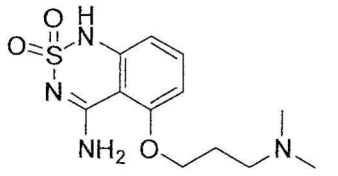
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

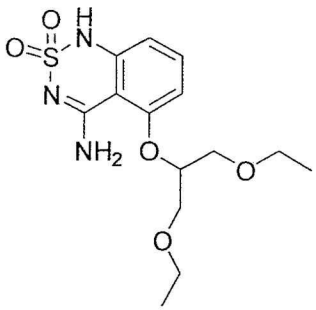

,

,

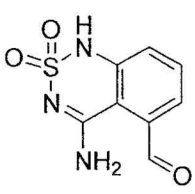
,

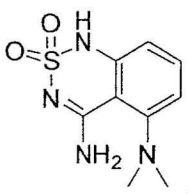
,

,

,

,

,

,

,

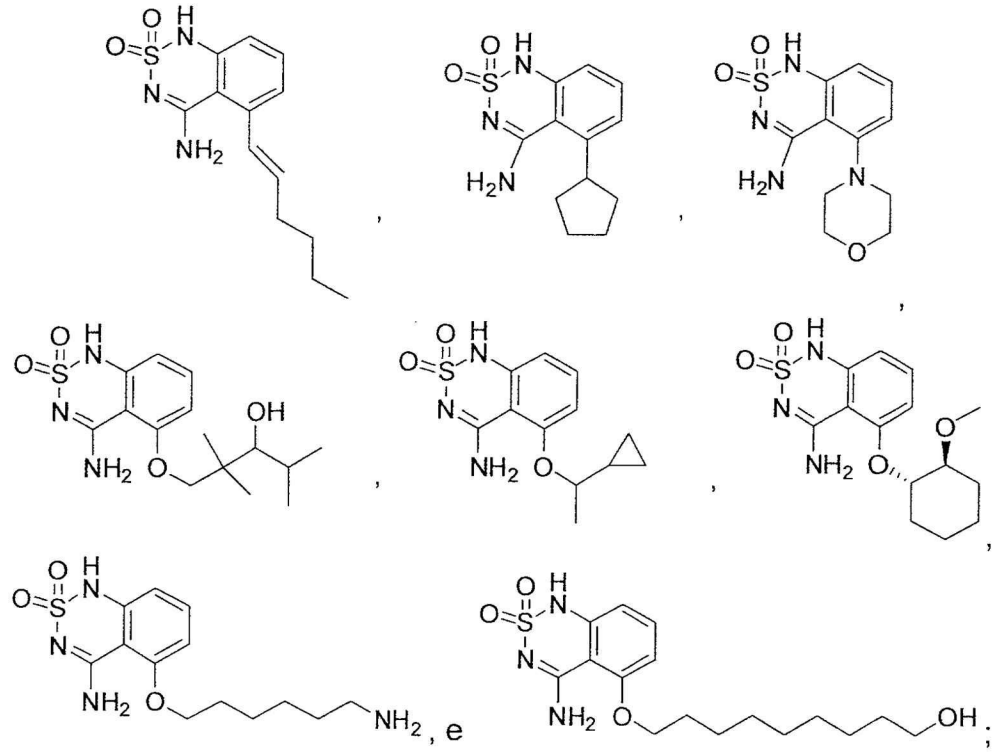
,

,

,

,

,

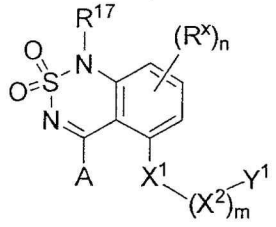
,

,

,



ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo. Em algumas modalidades preferidas, o sal destes compostos é cloridrato ou sal de trifluoroacetato.

Em uma modalidade de Fórmula (IIIb), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (IIIb1):



(IIIb1)

em que,

A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, -CN, $-OR^9$, $-NO_2$, $-S(O)_cR^9$, $-NOR^9$, $-NHOR^9$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-CO_2R^9$ ou $-NR^9CO_2R^{10}$;

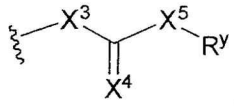
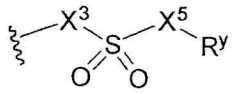
R^{17} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arilalquila, ou arilalquila substituída;

X^1 é $-CH_2-$, -O-, $-NR^9-$, -S-, -S(O)-, ou $-S(O)_2-$;

X^2 é alquileno, alquileno substituído, heteroalquileno, ou heteroalquileno substituído;

m é 0 ou 1;

Y^1 é heteroarila, heteroarila substituída, ciclo-heteroalquila, ciclo-heteroalquila substituída, ou


, ou

;

X^3 e X^5 são independentemente uma ligação covalente, -O- ou -NR^9-;

X^4 é O, NR^9, N-OR^9, ou S;

R^x é halo, -NO_2, -CN, -OH, -NH_2, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída;

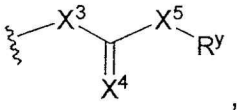
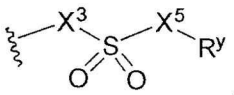
n é 0, 1, 2, ou 3;

R^y é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída, -NR^9R^{10}; e

cada R^9 e R^{10} é independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída;

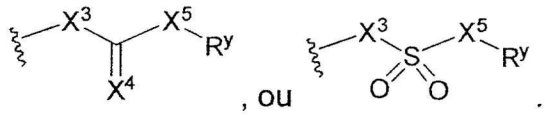
com a condição de que quando X^1 for -O- ou -S-, e m seja zero; então X^3 não seja -O-.

Em uma modalidade de Fórmula (IIIb1), X^1 é -CH_2-; e Y^1 é


, ou

.

Em uma modalidade de Fórmula (IIIb1), X^1 é -O-, -NR^9-, ou -S-; m é 0 ou 1, e Y^1 é ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída.

Em uma modalidade de Fórmula (IIIb1), X^1 é -O-, -NR^9-, ou -S-; m é 1, e Y^1 é



Em algumas modalidades de Fórmula (IIIb1), X^2 é alcanileno, alcanileno substituído, heteroalcanileno, heteroalcanileno substituído, alquenileno, alquenileno substituído, heteroalquenileno, ou heteroalquenileno substituído.

Em algumas modalidades de Fórmula (IIIb1), X^2 é metileno, etileno, propileno, *iso*-propileno, butileno, *iso*-butileno, *sec*-butileno, pentileno, hexileno, heptileno, dimetiletileno, metilciclopropileno, ciclopropilmetileno, etenileno, propenileno, ou butenileno.

Em uma modalidade de Fórmula (IIIb1), A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^9$, $-S(O)_cR^9$, $-NR^9COR^{10}$, $-NHOR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-NOR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{11}$, $-NR^9CSNR^{10}R^{11}$, $-NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$.

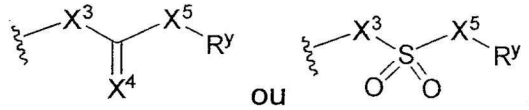
Em uma modalidade de Fórmula (IIIb1), R^{17} é hidrogênio, alquila, ou alquila substituída.

Em uma modalidade de Fórmula (IIIb1), Y^1 é ciclo-heteroalcanila, ciclo-heteroalcanila substituída, ciclo-heteroalquenila, ou ciclo-heteroalquenila substituída. É preferível que Y^1 seja piperidinila, piperidinila substituída, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrofuranila substituída, tetra-hidropiranila, tetra-hidropiranila substituída, di-hidrofuranila, di-hidrofuranila substituída, pirrolidinila, pirrolidinila substituída, oxetanila, oxetanila substituída, anel de sacarídeo ou seus derivados, anel de sacarídeo substituído ou seus derivados.

Em uma modalidade de Fórmula (IIIb1), Y^1 é heteroarila ou heteroarila substituída. É preferível que Y^1 seja piridinila, piridinila substituída, pirrolila, pirrolila substituída, furanila, furanila substituída, pirazolila, pirazolila substituída, isoxazolila, isoxazolila substituída, oxazolila, e oxazolila substituída. É também preferível que a ciclo-heteroalcanila substituída ou a ciclo-heteroalquenila substituída compreenda um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila,

heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, -CN, $-OR^9$, $-NO_2$, $-S(O)_cR^9$, $-NOR^9$, $-NHOR^9$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-CO_2R^9$, e $-NR^9CO_2R^{10}$.

Em uma modalidade de Fórmula (IIIb1), Y é



ou

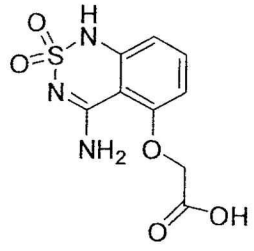
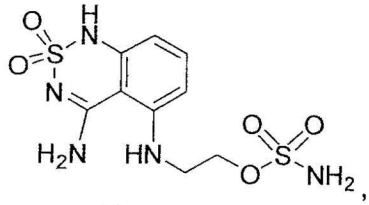
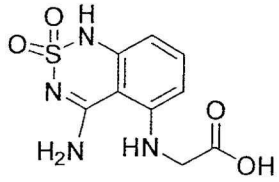
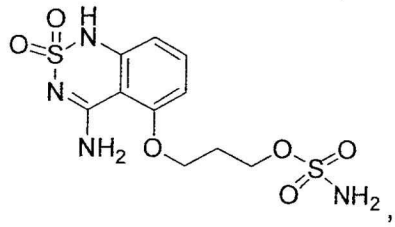
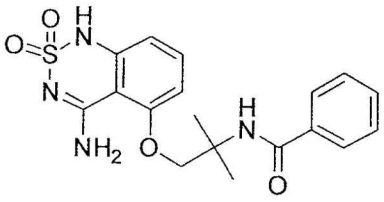
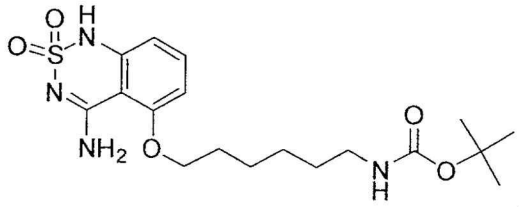
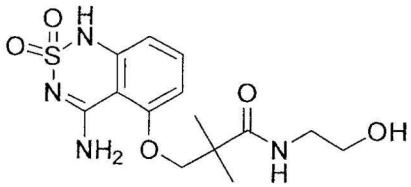
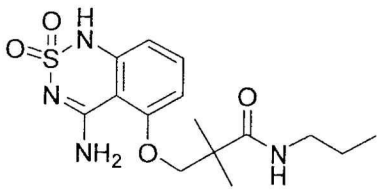
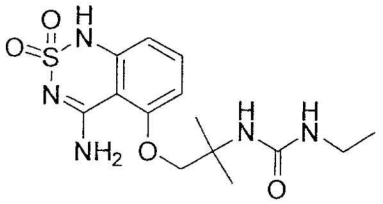
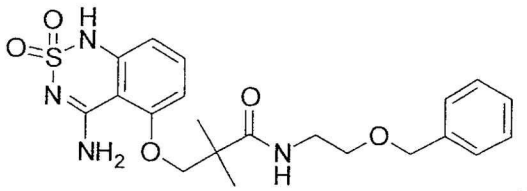
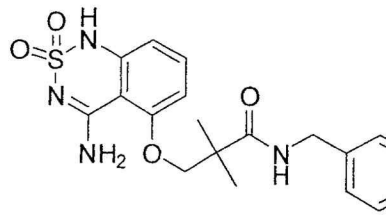
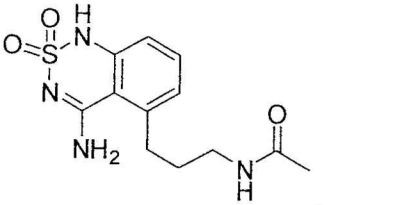
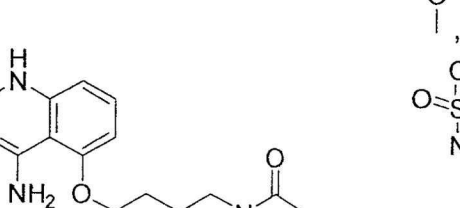
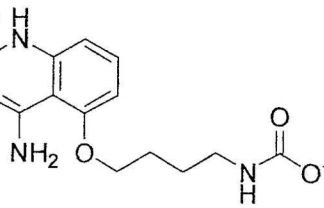
É preferível que X^4 seja O.

Em uma modalidade de Fórmula (IIIb1), $-X^3-C(X^4)-X^5-$ é -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -NH-C(O)-NH-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-C(O)-O-, -NH-C(O)-O-, -O-C(O)-NH-, -C(NH)-, -C(NH)-NH-, -NH-C(NH)-, -NH-C(NH)-NH-, -C(NH)-O-, -O-C(NH)-, -O-C(NH)-O-, -NH-C(NH)-O-, -O-C(NH)-NH-, -C(N-OH)-, ou -C(S)-.

Em uma modalidade de Fórmula (IIIb1), A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, ou $-NR^9R^{10}$; R^{17} é hidrogênio; e Y^1 é piperidinila, piperidinila substituída, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrofuranila substituída, tetra-hidropiranila, tetra-hidropiranila substituída, di-hidrofuranila, di-hidrofuranila substituída, pirrolidinila, pirrolidinila substituída, oxetanila, oxetanila substituída, anel de monossacarídeo, anel de monossacarídeo substituído, piridinila, piridinila substituída, pirrolila, pirrolila substituída, furanila, furanila substituída, pirazolila, pirazolila substituída, isoxazolila, isoxazolila substituída, oxazolila, ou oxazolila substituída.

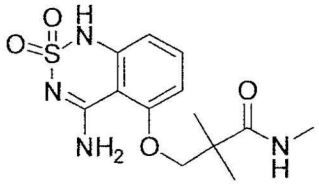
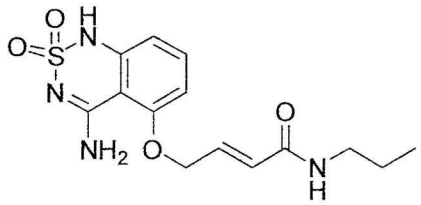
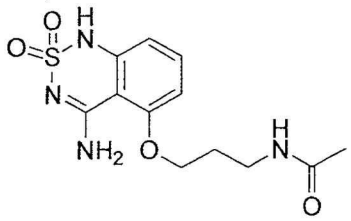
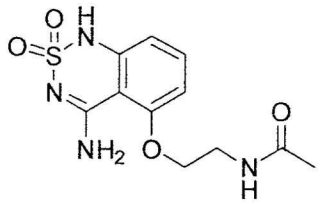
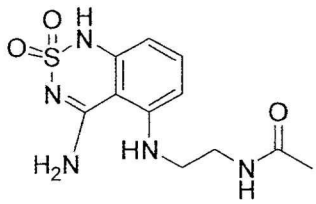
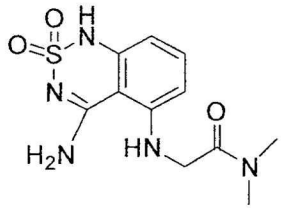
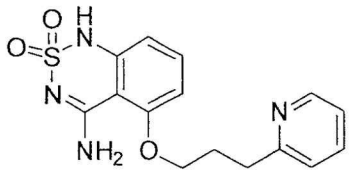
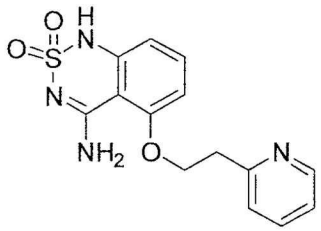
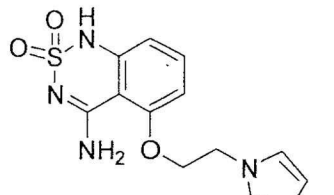
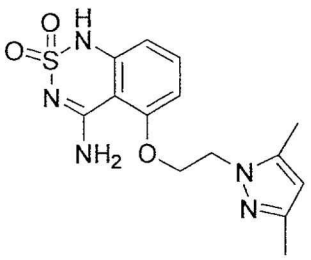
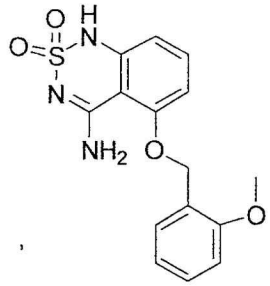
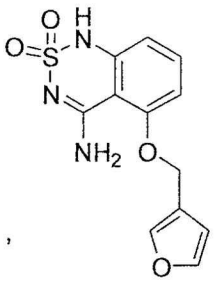
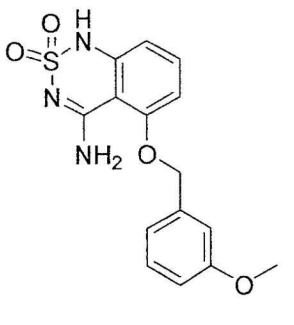
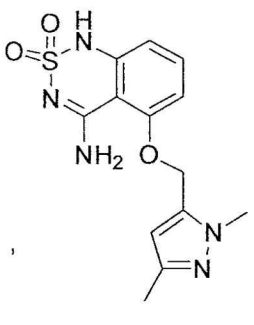
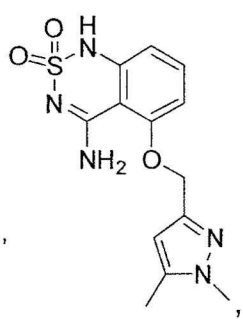
Em uma modalidade de Fórmula (IIIb1), A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, ou $-NR^9R^{10}$; R^{17} é hidrogênio; Y^1 é $-X^3-C(X^4)-X^5-$; e $-X^3-C(X^4)-X^5-$ é -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -NH-C(O)-NH-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-C(O)-O-, -NH-C(O)-O-, -O-C(O)-NH-, -C(NH)-, -C(NH)-NH-, -NH-C(NH)-, -NH-C(NH)-NH-, -C(NH)-O-, -O-C(NH)-, -O-C(NH)-O-, -NH-C(NH)-O-, -O-C(NH)-NH-, $-S(O)_2-$, $-NH-S(O)_2-$, $-S(O)_2-NH-$, $-O-S(O)_2-$, $-S(O)_2-O-$, -C(N-OH)-, ou -C(S)-.

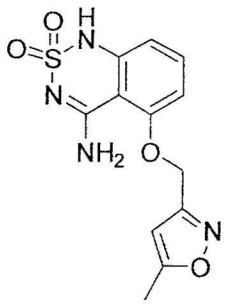
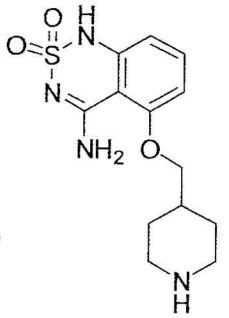
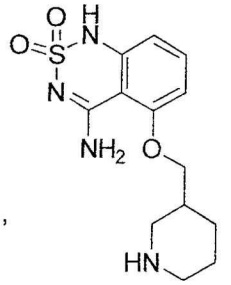
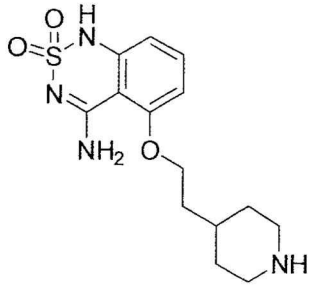
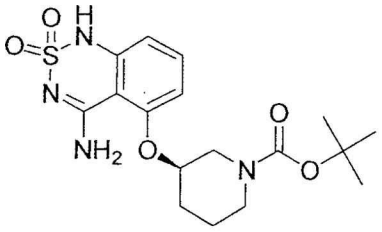
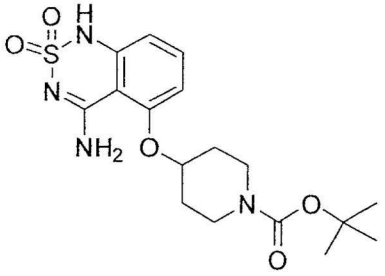
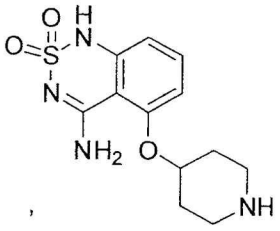
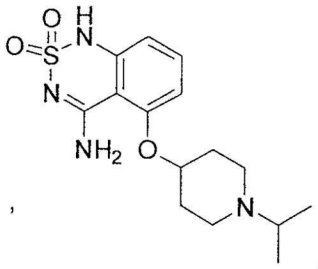
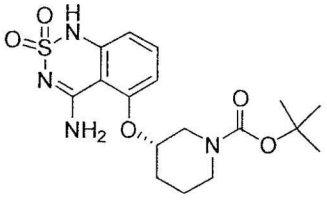
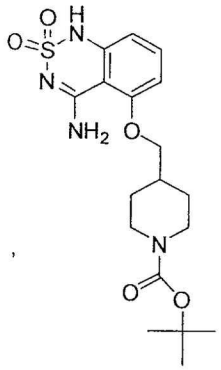
Em algumas modalidades específicas de Fórmula (IIIb1), o composto tem a fórmula estrutural selecionada do grupo que consiste em


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

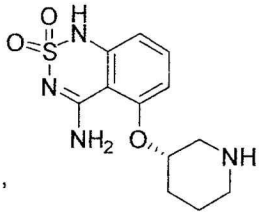
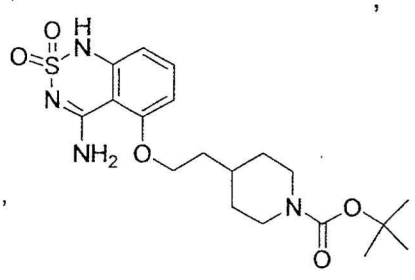
,

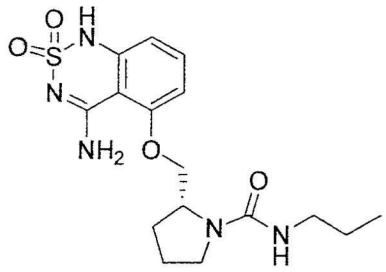
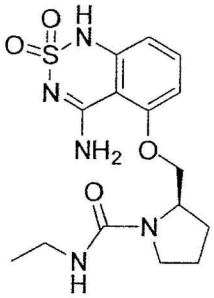
,

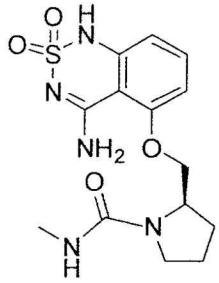
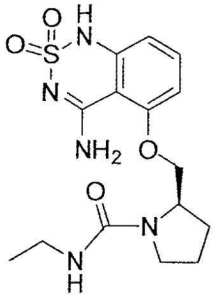
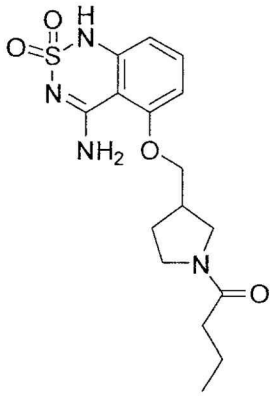
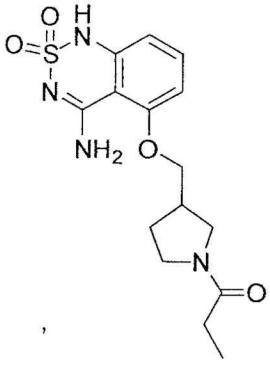
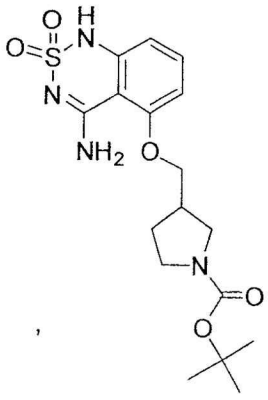
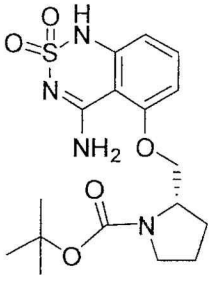
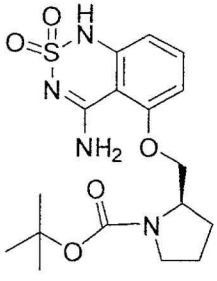
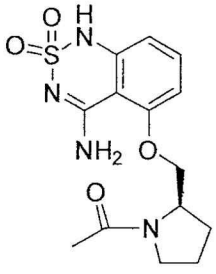
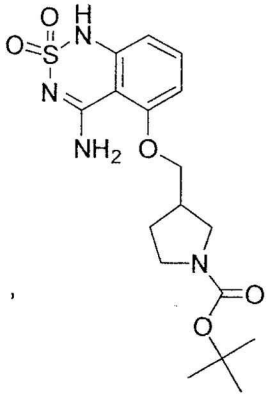
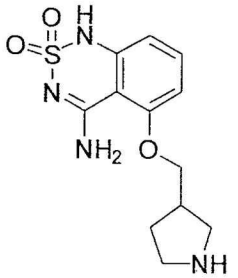

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

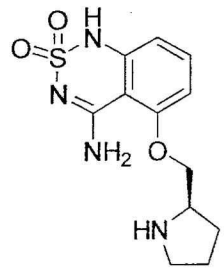
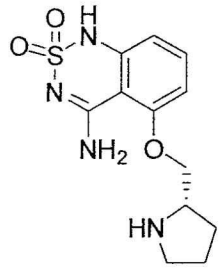

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

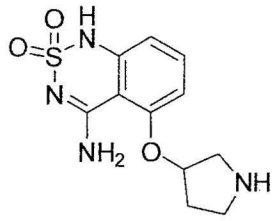
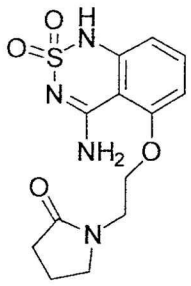
,

,

,

,

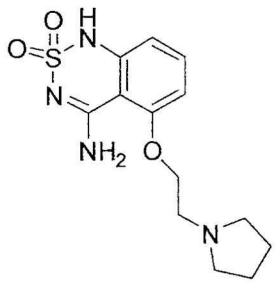
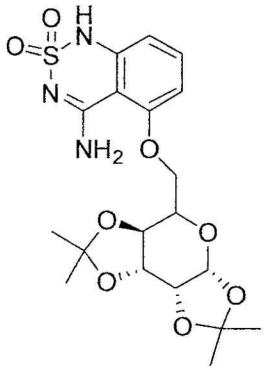
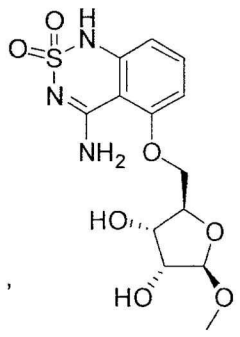
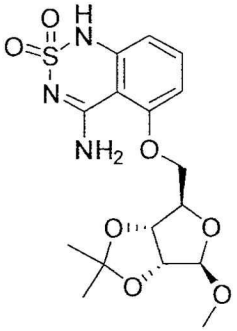
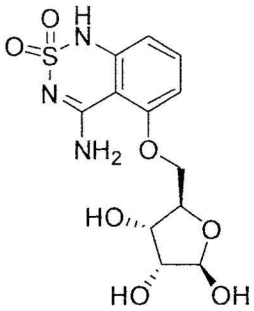
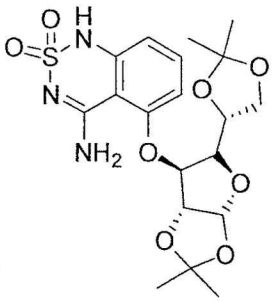
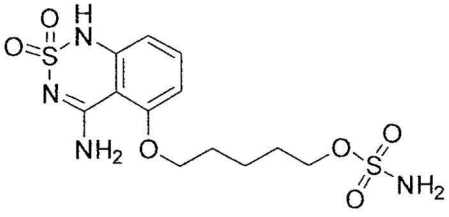
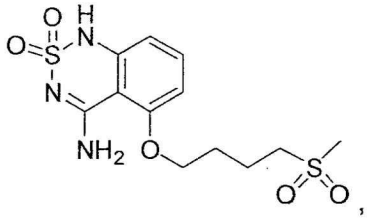

,

,

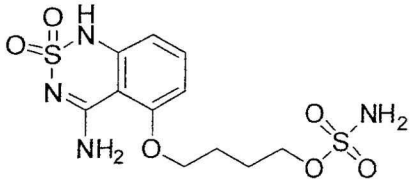
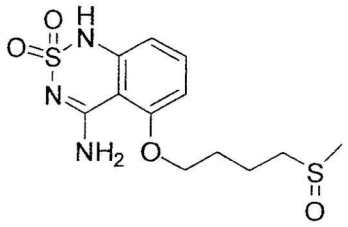
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

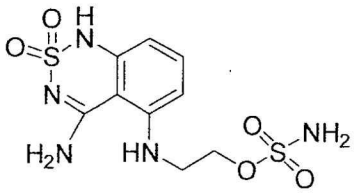
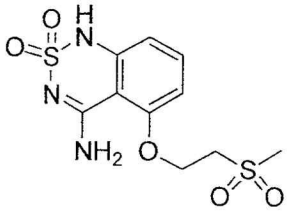
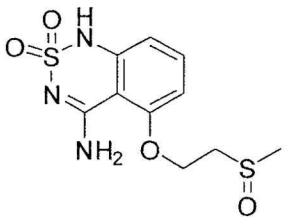
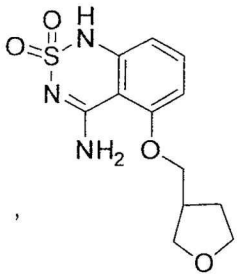
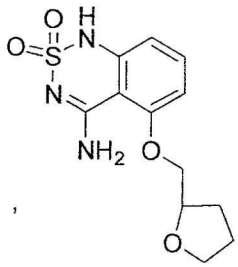
,

,

,

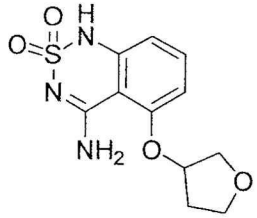
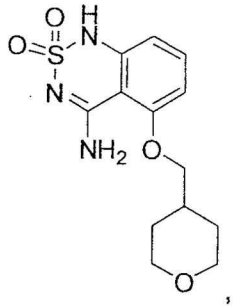
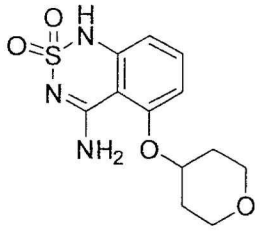
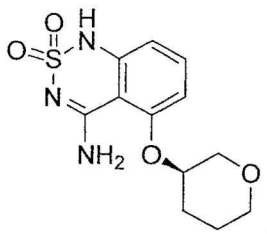
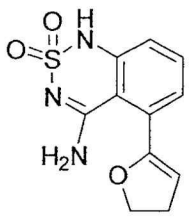
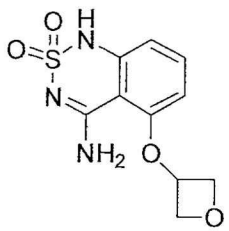
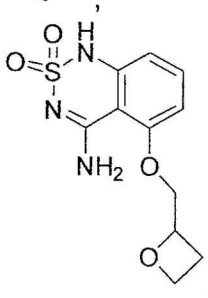
,

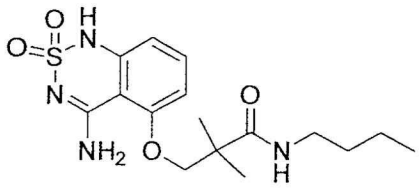
,

,

,

,

,

,

,

,

,

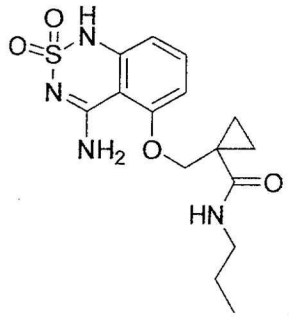

,

,

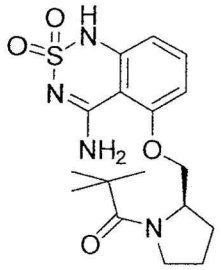
,

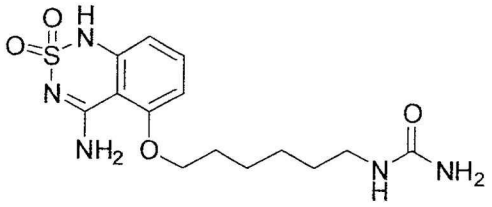
,

,

,

,

,

,

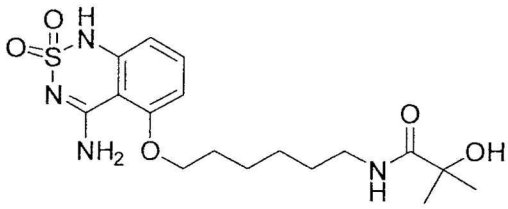
,

,

,

,

,

,

,

,

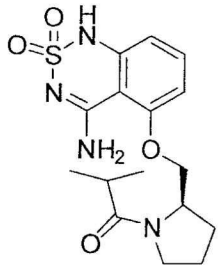


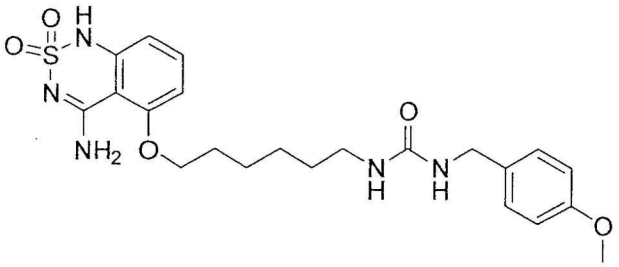


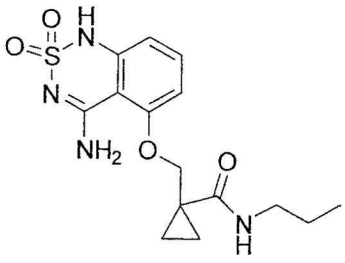




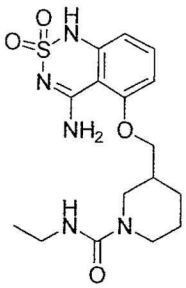


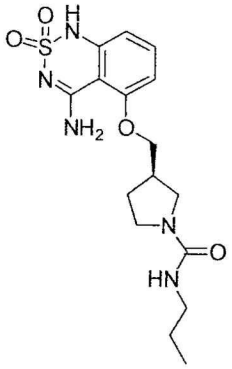


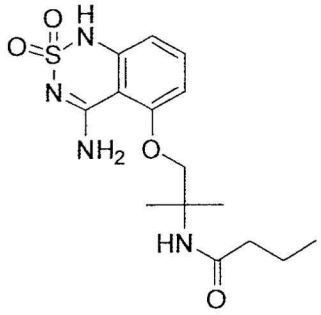


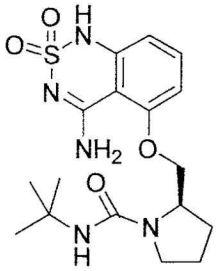
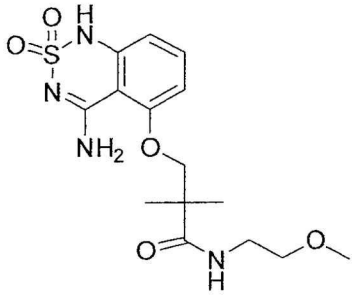
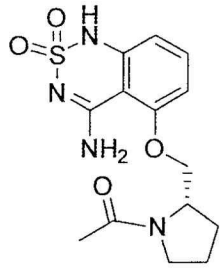
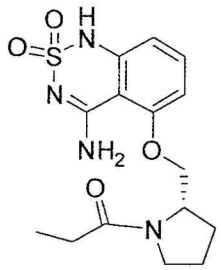
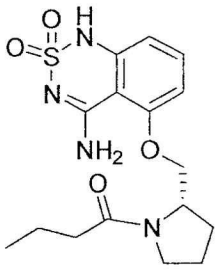
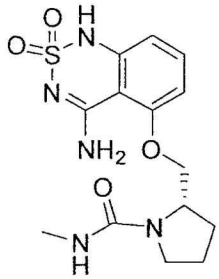
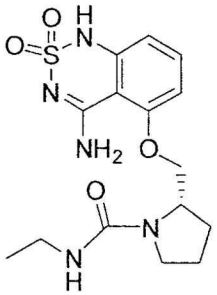
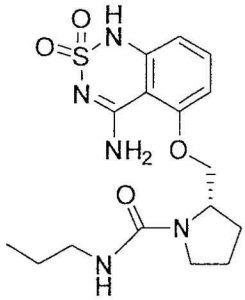
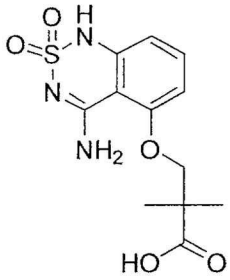
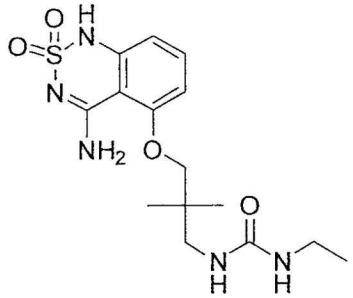
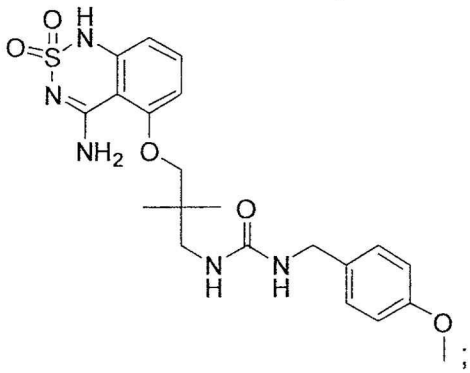








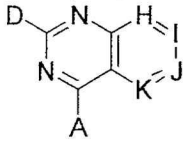

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, e ;

ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo. Em algumas modalidades preferidas, o sal destes compostos é um cloridrato ou sal de trifluoroace-

tato.

Em uma modalidade de Fórmula (III), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (IIIc)

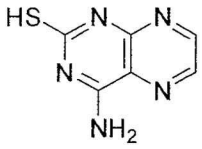


(IIIc)

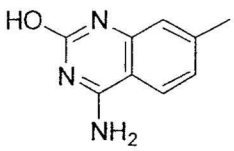
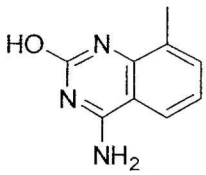
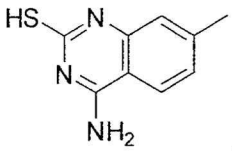
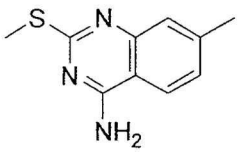
em que D é halo, $-OR^{15}$, $-NH-OR^{15}$, $-NH-NHR^{15}$, $-S(O)_eR^{15}$, ou $-NR^{15}R^{16}$.

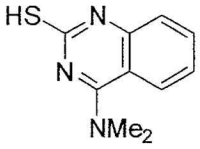
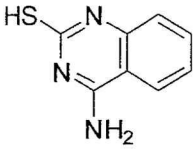
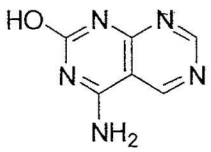
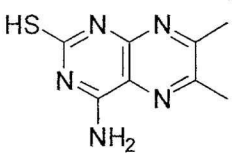
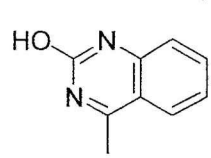
Em uma modalidade de Fórmula (IIIc), R^{35}, R^{36}, R^{37}, e R^{38} são independentemente hidrogênio, alquila, ou alquila substituída. É preferível que H seja $-C(R^{35})-$; I seja $-C(R^{36})$; J seja $-C(R^{37})-$; e K seja $-C(R^{38})-$.

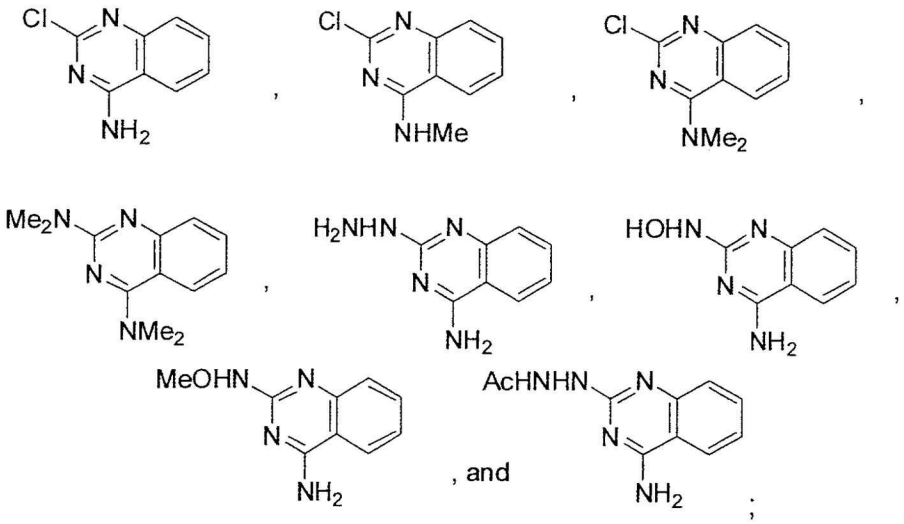
Em algumas modalidades específicas de Fórmula (IIIc), o composto tem fórmula estrutural selecionada do grupo que consiste em



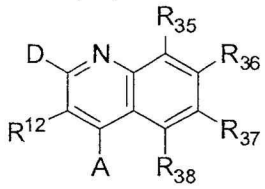








ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo. Em algumas modalidades preferidas, o sal destes compostos é cloridrato ou sal de trifluoroacetato.

Em uma modalidade de Fórmula (III), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (XI):



(XI)

em que,

R^{12} é hidrogênio, -OH, -SH, -CN, $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

D é -OH ou -SH; e

A é -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHC(NH)NH_2$, -CN, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, ou $-CH_2NHC(O)CH_3$;

contanto que quando R^{12} for hidrogênio, então R^{35}, R^{36}, R^{37}, e R^{38} não sejam hidrogênio.

Em uma modalidade de Fórmula (XI), R^{12} é -OH, -SH, -CN, $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$; e A é $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHC(NH)NH_2$, -CN, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, ou $-CH_2NHC(O)CH_3$.

Em algumas modalidades de Fórmula (XI),

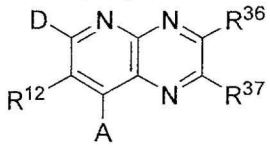
quando R^{36}, R^{37}, R^{38} e R^{35} são hidrogênio, D é -OH, e A é -CO_2H; então R^{12} não é -CO_2H ou -OH;

quando R^{36}, R^{37}, R^{38} e R^{35} são hidrogênio, D é -OH, e A é -NH_2; então R^{12} não é -CO_2H ou CN;

quando R^{36}, R^{38} e R^{35} são hidrogênio, R^{37} é -OMe, D é -OH, e A é -CH_2OH; então R^{12} não é -CH_2OH; e

quando R^{36}, R^{38} e R^{35} são hidrogênio, R^{37} é hidrogênio ou metila, D é -OH, e A é -CO_2H; então R^{12} não é -SH.

Em uma modalidade de Fórmula (III), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (XII):



(XII)

em que

R^{12} é hidrogênio, -OH, -SH, -CN, -CH_2OH ou -CO_2H;

D é -SH ou -OH;

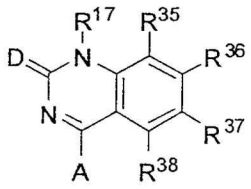
A é -OH, -NH_2, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -$NHC(O)CH_3$, -$NHC(O)OCH_3$, -$NHC(O)NH_2$, -$NHC(S)NH_2$, -$NHC(NH)NH_2$, -CN, -CH_2OH, -CH_2NH_2, -CH_2NHCH_3, -$CH_2N(CH_3)_2$, -CO_2H, -$CONH_2$, -$CONHCH_3$, ou -$CH_2NHC(O)CH_3$;

R^{36} é hidrogênio, -OCH_3, -OC_2H_5, -OC_3H_7, -CH_3, -C_2H_5, -$CH(CH_3)_2$, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -CN, -$C(O)NR^{41}R^{42}$, -CO_2R^{41}, -$SO_2NR^{39}R^{40}$, -$NR^{39}SO_2R^{40}$, -$B(OR^{39})(OR^{40})$, -$P(O)(OR^{39})(OR^{40})$ ou -$P(O)(R^{39})(OR^{40})$; e

R^{37} é hidrogênio, -OCH_3, -OC_2H_5, -OC_3H_7, -CH_3, -C_2H_5, -$CH(CH_3)_2$, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -CN, -$C(O)NR^{43}R^{44}$, -CO_2R^{43}, -$SO_2NR^{43}R^{44}$, -$NR^{43}SO_2R^{44}$, -$B(OR^{43})(OR^{44})$, -$P(O)(OR^{43})(OR^{44})$ ou -$P(O)(R^{43})(OR^{44})$.

Em uma modalidade de Fórmula (XII), R^{12} é -OH, -SH, -CN, -CH_2OH ou -CO_2H.

Em uma modalidade de Fórmula (III), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (XIII):



(XIII)

em que:

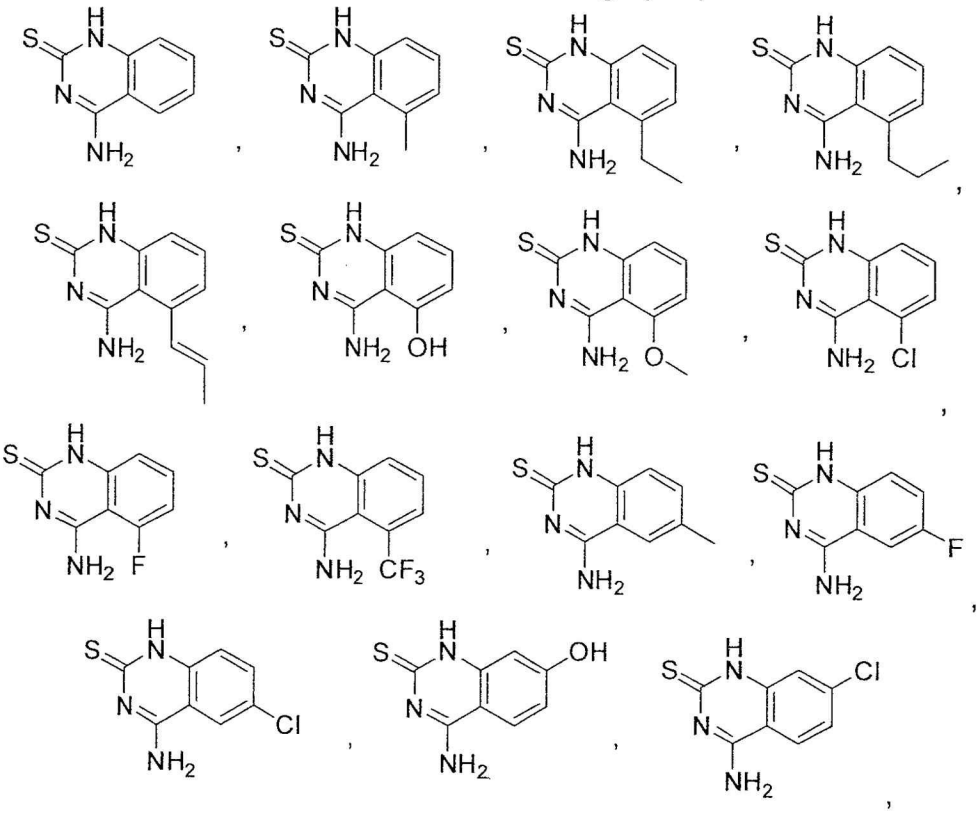
D é =O ou =S;

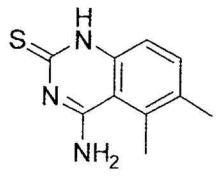
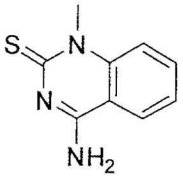
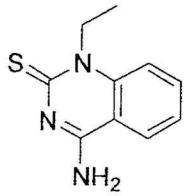
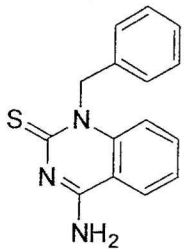
A é -OH, NH_2, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -$NHC(O)CH_3$, -$NHC(O)OCH_3$, -$NHC(O)NH_2$, -$NHC(S)NH_2$, -$NHC(NH)NH_2$, -CN, -CH_2OH, -CH_2NH_2, -CH_2NHCH_3, -$CH_2N(CH_3)_2$, -CO_2H, -$CONH_2$, -$CONHCH_3$, ou -$CH_2NHC(O)CH_3$;

R^{17} é hidrogênio, alquila, arila, arilalquila.

Em uma modalidade de Fórmula (XIII), quando A é -NH_2, e R^{35}, R^{36}, R^{37} e R^{38} são hidrogênio; então R^{17} não é metila, etila ou fenila.

Em algumas modalidades específicas de Fórmula (XIII), o composto tem a fórmula estrutural selecionada do grupo que consiste em

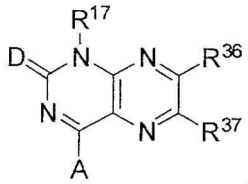


, and ;

ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo. Em algumas modalidades preferidas, o sal destes compostos é cloridrato ou sal de trifluoroacetato.

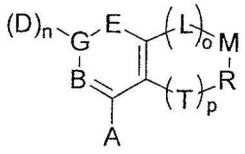
Em uma modalidade de Fórmula (III), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (XIV):



(XIV),

em que A é -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHC(NH)NH_2$, -CN, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, ou $-CH_2NHC(O)CH_3$; e R^{17} é alquila, arila, ou arilalquila.

Em uma modalidade de Fórmula (I), o modificador de ligante de receptor quimiossensor é um composto tendo uma Fórmula estrutural (IV):



(IV),

em que:

L é $-CHR^{60}-$, $-NR^{47}$, -O- ou -S-;

M é $-CHR^{61}-$, $-NR^{48}$, -O- ou -S-;

R é $-CHR^{62}-$, $-NR^{49}$, -O- ou -S-;

T é $-CHR^{63}-$, $-NR^{50}$, -O- ou -S-;

o e p são independentemente 0, 1, ou 2;

R^{60} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída ,-CN, $-NO_2$, $-OR^{64}$, $-S(O)_tR^{64}$, $-OCOR^{64}$, $-NR^{64}COR^{65}$, $-NR^{64}R^{65}$, $-CONR^{64}R^{65}$, $-CO_2R^{64}$, $-SO_2NR^{64}R^{65}$, $-NR^{64}SO_2R^{65}$, $-B(OR^{64})(OR^{65})$, $-P(O)(OR^{64})(OR^{65})$ ou $-P(O)(R^{64})(OR^{65})$;

R^{61} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída ,-CN, $-NO_2$, $-OR^{66}$, $-S(O)_uR^{66}$, $-OCOR^{66}$, $-NR^{66}COR^{67}$, $-NR^{66}R^{67}$, $-CONR^{66}R^{67}$, $-CO_2R^{66}$, $-SO_2NR^{66}R^{67}$, $-NR^{66}SO_2R^{67}$, $-B(OR^{66})(OR^{67})$, $-P(O)(OR^{66})(OR^{67})$ ou $-P(O)(R^{66})(OR^{67})$;

R^{62} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída ,-CN, $-NO_2$, $-OR^{68}$, $-S(O)_vR^{68}$, $-OCOR^{68}$, $-NR^{68}COR^{69}$, $-NR^{68}R^{69}$, $-CONR^{68}R^{69}$, $-CO_2R^{68}$, $-SO_2NR^{68}R^{69}$, $-NR^{68}SO_2R^{69}$, $-B(OR^{68})(OR^{69})$, $-P(O)(OR^{68})(OR^{69})$ ou $-P(O)(R^{68})(OR^{69})$;

R^{63} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída ,-CN, $-NO_2$, $-OR^{70}$, $-S(O)_xR^{70}$, $-OCOR^{70}$, $-NR^{70}COR^{71}$, $-NR^{70}R^{71}$, $-CONR^{70}R^{71}$, $-CO_2R^{70}$, $-SO_2NR^{70}R^{71}$, $-NR^{70}SO_2R^{71}$, $-B(OR^{70})(OR^{71})$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{71})$ ou $-P(O)(R^{70})(OR^{71})$; ou alternativamente R^{60} e R^{61}, R^{61} e R^{62}, ou R^{62} e R^{63} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída;

t, u, v e x são independentemente 0, 1 ou 2;

R^{64} a R^{71} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroari-

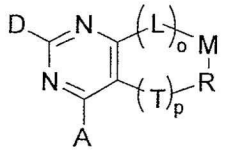
lalquila ou heteroarilalquila substituída ou alternativamente R^{64} e R^{65}, R^{66} e R^{67}, R^{68} e R^{69}, ou R^{70} e R^{71} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída; e

R^{47} a R^{50} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída;

com a condição de que no máximo somente um dos L, M, R e T seja um heteroátomo.

Em uma modalidade de Fórmula (IV), B é -N-, e E é $-NR^{17}-$ ou -N-. É preferível que G seja -C-.

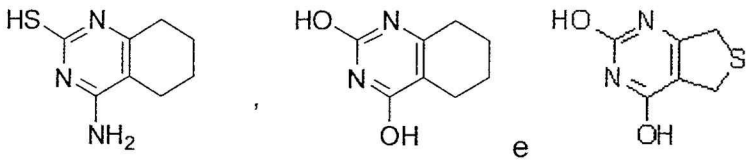
Em uma modalidade de Fórmula (IV), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (XV):



XV

em que D é -SH ou -OH; e A é -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHC(NH)NH_2$, -CN, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, ou $-CH_2NHC(O)CH_3$.

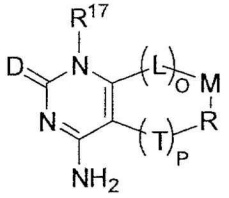
Em algumas modalidades específicas de Fórmula (XV), o composto tem a fórmula estrutural selecionada do grupo que consiste em



ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo. Em algumas modalidades preferidas, o sal destes compostos é cloridrato ou sal de trifluoroacetato.

Em uma modalidade de Fórmula (IV), B é -N-; E é $-NR^{17}-$ ou -N-; A é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, $-OR^9$, $-SR^9$, -CN, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{11}$, $-NR^9CSNR^{10}R^{11}$ ou $-NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$; e D é =O, =S , $=N-OR^{15}$.

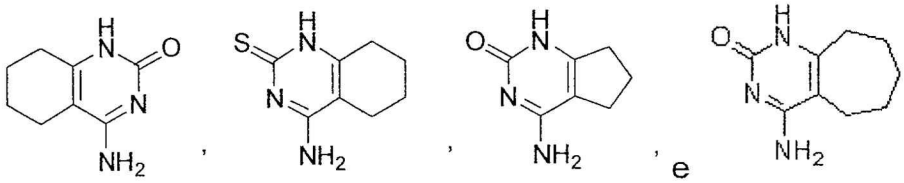
Em uma modalidade de Fórmula (IV), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (IVb):



(IVb),

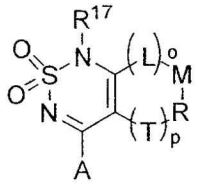
em que L é -CHR^{60}-; M é -CHR^{61}-; R é -CHR^{62}-; T é -CHR^{63}-.

Em algumas modalidades específicas de Fórmula (IV), o composto tem a fórmula estrutural selecionada do grupo que consiste em:



ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo. Em algumas modalidades preferidas, o sal destes compostos é cloridrato ou sal de trifluoroacetato.

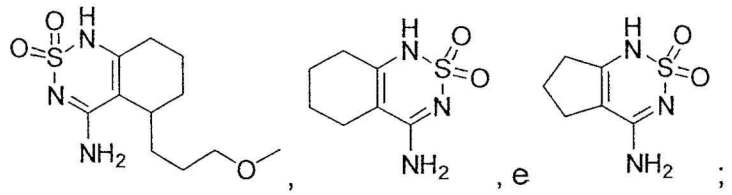
Em uma modalidade de Fórmula (IV), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (IVa):



(IVa).

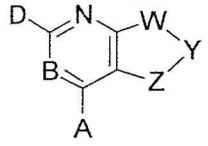
Em uma modalidade de Fórmula (IVa), L é -CHR^{60}-; M é -CHR^{61}-; R é -CHR^{62}-; e T é -CHR^{63}-. É preferível que A seja hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, -OR^9, -SR^9, -CN, -NR^9R^{10}, -$CONR^9R^{10}$, -CO_2R^9, -$NR^9CO_2R^{10}$, -$NR^9CONR^{10}R^{11}$, -$NR^9CSNR^{10}R^{11}$ ou -$NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$.

Em algumas modalidades específicas de Fórmula (IVa), o composto tem a fórmula estrutural selecionada do grupo que consiste em:



ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo. Em algumas modalidades preferidas, o sal destes compostos é cloridrato ou sal de trifluoroacetato.

Em uma modalidade de Fórmula (II), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (Va):



(Va)

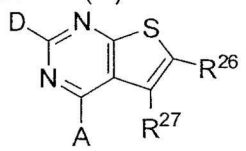
em que D é hidrogênio, alquila, arila, halo, -OH, $-NH_2$, $-SR^{15}$, $-CH_3$, $-CO_2H$ ou $-CONH_2$; A é $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHC(NH)NH_2$, -CN, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, ou $-CH_2NHC(O)CH_3$; e R^{15} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arilalquila.

Em uma modalidade de Fórmula (Va), Y forma uma ligação simples com W e uma ligação dupla com Z; W é $-C(R^{24})-$ ou -N-; Y é $-C(R^{26})-$ ou -N-; e Z é -S-, $-N(R^{28})$, ou -O-.

Em uma modalidade de Fórmula (Va), Y forma uma ligação dupla com W e uma ligação simples com Z; W é -S-, $-N(R^{25})$, ou -O-; Y é $-C(R^{26})-$ ou -N-; e Z é $-C(R^{27})-$ ou -N-.

Em algumas modalidades de Fórmula (Va), em que B é $-C(R^{12})-$.

Em uma modalidade de Fórmula (Va), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (V):



(V)

em que:

R^{26} é hidrogênio, alquila, halo, $-CO_2R^{54}$, $-CONR^{54}R^{55}$, $-SO_2NR^{54}R^{55}$, $-NR^{54}SO_2R^{55}$, $-B(OR^{54})(OR^{55})$, $-P(O)(OR^{54})(OR^{55})$ ou $-P(O)(R^{54})(OR^{55})$;

R^{27} é hidrogênio, alcóxi, alquila, alquila substituída, halo, -CN, $-C(O)NR^{56}R^{57}$, $-CO_2R^{56}$, $-SO_2NR^{56}R^{57}$, $-NR^{56}SO_2R^{57}$, $-B(OR^{56})(OR^{57})$, $-P(O)(OR^{56})(OR^{57})$ ou $-P(O)(R^{56})(OR^{57})$; ou alternativamente R^{52} e R^{53} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel cicloheteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída e

R^{54}, R^{55}, R^{56}, e R^{57} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída,

acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída; ou alternativamente R^{54} e R^{55} ou R^{56} e R^{57} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída;

contanto que quando R^{26} e R^{27} são hidrogênio, e D é -SH; então A é $-NH_2$.

Em uma modalidade de Fórmula (V),

quando D é metila, A é dimetilamino, e R^{53} é hidrogênio; então R^{52} não é metila, etila ou carboxila;

quando D é metila, A é dimetilamino, e R^{53} é metila; então R^{52} não é metila;

quando D é $-SCH_3$, A é dimetilamino, e R^{53} é hidrogênio; então R^{52} não é carboetóxi;

quando D é hidrogênio, A é dimetilamino, e R^{53} é hidrogênio; então R^{52} não é carboxila ou carboetóxi;

quando D é hidrogênio, A é dimetilamino e R^{53} é metila; então R^{52} não é metila;

quando D é hidrogênio, A é metilamino e R^{53} é hidrogênio; então R^{52} não é metila, etila ou carboetóxi;

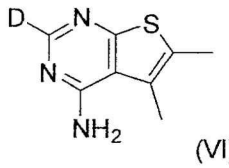
quando D é hidrogênio, A é metilamino e R^{53} é metila; então R^{52} não é metila ou carboetóxi;

quando D é hidrogênio, A é metilamino e R^{53} é $-CH_2NMe$; então R^{52} não é metila ou carboetóxi;

quando D é fenila, A é metilamino e R^{53} é hidrogênio então R^{52} não é metila; e

quando D é fenila, A é $-NH(CO)CH_3$ e R^{53} é metila então R^{52} não é carbometóxi.

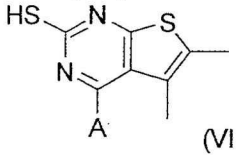
Em uma modalidade de Fórmula (V), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (VI):



(VI),

em que D é hidrogênio, $-CH_3$, $-C_2H_5$, fenila ou benzila.

Em uma modalidade de Fórmula (V), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (VII):



(VII),

em que A é hidrogênio, $-CH_3$, $-C_2H_5$, fenila ou benzila.

Em uma modalidade de Fórmula (V), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (VIII):



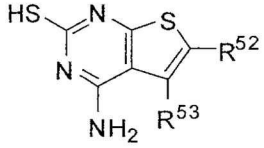
(VIII)

em que

R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio, $-CH_3$, $-C_2H_5$, fenila ou benzila; e

contanto que ambos R^9 e R^{10} não sejam hidrogênio.

Em uma modalidade de Fórmula (V), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (IX):



(IX)

em que

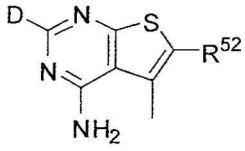
R^{52} é alquila, alquila substituída, -CN, $-C(O)NR^{54}R^{55}$, $-CO_2R^{54}$, $-SO_2NR^{54}R^{55}$, $-NR^{54}SO_2R^{55}$, $-B(OR^{54})(OR^{55})$, $-P(O)(OR^{54})(OR^{55})$, ou $-P(O)(R^{54})(OR^{55})$;

R^{53} é alquila, CO_2R^{56} ou $-CONR^{56}R^{57}$, $-SO_2NR^{56}R^{57}$, $-NR^{56}SO_2R^{57}$, $-B(OR^{56})(OR^{57})$, $-P(O)(OR^{56})(OR^{57})$ ou $-P(O)(R^{56})(OR^{57})$; e

R^{54} a R^{57} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila

substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída; ou alternativamente R^{52} e R^{53} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída.

Em uma modalidade de Fórmula (V), o composto da presente invenção tem a fórmula estrutural (X):



(X)

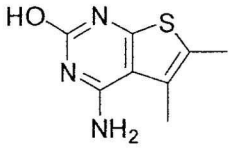
em que,

D é -OH, -SH ou $-NH_2$,

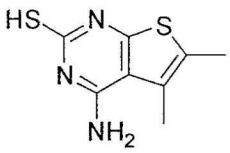
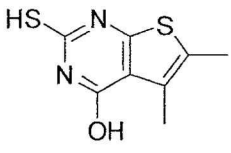
R^{52} é alquila, alquila substituída, alcóxi, -CN, $-C(O)NR^{54}R^{55}$, $-CO_2R^{54}$, $-SO_2NR^{54}R^{55}$, $-NR^{54}SO_2R^{55}$, $-B(OR^{54})(OR^{55})$, $-P(O)(OR^{54})(OR^{55})$, $-P(O)(R^{54})(OR^{55})$,

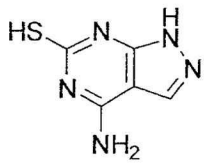
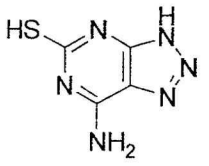
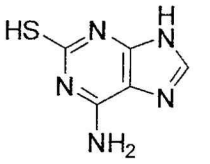
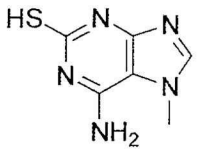
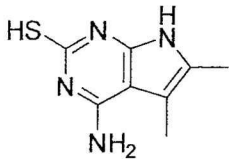
R^{54} e R^{55} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída; ou alternativamente R^{54} e R^{55} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída.

Em algumas modalidades específicas de Fórmula (Va), o composto tem a fórmula estrutural selecionada do grupo que consiste em

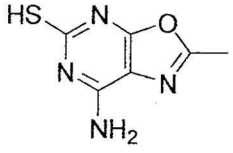
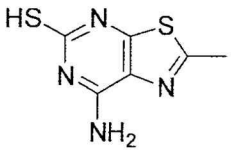

,

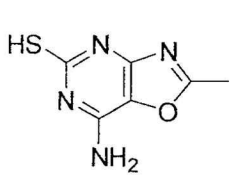
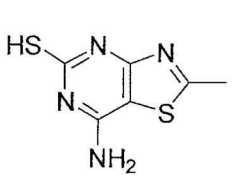
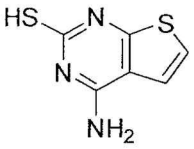
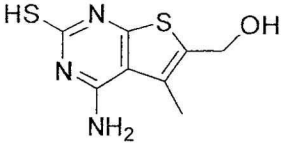
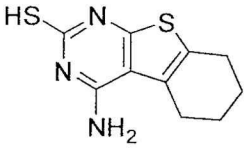
,

,

,

,

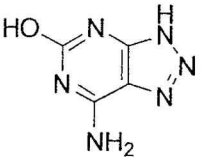

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

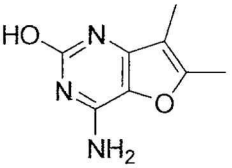
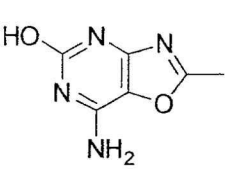
,

,

,

,

,

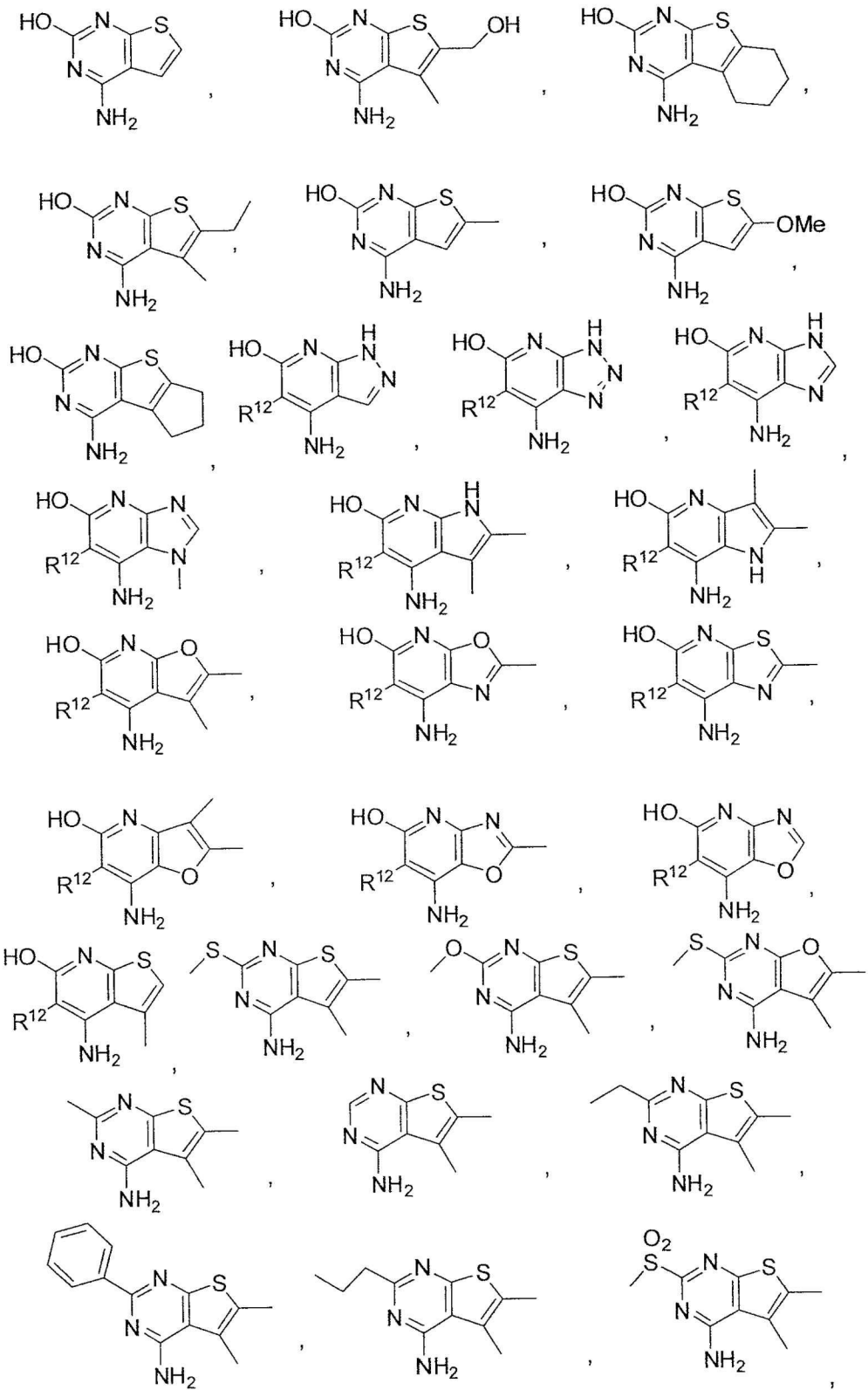
,

,

,

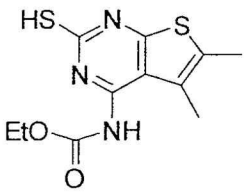
,

,

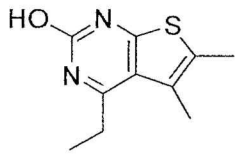
,

,





,



,

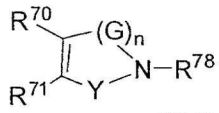
em que,

R^{12} é -OH, -SH, -CN, $-CH_2OH$, ou $-CO_2H$; e

R^{51} é $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, benzila, ou $-CH_2CO_2CH_2CH_3$;

ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo. Em algumas modalidades preferidas, o sal destes compostos é cloridrato ou sal de trifluoroacetato.

Em outra modalidade da presente invenção, o modificador de ligante de receptor quimiossensor é um composto tendo uma Fórmula de estrutura (XVI):



(XVI)

ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo em que:

n é 1, 2 ou 3;

cada G é independentemente $-C(R^{77})(R^{79})-$, -C(O)-, $-NR^{77}-$ ou $-S(O)_2-$;

contanto que quando n for maior que um então somente um G seja -C(O)-, -C(S), $-S(O)_2-$ ou $-NR^{77}-$;

Y é -C(O)-, -C(S) ou $-S(O)_2-$;

R^{70} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^{72}$, $-S(O)_aR^{72}$, $-NR^{72}R^{73}$, $-CONR^{72}R^{73}$, $-CO_2R^{72}$, $-NR^{72}CO_2R^{73}$, $-NR^{72}CONR^{73}R^{74}$, $-NR^{72}CSNR^{73}R^{74}$ ou $-NR^{72}C(=NH)NR^{73}R^{74}$, $-SO_2NR^{72}R^{73}$, $-NR^{72}SO_2R^{73}$, $-NR^{72}SO_2NR^{73}R^{74}$, $-B(OR^{72})(OR^{73})$, $-P(O)(OR^{72})(OR^{73})$ ou $-P(O)(R^{72})(OR^{73})$;

a e b são independentemente 0, 1 ou 2;

R^{71} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalqui-

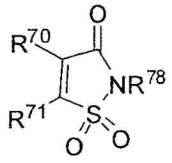
la, heteroarilalquila substituída, -CN, -NO_2, -OR^{74}, -$S(O)_bR^{74}$, -$NR^{74}R^{75}$, -$CONR^{74}R^{75}$, -CO_2R^{74}, -$NR^{74}CO_2R^{75}$, -$NR^{74}CONR^{75}R^{76}$, -$NR^{74}CSNR^{75}R^{76}$ ou -$NR^{74}C(=NH)NR^{75}R^{76}$, -$SO_2NR^{74}R^{75}$, -$NR^{74}SO_2R^{75}$, -$NR^{74}SO_2NR^{75}R^{76}$, -$B(OR^{74})(OR^{75})$, -$P(O)(OR^{74})(OR^{75})$, -$P(O)(R^{74})(OR^{75})$ ou alternativamente, R^{71} e R^{72} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída onde o anel é opcionalmente fundido a outro anel arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída;

R^{72} a R^{76} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída ou alternativamente, R^{72} e R^{73}, R^{73} e R^{74}, R^{74} e R^{75} e R^{75} e R^{76} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída; e

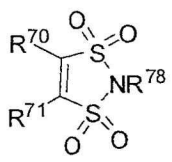
R^{77} a R^{79} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída ou alternativamente, R^{77} e R^{79}, juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída.

Em algumas modalidades de Fórmula (XVI), quando G é -C(O)- e R^{78} é hidrogênio, R^{71} e R^{72} não formam um anel fenila. Em outras modalidades, R^{70} e R^{71} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída onde o anel é opcionalmente fundido a outro anel arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída.

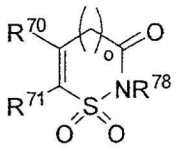
Em ainda outras modalidades de Fórmula (XVI), um composto de fórmula estrutural (XVII), (XVIII), (XIX) ou (XX) é fornecido:



(XVII)

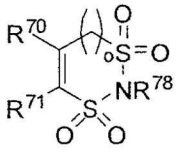


(XVIII)



(XIX)

ou

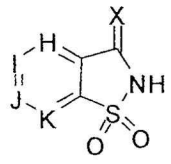


(XX)

onde o é 1 ou 2.

Em algumas modalidades, R^{70} e R^{71} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída onde o anel é opcionalmente fundido a outro anel arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída.

Em outra modalidade de Fórmula (XVI), o modificador de ligante de receptor quimiossensor é um composto tendo uma Fórmula de estrutura (XXI):



(XXI)

em que:

X é O ou S;

H é -N- ou -CR^{81}-;

I é -N- ou -CR^{82}-;

J é -N- ou -CR^{83}-;

K é -N- ou -CR^{84}-;

com a condição de que não mais que 2 de H, I ,J ou K sejam -N-;

R^{81} é hidrogênio, alcóxi, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, alquila, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, halo, cloro, flúor, $-CH_2OCH_3$, -CN, $-C(O)NR^{85}R^{86}$, $-CO_2R^{85}$, $-SO_2NR^{85}R^{86}$, $-NR^{85}SO_2R^{86}$, $-B(OR^{85})(OR^{86})$, $-P(O)(OR^{85})(OR^{86})$ ou $-P(O)(R^{85})(OR^{86})$;

R^{82} é hidrogênio, alcóxi, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, alquila, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, halo, cloro, flúor, $-CH_2OCH_3$, -CN, $-C(O)NR^{88}R^{87}$, $-CO_2R^{88}$, $-SO_2NR^{88}R^{87}$, $-NR^{88}SO_2R^{87}$, $-B(OR^{88})(OR^{87})$, $-P(O)(OR^{88})(OR^{87})$ ou $-P(O)(R^{88})(OR^{87})$;

R^{83} é hidrogênio, alcóxi, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, alquila, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, halo, cloro, flúor, $-CH_2OCH_3$, -CN, $-C(O)NR^{90}R^{89}$, $-CO_2R^{90}$, $-SO_2NR^{90}R^{89}$, $-NR^{90}SO_2R^{89}$, $-B(OR^{90})(OR^{89})$, $-P(O)(OR^{90})(OR^{89})$ ou $-P(O)(R^{90})(OR^{89})$;

R^{84} é hidrogênio, alcóxi, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, alquila, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, halo, cloro, flúor, $-CH_2OCH_3$, -CN, $-C(O)NR^{92}R^{91}$, $-CO_2R^{90}$, $-SO_2NR^{92}R^{91}$, $-NR^{92}SO_2R^{91}$, $-B(OR^{92})(OR^{91})$, $-P(O)(OR^{92})(OR^{91})$ ou $-P(O)(R^{92})(OR^{91})$; e

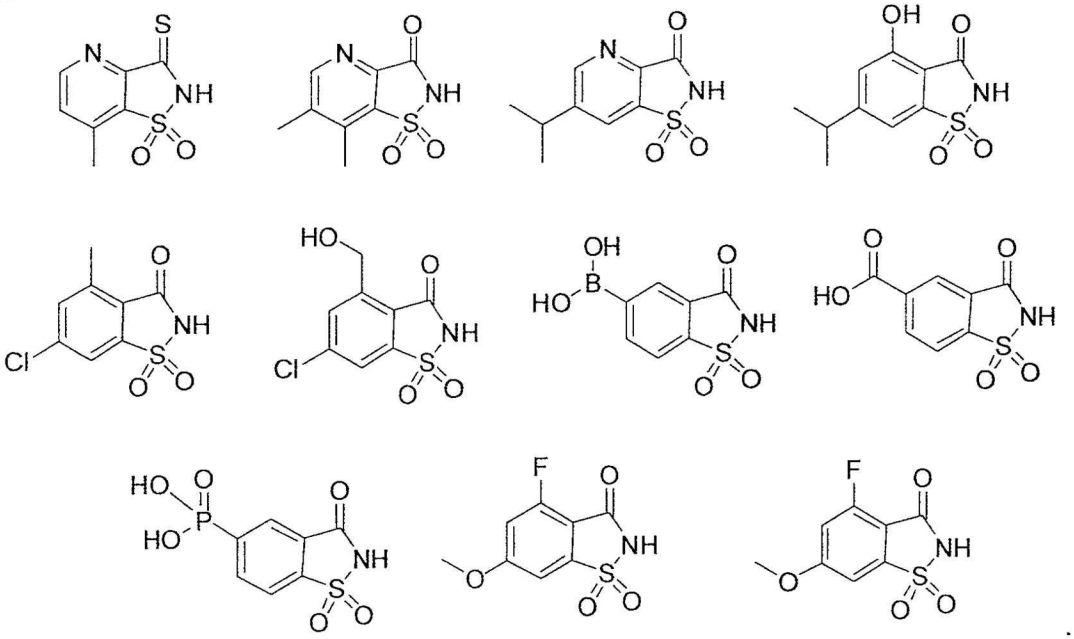
R^{85} a R^{91} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída ou alternativamente R^{85} e R^{86}, R^{87} e R^{88}, R^{89} e R^{90}, ou R^{91} e R^{92} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída;

contanto que R^{81}, R^{82}, R^{83} e R^{84} não sejam todos hidrogênio.

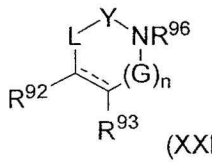
Em algumas modalidades de Fórmula (XXII), R^{81}, R^{82}, R^{83} e R^{84} são independentemente hidrogênio, alcóxi, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, alquila, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, halo, cloro, flúor, $-CH_2OCH_3$, -CN, -C(O)NHMe, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-B(OH)_2$ ou $-P(O)(OH)_2$.

Em ainda outras modalidades de Fórmula (XXII), compostos

tendo as estruturas abaixo são fornecidos:



Em outra modalidade da presente invenção, o modificador de ligante de receptor quimiossensor é um composto tendo uma Fórmula de estrutura (XXII):



(XXII)

ou um tautômero, sal, solvato, e/ou éster do mesmo, em que:

cada G é independentemente $-C(R^{94})(R^{95})-$, $-C(O)-$, $-NR^{94}-$ ou $-S(O)_2-$;

n é 1, 2 ou 3;

contanto que quando n for maior que um então somente um G seja $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ ou $-NR^{94}-$;

Y é $-C(O)-$, $-C(S)-$ ou $-S(O)_2-$;

L é $-C(R^{104})(R^{105})-$, $-O-$, ou $-NR^{104}-$;

R^{92} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{98}$, $-S(O)_yR^{98}$, $-NR^{98}R^{99}$, $-CONR^{98}R^{99}$, $-CO_2R^{98}$, $-NR^{98}CO_2R^{99}$, $-NR^{98}CONR^{99}R^{100}$, $-NR^{98}CSNR^{99}R^{100}$ ou $-NR^{98}C(=NH)NR^{99}R^{100}$, $-SO_2NR^{98}R^{99}$, $-NR^{98}SO_2R^{99}$, $-NR^{98}SO_2NR^{99}R^{100}$, -

$B(OR^{98})(OR^{99})$, $-P(O)(OR^{98})(OR^{99})$ ou $-P(O)(R^{98})(OR^{99})$;

R^{93} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^{100}$, $-S(O)_zR^{101}$, $-NR^{101}R^{102}$, $-CONR^{101}R^{102}$, $-CO_2R^{101}$, $-NR^{101}CO_2R^{102}$, $-NR^{101}CONR^{102}R^{103}$, $-NR^{101}CSNR^{102}R^{103}$ ou $-NR^{101}C(=NH)NR^{102}R^{103}$, $-SO_2NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}SO_2R^{102}$, $-NR^{101}SO_2NR^{102}R^{103}$, $-B(OR^{101})(OR^{102})$, $-P(O)(OR^{101})(OR^{102})$, $-P(O)(R^{101})(OR^{102})$ ou alternativamente, R^{92} e R^{93} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída onde o anel é opcionalmente fundido a outro anel arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída;

y e z são independentemente 0, 1 ou 2;

R^{98} a R^{103} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída ou alternativamente, R^{98} e R^{99}, R^{99} e R^{100}, R^{101} e R^{102}, ou R^{102} e R^{103} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída;

R^{94} a R^{95} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída ou alternativamente, R^{94} e R^{95}, juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída;

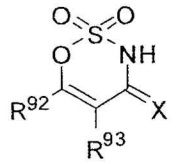
R^{96} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila,

heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída; e

R^{104} a R^{105} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída ou alternativamente, R^{104} e R^{105}, juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquila, cicloalquila substituída, ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída.

Em algumas modalidades, quando L é O, R^{95} é hidrogênio, R^{92} é metila e a ligação conectando os átomos de carbono ligados aos R^{92} e R^{93} é uma ligação dupla então R^{93} não é hidrogênio.

Em algumas modalidades de Fórmula (XXII), um composto de fórmula estrutural (XXIII) é fornecido:

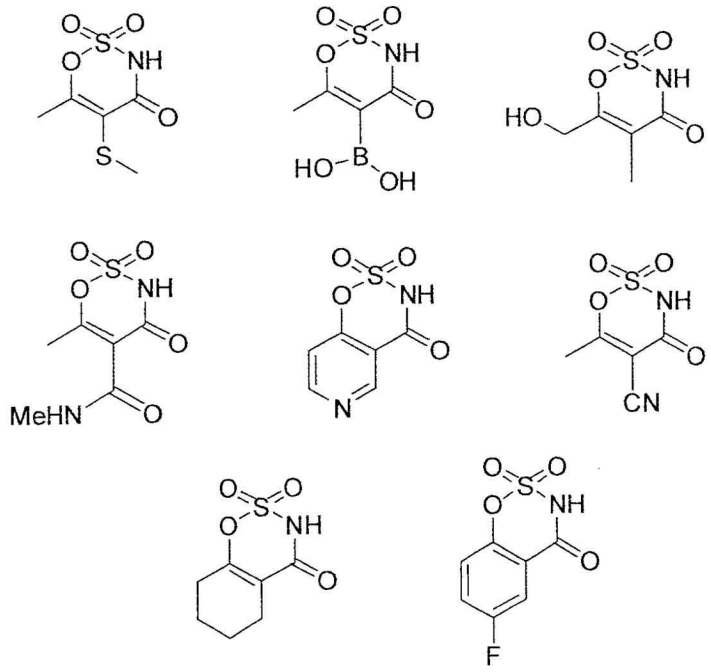


(XXIII)

onde quando R^{92} é $-CH_3$ então R^{93} não é hidrogênio e que ambos R^{92} e R^{93} não são hidrogênio.

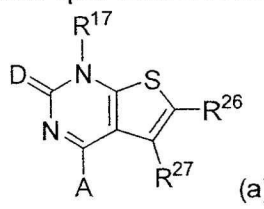
Em algumas modalidades de Fórmula (XXII), R^{92} e R^{93} são independentemente hidrogênio, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, alquila, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, halo, cloro, flúor, $-CH_2OCH_3$, -CN, $-SCH_3$, -C(O)NHMe, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-B(OH)_2$ ou $-P(O)(OH)_2$. Em outras modalidades, R^{92} e R^{93} juntos com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquila, ciclo-heteroalquila, arila ou heteroarila.

Em outras modalidades de Fórmula (XXII), compostos tendo as estruturas abaixo são fornecidos:



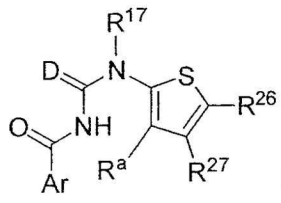
As definições e substituintes para vários gêneros e subgêneros dos presentes compostos foram descritos acima em detalhes. Deve ser entendido por alguém versado na técnica que qualquer combinação das definições e substituintes descritos acima deve não resultar em uma espécie ou composto inoperável. Por "espécie ou composto inoperável", é entendida uma estrutura de composto que viola o princípio científico relevante (tal como, por exemplo, um átomo de carbono conectando a mais que quatro ligações covalentes) ou é tão instável que separação do composto de uma reação é impossível (tal como, por exemplo, mais que três grupos carbonila conectando a cada outro continuamente).

Em uma modalidade, a presente invenção fornece um processo de preparação de um composto que tem a fórmula estrutural (a):



(a),

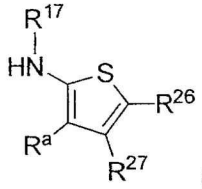
compreendendo reagir um composto que tem a fórmula estrutural (b)



(b)

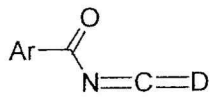
com uma base, em que D é oxigênio ou enxofre; A é $-NH_2$ ou $-OR^b$; R^{17} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, ou arilalquila substituída; R^{26} e R^{27} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^{31}$, $-S(O)_hR^{31}$, $-NR^{31}R^{32}$, $-CONR^{31}R^{32}$, $-CO_2R^{31}$, $-SO_2NR^{31}R^{32}$, ou $-NR^{31}SO_2R^{32}$; ou alternativamente R^{26} e R^{27}, juntamente com os átomos aos quais eles são ligados, formam um anel cicloalquila, cicloalquila substituída, heterocicloalquila, ou heterocicloalquila substituída; Ar é arila ou arila substituída; e R^a é -CN, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)N(R^b)_2$; cada R^B é independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, ou heteroarilalquila substituída; h é 0, 1 ou 2; e R^{31} e R^{32} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída; ou alternativamente R^{31} e R^{32}, juntamente com os átomos aos quais eles são ligados, formam um anel ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída. É preferível que a base seja uma base inorgânica, tal como NaOH.

Em uma modalidade, o composto que tem a fórmula estrutural (b) é preparado reagindo um composto que tem a fórmula estrutural (c):



(c),

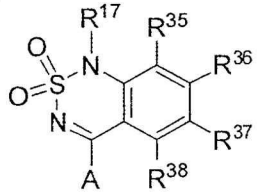
com um composto que tem a fórmula estrutural (d):



(d).

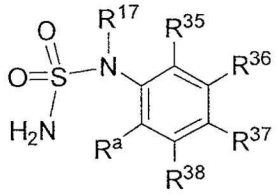
Preferivelmente, o grupo Ar acima é fenila ou fenila substituída.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um processo de preparação de um composto que tem a fórmula estrutural (e):



(e),

compreendendo reagir um composto que tem a fórmula estrutural (f)

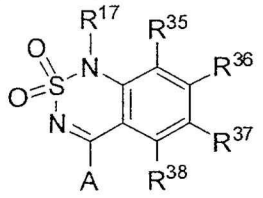


(f),

com uma base, em que A é $-NH_2$ ou $-OR^b$; R^{17} é hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, ou arilalquila substituída; R^{35}, R^{36}, R^{37}, e R^{38} são cada independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, halo, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída, -CN, $-NO_2$, $-OR^{41}$, $-S(O)_kR^{41}$, $-NR^{41}R^{42}$, $-CONR^{41}R^{42}$, $-CO_2R^{41}$, $-SO_2NR^{41}R^{42}$, e $-NR^{41}SO_2R^{42}$; ou alternativamente, R^{35} e R^{36}, R^{36} e R^{37}, ou R^{37} e R^{38}, juntamente com os átomos aos quais eles são ligados, formam um anel cicloalquila, cicloalquila substituída, heterocicloalquila, ou heterocicloalquila substituída; R^a é -CN, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)N(R^b)_2$; cada R^B é independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila, ou heteroarilalquila substituída; e R^{41} e R^{42} são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, acila, acila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heteroarilalquila ou heteroarilalquila substituída; ou

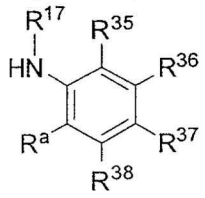
alternativamente R^{41} e R^{42}, juntamente com os átomos aos quais eles são ligados, formam um anel ciclo-heteroalquila ou ciclo-heteroalquila substituída. É preferível que a base seja uma base inorgânica, tal como NaOH.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um processo de preparação de um composto que tem a fórmula estrutural (e):



(e),

compreendendo reagir um composto que tem a fórmula estrutural (g)



(g)

com $NH_2S(O)_2NH_2$ ou Cl-$S(O)_2$-NH_2 na presença de uma base para fornecer diretamente um composto que tem a fórmula estrutural (e); ou alternativamente para fornecer o composto que tem a fórmula estrutural (f) da reivindicação 221 que é também reagida com uma base para fornecer um composto que tem a fórmula estrutural (e). É preferível que a base seja uma base orgânica, tal como DBU.

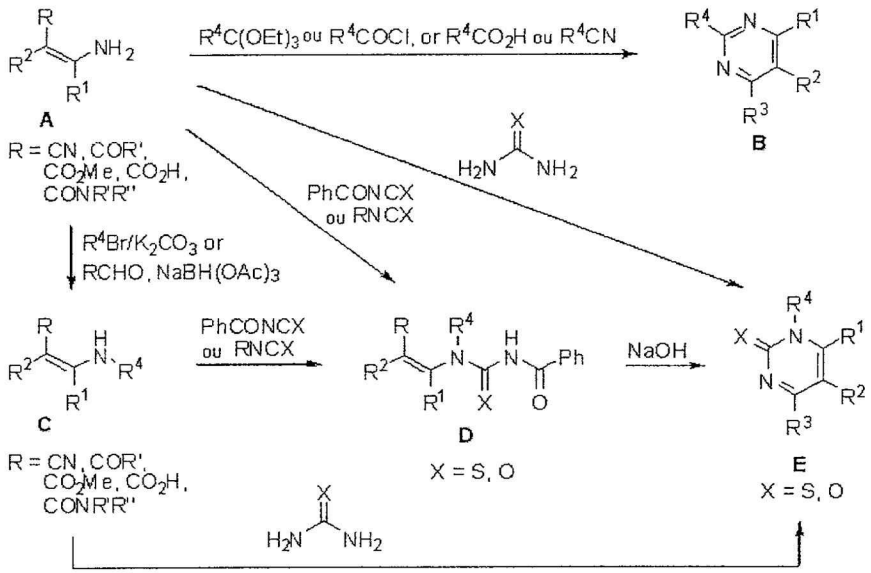
Em geral, os compostos da presente invenção, por exemplo, compostos com as fórmulas descritas aqui podem ser sintetizados de acordo com os processos descritos acima e os seguintes esquemas e/ou procedimentos exemplares.

Como descrito acima, um sal do composto da presente invenção geralmente pode ser formado reagindo o composto com um ácido ou base. Em uma modalidade, a presente invenção também fornece um método sintético para preparar um sal do composto tendo qualquer da fórmula estrutural mencionada acima em uma grande escala. O método sintético permite preparação de uma grande quantidade de um sal do presente composto rapidamente e economicamente. O método sintético pode ser aplicado em um ambiente de laboratório ou um ambiente industrial. Um exemplo do método sintético é descrito em detalhes como Exemplo 165 abaixo.

Em geral, os compostos da presente invenção, por exemplo, compostos com as fórmulas descritas aqui podem ser sintetizados de acordo com os seguintes esquemas e/ou procedimentos exemplares.

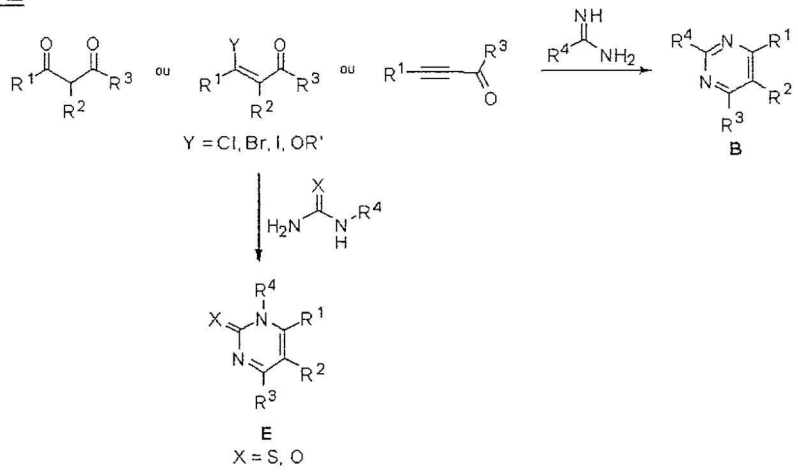
Pirimidinas **B** incluindo derivados de pirimidina fundida tal como quinazolinas e pirido[2,3-d]pirimidinas são sintetizados de derivados **A** de 2-amino nitrilas, 2-amino cetonas, ou 2-amino carboxila reagindo com o derivado de carboxila correspondente como ilustrado no Esquema 1 (Rad-Moghadam e outro, *J. of Heterocyclic Chem.* **2006**, *43*, 913; Roy e outro, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 382; Jung e outro, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 955; Khabnadideh e outro, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2637). O grupo amino no material de partida **A** pode ser também funcionalizado por alquilação (Brown e outro, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1771) ou aminação redutiva (Uehling e outro, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2758, *etc.*) para fornecer os derivados **C** de 2-amino nitrilas *N*-monossubstituídos correspondentes, 2-amino cetonas ou 2-amino carboxila. A reação de acoplamento de **A** ou **C** com iso(tio)cianatos tal como, por exemplo, benzoiliso(tio)cianatos e ciclização subsequente por tratamento com NaOH fornecem os derivados **E** de pirimidin-2(1H)-(ti)ona incluindo, porém não limitado a, pirimidin-2(1H)-(ti)onas fundidas tal como derivados de quinazolin-2(1H)-(ti)ona e pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-(ti)ona (El-Sherbeny e outro, *Med. Chem. Rev.* **2000**, *10*, 122 e referências citadas aqui; Reddy e outro, *Synthetic Commun.* **1988**, *18*, 525; Wilson, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 585, e referências citadas aqui). Ciclização direta de **A** ou **C** com (tio)ureias na presença de NaOH também resulta na formação de derivados **E** de pirimidin-2(1H)-(ti)ona (Esquema 1) (Naganawa e outro, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7121 e referências citadas aqui).

Esquema 1



Pirimidinas **B** e pirimidin-2(1H)-(ti)onas **E** podem também ser preparadas de derivados de 1,3-dicarbonila correspondentes e derivados de carbonila α,β-insaturados por condensação com derivados de guanidinas, amidinas, ou (tio)ureia como mostrado no Esquema 2 (Sharma e outro, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 83, e referências citadas aqui; Bellur e outro, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5426 e referências citadas aqui; Hauser e outro, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 588).

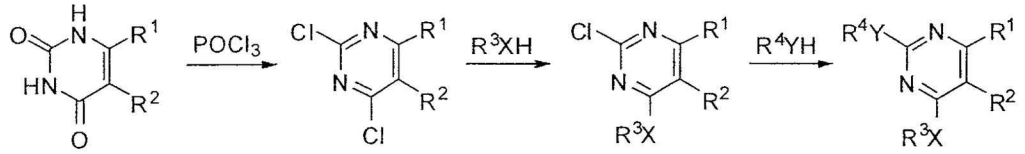
Esquema 2



Várias pirimidinas e pirimidin-2(1H)-(ti)onas bem como seus derivados de pirimidina e pirimidin-2(1H)-(ti)ona fundidos tal como quinazolinas e quinazolin-2(1H)-onas podem ser sintetizados de derivados de pirimidina-

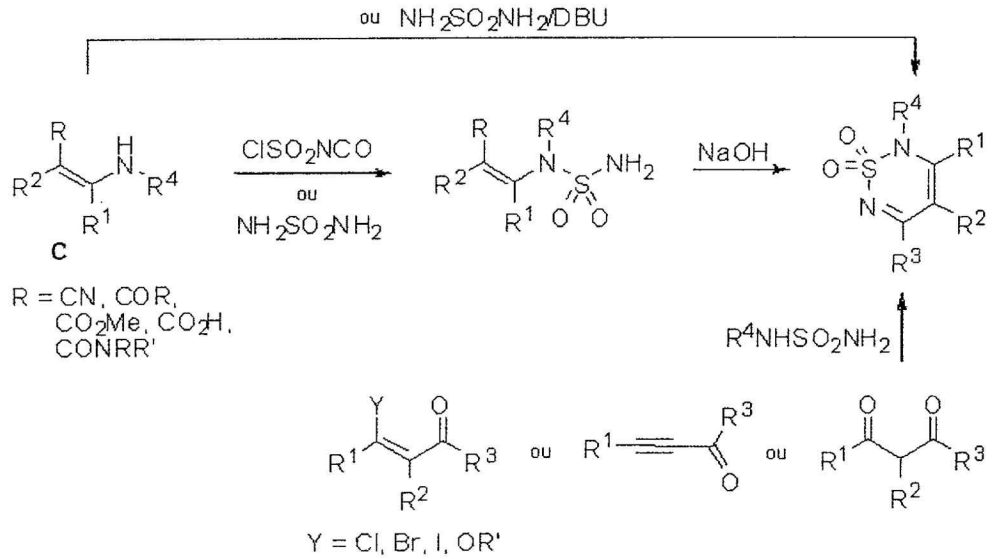
2,4(1H,3H)-diona bem como as pirimidina-2,4(1H,3H)-dionas fundidas tal como derivados de quinazolina-2,4(1H,3H)-diona e pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Esquema 3). Reação de derivados de pirimidina-2,4(1H,3H)-diona com fosgênio ou $POCl_3$ fornece as 2,4-dicloropirimidinas correspondentes (Lee e outro, *Synlett.* **2006**, 65 e referências citadas aqui). Deslocamentos subsequentes dos dois cloretos com vários nucleófilos resultaram na formação de pirimidinas e pirimidin-2(1H)-(ti)onas bem como derivados de pirimidina e pirimidin-2(1H)-(ti)ona fundidos (Kanuma e outro, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3853 e referências citadas aqui; Liu e outro, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 668; Wilson e outro, *Bioorg. & Med. Chem.* **2007**, *15*, 77; Boarland e outro, *J. Chem. Soc.* **1951**, 1218).

Esquema 3



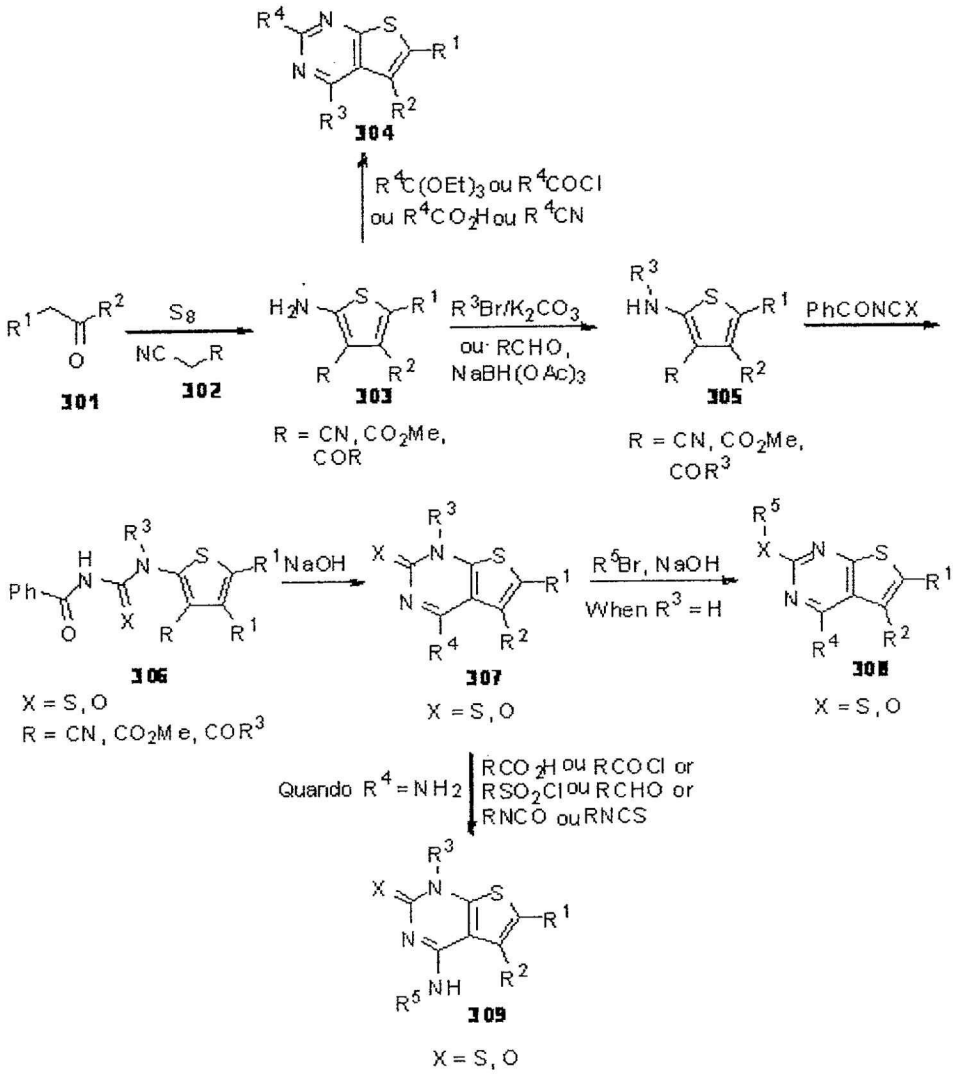
Similarmente, [1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxidos e derivados de [1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido fundidos tal como, por exemplo, 1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxidos são também sintetizados de derivados **A** ou **C** de 2-amino nitrilas, 2-amino cetonas, ou 2-amino carboxila (Esquema 4), por reação com NH_2SO_2Cl (Hirayama e outro, *Bioorg. & Med. Chem.* **2002**, *10*, 1509; Kanbe e outro, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4090 e referências citadas aqui) ou $NH_2SO_2NH_2$ (Maryanoff e outro, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3496, e referências citadas aqui) e seguido por ciclização na presença de NaOH (Goya e outro, *Heterocycles*, **1986**, *24*, 3451; Albrecht e outro, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4191; Goya e outro, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1984**, *317*, 777). A condensação dos derivados de 1,3-dicarbonila correspondentes, derivados de carbonila α,β-insaturados com derivados de sulfamida (Esquema 4) também resulta na formação de derivados de [1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (Wright, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1905).

Esquema 4



Métodos para a síntese de derivados de tieno[2,3-d]pirimidina são descritos no Esquema 5. Derivados de 2-Amino tiofeno **303** são sintetizados por meio da reação Gewald (Chen e outro, *Synthetic Communication* **2004**, *34*, 3801 e referências citadas aqui; Elmegeed e outro, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1283 e referências citadas aqui). Composto **303** pode ser ciclizado com os derivados de carboxila correspondentes para fornecer os derivados **304** de tieno[2,3-d]pirimidina (Rad-Moghadam, *J. Heterocyclic Chem.* **2006**, *43*, 913; Seijas e outro, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2215, e referências citadas aqui; Jung e outro, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 955.).

Esquema 5

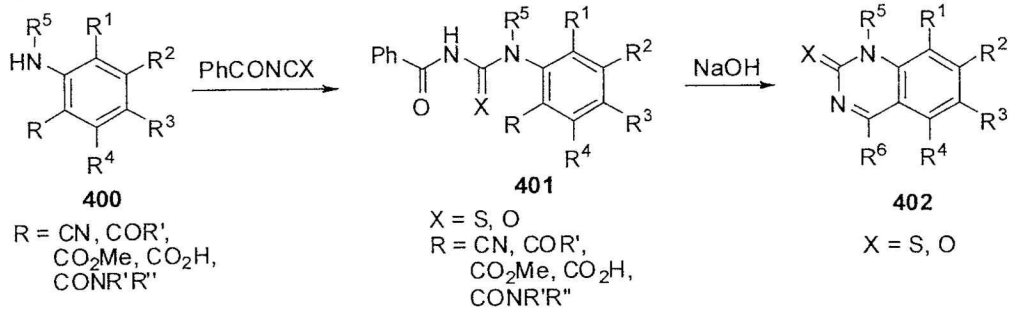


Derivados **303** de 2-Amino tiofeno podem ser também alquilados por tratamento com R_3Br/K_2CO_3 ou com $RCHO/NaBH(OAc)_3$ para fornecer os derivados **305** de 2-amino tiofeno *N*-alquilados (Brown e outro, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1771; Uehling e outro, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2758 e referências citadas aqui), que são então reagidos, por exemplo, com benzoiliso(tio)cianato para fornecer os derivados **306** de benzoil (tio)ureia correspondentes. Compostos **306** podem ser ciclizados por tratamento com NaOH para fornecer derivados **7** de tieno[2,3-d]pirimidina (El-Sherbeny e outro, *Med. Chem. Rev.* **2000**, *10*, 122, e referências citadas aqui; Reddy e outro, *Synthetic Commun.* **1988**, *18*, 525; Wilson, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 585 e referências citadas aqui). Quando R^3 = H, compostos **307** podem ser reagidos com

R_5Br/NaOH para fornecer os produtos **8** alquilados (Hirota e outro, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2715.). Quando $R^4 = NH_2$, o grupo amino pode ser também funcionalizado para fornecer os produtos **309**.

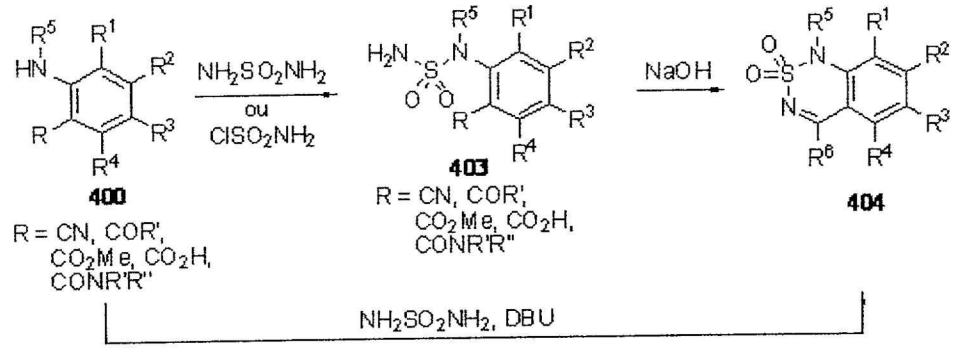
Similarmente, derivados **402** de quinazolin-2(1H)-ona e quinazolin-2(1H)-tiona foram sintetizados de vários derivados de ácido 2-aminobenzoico, derivados de 2-aminobenzonitrila, derivados de 2-aminoacetofenona e derivados **400** de 2-aminobenzamida como mostrado no Esquema 6. Reação de acoplamento de compostos **400** com benzoil iso(tio)cianatos resultou na formação de derivados **401** de benzoil (tio)ureia correspondentes. Sua ciclização na presença de NaOH fornece os derivados **402** de quinazolin-2(1H)-(ti)ona (El-Sherbeny, *Med. Chem. Rev.* **2000**, *10*, 122 e referências citadas aqui; Reddy e outro, *Synthetic Commun.* **1988**, *18*, 525; Wilson, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 585 e referências citadas aqui).

Esquema 6



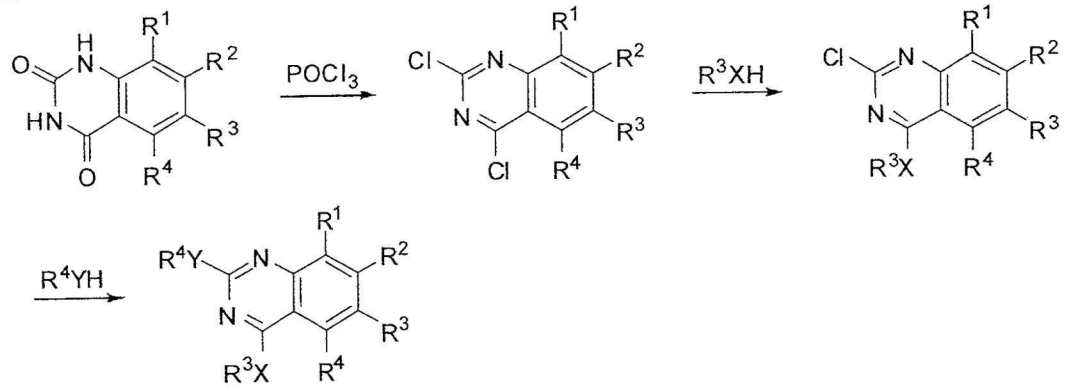
Derivados **404** de 1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido são sintetizados dos mesmos materiais de partida **400** (Esquema 7) por meio de suas reações com cloreto de sulfamida ou sulfamoíla, seguidos por ciclização com NaOH. Reação direta de compostos **400** com sulfamida na presença de DBU em temperatura elevada também resultou na formação de derivados **404** de 1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (Maryanoff e outro, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3496, e referências citadas aqui).

Esquema 7



Derivados de quinazolina são também sintetizados de quinazolina-2,4(1H,3H)-dionas (Esquema 8). Reação de quinazolina-2,4(1H,3H)-dionas com $POCl_3$ forneceu as dicloroquinazolinas correspondentes (Zunszain e outro, *Bioorg. & Med. Chem.* **2005**, *13*, 3681 e referências citadas aqui). Deslocamentos subsequentes dos dois cloretos com vários nucleófilos resultaram em formação de derivados de quinazolina (Esquema 8) (Kanuma e outro, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3853 e referências citadas aqui; Blackburn, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2621).

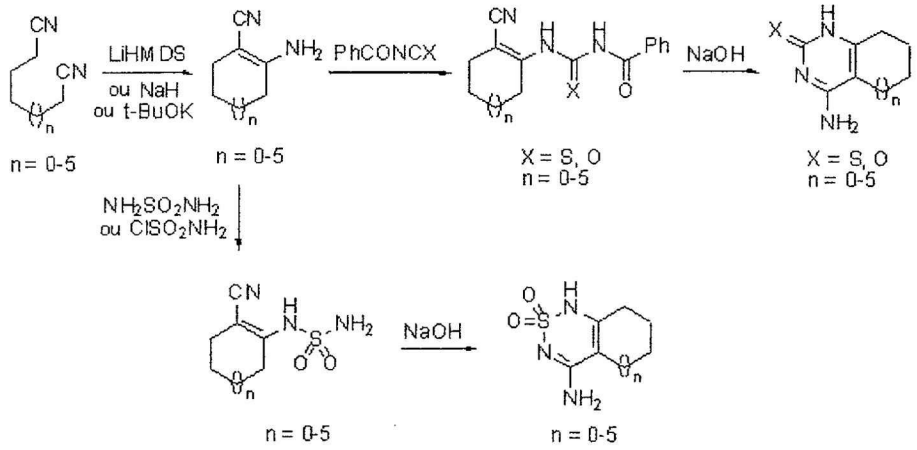
Esquema 8



Derivados de 4-Amino-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolin-2(1H)-(ti)ona e derivados de 4-amino-5,6,7,8-tetra-hidro-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido, bem como análogos estruturais com tamanhos de anéis diferentes, como mostrado no Esquema 9, são geralmente sintetizados de acordo com os métodos descritos aqui. Ciclização Thorpe-Ziegler de dinitrilas na presença de base fornece derivados de nitrila β-amino-α,β-insaturada (Winkler e outro, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4249; Yoshizawa e outro, *Green Chem.* **2002**, *4*, 68, e referências citadas aqui; Rodriguez-Hahn e outro, *Synthetic Com-*

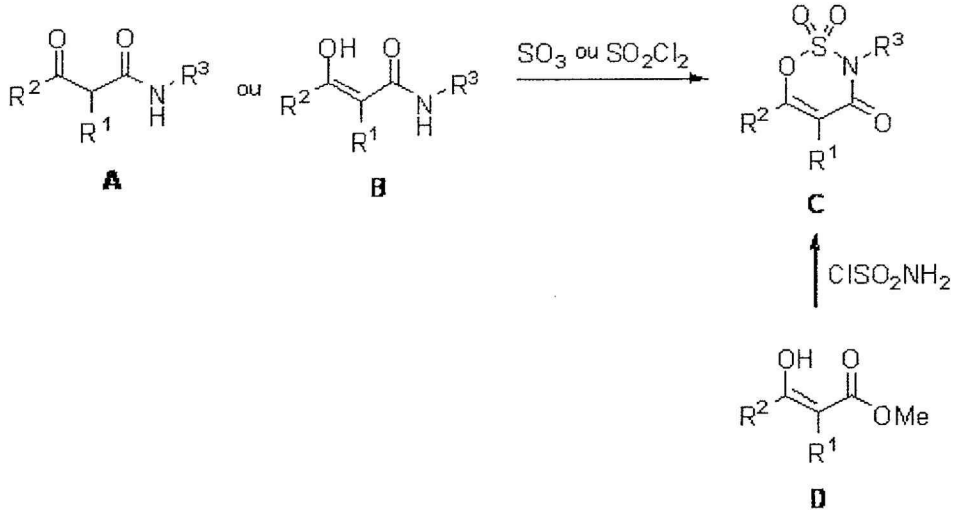
mun. **1984**, *14*, 967, e referências citadas aqui; Francis e outro, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2899). As nitrilas β-amino-α,β-insaturadas podem ser reagidas, por exemplo, com benzoiliso(tio)cianato e subsequentemente ciclizadas por tratamento com NaOH para fornecer derivados de 4-amino-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolin-2(1H)-(ti)ona (El-Sherbeny e outro, *Med. Chem. Rev.* **2000**, *10*, 122, e referências citadas aqui; Reddy e outro, *Synthetic Commun.* **1988**, *18*, 525) bem como seus análogos estruturais com tamanhos de anéis diferentes (Esquema 9). Similarmente, reação de derivados de nitrila β-amino-α,β-insaturada com cloreto de sulfamoíla, seguida por tratamento com NaOH fornece derivados de 4-amino-5,6,7,8-tetra-hidro-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido, bem como análogos estruturais com tamanho de anel diferente (Esquema 9) (Hirayama e outro, *Bioorg. & Med. Chem.* **2002**, *10*, 1509; Kanbe e outro, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4090 e referências citadas aqui).

Esquema 9



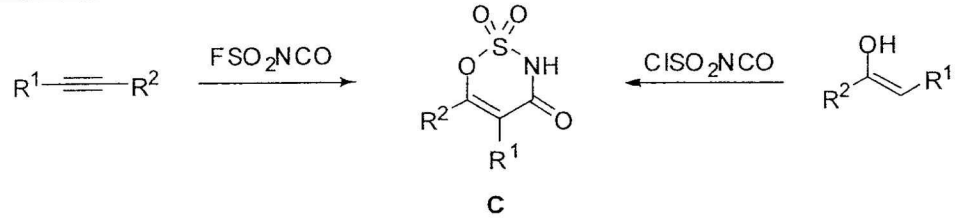
Derivados **C** de acessulfame e acessulfame fundido tal como benzo[e][1,2,3]oxatiazin-4(3H)-ona-2,2-dióxidos podem ser sintetizados por meio da reação de derivados **A** de 1,3-dicarbonila ou derivados **B** e **D** de 2-hidróxi carboxila com SO_3 ou $ClSO_2NH_2$, como descrita no Esquema 10 (Linkies *e outro*, *Synthesis* **1990**, 405 e referências citadas aqui; Ahmed e outro, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4112; Ahmed e outro, *Heterocycles* **1989**, *29*, 1391).

Esquema 10



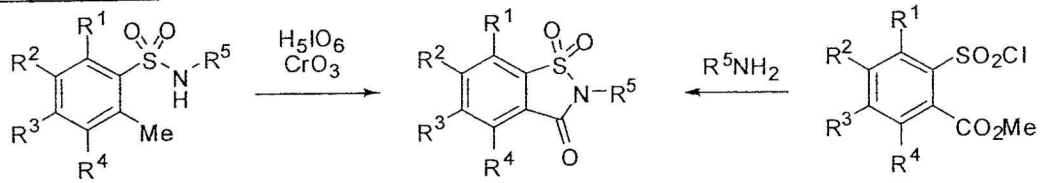
Derivados **C** de acessulfame podem também ser sintetizados por meio de ciclização de alquinas ou enóis com FSO_2NCO (Clauss e outro, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *2*, 119) ou $ClSO_2NCO$ (Rasmussen e outro, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2114; Etter e outro, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5405; Tripathi e outro, *Indian J. Chem. Sect. B* **1987**, *26B*, 1082.) como mostrado no Esquema 11.

Esquema 11



Derivados de sacarina podem ser sintetizados por ciclização oxidativa direta de N-alquil-o-metil-arenossulfonamidas como mostrada no Esquema 12 (Xu e outro, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7902 e referências citadas aqui; Pal e outro, *Letters em Drug Design & Discovery* **2005**, *2*, 329). Ciclização de derivados de cloreto de o-carboxil-arenossulfonila com aminas primárias pode também fornecer derivados de sacarina (Robinson e outro, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *19*, 4483 e referências citadas aqui; Yamada e outro, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7457 e referências citadas aqui; Da Settimo e outro, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6897). Outros derivados de isotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido fundidos heteroaromáticos podem ser sintetizados similarmente.

Esquema 12



De acordo com a presente invenção, os modificadores de receptor quimiossensor ou modificadores de ligante de receptor quimiossensor da presente invenção podem ser usados para um ou mais métodos da presente invenção, por exemplo, modulando um receptor quimiossensor e/ou seus ligantes. Em geral, modificadores de receptor quimiossensor e modificadores de ligante de receptor quimiossensor da presente invenção são fornecidos em uma composição, tal como, por exemplo, uma composição ingerível. Como usado aqui, uma "composição ingerível" inclui qualquer substância pretendida para consumo oral sozinha ou juntamente com outra substância. Uma composição ingerível inclui tanto "produtos alimentares ou de bebida" quanto "produtos não comestíveis". Por "Produtos alimentares ou de bebida", entende-se qualquer produto comestível pretendido para consumo por seres humanos ou animais, incluindo sólidos, semissólidos, ou líquidos (por exemplo, bebidas). O termo "produtos não comestíveis" ou "composição não comestível" inclui suplementos, nutracêuticos, produtos alimentares funcionais (por exemplo, qualquer alimento fresco ou processado reivindicado ter uma promoção de saúde e/ou propriedades de prevenção de doença além da função nutricional básica de suprimento de nutrientes), farmacêuticos e medicações de venda livre, produtos de cuidado oral tais como dentifrícios e antissépticos bucais, produtos comestíveis tais como bálsamos adoçados para os lábios e outros produtos de cuidado pessoal que usam sucralose e/ou outros adoçantes.

A composição ingerível também inclui composição farmacêutica, medicinal ou comestível, ou alternativamente em uma formulação, por exemplo, uma formulação farmacêutica ou medicinal ou um produto ou formulação alimentar ou de bebida.

Em uma modalidade, os modificadores de receptor quimiossensor ou modificadores de ligante de receptor quimiossensor fornecidos pela

presente invenção podem ser usados em concentrações muito baixas na ordem de algumas partes por milhão, em combinação com um ou mais adoçantes conhecidos, naturais ou artificiais, de modo a reduzir a concentração do adoçador conhecido requerido para preparar uma composição ingerível tendo o grau desejado de doçura.

Adoçantes conhecidos ou artificiais comumente usados para uso em tais combinações de adoçantes incluem, porém não são limitados aos adoçantes de sacarídeo comuns, por exemplo, sacarose, frutose, glicose, e composições adoçantes que compreendem açúcares naturais, tais como xarope de milho (incluindo xarope de milho de alto teor de frutose) ou outros xaropes ou concentrados adoçantes derivados de fruta natural e fontes vegetais, adoçantes de "álcool de açúcar" semissintéticos tais como eritritol, isomalte, lactitol, manitol, sorbitol, xilitol, maltodextrina, e similares, e adoçantes artificiais tais como aspartamo, sacarina, acessulfame-K, ciclamato, sucralose, e alitame. Adoçantes também incluem ácido ciclâmico, mogrosídeo, tagatose, maltose, galactose, manose, sacarose, frutose, lactose, neotame e outros derivados de aspartamo, glicose, D-triptofano, glicina, maltitol, lactitol, isomalte, xarope de glicose hidrogenada (HGS), hidrolisado de amido hidrogenado (HSH), esteviosídeo, rebaudiosídeo A e outros glicosídeos com base em Stévia doce, carrelame e outros adoçantes com base em guanidina, etc. O termo "adoçantes" também inclui combinações de adoçantes como descritas aqui.

Modificadores de receptor quimiossensor e modificadores de ligante de receptor quimiossensor da presente invenção podem também ser fornecidos, individualmente ou em combinação, com qualquer composição ingestível conhecida ou posteriormente descoberta. Por exemplo, a composição ingerível pode ser uma composição comestível ou composição não comestível. Por "composição comestível", entende-se qualquer composição que pode ser consumida como alimento por seres humanos ou animais, incluindo sólidos, gel, pasta, material espumoso, semissólidos, líquidos, ou misturas dos mesmos. Por "composição não comestível", entende-se qualquer composição que se destina ser consumida ou usada por seres huma-

nos ou animais não como alimento, incluindo sólidos, gel, pasta, material espumoso, semissólidos, líquidos, ou misturas dos mesmos. A composição não comestível inclui, porém não está limitada à composição médica, que se refere a uma composição não comestível destinada ser usada por seres humanos ou animais para propósitos terapêuticos. Por "animal", entende-se qualquer animal não humano, tal como, por exemplo, animais de fazenda e animais de estimação.

Em uma modalidade, os modificadores de receptor quimiossensor e modificadores de ligante de receptor quimiossensor são adicionados à composição não comestível ou produto não comestível, tais como suplementos, nutracêuticos, produtos alimentares funcionais (por exemplo, qualquer alimento fresco ou processado reivindicado ter uma promoção de saúde e/ou propriedades de prevenção de doença além da função nutricional básica de suprimento de nutrientes), farmacêuticos e medicações de venda livre, produtos de cuidado oral tais como dentifrícios e antissépticos bucais, produtos comestíveis tal como bálsamos adoçados para os lábios e outros produtos de cuidado pessoal que usam sucralose e/ou outros adoçantes.

Em geral, produto livre (OTC) e produto de higiene oral geralmente referem-se a produto para uso doméstico e/ou pessoal que pode ser vendido sem uma prescrição e/ou sem uma visita a um médico. Exemplos dos produtos OTC incluem, porém não estão limitados a Vitaminas e suplementos dietéticos; analgésicos e/ou anestésicos tópicos; remédios para tosse, resfriado e alergia; remédios de anti-histaminas e/ou alergia; e combinações dos mesmos. Vitaminas e suplementos dietéticos incluem, porém não estão limitados a vitaminas, suplementos dietéticos, bebidas nutritivas tônicas/engarrafadas, vitaminas específicas para criança, suplementos dietéticos, quaisquer outros produtos de, ou relacionados a ou que fornecem nutrição, e combinações dos mesmos. Analgésicos e/ou anestésicos tópicos incluem quaisquer cremes/unguentos/géis tópicos usados para aliviar ânsias e dores superficiais ou profundas ao sentar, por exemplo dor no músculo; gel dentário; emplastros com ingrediente analgésico; e combinações dos mesmos. Remédios para tosse, resfriado e alergia incluem, porém não estão

limitados a descongestionantes, remédios para tosse, preparações faríngeas, confeitos de medicamento, anti-histaminas e remédios para tosse, resfriado e alergia específicos para criança; e produtos de combinação. Remédios de anti-histaminas e/ou alergia incluem, porém não estão limitados a quaisquer tratamentos sistêmicos para febre do feno, alergias nasais, mordidas e ferroadas de inseto. Exemplos de produto de higiene oral incluem, porém não estão limitados a fios de limpeza da boca, pasta de dentes, escovas de dentes, antissépticos bucais/enxágues dentários, cuidado com a dentadura, refrescantes bucais, branqueadores de dente domésticos e brilho dentário.

Em outra modalidade, os modificadores de receptor quimiossensor e modificadores de ligante de receptor quimiossensor são adicionados aos produtos ou formulações alimentares ou de bebida. Exemplos de produtos ou formulações alimentares e de bebida incluem, porém não estão limitados a revestimentos doces, glacês, ou esmaltes para produtos comestíveis ou qualquer entidade incluída na categoria de Sopa, categoria Alimento Processado Seco, categoria de Bebida, categoria de Refeição Pronta, categoria de Alimento em Lata ou Conservado, categoria de Alimento Processado Congelado, categoria de Alimento Processado Gelado, categoria de Alimento de Refeição Leve, categoria de Alimentos Cozidos, categoria de Confeitaria, categoria de Produto de Leite, categoria de Sorvete, categoria de Substituição de Refeição, categoria de Massa e Macarrão, e categoria de Molhos, Recheios e Condimentos, categoria de Alimento para Bebê, e/ou categoria de Pastas.

Em geral, a categoria de Sopa refere-se à sopa em lata/conservada, desidratada, instantânea, gelada, UHT e congelada. Para o propósito desta definição sopa(s) significa um alimento preparado de carne, aves domésticas, peixe, vegetais, cereais, fruta e outros ingredientes, cozinhados em um líquido que pode incluir pedaços visíveis de algum ou todos destes ingredientes. Ela pode ser clara (como um caldo) ou espessa (como um ensopado), homogênea, em purê ou em pedaços grossos, pronta para servir, semicondensada ou condensada e pode ser servida quente ou fria,

como um primeiro prato ou como o prato principal de uma refeição ou como uma refeição leve entre as refeições (provada como uma bebida). A sopa pode ser usada como um ingrediente para preparação de outros componentes da refeição e pode variar de caldos (consomê) a molhos (sopas com base em queijo ou creme).

"Categoria de Alimentação Culinária e Desidratada" habitualmente significa: (i) Produtos no auxílio de cozimento tais como: pós, grânulos, pastas, produtos líquidos concentrados, incluindo caldo concentrado, caldo e produtos similares a caldo em cubos prensados, comprimidos ou pó ou forma granulada, que são vendidos separadamente como um produto acabado ou como um ingrediente dentro de um produto, molhos e misturas de receita (independente da tecnologia); (ii) Produtos de soluções de refeição tais como: sopas desidratadas e secasecas por congelamento, incluindo misturas de sopa desidratada, sopas instantâneas desidratadas, sopas prontas para cozinhar desidratadas, preparações desidratadas ou ambientes de pratos prontos, refeições e pratos principais de serviço individual incluindo pratos de pasta, batata e arroz; e (iii) Produtos de embelezamento de refeição tais como: condimentos, escabeches, molhos de salada, sobremesas de salada, imersões, fabricação de pão, misturas de massa magra, pastas estáveis em prateleiras, molhos para churrasco, misturas de receita líquida, concentrados, molhos ou misturas de molho, incluindo misturas de receita para salada, vendidas como um produto acabado ou como um ingrediente dentro de um produto, desidratado, líquido ou congelado.

A categoria de Bebida habitualmente significa bebidas, misturas de bebidas e concentrados, incluindo porém não limitados a, bebidas carbonatadas e não carbonatadas, bebidas alcoólicas e não alcoólicas, bebidas prontas para beber, formulações concentradas líquidas para preparação de bebidas tais como sodas, e misturas precursoras de bebida em pó seco. A categoria de Bebida também inclui as bebidas alcoólicas, as bebidas não alcoólicas, bebidas de esportes, bebidas isotônicas, e bebidas quentes. As bebidas alcoólicas incluem, porém não estão limitadas a cerveja, sidra/*perry*, FABs, vinho, e bebidas espirituosas. As bebidas não alcoólicas incluem, po-

rém não estão limitadas a carbonatos, tais como carbonatos de cola e não cola; suco de fruta, tais como caldo, néctares, bebidas de suco e bebidas de sabor de fruta; água engarrafada, que inclui água gasosa, água da fonte e água purificada/mesa; águas funcionais, que podem ser carbonadas ou destiladas e incluem bebidas de esporte, energia ou elixires; concentradas, tais como concentrados líquidos e pós em medida pronta para beber. As bebidas quentes incluem, porém não estão limitadas a café, tais como café fresco, instantâneo, e combinado; chá, tais como chá preto, verde, branco, *oolong*, e aromatizado; e outras bebidas quentes incluindo pós com base em sabor, malte ou planta, grânulos, blocos ou comprimidos misturados com leite ou água.

A categoria de Alimento de Refeição Leve geralmente refere-se a qualquer alimento que pode ser uma refeição informal leve incluindo, porém não limitada a refeições leves doces e apetitosas e barras de refeição leve. Exemplos de alimentação de refeição leve incluem, porém não estão limitados a refeições leves de fruta, batatas fritas/crocantes, refeições leves estrudadas, batatas fritas de milho/*tortilla*, pipoca, biscoitos salgados crocantes em forma de nó, nozes e outras refeições leves doces e apetitosas. Exemplos de barras de refeição leve incluem, porém não estão limitadas a barras de granola/*muesli*, barras de café da manhã, barras de energia, barras de fruta e outras barras de refeição leve.

A categoria de Alimentos Cozidos geralmente refere-se a qualquer produto comestível, o processo de preparação que envolve exposição ao aquecimento ou luz de sol excessiva. Exemplos de alimentos cozidos incluem, porém não estão limitados a pão, pãezinhos doces, bolinhos, *muffins*, cereal, pastéis de forno, pastéis, *waffles*, *tortillas*, biscoitos, pastelões, *bagels*, tortas, *quiches*, bolo, quaisquer alimentos cozidos em forno, e qualquer combinação dos mesmos.

A categoria de Sorvete geralmente refere-se à sobremesa congelada contendo creme, açúcar e flavorizante. Exemplos de sorvete incluem, porém não estão limitados a: sorvete estimulante; sorvete de levar para casa; iogurte congelado e sorvete artesanal; soja, aveia, feijão (por exemplo,

feijão vermelho e feijão *mung*), e sorvetes com base em arroz.

A categoria de Confeitaria geralmente refere-se a produto comestível que é doce ao sabor. Exemplos de confeitarias incluem, porém não estão limitados a confeitarias de doces, gelatinas, chocolate, confeitarias de açúcar, goma, e similares e quaisquer produtos de combinação.

A categoria de Substituição de Refeição geralmente refere-se a qualquer alimento pretendido substituir as refeições normais, particularmente para pessoas tendo conceitos de saúde ou aptidão. Exemplos de substituição de refeição incluem, porém não estão limitados a produtos de emagrecimento e produtos de convalescência.

A categoria de Refeição Pronta geralmente refere-se a qualquer alimento que pode ser servido como refeição sem preparação extensiva ou processamento. A refeição pronta inclui produtos que têm receita "habilidades" adicionada a eles pelo fabricante, resultando em um grau elevado de preparação, conclusão e conveniência. Exemplos de refeição pronta incluem, porém não estão limitados a refeições prontas em lata/conservada, congelada, seca, gelada; misturas para o jantar; pizza congelada; pizza gelada; e saladas preparadas.

A categoria de Massa e Macarrão inclui quaisquer massas e/ou macarrões incluindo, porém não limitados a massa em lata, seca e gelada/fresca; e macarrões comuns, instantâneos, gelados, congelados e de refeição leve.

A categoria de Alimento em lata/conservado inclui, porém não está limitada a refeição em lata/conservada e produtos de refeição, peixe/frutos do mar, vegetais, tomates, feijões, fruta, refeições prontas, sopa, massa, e outros alimentos em lata/conservados.

A categoria de Alimento Processado Congelado inclui, porém não está limitada a carne vermelha processada congelada, aves domésticas processadas, peixe/frutos do mar processados, vegetais processados, substitutos de refeição, batatas processadas, produtos de padaria, sobremesas, refeições prontas, pizza, sopa, macarrões, e outros alimentos congelados.

A categoria de Alimento Processado Seco inclui, porém não está

limitada a arroz, misturas de sobremesa, refeições prontas secas, sopa desidratada, sopa instantânea, massa seca, macarrões comuns, e macarrões instantâneos.

A categoria de Alimento Processado Gelado inclui, porém não está limitada a carnes processadas geladas, produtos de peixe/frutos do mar processados, kits de almoço, frutas cortadas frescas, refeições prontas, pizza, saladas preparadas, sopa, massa fresca e macarrões.

A categoria de Molhos, Recheios e Condimentos inclui, porém não está limitada a pastas e purês de tomate, cubos de caldo/caldo de carne, ervas e temperos, glutamato de monossódio (MSG), molhos de mesa, molhos com base em soja, molhos em pasta, molhos úmidos/cozimento, molhos secos/misturas de pó, *ketchup*, maionese, mostarda, molhos de salada, vinagretes, imersões, produtos em picles, e outros molhos, recheios e condimentos.

A categoria de Alimento de Bebê inclui, porém não está limitada à fórmula com base em leite ou soja; e alimento de bebê preparado, seco e outros.

A categoria de Pastas inclui, porém não está limitada a geleias e compota, mel, pastas de chocolate, pastas com base em noz, e pastas com base em levedura.

A categoria de Produto de Leite geralmente refere-se a produto comestível produzido do leite dos mamíferos. Exemplos de produto de leite incluem, porém não estão limitados a produtos de bebida de leite, queijo, iogurte e bebidas de leite azedo, e outros produtos de leite.

Exemplos adicionais para composição comestível, particularmente produtos ou formulações alimentares e de bebida, são fornecidos como segue. Composições comestíveis exemplares incluem um ou mais produtos de confeitaria, confeitos de chocolate, tabletes, *countlines*, *selflines/softlines* ensacadas, variedades em caixas, variedades em caixa padrão, miniaturas embrulhadas por enroscamento, chocolate sasonal, chocolate com brinquedos, alfajores, outros confeitos de chocolate, mentas, mentas padrões, mentas em pó, doces caramelados, pastilhas, gomas, geleias e

mascáveis, puxa-puxa, caramelos e nugá, confeitos com medicamento, pirulito, alcaçuz, outros confeitos de açúcar, goma, goma de mascar, goma açucarada, goma livre de açúcar, goma funcional, goma de bola, pão, pão empacotado/industrial, pão não empacotado/artesanal, pastelarias, bolos, bolos empacotados/industriais, bolos não empacotados/artesanais, bolinhos, biscoitos revestidos com chocolate, biscoitos sanduíche, biscoitos recheados, biscoitos com sabor e *crackers*, substitutos de pão, cereais para o café da manhã, cereais rte, cereais para o café da manhã da família, flocos, *muesli*, outros cereais, cereais para o café da manhã de crianças, cereais quentes, sorvete, sorvete estimulante, sorvete de leite de porção única, sorvete de água de porção única, sorvete de leite de múltiplas embalagens, sorvete de água de múltiplas embalagens, sorvete para levar para casa, sorvete de leite para levar para casa, sobremesas de sorvete, sorvete de volume, sorvete de água para levar para casa, iogurte congelado, sorvete artesanal, produtos de leite, leite, leite fresco/pasteurizado, leite fresco com teor total de gordura /pasteurizado, leite fresco semidesnatado/pasteurizado, leite longa vida/uht, leite longa vida de teor total de gordura/uht, leite longa vida semidesnatado/uht, leite longa vida livre de gordura/uht, leite de cabra, leite condensado/evaporado, leite condensado comum/evaporado, leite condensado saborizado, funcional e outros, bebidas de leite saborizadas, bebidas de leite flavorizadas somente de laticínios, bebidas de leite saborizadas com suco de fruta, leite de soja, bebidas de leite azedo, bebidas de leite fermentado, branqueadores de café, leite em pó, bebidas de leite em pó flavorizadas, creme, queijo, queijo processado, queijo processado vaporizável, queijo processado não vaporizável, queijo não processado, queijo não processado espalhável, queijo duro, queijo duro empacotado, queijo duro não empacotado, iogurte, iogurte comum/natural, iogurte flavorizado, iogurte de fruta, iogurte probiótico, iogurte bebível, iogurte de bebida regular, iogurte de bebida probiótica, sobremessas geladas e estáveis em prateleira, sobremesas com base em leite, sobremesas com base em soja, refeições leves geladas, *fromage frais* e *quark*, fromage frais e quark comuns, fromage frais e quark flavorizados, fromage frais e quark apetitosos, refeições leves doces e apetito-

sas, refeições leves de fruta, batatas fritas/torradas, refeições leves extrudadas, batatas fritas de tortilla/milho, pipoca, biscoitos crocantes salgados em forma de nó, nozes, outras refeições leves doces e apepitosas, barras de refeição leve, barras de granola, barras de café da manhã, barras de energia, barras de fruta, outras refeições leves, produtos de substituição de refeição, produtos para emagrecimento, bebidas para convalescência, refeições prontas, refeições prontas em lata, refeições prontas congeladas, refeições prontas secas, refeições prontas geladas, misturas para o jantar, pizza congelada, pizza gelada, sopa, sopa em lata, sopa desidratada, sopa instantânea, sopa congelada, sopa quente, sopa congelada, pasta, pasta em lata, pasta seca, pasta gelada/fresca, macarrões, macarrões comuns, macarrões instantâneos, macarrões instantâneos em xícaras/tigela, macarrões instantâneos em sacola, macarrões gelados, macarrões para refeição leve, alimento em lata, refeição em lata e produtos alimentares, peixe/frutos do mar em lata, vegetais em lata, tomates em lata, feijões em lata, fruta em lata, refeições prontas em lata, sopa em lata, pasta em lata, outros alimentos em lata, alimento congelado, carne vermelha processada congelada, aves processadas congeladas, peixe/frutos do mar processados congelados, vegetais processados congelados, substitutos de carne congelada, batatas congeladas, batatas fritas cozidas em forno, outros produtos de batata cozida em forno, batatas congeladas não em forno, produtos de padaria congelados, sobremesas congeladas, refeições prontas congeladas, pizza congelada, sopa congelada, macarrões congelados, outros alimentos congelados, alimento seco, misturas de sobremesa, refeições prontas secas, sopa desidratada, sopa instantânea, pasta seca, macarrões comuns, macarrões instantâneos, macarrões em xícaras/tigelas, macarrões instantâneos em saco, alimento gelado, refeições processadas geladas, produtos de peixe/frutos do mar gelados, peixe processado gelado, peixe revestido gelado, peixe defumado gelado, kit de lanche gelado, refeições prontas geladas, pizza gelada, sopa gelada, pasta gelada/fresca, macarrões gelados, óleos e gorduras, óleo de oliva, óleo vegetal e de semente, gorduras de cozimento, manteiga, margarina, óleos e gorduras espalháveis, óleos e gorduras espalháveis funcionais,

molhos, recheios e condimentos, pastas e purês de tomate, cubos de caldo/caldo de carne, cubos de caldo de carne, grânulos de molho, caldos de carne líquidos e *fonds*, ervas e temperos, molhos fermentados, molhos com base em soja, molhos em pasta, molhos úmidos, molhos secos/misturas em pó, *ketchup*, maionese, maionese regular, mostarda, molhos de salada, molhos de salada regulares, molhos de salada de baixo teor de gordura, vinagretes, imersões, produtos em *pickles*, outros molhos, recheios e condimentos, alimentos para bebês, fórmula de leite, fórmula de leite padrão, fórmula de leite contínua, fórmula de leite para viagem, fórmula de leite hipoalergênica, alimento para bebês preparados, alimento seco para bebê, outro alimento de bebê, pastas, geleias e compotas, mel, pastas de chocolate, pastas com base em noz, e pastas com base em levedura. Composições comestíveis exemplares também incluem confeitos, produtos de padaria, sorvetes, produtos de leite, refeições leves doces e apetitosas, barras de refeições leves, produtos de substituição de refeição, refeições prontas, sopas, pastas, macarrões, alimentos em lata, alimentos congelados, alimentos secos, alimentos gelados, óleos e gorduras, alimentos de bebê, ou pastas ou uma mistura destes. Composições comestíveis exemplares também incluem cereais para o café da manhã, bebidas doces ou composições concentradas sólidas ou líquidas para preparar bebidas, idealmente a fim de possibilitar a redução na concentração de adoçantes de sacarídeo anteriormente conhecidos, ou adoçantes artificiais.

Tipicamente pelo menos uma quantidade moduladora de receptor quimiossensor, um ligante de quantidade moduladora de receptor quimiossensor, uma quantidade moduladora de sabor doce, uma quantidade de agente flavorizante doce, ou uma quantidade de realce de sabor doce de um ou mais dos modificadores de receptor quimiossensor ou modificador de ligante de receptor quimiossensor da presente invenção serão adicionadas ao produto comestível ou medicinal, idealmente na presença de adoçantes conhecidos, por exemplo, de forma que o produto comestível ou medicinal modificado de sabor doce tenha um gosto doce aumentado quando comparado ao produto comestível ou medicinal preparado sem os modificadores da pre-

sente invenção, como julgado por seres humanos ou animais em general, ou no caso de teste de Formulações, como julgado por uma maioria de um painel de pelo menos oito provadores de gosto humanos, por meio de procedimentos geralmente conhecidos no campo.

A concentração de agente flavorizante de sabor necessária para modular ou melhorar o sabor da composição ou produto comestível ou medicinal, dependerá claro de muitas variáveis, incluindo o tipo específico de composição comestível e seus vários outros ingredientes, especialmente a presença de outros agentes flavorizantes doce conhecidos e as concentrações dos mesmos, a variabilidade genética natural e preferências individuais e condições de saúde de vários seres humanos que provam as composições, e o efeito subjetivo do composto particular no gosto de tais compostos quimiossensores.

Uma aplicação dos modificadores de receptor quimiossensor e/ou modificador de ligante de receptor quimiossensor é modular (induzindo, realce ou inibição) o gosto doce ou outras propriedades de outros saborizantes doces naturais ou sintéticos, e composições comestíveis feitas destes. Uma ampla, porém, da mesma forma baixa faixa de concentrações dos compostos ou entidades da presente invenção tipicamente seria requerida, isto é, de cerca de 0,001 ppm a 100 ppm, ou faixas alternativas mais restritas de cerca de 0,1 ppm a cerca 10 ppm, de cerca de 0,01 ppm a cerca de 30 ppm, de cerca de 0,05 ppm a cerca de 10 ppm, de cerca de 0,01 ppm a cerca de 5 ppm, ou de cerca de 0,02 ppm a cerca de 2 ppm, ou de cerca de 0,01 ppm a cerca de 1 ppm.

Em ainda outra modalidade, o modificador de receptor quimiossensor e modificador de ligante de receptor quimiossensor da presente invenção podem ser fornecidos em composições farmacêuticas contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos da presente invenção, preferivelmente na forma purificada, juntamente com uma quantidade adequada de um veículo farmaceuticamente aceitável, para fornecer a forma para própria administração a um paciente.

Quando administrados a um paciente, os compostos da presente

invenção e veículos farmaceuticamente aceitáveis são preferivelmente estéreis. Água é um veículo preferido quando um composto da presente invenção é administrado intravenosamente. Soluções salinas e dextrose aquosa e soluções de glicerol podem da mesma forma ser empregadas como veículos líquidos, particularmente para soluções injetáveis. Veículos farmacêuticos adequados da mesma forma incluem excipientes tais como amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, sílica-gel, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite desnatado seco, glicerol, propileno, glicol, água, etanol e similares. As presentes composições farmacêuticas, se desejado, podem da mesma forma conter quantidades menores de agentes umectantes e emulsificantes, ou agentes de tamponamento de pH. Além disso, agentes auxiliares, estabilizantes, espessantes, lubrificantes e colorantes podem ser usados.

Composições farmacêuticas que compreendem um composto da presente invenção podem ser fabricadas por meios de processos de mistura convencional, dissolução, granulação, produção de drágeas, levigação, emulsificação, encapsulação, captura ou liofilização. Composições farmacêuticas podem ser formuladas de uma maneira convencional usando um ou mais veículos fisiologicamente aceitáveis, diluentes, excipientes ou auxiliares, que facilitam o processo de compostos da presente invenção em preparações que podem ser usadas farmaceuticamente. Própria formulação é dependente da via de administração escolhida.

As presentes composições farmacêuticas podem tomar a forma de soluções, suspensões, emulsão, comprimidos, pílulas, péletes, cápsulas, líquidos contendo cápsulas, pós, formulações de liberação prolongada, supositórios, emulsões, aerossóis, *sprays*, suspensões, ou qualquer outra forma adequada para uso. Em algumas modalidades, o veículo farmaceuticamente aceitável é uma cápsula (veja por exemplo, Grosswald e outro, Patente U.S. No. 5.698.155). Outros exemplos de veículos farmacêuticos adequados foram descritos na técnica (veja Remington: The Science e Practice of Pharmacy, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 20ª Edição, 2000).

Para administração tópica um composto da presente invenção pode ser formulado como soluções, géis, unguentos, cremes, suspensões, etc. como é bem-conhecido na técnica.

Formulações sistêmicas incluem aquelas designadas para administração por injeção, por exemplo, injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, intratecal ou intraperitoneal, bem como aquelas designadas para transdérmica, transmucosal, oral ou administração pulmonar. Formulações sistêmicas podem ser feitas em combinação com um outro agente ativo que melhora a depuração mucociliar de muco das vias aéreas ou reduz a viscosidade da mucosa. Estes agentes ativos incluem, porém não são limitados a, bloqueadores de canal de sódio, antibióticos, N-acetil-cisteína, homocisteína e fosfolipídeos.

Em algumas modalidades, os compostos da presente invenção são formulados de acordo com os procedimentos de rotina como uma composição farmacêutica adaptada para administração intravenosa a seres humanos. Tipicamente, compostos da presente invenção para administração intravenosa são soluções em tampão aquoso isotônico estéril. Para injeção, um composto da presente invenção pode ser formulado em soluções aquosas, preferivelmente em tampões fisiologicamente compatíveis tal como solução de Hanks, solução de Ringer, ou tampão de solução salina fisiológica. A solução pode conter agentes formuladores tais como agentes de suspensão, estabilização e/ou dispersão. Quando necessário, as composições farmacêuticas podem da mesma forma incluir um agente de solubilização.

Composições farmacêuticas para administração intravenosa podem idealmente incluir uma anestesia local tal como lignocaína para aliviar dor no local da injeção. Geralmente, os ingredientes são fornecidos separadamente ou misturados juntamente com forma de dosagem unitária, por exemplo, como um pó liofilizado ou concentrado livre de água em um recipiente hermeticamente selado tal como uma ampola ou sachê indicando a quantidade de agente ativo. Quando o composto da presente invenção é administrado por infusão, pode ser dispensado, por exemplo, com um frasco de infusão contendo água de grau farmacêutico estéril ou solução salina.

Quando o composto da presente invenção é administrado por injeção, uma ampola de água estéril para injeção ou solução salina pode ser fornecida de forma que os ingredientes possam ser misturados antes da administração.

Para administração transmucosal, penetrantes apropriados à barreira a ser penetrada são usados na formulação. Tais penetrantes são geralmente conhecidos na técnica

Composições farmacêuticas para liberação oral podem estar na forma de comprimidos, pastilhas, ou suspensões aquosas ou oleosas, grânulos, pós, emulsões, cápsulas, xaropes, ou elixires, por exemplo. Idealmente, composições farmacêuticas oralmente administradas podem conter um ou mais agentes, por exemplo, agentes adoçantes tal como frutose, aspartame ou sacarina; agentes flavorizantes tais como hortelã, óleo de gualtéria, agentes colorantes de cereja e agentes conservantes, para fornecer uma preparação farmaceuticamente saborosa.

Além disso, onde em forma de tablete ou pílula, as composições farmacêuticas podem ser revestidas para atrasar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal, desse modo fornecendo uma ação prolongada durante um período prolongado de tempo. Seletivamente, membranas permeáveis que cercam um composto impulsor osmoticamente ativo são da mesma forma adequadas para compostos oralmente administrados da presente invenção. Nestas plataformas posteriores, fluido do ambiente que cerca a cápsula é absorvido pelo composto impulsor que dilata para remover o agente ou composição de agente através de uma abertura. Estas plataformas de liberação podem essencialmente fornecer um perfil de liberação de ordem zero ao invés dos perfis alcançados a partir de formulações de liberação imediata. Um material de atraso de tempo tal como monoestearato de glicerol ou estearato de glicerol pode da mesma forma ser usado. Composições orais podem incluir veículos padrões tais como manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, celulose, carbonato de magnésio, etc. Tais veículos são preferivelmente de grau farmacêutico.

Para preparações líquidas orais tais como, por exemplo, suspensões, elixires e soluções, veículos adequados, excipientes ou diluentes

incluem água, solução salina, alquilenoglicóis (por exemplo, propileno glicol), polialquileno glicóis (por exemplo, polietileno glicol) óleos, alcoóis, tampões ligeiramente ácidos entre pH 4 e pH 6 (por exemplo, acetato, citrato, ascorbato em cerca de 5,0 mM a cerca de 50,0 mM) etc. Adicionalmente, agentes flavorizantes, conservantes, agentes colorantes, sais biliares, acilcarnitinas e similares podem ser adicionados.

Para administração bucal, as composições farmacêuticas podem tomar a forma de comprimidos, pastilhas, etc. formuladas de uma maneira convencional.

Formulações de fármaco líquidas adequadas para uso com nebulizadores e dispositivos de spray líquidos e dispositivos de aerossol EHD tipicamente incluirão um composto da presente invenção com um veículo farmaceuticamente aceitável. Preferivelmente, o veículo farmaceuticamente aceitável é um líquido tal como álcool, água, polietileno glicol ou um perfluorocarbono. Idealmente, outro material pode ser adicionado para alterar as propriedades de aerossol da solução ou suspensão de compostos de uma invenção. Preferivelmente, este material é líquido tal como um álcool, glicol, ou poliglicol ou um ácido graxo. Outros métodos de formular suspensão ou soluções de fármaco líquidas adequadas para uso em dispositivos de aerossol são conhecidos àqueles de experiência na técnica (veja, por exemplo, Biesalski, Patente U.S. No. 5.112.598; Biesalski, Patente U.S. No. 5.556.611).

Um composto da presente invenção pode da mesma forma ser formulado em composições farmacêuticas retais ou vaginais tais como supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases de supositório convencionais tais como manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

Além disso, as formulações descritas previamente, um composto da presente invenção pode da mesma forma ser formulado como uma preparação de depósito. Tais formulações de ação longa podem ser administradas por implantação (por exemplo, subcutaneamente ou intramuscularmente) ou por injeção intramuscular. Desse modo, por exemplo, um composto da presente invenção pode ser formulado com materiais hidrofóbicos ou polimé-

ricos adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca iônica, ou como derivados moderadamente solúveis, por exemplo, como um sal moderadamente solúvel.

Quando um composto da presente invenção é ácido, pode ser incluído em quaisquer das formulações descritas acima como o ácido livre, um sal farmaceuticamente aceitável, um solvato ou hidrato. Sais farmaceuticamente aceitáveis substancialmente retêm a atividade do ácido livre, podem ser preparados por reação com bases e tendem a ser mais solúveis em aquosos e outros solventes próticos do que a forma de ácido livre correspondente.

Um composto da presente invenção, e/ou composição farmacêutica do mesmo, geralmente será usado em uma quantidade eficaz para obter o propósito pretendido. Para uso para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios, os compostos da presente invenção e/ou composições farmacêuticas dos mesmos, são administrados ou aplicados em uma quantidade terapeuticamente eficaz.

A quantidade de um composto da presente invenção que será eficaz no tratamento de um distúrbio particular ou condição descrita aqui dependerá da natureza do distúrbio ou condição e pode ser determinada por técnicas clínicas padrão conhecidas na técnica. Além disso, ensaios *in vitro* ou *in vivo* podem idealmente ser empregados para ajudar a identificar faixas de dosagem ideais. A quantidade de um composto da presente invenção administrada, claro, será dependente dentre outros fatores, do indivíduo a ser tratado, do peso do indivíduo, da severidade da aflição, da maneira de administração e do julgamento do médico prescrevente.

Por exemplo, a dosagem pode ser liberada em uma composição farmacêutica por uma única administração, por aplicações múltiplas ou liberação controlada. Em alguma modalidade, os compostos da presente invenção são liberados por administração de liberação prolongada oral. A dosagem pode ser repetida intermitentemente, pode ser fornecida sozinha ou em combinação com outros fármacos e pode continuar tão longa quanto requerida para tratamento eficaz do distúrbio ou estado de doença.

Faixas de dosagem adequadas para administração oral dependem da potência, porém estão geralmente entre cerca de 0,001 mg a cerca de 200 mg de um composto da presente invenção por quilograma de peso corporal. Faixas de dosagem podem ser facilmente determinadas por métodos conhecidos ao técnico de experiência ordinária na técnica.

Faixas de dosagem adequadas para administração intravenosas (i.v.) é de cerca de 0,01 mg a cerca de 100 mg por quilograma de peso corporal. Faixas de dosagem adequadas para administração intranasal são geralmente de cerca de 0,01 mg/kg de peso corporal a cerca de 1 mg/kg de peso corporal. Supositórios geralmente contêm de cerca de 0,01 miligrama a cerca de 50 miligramas de um composto da presente invenção por quilograma de peso corporal e compreendem ingrediente ativo na faixa de cerca de 0,5% a cerca de 10% em peso. Dosagens recomendadas para administração intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutânea, epidural, sublingual ou intracerebral estão na faixa de cerca de 0,001 mg a cerca de 200 mg por quilograma de peso corporal. Doses eficazes podem ser extrapoladas a partir de curvas de resposta de dose derivadas de sistemas de teste de modelo animal ou *in vitro*. Tais modelos animal e sistemas são bem-conhecidos na técnica.

Preferivelmente, uma dose terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção descrita aqui fornecerá benefício terapêutico sem causar toxicidade substancial. Toxicidade de compostos da presente invenção pode ser determinada usando procedimentos farmacêuticos padrão que pode ser facilmente averiguada pelo técnico versado. A relação de dose entre efeito tóxico e terapêutico é o índice terapêutico. Um composto da presente invenção preferivelmente exibirá índices terapêuticos particularmente altos no tratamento de doença ou distúrbios. A dosagem de um composto da presente invenção descrita aqui preferivelmente estará dentro de uma faixa de concentrações circulantes que incluem uma dose eficaz pequena com pouca ou nenhuma toxicidade.

Em certas modalidades da presente invenção, os compostos da presente invenção e/ou composições farmacêuticas dos mesmos podem ser

usados em terapia de combinação com pelo menos um outro agente. O composto da presente invenção e/ou composição farmacêutica e o outro agente podem agir aditivamente ou mais preferivelmente sinergisticamente. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção e/ou composição farmacêutica do mesmo é administrado simultaneamente com a administração de outro agente, que pode ser parte da mesma composição farmacêutica como o composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica diferente. Em outras modalidades, uma composição farmacêutica da presente invenção é administrada antes ou subsequente à administração de outro agente.

Todavia, em outra modalidade, os modificadores de receptor quimiossensor e modificador de ligante de receptor quimiossensor da presente invenção e/ou composições farmacêuticas dos mesmos podem ser vantajosamente usados na medicina humana.

Quando usados para tratar e/ou prevenir doenças ou distúrbios, os compostos descritos aqui e/ou composições farmacêuticas podem ser administrados ou aplicados isoladamente, ou em combinação com outros agentes. Os compostos e/ou composições farmacêuticas dos mesmos podem da mesma forma ser administrados ou aplicados isoladamente, em combinação com outros agentes ativos.

Métodos de tratamento e profilaxia por administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto descrito aqui e/ou composição farmacêutica dos mesmos são fornecidos aqui. O paciente pode ser um animal, mais preferivelmente, um mamífero e muito mais preferivelmente, um ser humano.

Em um exemplo, os compostos descritos aqui e/ou composições farmacêuticas dos mesmos, são administrados oralmente. Os compostos da presente invenção e/ou composições farmacêuticas dos mesmos podem da mesma forma ser administrados por qualquer outra via conveniente, por exemplo, por infusão ou injeção de bolo, por absorção através de revestimentos mucocutâneos ou epiteliais (por exemplo, mucosa oral, retal e mucosa intestinal, etc.). Administração pode ser sistêmica ou local. Vários sistemas

de liberação são conhecidos, (por exemplo, encapsulação em lipossomas, micropartículas, microcásulas, cápsulas, etc.) que podem ser usadas para administrar um composto descrito aqui e/ou composição farmacêutica do mesmo. Métodos de administração incluem, porém não são limitados a, intradérmicos, intramusculares, intraperitoneais, intravenosos, subcutâneos, intranasais, epidurais, orais, sublinguais, intranasais, intracerebrais, intravaginais, transdérmicos, retalmente, por inalação, ou topicamente, particularmente às orelhas, nariz, olhos, ou pele. O modo preferido de administração é deixado à discrição do médico e dependerá em parte do local da condição médica. Na maioria dos exemplos, administração resultará na liberação dos compostos e/ou das composições farmacêuticas na corrente sanguínea.

Em outro exemplo, pode ser desejável administrar um ou mais compostos da presente invenção e/ou composição farmacêutica dos mesmos localmente à área em necessidade de tratamento. Isto pode ser obtido, por exemplo, e não por meio de limitação, por infusão local durante cirurgia, aplicação tópica, por exemplo, em conjunção com uma drenagem de ferida depois da cirurgia, por injeção, por meios de um cateter, por meios de um supositório, ou por meios de um implante, o referido implante sendo de um material poroso, não poroso, ou gelatinoso, incluindo membranas, tais como membranas sialásticas, ou fibras. Em uma modalidade, a administração pode ser por injeção direta no local (ou local anterior) da condição.

Em ainda outro exemplo, pode ser desejável introduzir um ou mais compostos da presente invenção e/ou composições farmacêuticas dos mesmos no sistema nervoso central por qualquer via adequada, incluindo injeção intraventricular, intratecal e epidural. Injeção intraventricular pode ser facilitada por um cateter intraventricular, por exemplo, ligado a um reservatório, tal como um reservatório de Ommaya.

Um composto da presente invenção e/ou composição farmacêutica do mesmo pode(m) da mesma forma ser administrado(s) diretamente ao pulmão por inalação. Para administração por inalação, um composto da presente invenção e/ou composição farmacêutica do mesmo pode ser convenientemente liberado ao pulmão por vários dispositivos diferentes. Por exem-

plo, um Inalador com Dosímetro ("MDI"), que utiliza vasilhas que contêm um propelente de baixa ebulição adequado (por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás adequado) pode ser usado para liberar os compostos da presente invenção e/ou composições farmacêuticas dos mesmos diretamente ao pulmão.

Alternativamente, um dispositivo de Inalador de Pó Seco ("DPI") pode ser usado para administrar um composto da invenção e/ou composição farmacêutica do mesmo ao pulmão. Dispositivos de DPI tipicamente usam um mecanismo tal como uma explosão de gás para criar uma nuvem de pó seco dentro de um recipiente, que pode em seguida ser inalado pelo paciente. Dispositivos de DPI são da mesma forma bem-conhecidos na técnica. Uma variação popular é o sistema de DPI de dose múltipla ("MDDPI"), que permite a liberação de mais do que uma dose terapêutica. Por exemplo, cápsulas e cartuchos de gelatina para uso em um inalador ou insuflador podem ser formulados contendo uma mistura de pó de um composto da presente invenção e uma base de pó adequada tal como lactose ou amido para estes sistemas.

Outro tipo de dispositivo que pode ser usado para liberar um composto da presente invenção e/ou composição farmacêutica do mesmo ao pulmão é um dispositivo de spray líquido fornecido, por exemplo, por Aradigm Corporation, Hayward, CA. Sistemas de spray líquido usam orifícios de bico extremamente pequenos para aerossolizar as formulações de fármaco líquidas que podem então ser diretamente inaladas no pulmão.

Ainda em outro exemplo, um nebulizador é usado para liberar um composto da presente invenção e/ou composição farmacêutica do mesmo ao pulmão. Os nebulizadores criam aerossóis de formulações de fármaco líquidas usando-se, por exemplo, energia ultrassônica para formar partículas finas que podem ser facilmente inaladas (veja, por exemplo, Verschoyle e outro, *British J. Cancer*, **1999**, 80, Supl. 2, 96). Exemplos de nebulizadores incluem dispositivos fornecidos por Sheffield Pharmaceuticals, Inc (veja, Armer e outro, Patente U.S. n° 5.954.047; van der Linden e outro, Patente U.S. n° 5.950.619; van der Linden e outro, Patente U.S. n° 5.970.974), e Ba-

telle Pulmonary Therapeutics, Columbus, OH.

Ainda em outro exemplo, um dispositivo de aerossol eletro-hidrodinâmico ("EHD") é usado para liberar um composto da presente invenção e/ou composição farmacêutica do mesmo ao pulmão. Os dispositivos de aerossol EHD usam energia elétrica para aerossolizar as formulações ou suspensões de fármaco líquidas (veja, por exemplo, Noakes e outro, Patente U.S. n° 4.765.539). As propriedades eletroquímicas da formulação podem ser parâmetros importantes para otimizar quando liberando um composto da presente invenção e/ou composição farmacêutica do mesmo ao pulmão com um dispositivo de aerossol EHD e tal otimização é de modo rotineiro realizada por alguém versado na técnica. Os dispositivos de aerossol EHD podem liberar de modo mais eficiente os compostos ao pulmão do que outras tecnologias de liberação pulmonar.

Ainda em outro exemplo, os compostos da presente invenção e/ou composições farmacêuticas dos mesmos podem ser liberados em uma vesícula, em particular um lipossoma (Langer, **1990**, *Science* 249:1527-1533; Treat e outro, *em* "Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer," Lopez-Berestein e Fidler (eds.), Liss, Nova Iorque, páginas 353-365 (1989); veja, de modo geral, "Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer," Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, Nova Iorque, páginas,353-365 (1989)).

Ainda em outro exemplo, os compostos da presente invenção e/ou composições farmacêuticas dos mesmos podem ser liberados por meio de sistemas de liberação sustentada, preferivelmente sistemas de liberação sustentada orais. Em uma modalidade, uma bomba pode ser usada (veja, Langer, *supra*, Sefton, **1987**, *CRC Crit. Ref. Biomed Eng.* 14:201; Saudek e outro, **1989**, *N. Engl. J Med.* 321:574).

Ainda em outro exemplo, materiais poliméricos podem ser usados (veja, "Medical Applications of Controlled Release," Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability," Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, Nova Iorque (1984); Langer e outro, **1983**, *J Macromol. Sci. Rev. Macromol*

Chem. 23:61; veja também Levy e outro, **1985**, *Science* 228: 190; During e outro, **1989**, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard e outro, **1989**, *J. Neurosurg.* 71:105).

Em ainda outras modalidades, materiais poliméricos são usados para distribuição de liberação sustentada oral. Os polímeros preferidos incluem carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e hidroxietilcelulose (mais preferido, hidroxipropil metilcelulose). Outros éteres de celulose preferidos foram descritos (Alderman, *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, **1984**, 5(3) 1-9). Os fatores que afetam a liberação de fármaco são bem-conhecidos na técnica pelo técnico versado e foram descritos na técnica (Bamba e outro, *Int. J. Pharm.*, **1979**, 2, 307).

Ainda em outro exemplo, preparações revestidas entéricas podem ser usadas para administração de liberação sustentada oral. Os materiais de revestimento preferidos incluem polímeros com uma solubilidade dependente de pH (*isto é,* liberação controlada por pH), polímeros com uma taxa dependente de pH de dilatação, dissolução ou erosão lenta (isto é, liberação controlada com o tempo), polímeros que são degradados por enzimas (isto é, liberação controlada por enzima) e polímeros que formam camadas firmes que são destruídas por um aumento na pressão (isto é, liberação controlada por pressão).

Ainda em outro exemplo, os sistemas de liberação osmótica são usados para administração de liberação sustentada oral (Verma e outro, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **2000**, 26:695-708). Ainda em outras modalidades, dispositivos osmóticos OROS™ são usados para dispositivos de distribuição de liberação sustentada oral (Theeuwes e outro, Patente U.S. n° 3.845.770; Theeuwes e outro, Patente U.S. n° 3.916.899).

Ainda em outro exemplo, um sistema de liberação controlada pode ser colocado em proximidade do alvo dos compostos e/ou composição farmacêutica da invenção, desse modo requerendo apenas uma fração da dose sistêmica (veja, por exemplo, Goodson, em "Medical Applications of Controlled Release," *supra,* volume 2, páginas 115-138 (1984). Outros sistemas de liberação controlada descritos em Langer, **1990**, *Science*

249:1527-1533 podem também ser usados.

Tendo sido agora de modo geral descrita a invenção, a mesma será mais facilmente entendida por referência aos seguintes exemplos, que são fornecidos por meio de ilustração e não destinam-se como limitação. Entende-se que várias modificações e alterações podem ser feitas às modalidades exemplares aqui descritas sem afastar-se do espírito e escopo da invenção.

EXEMPLOS

EXPERIÊNCIA 1: Modelagem e Identificação de Realçador de Ligante de receptor quimiossensor Potencial

Procedimento Geral

Os procedimentos gerais para a identificação de um realçador potencial de ligante de receptor quimiossensor são sumariados como a seguir.

1. Construção de um modelo da estrutura do domínio T1R2 mosqueiro Venus

2. Acoplamento de um receptor ligante de quimiossensor, por exemplo, um adoçante no sítio ativo da estrutura do domínio T1R2 mosqueiro Venus, com ou sem T1R3 presente

3. Acoplamento de um realçador de ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, um realçador da doçura no sítio ativo na presença do ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, do adoçante

4. Selecionar um realçador de ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, candidato de realçador da doçura com base em dois critérios: a) ele ajusta o sítio ativo no modelo, e b) ele forma interações produtivas com domínio T1R2 mosqueiro Venus e com o ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, o adoçante. As interações podem ser van der Waals, sepultamento de átomos hidrofóbicos ou grupos atômicos, ligações de hidrogênio, interações de empilhamentos de anel, ou interações eletrostáticas de pontes salinas. Os resíduos-chave para tais interações incluem os resíduos de articulação, os sítios ativos próximos, os linha 4 resíduos de *pincer*, por exemplo, resíduos de interação descritos na presente invenção. Os can-

didatos não são restritos ao ajuste completamente dentro do sítio ativo, quando ele está aberto e os candidatos de realçador de ligante de receptor quimiossensor podem estender-se além do sítio ativo tão distante quanto eles parcialmente estendem-se neles.

Modelo da Estrutura

Um modelo da estrutura do domínio T1R2 mosqueiro Venus pode surgir de estruturas cristais de T1R2 ou T1R2 complexado com T1R3. Os domínios podem ser em forma aberta ou fechada, e podem ou não ser APO ou conter um ligante. Alternativamente um modelo da estrutura do domínio T1R2 mosqueiro Venus pode ser construído usando métodos de modelagem de homologia padrão usando estruturas cristais de domínios mosqueiro Venus disponíveis tais como os domínios mosqueiro Venus de receptor de mGluR como padrão para construir o modelo.

Um exemplo de um procedimento para a construção de um tal modelo é usar o *software* comercial Homology ou Modeller da Accelrys Corporation que é bem documentado na literatura e comercialmente disponível. Conformações alternativas do modelo podem também ser exploradas usando técnicas mecânicas moleculares adicionais que podem incluir, porém, não estão limitadas à, análise de modo normal para explorar o movimento relativo aos lóbulos do modelo, técnicas de geração de alça para gerar conformações alternativas de alças no modelo, ou simulações dinâmicas moleculares e/ou Monte Carlo.

Acoplamento

Um ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, adoçante foi primeiro acoplado ao sítio ativo de T1R2. Sua apresentação modelada no sítio ativo foi selecionada por sua capacidade de formar interações de van der Waals produtivo, empilhamento de anel, ligação de hidrogênio, e/ou em ponte de sal com resíduos de interação dentro do sítio ativo do domínio T1R2 mosqueiro Venus.

Um candidato para o modificador de ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, realçador da doçura foi então acoplado no sítio ativo na presença do ligante, por exemplo, o adoçante descrito no parágrafo anterior.

Sua apresentação ativa e sua candidatura como um modificador de ligante de receptor quimiossensor potencial, por exemplo, realçador da doçura foi com base em sua capacidade de formar interações produtivas na forma de van der Waals, empilhamento de anel, ligação de hidrogênio, e/ou interações em ponte de sal com resíduos de interação descritos na presente invenção, com resíduos adicionais do domínio T1R2, e idealmente com o ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, o adoçante colocado no sítio ativo como acima descrito.

Candidato para Modificador de Ligantes de Receptor Quimiossensor

Uma molécula será considerada um candidato se ela puder ser acoplada no sítio ativo na presença de um receptor ligante de quimiossensor, por exemplo, adoçante, interações produtivas de formação com resíduos de interação descritos na presente invenção. Foram definidos dois espaços dentro do sítio ativo: um primeiro espaço ocupado por um receptor ligante de quimiossensor, por exemplo, adoçante, e um segundo espaço ocupado por um modificador de ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, realçador. Os resultados de modelagem e mutagênese estabeleceram os resíduos-chave que foram considerados serem prováveis de revestir estes espaços para o ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, adoçantes e modificador de ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, realçadores doces. No contexto do estudo, "resíduo que reveste o espaço" significa que o resíduo tinha átomos de cadeia lateral e/ou esqueleto que foram posicionados de modo que eles possam potencialmente interagir com os átomos do ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, adoçante (espaço #1) e/ou modificador de ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, realçador da doçura (espaço #2). Enquanto o ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, adoçante e modificador de ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, os próprios realçadores da doçura não podem ocupar o mesmo espaço, seus espaços correspondentes podem sobrepor-se devido à capacidade dos resíduos de contactar tanto o ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, adoçante quanto o modificador de ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, realçador da doçura, devido à flexibilidade de

proteína, devido à flexibilidade de ligante, e devido ao potencial para modos de múltiplas ligações para um receptor ligante de quimiossensor, por exemplo, adoçante ou modificador de ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, realçador da doçura. A informação sobre resíduos importantes que revestem o espaço #1 e espaço #2 veio de modelagem e acoplamento e da mutagênese direcionada ao sítio.

Os resíduos de articulação são considerados estar associados com o primeiro espaço *(espaço #1)*. Foi descoberto que um dos espaços ocupados por um receptor ligante de quimiossensor, por exemplo, adoçante é parcialmente revestido por resíduos aqui chamados resíduos de articulação. Muitos domínios mosqueiro Venus foram cristalizados com agonistas incluindo mGluR1, mGluR2, e mGluR3 que mostram interações de formação de agonistas com resíduos homólogos para aqueles identificados aqui por T1R2. Muitos receptores de ligante de quimiossensor, por exemplo, adoçantes acoplados ao modelo de T1R2 podem ser acoplados a esta região. A mutagênese direcionada ao sítio também fornece forte evidência para suportar a descoberta de que os resíduos de articulação ou resíduos espacialmente adjacentes a ele são resíduos-chave para a ativação de um receptor quimiossensor, por exemplo, receptor relacionado com T1R2. Visto que os receptores de ligante de quimiossensor, por exemplo, adoçantes variam em tamanho, existem resíduos adicionais que revestem este primeiro espaço para resíduos maiores onde a lista destes resíduos adicionais é dependente, parcialmente no tamanho do ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, adoçante.

Resíduos *de pincer* são considerados estar associados com o segundo espaço *(espaço #2)*. Os domínios mosqueiro Venus são conhecidos pela transição de um estado "aberto" para um estado "fechado" na ligação de agonista. O domínio mosqueiro é compreendido de dois lóbulos comumente referidos na literatura como o lóbulo superior e o lóbulo inferior. No estado "aberto" os lóbulos são também separados, enquanto no estado fechado os lóbulos suportam um movimento relativo que traz o lóbulo superior e o inferior mais próximo juntamente. Além da estabilização direta do estado

fechado de T1R2 pelo agonista, o estudo de modelagem demonstrou que therE é a estabilização adicional do estado fechado através das interações de resíduos no lóbulo superior com os resíduos correspondentes no lóbulo inferior que são aqui chamados os "resíduos de *pincer*". Foi descoberto que um sítio de interação, por exemplo, espaço de interação para modificador de ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, realçador da doçura é o espaço que é parcialmente revestido por estes resíduos de *pincer*, visto que as interações adicionais nesta região podem também estabilizar a forma fechada, agonizada do domínio "Venus flytrap". O estudo de mutagênese direcionada ao sítio também fornece forte evidência para suportar a descoberta de que os resíduos de *pincer* e resíduos espacialmente adjacentes a eles são resíduos-chave associados com a modulação de ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, atividade de realce do ligante.

O primeiro espaço e o segundo espaço podem ser trocados. Na descrição acima o modificador de receptor quimiossensor, por exemplo, adoçante liga-se à articulação enquanto o modificador de ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, realçador da doçura liga-se à região de *pincer*. Isto é simplesmente um exemplo e não deve ser construído restritivamente. Por exemplo, o estudo de modelagem e acoplamento tem também demonstrado que um modo de ligação provável para sacarina como um agonista (adoçante) envolve a ligação à região de *pincer*. Tal resultado foi suportado por mutagênese direcionada ao sítio. Com um modificador de receptor quimiossensor, por exemplo, adoçante ligado à região de *pincer* therE é oportunamente para outra estabilização da forma fechada do domínio "Venus flytrap" através da ligação de modificador de ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, realçador da doçura à região de articulação.

Definições Procedimentais.

1. Acoplamento.

O acoplamento é geralmente considerado como o processo de translação e rotação da molécula candidata com relação a um receptor quimiossensor, por exemplo, modelo estrutural de T1R2 enquanto simultaneamente ajustando os ângulos torsionais internos da molécula candidata para

ajustar a molécula candidata no sítio ativo do receptor quimiossensor, por exemplo, o modelo estrutural de T1R2. As apresentações da molécula candidata (posições, orientações relativas, e torsões internas) são selecionadas com base em, se a molécula ajusta o sítio ativo, e se a molécula pode formar interações produtivas van der Waals, ligações de hidrogênio, interações de empilhamento de anel, e interações em ponte de sal com resíduos do sítio ativo e com o ligante de receptor quimiossensor, por exemplo, adoçante. Os resíduos-chave podem ser identificados. Uma candidata é considerada mais provável se interagir com grupos de resíduos no sítio ativo como a região de articulação, o sítio ativo próximo, os resíduos de *pincer*, e a totalidade do sítio ativo. É também considerado mais provável se ela formar interações diretas com um receptor ligante de quimiossensor, por exemplo, um adoçante.

2. Modelagem de Homologia

A modelagem de homologia é geralmente considerada com o processo de construção de um modelo do domínio "Venus flytrap" de um receptor quimiossensor, por exemplo, T1R2 de sua sequência de aminoácidos e das coordenadas tridimensionais de uma ou mais proteínas de domínio "Venus flytrap" homólogas. Modelagem de homologia pode ser realizada usando métodos padrão bem descritos na literatura e disponíveis em *software* comercial o programa Homology ou Modeler da Accelrys Corporation. Os modelos com base em estruturas experimentalmente determinadas de formas abertas e fechadas, bem como a animação de modelos usando análise de modo normal, foram usados para definir os resíduos de *pincer* acima descritos.

Ilustrações Exemplares de Estudos de Modelagem

As figuras 5 a 10 ilustram os espaços de interação e resíduos associados com um dos estudos de modelagem molecular.

EXPERIÊNCIA 2: Estudo de Mutagênese para Identificação de Modificador de Ligante de Receptor Quimiossensor: Realçador

Em Pedidos de Patente anteriores (Publicação Internacional n° WO07047988 e Publicação Internacional n° WO070104709), descreve-se

um método usando receptores quiméricos umami doces quiméricos humanos-de rato para mapear os sítios de ligação de saborizantes doce e umami. Os dados demonstraram que diversos adoçantes, incluindo sacarose, frutose, arspartame, neotame, D-triptofano (D-Trp), *Acessulfame* K, sacarina e dulcina, todos interagem com o domínio mosqueiro T1R2 Venus (VFT), enquanto os saborizantes umami, incluindo L-glitamato, inosina-5'-monofosfato (IMP), e guanosina-5'-monofosfato (GMP), todos interagem com o Domínio "Venus flytrap" T1R1.

Na orientação de modelagem molecular, realiza-se a mutagênese direcionada ao sítio no T1R2 VFT humano. A mutagênese foi feita usando um método com base em PCR de rotina. Os mutantes de T1R2 humano foram transitoriamente transferidos na célula HEK293 juntamente com o cDNA do tipo selvagem de T1R3 humano, e as células transfectadas foram caracterizadas usando uma máquina FLIPR automatizada ou sistema de imageamento de cálcio como descritas em Pedidos de Patente anteriores. A fim de controlar a expressão de membrana de plasma, duplicação de proteína e outros fatores que podem contribuir para as mudanças em atividade receptora, usa-se 2 adoçantes que interagem com outros domínios do receptor da doçura humano como controles positivos. Os 2 adoçantes de controle foram Ciclamato e composto X (Senomyx). É conhecido dos dados anteriores que o ciclamato interage com a transmembrana de domínio T1R3 humano, enquanto o composto X interage com a transmembrana de domínio T1R2 humano.

Os dados de mutagênese para os diversos adoçantes são sumariados nas seguintes tabelas. Com base nos dados, foi concluído que 6 resíduos (S40, S144, S165, Y103, D142, P277) são críticos para a interação com aqueles adoçantes.

Dados de mutagênese sobre FLIPR

	Asparta-me (15 Mm)	D-Trp (20 mM)	Frutose (200 mM)	Sacaro-se (200 mM)	Sucralo-se (3,2 mM)	Ciclama-to (80 mM)	S3819 (25 µM)
WT	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
V384F	++	++	++	++	++	+++	+++
V384A	++	++	++	++	++	+++	+++
E382A	+	++	+	+	++	++	++
S165I	-	-	+	+	++	++	++
D278A	++	++	++	+	-	+++	+++
K65A	++	++	+	+	+	++	++
S165A	+++	++	++	++	++	++	+++
I67A	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
N143A	+++	++	++	++	+++	+++	+++
S303A	+++	+++	++	++	++	+++	+++
Q328A	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
T184A	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
T242A	+++	++	++	++	++	+++	+++
L279A	+++	+++	++	++	++	++	+++
T326A	++	++	++	++	++	++	++

Dados de mutagênese sobre imageamento de cálcio

	Asparta-me (15 mM)	D-Trp (20 mM)	Frutose (200 mM)	Sacarose (200 mM)	Sucralo-se (3,2 mM)	Ciclama-to (80 mM)	S3819 (25 µM)
WT	++	++	++	++	++	++	++
I167A	+	+	+	+	+	+	+
Y103A	-	+	+	+	-	+	+
D278A	+	+	+	+	-	++	++
D307A	+	+	-	-	+	+	+
E302A	-	+	+	+	+	+	+
S165I	-	-	+	+	+	+	+
S40A	-	-	-	-	-	+	+
D142A	-	-	-	-	-	+	+
R383A	-	-	-	-	-	-	+
A305F	-	-	-	-	-	-	+

	Aspartame (15 mM)	D-Trp (20 mM)	Frutose (200 mM)	Sacarose (200 mM)	Sucralose (3,2 mM)	Ciclamato (80 mM)	S3819 (25 µM)
Y215A	-	-	-	-	-	-	-
D142I	-	-	-	-	-	-	-

Mutações Adicionais sobre R383

	Aspartame (15 mM)	Neotame (80 µM)	Sacarose (200 mM)	Sucralose (3,2 mM)	D-Trp (20 mM)	Ciclamato (80 mM)	S3819 (25 µM)
WT	++	+++	++	+++	+++	+++	+++
R383H	+	++	+	++	++	++	++
R383Q	-	+	-	+	+	+	+
R383I	-	-	-	-	-	-	-
R383F	-	++	-	-	+	+	+
R383K	-	+	-	+	+	+	+
R383N	-	+	-	+	+	+	+
R383S	-	+	-	+	+	+	+
R383A	-	-	-	-	-	-	+

O realçador da doçura, composto A, é seletivo para o receptor da doçura humano, e inativo no receptor da doçura de rato. Usando os anteriormente descritos receptores quiméricos humanos - de rato, mapea-se o sítio de ligação do composto A ao hT1R2 VFT. Como mostrado na figura 11, o composto A realçou a atividade de Sacarose sobre o receptor da doçura humano (h2/h3), porém não o receptor da doçura de rato (r2/r3). Quando foi substituído o receptor de rato T1R2 VFT com sua contraparte humana (h2-r2/r3), o receptor pode ser realçado pelo composto A. Por outro lado, quando foi substituído o receptor humano T1R2 VFT com sua contraparte de rato (r2-h2/h3), o receptor não pode mais ser realçado pelo composto A. Foi concluído que o composto A interage com T1R2 VFT humano. Devido à sensibilidade diferente de receptores humanos e de rato à sucralose, diferentes concentrações de sucralose foram usadas para obter ~EC20 do diferentes receptores.

Seguindo o composto A, mais 8 análogos foram identificados realçar a atividade de sucralose de receptor da doçura humano. Os mesmos

experimentos de mapeamento foram realizados nestes 8 análogos, e observa-se que o mesmo padrão de atividade como o composto A como sumariado na seguinte tabela. Foi concluído que todos os 8 análogos de composto A interagem com o T1R2 VFT humano.

Após o mapeamento os realçadores para T1R2 VFT humano, realiza-se a análise de mutagênese para também definir o sítio de interação. Como sumariado na seguinte tabela, seis resíduos (K65, D278, L279, D307, R383, V384) foram identificados como críticos pelas atividades de composto A e análogos. Estes compostos, a saber, compostos A e A1 to A8, são compostos representativos da presente invenção incluindo os compostos de fórmula estrutural (I) e suas fórmulas subgenéricas. De modo interessante, V384 é também importante para as atividades de 2 adoçantes estruturalmente relacionados (como mostrado na figura 12), sacarina e *acessulfame* K (AceK), indicando que estes adoçantes podem ocupar o espaço similar no T1R2 VFT humano. As concentrações para o adoçante são Aspartame (15 mM), D-Trp (20 mM), Sacarose (200 mM), Sucralose (3,2 mM), AceK (8 mM), Sacarina (3,2 mM), Ciclamato (80 mM), S3819 (25 μM).

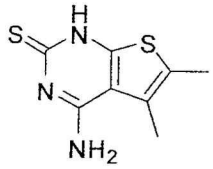
	h2/h3	r2/r3	h2-r2/r3	r2-h2/h3
Composto A (25 μM)	±	-	±	-
Composto A1 (25 μM)	±	-	±	-
Composto A2 (25 μM)	±	-	±	-
Composto A3 (25 μM)	±	-	±	-
Composto A4 (25 μM)	±	-	±	-
Composto A5 (25 μM)	±	-	±	-
Composto A6 (25 μM)	±	-	±	-
Composto A7 (25 μM)	±	-	±	-
Composto A8 (100 μM)	±	-	±	-

		Atividade de Realce (a 25 μM) para o Composto A e seus Análogos								
hT1R2	Sucra-lose	A	A4	A1	A5	A2	A6	A3	A8	A7
WT	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
V384A	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
E382A	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
Y103A	-	+	+	++	+	++	+	+	++	++
P277A	+	++	+	+++	+	+++	+	+	++	+++
D278A*	-	++	+	+++	+	+++	+	+	+	++
K65A	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
L279A	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V384F	++	+	+	+	+	+	+	-	-	+
S165I	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
I67A	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
S165A	++	+	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
N143A	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
T326A	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
T242A	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
S303A	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
Q328A	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
T184V	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
T184A	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
V64M	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
S168T	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
R383H	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
S40T	+	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
I167A	+	+	+	++	+	++	+	+	+	++
E302A	+	+	+	++	+	++	+	+	+	++
R383F	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D307A	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D142A	-	+	+	++	+	++	+	+	+	++
S40A	-	+	+	++	+	++	+	+	+	++
R383A	-	+	+	++	+	++	+	+	+	++
A305F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* D278 é um resíduo crítico para os realçadores, porque todos os realçadores na tabela acima mostram atividade de agonista sobre o mutante D278A, isto é, eles ativam o receptor mutante na ausência de sacarose.

EXPERIÊNCIA 3: Síntese Química dos Compostos da Presente Invenção

Exemplo 1: 4-Amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-tiona



7

Uma solução de N-(3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamotioil)-benzamida (exemplo 1a) (1,90 g, 6,03 mmols) e NaOH (2 N, 8,3 mL) em EtOH (25 mL) foi agitada a 100°C sob nitrogênio durante meia hora. Após resfriar para a temperatura ambiente, a solução reacional clara foi filtrada e o filtrado foi cuidadosamente neutralizado com AcOH a 10% com vigorosa agitação a 0 °C. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água quente e em seguida 20% de EtOH em água para fornecer o produto final 4-amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-tiona (1,11 g, 87%) como um sólido esbranquiçado. Ponto de fusão: > 260 °C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,25 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). MS 212 (MH^+).

Exemplo 1a: N-3-Ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamotioil)benzamida

A uma solução de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila (1,52 g, 10,0 mmols) em 1,4-dioxano (20 mL) foi adicionado isotiocianato de benzoíla (1,63 g, 10,0 mmols). A mistura reacional foi então agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. A precipitação foi coletada por filtração, lavada com EtOAc/Hexanos (1:4), e seca sob vácuo durante a noite para fornecer N-(3-Ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamotioil)benzamida como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,23 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,94 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 9,13 (bs, 1H). MS 316 (MH^+).

Exemplo 2: 4-Aminoquinazolina-2(1H)-tiona



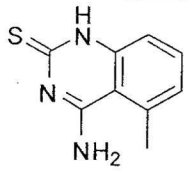
153

Preparado como no exemplo 1 de N-(2-cianofenilcarbamotioil)benzamida (Exemplo 2a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25 (dt, J = 1,0, 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (dt, J = 1,0, 8,2 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,0, 8,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 12,34 (s, 1H). MS 178 (MH^+).

Exemplo 2a: N-(2-Cianofenilcarbamotioil)benzamida:

Preparado como no exemplo 1a de 2-aminobenzonitrila e isotiocianato de benzoíla como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,35-7,56 (m, 3H), 7,67 (t, 1H), 7,75-7,76 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,89-7,91 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,98-8,01 (dd, $J1$= 1,6 Hz, $J2$= 8,2 Hz, 2H), 11,90 (s, 1H), 12,54 (s, 1H). MS 282 (MH^+).

Exemplo 3: 4-Amino-5-metilquinazolina-2(1H)-tiona



155

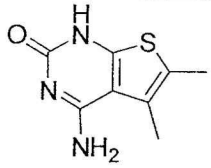
Preparado como no exemplo 1 de N-(2-ciano-3-metilfenilcarbamotioil)benzamida (Exemplo 3a) como um sólido esbranquiçado. Ponto de fusão: > 250 °C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,68 (s, 3H), 7,03 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,13 (b, 1H), 7,22 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 8,50 (b, 1H), 12,26 (s, 1H). ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 23,26, 109,86, 114,37, 127,16, 134,31, 136,97, 143,57, 160,58, 179,67. MS 192 (MH^+).

Exemplo 3a: N-(2-Cianofenilcarbamotioil)benzamida

Preparado como no exemplo 1a de 2-amino-6-metilbenzonitrila e isotiocianato de benzoíla como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 (m, 1H), 7,52-7,69 (m, 5H), 7,98-8,01 (m, 2H), 11,99 (s,

1H), 12,54 (s, 1H). MS 296 (MH^+).

Exemplo 4 : 4-amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona.



1

Uma solução de N-(3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (exemplo 4a) (44,35 g, 148,1 mmols) e NaOH (2 N, 204 mL) em EtOH (400 mL) foi agitada a 100 °C sob nitrogênio durante quatro horas. A solução reacional clara foi filtrada e o filtrado foi resfriado até a temperatura ambiente, e em seguida foi cuidadosamente neutralizado com AcOH a 10% (~ 120 mL) com vigorosa agitação a 0 °C. Após agitação durante a noite a 0 °C até temperatura ambiente, o precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água quente (60 a 70 °C, 150 mL x 4) e 20% de EtOH em água (200mL x 2), e em seguida seco a 50 °C sob vácuo durante a noite para fornecer o produto final 4-amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (27,7 g, 96%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (brs, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). MS 196 (MH^+).

Exemplo 4a: N-(3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida

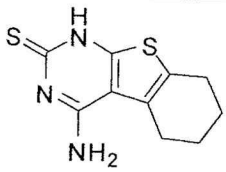
A uma solução de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila (exemplo 4b) (25 g, 164,5 mmols) em 1,4-dioxano (600 mL) foi adicionado isocianato de benzoíla (24,2 g, 164,5 mmols). A mistura reacional foi então agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com 1,4-dioxano (20 mL x 3), e seco sob vácuo a 40 °C durante 3 horas para fornecer N-(3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (44,35 g, 90%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,10 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,64-7,69 (m, 1H), 8,01-8,03 (m, 2H), 11,57 (brs, 1H), 12,05 (brs, 1H). MS 300 (MH^+).

Exemplo 4b: 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila

A uma solução de butanona (162,0 mL, 1,8 mol), enxofre (57,99 g, 1,8 mol), e malononitrila (119,49 g, 1,8 mol) em etanol anidro (1,2 L) foi adicionada a 0°C trietilamina (251,4 mL, 1,8 mol). A reação foi agitada a 0°C

durante 15 minutos em seguida aquecida a 80°C durante 70 minutos. Após resfriar até a temperatura ambiente, etanol (920 mL) foi removido sob pressão reduzida e NaCl aquoso (30%, 750 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada durante 10 minutos e extraída com éter dietílico (1L). A camada aquosa foi também extraída com éter dietílico (500 mL) e os sólidos insolúveis foram removidos por filtração após o que a camada orgânica foi separada e combinada com o primeiro extrato de éter dietílico. O extrato orgânico combinado foi seco sobre $MgSO_4$, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi agitado durante 2 horas em diclorometano (300 mL) e um sólido foi coletado. Mais sólido foi isolado da solução de diclorometano resfriada para -78°C. O produto sólido combinado foi refluxado em diclorometano (600 mL) durante 10 minutos em seguida agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos e resfriado para -78°C. O precipitado resultante foi coletado por filtração para fornecer o produto bruto (115 g). O filtrado foi concentrado e o resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel (eluente: diclorometano) para produzir um sólido que foi combinado com o produto bruto anterior. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (diclorometano) para produzir 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila (105 g, 38%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,93 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,07 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,33 (s, 2H). MS 153 (MH^+).

Exemplo 5: 4-Amino-5,6-butilenotieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-tiona



39

Preparado como no exemplo 1 de N-(3-ciano-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamotioil)benzamida (Exemplo 5a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,75 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,74 (m, 2H). MS 238 (MH^+).

Exemplo 5a: N-(3-Ciano-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamotioil)-benzamida.

Preparado como no exemplo 1a de 2-amino-4,5,6,7-tetra-

hidrobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrila (exemplo 5b) e isotiocianato de benzoíla como um sólido amarelo pálido. MS 342 (MH^+).

Exemplo 5b: 2-Amino-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrila

Uma solução de ciclo-hexanona (1,96 g, 20,0 mmols), malononitrila (1,32 g, 20,0 mmols), enxofre (640 mg, 20,0 mmols), e trietilamina (2,03 g, 20 mmols) em EtOH (50 mL) foi refluxada durante 6 horas sob nitrogênio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo dividido entre EtOAc e água. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, e seca sobre Na_2SO_4. Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com EtOAc/Hexanos (2:3) para fornecer o produto do título como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,79 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 4,59 (s, 2H). MS 179 (MH^+).

Exemplo 6: 4-Amino-5-metilquinazolin-2(1H)-ona



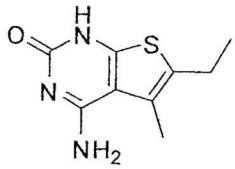
157

Preparado como no exemplo 1 de N-(2-ciano-3-metilfenilcarbamoil)benzamida (exemplo 6a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,04 (s, 3H), 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 7,2 Hz, 1H). MS 176 (MH^+).

Exemplo 6a: N-(2-Ciano-3-metilfenilcarbamoil)benzamida

Preparado como no exemplo 1a de 2-amino-6-metilbenzonitrila e isocianato de benzoíla como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52-7,68 (m, 5H), 8,02-8,08 (m, 2H), 11,32 (s, 1H), 11,46 (s, 1H). MS 280 (MH^+).

Exemplo 7: 4-Amino-6-etil-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



75

Preparado como no exemplo 1 de N-(3-ciano-5-etil-4-metiltiofen-

2-ilcarbamoil)benzamida (Exemplo 7a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,11 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,60-2,67 (q, J = 7,6 Hz, 2H). MS 210 (MH^+).

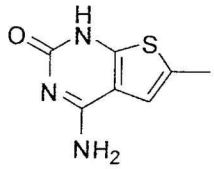
Exemplo 7a: N-(3-Ciano-5-etil-4-metiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida

Preparado como no exemplo 1a de 2-amino-5-etil-4-metiltiofeno-3-carbonitrila (exemplo 7b) e isocianato de benzoíla como um sólido amarelo pálido. MS 314 (MH^+).

Exemplo 7b: 2-Amino-5-etil-4-metiltiofeno-3-carbonitrila

Preparado como no exemplo 5b de 2-pentanona, malononitrila, e enxofre como um sólido amarelo. MS 167 (MH^+).

Exemplo 8: 4-Amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



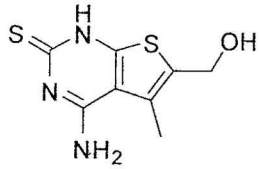
77

Preparado como no exemplo 1 de N-(3-ciano-5-metiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (Exemplo 8a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,34 (s, 3H), 6,97 (s, 1H), 7,50 (s, 1H). MS 182 (MH^+).

Exemplo 8a: N-(3-Ciano-5-metiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida

Preparado como no exemplo 1a de 2-amino-5-metiltiofeno-3-carbonitrila e isocianato de benzoíla como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,36 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 6,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 11,60 (brs, 1H), 12,08 (bs, 1H). MS 286 (MH^+).

Exemplo 9: 4-Amino-6-(hidroximetil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-tiona



37

Preparado como no exemplo 1 de N-(3-ciano-5-(hidroximetil)-4-metiltiofen-2-ilcarbamotioil)benzamida (Exemplo 9a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,30 (s, 3H), 4,54-4,55 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 5,54 (t, 1H). MS 228 (MH^+).

Exemplo 9a: N-(3-Ciano-5-(hidroximetil)-4-metiltiofen-2-ilcarbamotioil)-benzamida

Preparado como no exemplo 1a de 2-amino-5-(hidroximetil)-4-metiltiofeno-3-carbonitrila (Exemplo 9b) e isotiocianato de benzoíla como um sólido amarelo. MS 332 (MH^+).

Exemplo 9b: 2-Amino-5-(hidroximetil)-4-metiltiofeno-3-carbonitrila

Preparado como no exemplo 5b de 4-hidroxibutan-2-ona, malononitrila, e enxofre como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,97 (s, 3H), 4,30-4,31 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,10 (t, 1H), 7,00 (s, 2H).

Exemplo 10: 4-Amino-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolina-2(1H)-tiona



201

Preparado como no exemplo 1 de N-(2-cianociclo-hex-1-enilcarbamotioil)benzamida (Exemplo 10a) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,60-1,65 (m, 4H), 2,13 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 11,84 (s, 1H). MS 182 (MH^+).

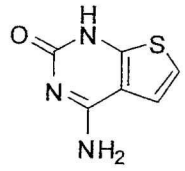
Exemplo 10a: N-(2-Cianociclo-hex-1-enilcarbamotioil)benzamida

Preparado como no exemplo 1a de 2-aminociclo-hex-1-enocarbonitrila (Exemplo 10b) e isotiocianato de benzoíla como um sólido branco. MS 286 (MH^+).

Exemplo 10b: 2-Aminociclo-hex-1-enocarbonitrila

Uma mistura agitada de 1,7-heptanodinitrila (24,44 g, 0,2 mol) e *t*-BuOK (22,44 g, 0,2 mol) foi aquecida a 80 °C durante 3 horas sob nitrogênio. A mistura foi em seguida resfriada para temperatura ambiente e armazenada nesta temperatura durante a noite. O resíduo foi tratado com água, e extraído com éter (2X). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por recristalização de MeOH para fornecer o composto do título como um sólido branco (18,2 g, 75%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,58-1,71 (m, 4H), 2,12-2,20 (m, 4H), 4,23 (bs, 2H). MS 123 (MH^+).

Exemplo 11: 4-Amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



69

Preparado como no exemplo 1 de N-(3-cianotiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (Exemplo 11a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,97 (s, J = 5,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 11,38 (bs, 1H). MS 168 (MH^+).

Exemplo 11a: N-(3-Cianotiofen-2-ilcarbamoil)benzamida

Preparado como no exemplo 1a de 2-aminotiofeno-3-carbonitrila e isocianato de benzoíla como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23-7,19 (m, 2H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,70-7,66 (m, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 11,62 (bs, 1H), 12,18 (bs, 1H). MS 272 (MH^+).

Exemplo 12: 4-Aminoquinazolin-2(1H)-ona



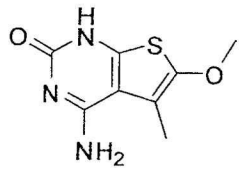
149

Preparado como no exemplo 1 de N-(2-cianofenilcarbamoil)benzamida (Exemplo 12a) como um sólido branco (156 mg, 41%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12-7,20 (m, 2H), 7,59-7,63 (m, 1H), 8,08-8,10 (d, 1H), 8,60 (b, 2H), 11,2 (b, 1H). ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 108,72, 115,98, 122,32, 125,51, 135,38, 142,96, 154,96, 163,51. MS 162 (MH^+).

Exemplo 12a: N-(2-Cianofenilcarbamoil)benzamida

Preparado como no exemplo 1a de 2-aminobenzonitrila e isocianato de benzoíla como um pó branco (661 mg, 59%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27-7,29 (t, 1H), 7,52-7,56 (t, 1H), 7,64-7,74 (m, 2H), 7,82-7,85 (dd, 1H), 8,02-8,04 (m, 2H), 8,22-8,24 (d, 1H). MS 266 (MH^+).

Exemplo 13: 4-Amino-6-metóxi-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



79

Preparado como no exemplo 1 de N-(3-ciano-5-metóxi-4-metiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (Exemplo 13a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,19 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,74 (s, 2H). MS 212 (MH^+).

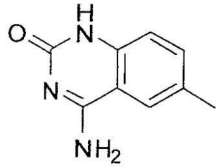
Exemplo 13a: N-(3-Ciano-5-metóxi-4-metiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida.

Preparado como no exemplo 1a de 2-amino-5-metóxi-4-metiltiofeno-3-carbonitrila (exemplo 13b) e isocianato de benzoíla como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,03 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,54 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,67 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,01-8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 11,60 (s, 1H), 12,03 (s, 1H). MS 316 (MH^+).

Exemplo 13b: 2-Amino-5-metóxi-4-metiltiofeno-3-carbonitrila

Preparado como no exemplo 5b de 1-metoxipropan-2-ona, malononitrila, e enxofre como um sólido marrom. MS 169 (MH^+).

Exemplo 14: 4-Amino-6-metilquinazolin-2(1H)-ona



161

Preparado como no exemplo 1 de N-(2-ciano-4-metilfenilcarbamoil)benzamida (Exemplo 14a) como um sólido branco (259 mg, 57%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,29 (s, 3H), 6,99-7,05 (m, 1H), 7,35-7,37 (d, 1H), 7,72 (b, 2H), 7,79 (s, 1H) 10,55 (bs, 1H). MS 176 (MH^+).

Exemplo 14a: N-(2-Ciano-4-metilfenilcarbamoil)benzamida

Preparado como no exemplo 1a de 2-amino-5-metilbenzonitrila (Exemplo 14b) como um pó branco (724 mg, 46%). MS 280 (MH^+).

Exemplo 14b: 2-Amino-5-metilbenzonitrila

5-Metil-2-nitrobenzonitrila (1,92 g, 11,84 mmols) foi adicionado em porções a uma solução agitada de $SnCl_2$ (11,22 g, 59,2 mmols) em HCl concentrado (12 mL) e EtOH (12 mL). A temperatura reacional foi mantida a

20-30 °C usando um banho de gelo. A mistura reacional foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e vertida em uma solução aquosa gelada de NaOH (6N, aproximadamente 30 mL) para neutralizar para pH 7. O produto foi extraído em EtOAc, lavado com salmoura, seco sobre $MgSO_4$ e concentrado para produzir o produto do título (1,56 g, 99%) como um sólido amarelo-amarronzado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,21 (s, 3H), 5,79 (bs, 2H), 6,68-6,71 (d, 1H), 7,10-7,13 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H). ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 20,13, 93,99, 116,12, 118,94, 125,38, 132,32, 135,76, 150,21. MS 133 (MH^+).

Exemplo 15: 4-Amino-8-metilquinazolin-2(1H)-ona



165

Preparado como no exemplo 1 de N-(2-ciano-6-metilfenilcarbamoil)benzamida (Exemplo 15a) como um sólido branco (60 mg, 56%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,29 (s, 3H), 6,96-7,00 (t, 1H), 7,37-7,38 (d, 1H), 7,70-7,72 (b, 2H), 7,80-7,82 (d, 1H), 9,87 (bs, 1H). MS 176 (MH^+).

Exemplo15a: N-(2-Ciano-6-metilfenilcarbamoil)benzamida

Preparado como no exemplo 1a de 2-amino-3-metilbenzonitrila (Exemplo 15b) e isocianato de benzoíla como um pó branco (186 mg, 67%). MS 280 (MH^+).

Exemplo 15b: 2-Amino-3-metilbenzonitrila

A uma solução de 2-bromo-6-metilanilina (126 µL, 1 mmol) em NMP seco (3 mL) foi adicionado CuCN (197 mg, 2,2 mmols). A mistura foi irradiada em um micro-ondas a 220 °C durante 40 minutos, resfriada até a temperatura ambiente e vertida em uma mistura de amônia (50% p/v, 10 mL) e gelo. A mistura foi agitada durante 30 minutos e o produto foi extraído com diclorometano (3 x 20 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água e salmoura, secas sobre $MgSO_4$ e concentradas. O material bruto foi purificado sobre sílica-gel (50% de EtOAc/Hexanos) para produzir

um óleo marrom que se cristalizou em repouso (128 mg, 96%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,08 (s, 3H), 5,68 (bs, 2H), 6,51-6,55 (t, 1H), 7,17-7,19 (d, 1H), 7,22-7,24 (dd, 1H). MS 133 (MH^+).

Exemplo 16: 4-Aminopirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



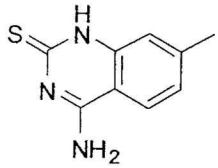
181

Preparado como no exemplo 1 de N-(2-ciano-4,5-dimetilfuran-3-ilcarbamoil)benzamida (Exemplo 16a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,24 (s, 2H), 11,50 (b, 1H). MS 164 (MH^+).

Exemplo 16a: N-(2-Ciano-4,5-dimetilfuran-3-ilcarbamoil)benzamida

Preparado como no exemplo 1a de 4-aminopirimidina-5-carbonitrila e isocianato de benzoíla como um pó esbranquiçado. MS 268 (MH^+).

Exemplo 17: 4-Amino-7-metilquinazolina-2(1H)-tiona



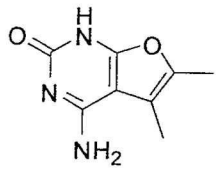
167

Preparado como no exemplo 1 de N-(2-ciano-5-metilfenilcarbamotioil)benzamida (Exemplo 17a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,35 (s, 3H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 12,26 (s, 1H). MS 192 (MH^+).

Exemplo 17a: N-(2-Ciano-5-metilfenilcarbamotioil)benzamida

Preparado como no exemplo 1a de 2-amino-4-metilbenzonitrila e isotiocianato de benzoíla como um pó amarelo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 3H), 7,67 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98-8,01 (m, 2H), 11,88 (s, 1H), 12,49 (s, 1H). MS 296 (MH^+).

Exemplo 18: 4-Amino-5,6-dimetilfuro[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



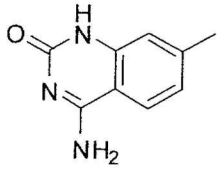
23

Preparado como no exemplo 1 de N-(2-ciano-4,5-dimetilfuran-3-ilcarbamoil)benzamida (Exemplo 18a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,11 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). MS 180 (MH^+).

Exemplo 18a: N-(2-Ciano-4,5-dimetilfuran-3-ilcarbamoil)benzamida

Preparado de uma maneira similar ao Exemplo 1a de 2-amino-4,5-dimetilfuran-3-carbonitrila e isocianato de benzoíla como um sólido esbranquiçado. MS 284 (MH^+).

Exemplo 19: 4-Amino-7-metilquinazolin-2(1H)-ona



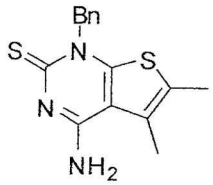
163

Preparado como no exemplo 1 de N-(2-ciano-5-metilfenilcarbamoil)benzamida (Exemplo 19a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,59 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H). MS 176 (MH^+).

Exemplo 19a: N-(2-Ciano-5-metilfenilcarbamoil)benzamida

Preparado como no exemplo 1a de 2-amino-4-metilbenzonitrila e isocianato de benzoíla como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,10-7,13 (m, 1H), 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02-8,04 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 11,44 (s, 1H). MS 280 (MH^+).

Exemplo 20: 4-Amino-1-benzil-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-tiona



127

Preparado como no exemplo 1 de N-(benzil(3-ciano-4,5-

dimetiltiofen-2-il)carbamotioil)benzamida (Exemplo 20a). MS 302 (MH^+).

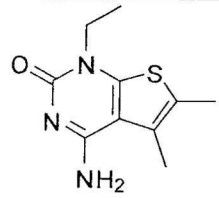
Exemplo 20a: N-(Benzil(3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-il)carbamotioil)-benzamida.

Preparado como no exemplo 1a de 2-(benzilamino)-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila (Exemplo 20b) **e** isotiocianato de benzoíla. MS 406 (MH^+).

Exemplo 20b: 2-(Benzilamino)-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila

A uma solução de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila (151 mg, 1,0 mmol) e benzaldeído (106 mg, 1mmol) em 15 mL de 4% de ácido acético em dicloroetano foi adicionado cianoboroidreto sustentado sílica (2,0 g. 2,0 mmols). A reação foi colocada em um reator de micro-ondas durante 5 minutos a 135 °C. Cianoboroidreto sustentado por sílica foi removido por filtração, e o produto foi purificado por HPLC preparativa usando acetonitrila/água como solvente. MS 243 (MH^+).

Exemplo 21: 4-Amino-1-etil-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



129

Preparado como no exemplo 1 de N-((3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-il)(etil)carbamoil)benzamida (Exemplo 21a). MS 224 (MH^+).

Exemplo 21a: N-((3-Ciano-4,5-dimetiltiofen-2-il)(etil)carbamoil)benzamida.

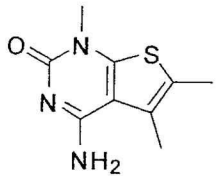
Preparado de uma maneira similar ao Exemplo 1a de 2-(etilamino)-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila (Exemplo 21b) **e** isocianato de benzoíla. MS 328 (MH^+).

Exemplo 21b: 2-(Etilamino)-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila

A uma mistura de 2-(benzilamino)-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila (302 mg, 2,0 mmols), carbonato de potássio (276 mg, 2,0 mmols), e uma quantidade catalítica de iodeto de potássio em acetonitrila (1 mL) em um frasconete de micro-ondas de 20 mL foi adicionado iodeto de etila (310 mg, 2,0 mmols). O frasconete de reação foi colocado em um reator de micro-ondas durante 15 minutos a 165 °C. A mistura reacional foi dissol-

vida em acetato de etila e lavada com água e salmoura. A porção de acetato de etila foi seca sobre sulfato de sódio e solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o produto foi purificado por HPLC preparativa usando acetonitrila/água como solvente. MS 181 (MH^+).

Exemplo 22: 4-Amino-1,5,6-trimetiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



131

Preparado como no exemplo 1 de N-((3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-il)(metil)carbamoil)benzamida (Exemplo 22a). MS 210 (MH^+).

Exemplo 22a: N-((3-Ciano-4,5-dimetiltiofen-2-il)(metil)carbamoil)-benzamida.

Preparado como no exemplo 1a de 4,5-dimetil-2-(metilamino)tiofeno-3-carbonitrila (Exemplo 22b) e isocianato de benzoíla. MS 314 (MH^+).

Exemplo 22b: 4,5-Dimetil-2-(metilamino)tiofeno-3-carbonitrila

Preparado como no exemplo 21b de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila e iodeto de metila.

Exemplo 23: 1H-Benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



159

Uma mistura agitada de 2-cianoanilina (236 mg, 2,0 mmols), sulfamida (192 mg, 2,0 mmols) e DBU (304 mg, 2,0 mmols) foi aquecida a 160 °C sob nitrogênio durante 3 dias. Após resfriar até a temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com água e extraída três vezes com EtOAc. A camada aquosa foi removida sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com 10% de MeOH em diclorometano para fornecer o composto do título como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,03 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H). MS 198

(MH^+).

Exemplo 24: 5-Metil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



169

Uma solução de N-(2-ciano-3-metilfenil)sulfamida (Exemplo 24a) (211 mg, 1,0 mmol) em EtOH foi tratada com NaOH (2,0 N, 1,0 mL, 2,0 mmols) e a solução resultante foi aquecida para 100 °C e agitada nesta temperatura durante 0,5 hora. Após resfriar até a temperatura ambiente, a solução reacional clara foi filtrada e a filtração foi cuidadosamente neutralizada com AcOH a 10% ao mesmo tempo que com vigorosa agitação a 0 °C. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água quente e 20% de EtOH em água para fornecer o produto do título 5-Metil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,59 (s, 3H), 6,85-6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92-6,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 10,76 (s, 1H). MS 212 (MH^+).

Exemplo 24a: N-(2-Ciano-3-metilfenil)sulfamida

Uma solução de 2-amino-6-metilbenzonitrila (1,32 g, 10 mmols) e sulfamida (4,81 g, 50 mmols) em 1,4-dioxano seco (50 mL) foi refluxada sob nitrogênio durante 3 dias. Após a mistura reacional ser resfriada para temperatura ambiente, O precipitado foi filtrado e lavado com dioxano. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com EtOAc/Hexanos (3:7) para fornecer o composto do título como um sólido branco pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,44 (s, 3H), 7,19-7,21 (m, 3H), 7,39-7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H).

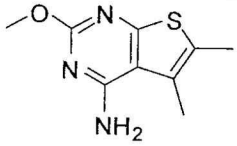
Exemplo 25: 5,6-Dimetil-2-(metiltio)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



109

A uma suspensão de N-(3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamotioil)-benzamida (Exemplo 1a) (1,33 g, 4,22 mmols) em etanol (25 mL) foi adicionado NaOH (2,0 N, 5,8 mL) em temperatura ambiente sob nitrogênio. Após agitar a 100 °C sob nitrogênio durante 0,5 hora, a mistura reacional foi resfriada em um banho de gelo e MeI (0,8 mL) foi adicionado em gotas. Após agitar durante mais 0,5 hora, o precipitado resultante foi coletado por filtração, enxaguado com água, 20% de EtOH/H_2O, e seco sob vácuo para fornecer o composto do título (840 mg, 89%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 6,93 (bs, 2H). MS 226 (MH^+).

Exemplo 26: 2-Metóxi-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



111

Preparado de uma maneira similar ao Exemplo 25 de N-(3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (Exemplo 4a) e iodeto de metila em 86% de produção. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,35 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 6,0 (bs, 2H). MS 210 (MH^+).

Exemplo 27: 5,6-Dimetil-2-(metiltio)furo[2,3-d]pirimidin-4-amina



113

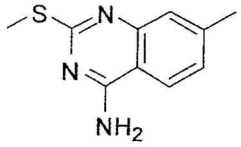
Preparado como no exemplo 25 de N-(2-ciano-4,5-dimetilfuran-3-ilcarbamotioil)benzamida (Exemplo 27a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,16 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 6,92 (s, 2H). MS 210 (MH^+).

Exemplo 27a: N-(2-Ciano-4,5-dimetilfuran-3-ilcarbamotioil)benzamida

Preparado como no exemplo 1a de 2-amino-4,5-dimetilfuran-3-

carbonitrila e isotiocianato de benzoíla. MS 300 (MH^+).

Exemplo 28: 7-Metil-2-(metiltio)quinazolin-4-amina



171

Preparado como no exemplo 25 de N-(2-ciano-5-metilfenilcarbamotioil)benzamida (Exemplo 17a) . ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,40 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 7,17 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,71 (b, 2H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 206 (MH^+).

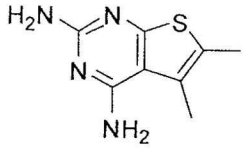
Exemplo 29: 5-Metil-2-(metiltio)quinazolin-4-amina



173

Preparado como no exemplo 25 de N-(2-ciano-3-metilfenilcarbamotioil)benzamida (Exemplo 3a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,46 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,8, 7,2 Hz, 1H). MS 206 (MH^+).

Exemplo 30: 5,6-Dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina



5

Uma mistura de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila (500 mg, 3,29 mmols), cianoguanidina (276,6 mg, 3,29 mmols) e HCl (2 N, 1,5 mL) em água (10 mL) foi refluxada sob nitrogênio durante 2 horas. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente, e basificada com solução aquosa de NaOH diluída para PH 7~8. Após evaporação de água, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa eluindo com acetonitrila e água para fornecer o composto do título (33 mg, 5%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,22 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 5,85 (bs, 2H), 6,29 (bs, 2H). MS 195 (MH^+).

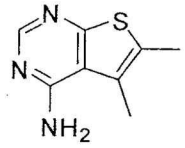
Exemplo 31: 2,5,6-Trimetiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



115

Uma mistura de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila (200 mg, 1,32 mmol), acetato de amônia (204 mg, 2,64 mmols), e ortoacetato de trietila (2,0 mL) foi agitada em um tubo selado a 120 °C durante a noite. Após a mistura reacional ser resfriada até a temperatura ambiente, o precipitado foi coletado por filtração, enxaguado com EtOAc e seco em ar para fornecer o composto do título (52 mg, 60%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,41 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 5,28 (bs, 2H). MS 194 (MH^+).

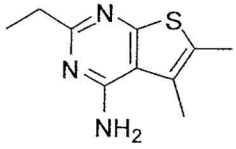
Exemplo 32: 5,6-Dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



117

Preparado como no exemplo 31 de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila e ortoformiato de trietila. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,36 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 6,85 (bs, 2H), 8,14 (s, 1H). MS 180 (MH^+).

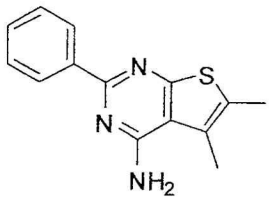
Exemplo 33: 2-Etil-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



119

Preparado como no exemplo 31 de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila e ortopropanato de trietila. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,33(s,3H), 2,36 (s, 3H), 2,61 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 6,74 (bs, 2H). MS 208 (MH^+).

Exemplo 34: 5,6-Dimetil-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



121

Uma mistura de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila (152 mg, 1,0 mmol), acetato de amônia (308,3 mg, 4,0 mmols) e ortobenzoato de trietila (2,0 mL) em um tubo selado foi colocada em um micro-ondas a 200 °C durante 20 minutos. Após a mistura reacional ser resfriada até a temperatura ambiente, ela foi diluída com EtOAc, lavada com $NaHCO_3$ saturado e H_2O. O solvente foi removido por vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa eluindo com acetonitrila e água para fornecer o composto do título (80 mg, 31%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,45 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 5,34 (bs, 2H), 7,46-7,43 (m, 3H), 8,4-8,38 (m, 2H). MS 256 (MH^+).

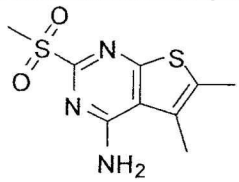
Exemplo 35: 5,6-Dimetil-2-propiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



123

Preparado como no exemplo 34 de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila e ortobutanato de trietila. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,72-1,67 (m, 2H), 2,33(s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,57 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,73 (bs, 2H). MS 222 (MH^+).

Exemplo 36: 5,6-Dimetil-2-(metilsulfonil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

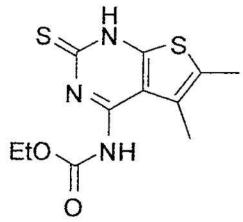


125

A uma suspensão de 5,6-dimetil-2-(metiltio)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina (Exemplo 1) (200 mg, 0,89 mmol) em DCM (25 mL) foi adicionado ácido m-cloroperoxibenzoico (767 mg, 4,44 mmols). Após agitar em temperatura ambiente durante a noite, a mistura reacional foi diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada. O

resíduo foi purificado por HPLC preparativa eluindo com acetonitrila e água para fornecer o composto do título (45 mg, 20%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,42 (s, 6H), 3,27 (s, 3H). MS 258 (MH^+).

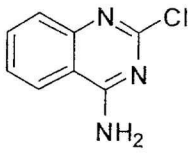
Exemplo 37: 5,6-dimetil-2-tioxo-1,2-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-4-ilcarbamato de etila



133

A uma suspensão de 4-amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-tiona (211 mg, 1 mmol) em DMF (5 mL) foram adicionados Et_3N (0,21 mL, 1,5 mmol) e cloroformiato de etila (0,143 mL, 1,5 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado sobre Biotage SP-1 eluindo com EtOAc/hexano para fornecer o composto do título (154 mg, 54%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,25 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H). MS 284 (MH^+)

Exemplo 38: 2-Cloroquinazolin-4-amina



185

A uma solução de 2,4-dicloroquinazolina (2,0 g, 10 mmols) em THF (10 mL), foi adicionada amônia (28-30% em água, 18 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi diluída com EtOAc, lavada com $NaHCO_3$ saturado, água e salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada. O sólido resultante foi lavado com EtOAc para fornecer o composto do título (1,3 g, 72%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52-7,48 (m, 1H), 7,6-7,58 (m, 1H), 7,8-7,76 (m, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 8,32 (bs, 2H).

Exemplo 39: 2-Cloro-N-metilquinazolin-4-amina



187

Preparado como no exemplo 38 de 2,4-dicloroquinazolina e metilamina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,98 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 88,19-8,17 (m, 1H),,78 (bs, 1H).

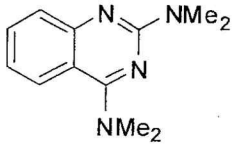
Exemplo 40: 2-Cloro-N,N-dimetilquinazolin-4-amina



189

Preparado como no exemplo 38 de 2,4-dicloroquinazolina e dimetilamina. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,42 (s, 6H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H). MS 208 (MH^+).

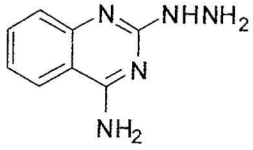
Exemplo 41: N2,N2,N4,N4-Tetrametilquinazolina-2,4-diamina



191

Preparado como no exemplo 38 de 2,4-dicloroquinazolina e dimetilamina. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,27-3,23 (m, 12H), 7,01-6,97 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,80-7,78 (m,1H). MS 217 (MH^+).

Exemplo 42: 2-Hidrazinilquinazolin-4-amina

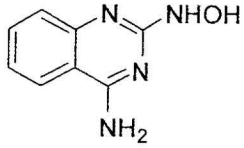


193

Uma mistura de 2-cloroquinazolin-4-amina (Exemplo 38) (100 mg, 0,56 mmol) e hidrazina (0,09 mL, 2,79 mmols) em etanol (5 mL) foi aquecida em um tubo selado a 80 °C durante a noite. Após a mistura reacional ser resfriada, o precipitado resultante foi coletado por filtração, enxaguado com etanol e seco em ar para fornecer o composto do título (84 mg,

86%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,2 (bs, 2H), 4,6 (bs, 2H), 7,0 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

Exemplo 43: 2-(Hidroxiamino)quinazolin-4-amina



195

Preparado como no exemplo 42 de 2-cloroquinazolin-4-amina (Exemplo 38) e hidroxilamina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44-7,35 (m, 2H), 7,78-7,74 (m, 2H), 8,24-8,22 (m, 1H), 8,95-8,76 (m, 2H). MS 177 (MH^+).

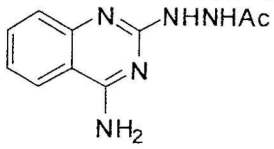
Exemplo 44: 2-(Metoxiamino)quinazolin-4-amina



197

Preparado como no exemplo 42 de 2-cloroquinazolin-4-amina (Exemplo 38) e metoxilamina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,79 (s, 3H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 12,39-12,08 (m, 1H). MS 191 (MH^+).

Exemplo 45: N'-(4-Aminoquinazolin-2-il)aceto-hidrazida



199

Preparado como no exemplo 42 de 2-cloroquinazolin-4-amina (Exemplo 38) e metoxilamina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,86 (s, 3H), 7,09 (t, J = 7,2 Hz,1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz,1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 8,04-7,99 (m, 2H), 9,63 (s, 1H). MS 218 (MH^+).

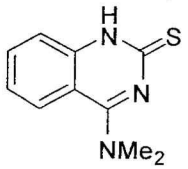
Exemplo 46: 4-(Metilamino)quinazolina-2(1H)-tiona



175

Uma mistura de 2-cloro-N-metilquinazolin-4-amina (Exemplo 39) (100 mg, 0,52 mmol), tioureia (47,5 mg, 0,62 mmol) e ácido fórmico (0,02 mL, 0,52 mmol) em etanol (5 mL) foi refluxada durante 1,5 hora. Após resfriar até a temperatura ambiente, a mistura reacional foi neutralizada com solução aquosa de NaOH diluída. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa eluindo com acetonitrila e água para fornecer o composto do título (18 mg, 18%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,99 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 8,0 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 12,32 (s, 1H). MS 192 (MH^+).

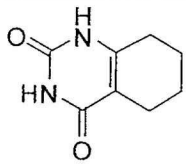
Exemplo 47: 4-(Dimetilamino)quinazolina-2(1H)-tiona



177

Preparado como no exemplo 46 de 2-cloro-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (Exemplo 40) e tioureia. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,31 (s, 6H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 12,35(s, 1H). MS 206 (MH^+).

Exemplo 48: 5,6,7,8-Tetra-hidroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona

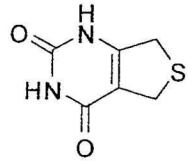


203

Uma solução de 2-oxociclo-hexanocarbonitrila (615 mg, 5,0 mmols) e ureia (600 mg, 10,0 mmols) em 1,25 N de HCl em EtOH (20 mL) foi refluxada durante a noite. Após ela ser resfriada para 0 °C, a precipitação foi coletada por filtração, lavada com EtOH/H_2O, e seca sob vácuo durante a

noite para fornecer o produto como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,67-1,80 (m, 4H), 2,25-2,29 (m, 2H), 2,38-2,42 (m, 2H). MS 167 (MH^+).

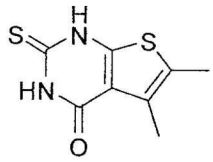
Exemplo 49: 5,7-Di-hidrotieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



205

Preparado como no exemplo 48 de 4-oxotetra-hidrotiofeno-3-carbonitrila como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,74 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 11,06(s, 1H), 11,21 (s, 1H). MS 171 (MH^+).

Exemplo 50: 5,6-Dimetil-2-tioxo-2,3-di-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona



9

A uma suspensão de 4,5-dimetil-2-tioureidotiofeno-3-carboxilato de etila (Exemplo 50a) (37 mg, 0,17 mmol) em EtOH seco (10 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (21 mg, 0,52 mmol). A mistura reacional foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos e refluxada durante 10 minutos. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente, neutralizada com 10% de AcOH e em seguida concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel (Gradiente 0-50% de EtOAc em Hexanos) para fornecer o composto do título (8 mg) em 24% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,25 (s, 6H), 12,24 (s, 1H), 13,27 (s, 1H). MS 202 (MH^+).

Exemplo 50a: 4,5-dimetil-2-tioureidotiofeno-3-carboxilato de etila

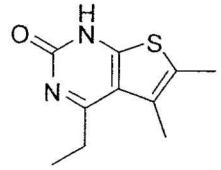
A uma solução de 2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofeno-3-carboxilato de etila (Exemplo 50b) (1,21 g, 5,27 mmols) em diclorometano (10 mL) foi adicionada amônia (7 M em MeOH, 1,12 mL, 7,91 mmols) a 0 °C. A mistura reacional foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 3 horas,

extinta com água e extraída com diclorometano (3 X). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo laranja-escuro foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel (Gradiente 0-50% de EtOAc em Hexanos) para fornecer o composto do título (37,1 mg, 3%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,32 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 2,18 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 4,30 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 8,43 (s, 2H), 11,38 (s, 1H). MS 259 (MH^+).

Exemplo 50b: 2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofeno-3-carboxilato de etila

A uma mistura de tiofosgênio (5,10 mL, 7,64 mmols) e carbonato de cálcio (1,05 g, 10,54 mmols) em $CHCl_3/H_2O$ (1/2 por volume, 6 mL) foi adicionada em gotas uma solução de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carboxilato de etila (1,05 g, 5,27 mmols) em $CHCl_3$ (7 mL) a 0 °C durante um período de 1 hora. A mistura reacional foi agitada durante 2,5 horas a 0 °C, lavada com água (3 X). A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (1,21 g, 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,32 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 2,19 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,28 (q, 2H, J = 7,1 Hz).

Exemplo 51: 4-Etil-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



135

A uma solução de 1-(4,5-dimetil-3-propioniltiofen-2-il)ureia (Exemplo 51a) (15,4 mg, 0,068 mmol) em EtOH seco (10 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (8,4 mg, 0,20 mmol). A mistura reacional foi em seguida agitada em RT durante 30 minutos sob nitrogênio. A mistura reacional foi neutralizada com AcOH a 10% e em seguida concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel (Gradiente 0-10% de MeOH em diclorometano) para fornecer o composto do título (2,7 mg, 19%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,06 (q, J = 7,6 Hz, 2H). MS 209 (MH^+).

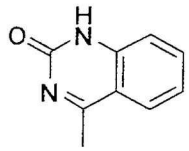
Exemplo 51a: 1-(4,5-Dimetil-3-propioniltiofen-2-il)ureia

A uma solução de trifosgênio (68 mg, 0,224 mmol) em diclorometano seco (2 mL) foi adicionada em gotas uma mistura de 1-(2-amino-4,5-dimetiltiofen-3-il)propan-1-ona (Exemplo 51b) (111 mg, 0,605 mmol) e DIEA (0,24 mL, 1,344 mmol) em diclorometano seco (3,5 mL) durante um período de 20 minutos. Após a mistura reacional ser agitada durante 5 minutos, uma mistura de amônia (7 M em MeOH, 0,086 mL, 0,605 mmol) e DIEA (0,24 mL, 1,344 mmol) em diclorometano seco (2mL) foi adicionada em uma porção. A mistura reacional foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 1 hora sob nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (50 mL) e em seguida lavado com 10% de $NaHSO_4$, 5% de $NaHCO_3$, e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo amarelo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel (Gradiente 0-50% de EtOAc em Hexanos) para fornecer o composto do título (15,4 mg, 30%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,25 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,87 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,77 (s, 2H), 11,99 (s, 1H). MS 227 (MH^+).

Exemplo 51b: 1-(2-Amino-4,5-dimetiltiofen-3-il)propan-1-ona

A uma solução de 3-oxopentanonitrila (971 mg, 10 mmols) em EtOH seco (100 mL) foram adicionados enxofre (2,57 g, 10 mmols), butanona (0,91 mL, 10 mmols) e morfolina (0,88 mL, 10 mmols) em temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida refluxada a 90 °C durante 6 horas, e em seguida agitada durante a noite em temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura reacional marrom-alaranjado foi concentrada. O resíduo foi diluído com água, e extraído com EtOAc (2 X). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado duas vezes: primeiro por cromatografia sobre sílica-gel (Gradiente 0-25% de EtOAc em Hexanos), e em seguida por HPLC preparativa (0-90% de acetonitrila em água) para fornecer o composto do título (123 mg, 7%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,17 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,78 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 6,81 (s, 2H). MS 184 (MH^+).

Exemplo 52: 4-Etil-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



183

A uma solução de brometo de metilmagnésio (3,0 M em éter, 4,0 mL, 12,0 mmols) em éter seco (5 mL) foi adicionada em gotas uma solução de 2-aminobenzonitrila (723 mg, 6,0 mmols) em éter seco (5 mL) em RT sob nitrogênio. Após ela ser refluxada durante 2 horas sob nitrogênio, a mistura reacional foi resfriada para 0 °C e cloroformiato de metila (0,7 mL, 9,0 mmols) foi adicionado em gotas. THF seco (5 mL) foi adicionado para dissolver o precipitado resultante. A mistura reacional foi em seguida refluxada durante a noite sob nitrogênio. A mistura reacional foi acidificada com 1N de HCl e em seguida neutralizada com 5% de solução aquosa de $NaHCO_3$. A mistura de água foi lavada com EtOAc e a camada de água foi concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa ((0-90% de acetonitrila em água) para fornecer o composto do título (15,2 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 2,79 (s, 3H), 7,33 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,75 (td, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,2 8,4 Hz, 1H). MS 161 (MH^+).

Exemplo 53: 4-aminopirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona



174

Uma solução de *N*-(3-cianopiridin-2-ilcarbamoil)benzamida (exemplo 53a) (360 mg, 1,35 mmol) e NaOH (2 N, 1,85mL) em EtOH (5mL) foi agitada a 100 °C sob nitrogênio durante meia hora. Após resfriar para a temperatura ambiente, a solução reacional clara foi filtrada e o filtrado foi cuidadosamente neutralizado com AcOH a 10% com vigorosa agitação a 0 °C. O precipitado resultante foi coletado por filtração, e lavado com aquecimento de 20% de EtOH em água para fornecer o produto final 4-aminopirido[2,3-d]pirimidin-2(1 H)-ona (120 mg, 55%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (dd, J = 4,4 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 4,8 Hz,

1H), 8,24 (dd, *J* = 2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,59 (dd, *J* = 2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,66-8,71 (m, 2H), 8,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H). MS 162 (MH^+).

Exemplo 53a: *N*-(3-cianopiridin-2-ilcarbamoil)benzamida

A uma solução de 2-amino-3-cianopiridina (300 mg, 2,5 mmols) em 1,4-dioxano (5 mL) foi adicionado isocianato de benzoíla (370 mg, 2,5 mmols). A mistura reacional foi então agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. A precipitação foi coletada por filtração, lavada com EtOAc/Hexanos (1:4), e seca sob vácuo para fornecer N-(3-cianopiridin-2-ilcarbamoil)benzamida como um sólido branco (360 mg, 54%). MS 266 (MH^+).

Exemplo 54: 5,6-dimetilquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



172

Preparado como no exemplo 53 de *N*-(2-ciano-3,4-dimetilfenilcarbamoil)benzamida (Exemplo 54a) como um sólido branco (90 mg, 66%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,24 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H). MS 189 (MH^+).

Exemplo 54a: *N*-(2-ciano-3,4-dimetilfenilcarbamoil)benzamida:

Preparado como no exemplo 53a de 6-amino-2,3-dimetilbenzonitrila e isocianato de benzoíla como um sólido esbranquiçado (210 mg, 72%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,27 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 7,48 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 8 Hz, 7,6 Hz, 2H), 7,65 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 11,29 (s, 1H), 11,37 (s, 1H). MS 293 (MH^+).

Exemplo 55: 4-amino-7-metoxiquinazolin-2(1H)-ona



204

Preparado como no exemplo 53 de *N*-(2-ciano-5-

metoxifenilcarbamoil)benzamida (Exemplo 55a) como um sólido branco (24 mg, 37%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,79 (s, 3H), 6,63 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 2,4 Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,67 (br, 2H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 10,61 (s, 1H). MS 191 (MH^+).

Exemplo 55a: *N*-(2-ciano-5-metoxifenilcarbamoil)benzamida:

Preparado como no exemplo 53a de 2-amino-4-metoxibenzonitrila e isocianato de benzoíla como sólido branco (99 mg, 45%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,86 (s, 3H), 6,87 (dd, J = 2,5 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 11,35 (s, 1H), 11,52 (s, 1H). MS 295 (MH^+).

Exemplo 56: 4-amino-5-metoxiquinazolin-2(1H)-ona



170

Preparado como no exemplo 53 de *N*-(2-ciano-3-metoxifenilcarbamoil)benzamida (Exemplo 56a) como um sólido amarelo-claro (35 mg, 51%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,93 (s, 3H), 6,67 (dd, J = 7,6 Hz, 8,4 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,93-7,97 (br, 1H), 10,69 (s, 1H). MS 191 (MH^+).

Exemplo 56a: *N*-(2-ciano-3-metoxifenilcarbamoil)benzamida:

Preparado como no exemplo 53a de 2-amino-6-metoxibenzonitrila e isocianato de benzoíla como sólido laranja-claro(118 mg, 41%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,94 (s, 3H), 6,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8 hz, 2H), 7,64 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 11,35 (s, 1H), 11,51 (s, 1H). MS 295 (MH^+).

Exemplo 57: 4-amino-5-hidroxiquinazolin-2(1H)-ona



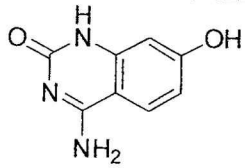
178

Preparado como no exemplo 53 de *N*-(2-ciano-3-hidroxifenilcarbamoil)benzamida (Exemplo 57a) como um sólido verde (50 mg, 53%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 11,84 (s, 1H). MS 177 (MH^+).

Exemplo 57a: *N*-(2-ciano-3-hidroxifenilcarbamoil)benzamida:

Preparado como no exemplo 53a de 2-amino-6-hidroxibenzonitrila e isocianato de benzoíla como um sólido esbranquiçado (166 mg, 46%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,66-7,73 (m, 2H), 8,04-8,06 (d, J = 8 Hz, 2H), 11,24 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 11,42 (s, 1H). MS 281 (MH^+).

Exemplo 58: 4-amino-7-hidroxiquinazolin-2(1H)-ona



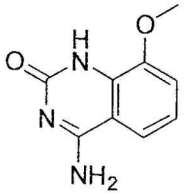
180

Preparado como no exemplo 53 de *N*-(2-ciano-5-hidroxifenilcarbamoil)benzamida (Exemplo 58a) como um sólido cinza-claro (104 mg, 41%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,51 (s, 2H), 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,69-7,72 (br, 1H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 10,57 (br, 1H). MS 177 (MH^+).

Exemplo 58a: *N*-(2-ciano-5-hidroxifenilcarbamoil)benzamida:

Preparado como no exemplo 53a, porém refluxado em acetona em lugar de 1,4-dioxano, de 2-amino-4-hidroxibenzonitrila e isocianato de benzoíla como um sólido amarelo (399 mg, 94%). MS 281 (MH^+).

Exemplo 59: 4-amino-8-metoxiquinazolin-2(1H)-ona



182

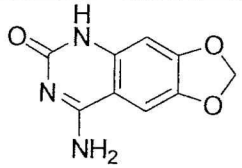
Preparado como no exemplo 53 de *N*-(2-ciano-6-metoxifenilcarbamoil)benzamida (Exemplo 59a) como um sólido branco-

escuro (75 mg, 39%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,86 (s, 3H), 7,02 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (br, 2H), 9,73(s, 1H). MS 191 (MH^+).

Exemplo 59a: *N*-(2-ciano-6-metoxifenilcarbamoil)benzamida:

Preparado como no exemplo 53a de 2-amino-3-metoxibenzonitrila e isocianato de benzoíla como um sólido laranja-claro (280 mg, 95%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,89 (s, 3H), 7,42 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 10,55 (s, 1H), 11,32 (s, 1H). MS 295 (MH^+).

Exemplo 60: 8-amino-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinazolin-6(5*H*)-ona



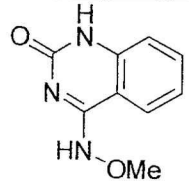
184

Preparado como no exemplo 53 de *N*-(6-cianobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilcarbamoil)benzamida (Exemplo 60a) como um sólido amarelo-claro (80 mg, 77%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,24 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 9,36 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 9,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 12,01(s, 1H). MS 205 (MH^+).

Exemplo 60a: *N*-(6-cianobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilcarbamoil)benzamida:

Preparado como no exemplo 53a de 6-aminobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-carbonitrila e isocianato de benzoíla como um sólido amarelo (157mg, 82%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,19 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,54 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,03 (d, J =9,2 Hz, 2H), 11,32 (d, J = 12,8 Hz, 2H). MS 309 (MH^+).

Exemplo 61: 4-(Metoxiamino)quinazolin-2(1H)-ona

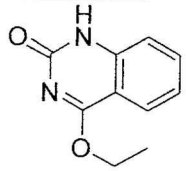


166

A uma suspensão de 2,4-dicloroquinazolina (995 mg, 5,0 mmols) em EtOH seco (100 mL), foram adicionados cloridrato de metoxiamina (569

mg, 5,5 mmols) e NaOH (227 mg, 5,5 mmols) em uma porção a 0 °C. A mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 1 hora, em seguida colocada em um refrigerador a 4 °C durante 72 horas. Na conclusão, a reação foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com $NaHCO_3$ saturado (1x) e salmoura (1x). A fase orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (10-90% de CH_3CN em H_2O) para produzir 4-(metoxiamino)quinazolin-2(1H)-ona (556 mg, 36%) como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,68 (s, 3H), 7,02 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 8,1, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 10,13 (br s, 1H), 10,89 (br s, 1H). MS 192,2 (MH^+).

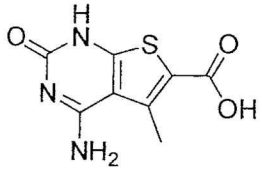
Exemplo 62: 4-Etoxiquinazolin-2(1H)-ona



168

Purificação por HPLC preparativa (10-90% de CH_3CN em H_2O) da reação bruta do exemplo 61 também produziu 4-etoxiquinazolin-2(1H)-ona (90 mg, 9%) como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,44 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,34 (ddd, J = 8,1, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J = 8,5, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 12,25 (br s, 1H). MS 191,1 (MH^+).

Exemplo 63: ácido 4-Amino-5-metil-2-oxo-1,2-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico

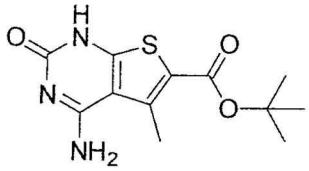


84

A uma solução de 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de *terc*-butila (exemplo 64a) (10,7 g, 38,03 mmols) em CH_2Cl_2 (25 mL), foi adicionado ácido trifluoroacético (25 mL, 324,5 mmols). A mistura reacional foi agitada em ta durante a noite. O sólido preci-

pitado foi coletado por filtração, e lavado com CH_2Cl_2 para produzir ácido 4-Amino-5-metil-2-oxo-1,2-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (6,98 g, 82%) como um sólido marrom-claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,78 (s, 3H). MS 226,0 (MH^+).

Exemplo 64: 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de *terc*-Butila



82

A uma suspensão de 5-(3-benzoilureido)-4-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de *terc*-butila (exemplo 64a) (18 g, 60,52 mmols) em EtOH (200 mL) foi adicionado NaOH (75 mL, 2N). A suspensão se tornou clara, e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 30 minutos. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a reação foi filtrada, e o filtrado foi resfriado para 0 °C em um banho de gelo/água. A solução foi neutralizada com 10% de ácido acético. O sólido precipitado foi coletado por filtração, e aquecido em EtOH a 80 °C sob N_2 durante 20 minutos. Após resfriamento até a temperatura ambiente, o produto foi coletado por filtração e lavado com 10% de EtOH em H_2O para produzir 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-di-hidrotieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de *terc*-Butila (10,73 g, 63%) como um sólido marrom. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,51 (s, 9H), 2,73 (s, 3H), 3,18 (s, 2H). MS 282,2 (MH^+).

Exemplo 64a: 5-(3-benzoilureido)-4-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de *terc*-butila

A uma solução de 5-amino-4-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de *terc*-butila (exemplo 64b) (16 g, 67,14 mmols) em dioxano (200 mL), foi adicionado isocianato de benzoíla (10 g, 67,14 mmols). A mistura reacional foi agitada em ta durante a noite, e na conclusão foi diluída com EtOAc, lavada com $NaHCO_3$, água, salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada para produzir 5-(3-benzoilureido)-4-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de *terc*-butila (21,78 g, 84%) como um sólido marrom. ^{1}H RMN (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 1,54 (s, 9H), 3,58 (s, 3H), 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,71 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 12,25 (br s, 1H).

Exemplo 64b: 5-amino-4-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de *terc*-butila

A uma solução de 3-oxobutanoato de terc-butila (30 mL, 183,94 mmols) em EtOH seco (360 mL), foram adicionados enxofre elementar (5,90 g, 183,94 mmols), malononitrila (12,16 g, 183,94 mmols) e trietilamina (25,6 mL, 183,94 mmols). A mistura reacional foi aquecida para 80 °C, e agitada durante 2 horas. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em EtOAc, lavado com $NaHCO_3$, água, salmoura, seco sobre $MgSO_4$, filtrado e concentrado. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (20% de EtOAc em hexano) para produzir 5-amino-4-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de *terc*-butila (31,2 g, 73%) como um sólido marrom.

Exemplo 65: 4-Aminoquinolin-2(1H)-ona



186

Ácido 4-Amino-2-*oxo*-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxílico (Exemplo 64) (0,030 g, 0,15 mmol) foi aquecido puro a 295°C durante 10 minutos, em seguida resfriado para temperatura ambiente para fornecer 4-aminoquinolin-2(1H)-ona (0,023 g, 99%) como um sólido amarelo-claro. Ponto de fusão: > 250°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,42 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 10,71 (s, 1H). MS 161 (MH^+).

Exemplo 66: ácido 4-Amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxílico



196

4-Amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de benzila (Exemplo 66a) (0,6 g, 2,04 mmols) foi dissolvido em DMF (8 mL) e aquecido a 70°C sob um balão de hidrogênio na presença de 10% de Pd/C (0,15g) durante 1 hora. O Pd/C foi filtrado e lavado com diclorometano e os solventes foram removidos sob vácuo. O resíduo foi dissolvido/suspenso em NaOH (2M, 40 mL), agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos e a solução lavada com diclorometano. A camada aquosa foi resfriada para 0°C e acidificada para pH 1 com 2M de HCl. O precipitado resultante foi coletado e lavado com diclorometano para fornecer ácido 4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxílico (0,050 g, 12%) como um sólido amarelo-claro. Ponto de fusão: > 250°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,32 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 11,95 (s, 1H). MS 205 (MH^+).

Exemplo 66a: 4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de Benzila

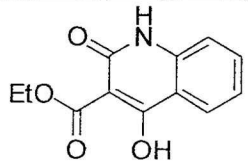
4-Cloro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de Benzila (Exemplo 66b) (0,55 g, 1,75 mmol) foi dissolvido em DMF (8 mL) e 4-metoxibenzilamina (0,56 mL, 4,31 mmols) foi adicionado. A reação foi aquecida a 115°C durante 30 minutos, em seguida resfriada até a temperatura ambiente e vertida em água gelada. O precipitado resultante foi dissolvido em 10 mL de TFA e agitado em temperatura ambiente durante 15 minutos, em seguida a mistura foi vertida em água gelada. O precipitado resultante foi coletado, dissolvido em diclorometano, seco sobre $MgSO_4$, filtrado e evaporado para fornecer o 4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de benzila bruto (600 mg) que foi usado como este sem outra purificação. MS 295 (MH^+).

Exemplo 66b: 4-cloro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de Benzila

Dibenzilmalonato (7,75 mL, 31,6 mmols) foi adicionado lentamente a uma suspensão de 60% de hidreto de sódio em óleo mineral (1,41 g, 35,3 mmols) em DMF anidra (100 mL) a -20°C sob nitrogênio. Após agitar em temperatura ambiente durante 30 minutos, anidrido isatoico (5,0 g, 30,7 mmols) foi adicionado, e a reação foi aquecida a 120°C durante 1 hora. A reação foi em seguida resfriada para -50°C e cloreto de oxalila (10,7 mL, 123

mmols) foi lentamente adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas em seguida vertida em NaCl aquoso (10%, 750 mL) a 0°C, e o precipitado resultante foi filtrado. O precipitado foi dissolvido em diclorometano, seco sobre $MgSO_4$, filtrado e evaporado sob pressão reduzida. Éter dietílico foi adicionado ao resíduo, e o sólido resultante foi coletado para fornecer 4-cloro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de benzila (3,56 g, 37% de produção) que foi usado sem outra purificação. MS 314 (MH^+).

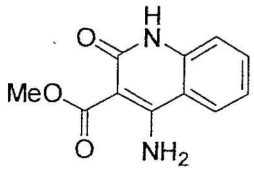
Exemplo 67: 4-hidróxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila



188

Malonato de dietila (11,4 mL, 75,1 mmols) foi adicionado lentamente a uma suspensão de 60% de hidreto de sódio em óleo mineral (3,09 g, 77,3 mmols) em DMF anidra (100 mL) a -10°C sob nitrogênio. Após agitar em temperatura ambiente durante 30 minutos, anidrido isatoico (12,0 g, 73,6 mmols) foi adicionado, e a reação foi aquecida a 115°C durante 2,5 horas. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, em seguida vertida em água gelada (1,4 L) e acidificada para pH 4 com 2M de HCl. O precipitado resultante foi coletado, em seguida dissolvido/suspenso em diclorometano (450 mL). A solução de diclorometano foi filtrada em seguida evaporada para produzir um resíduo que foi vigorosamente triturado com éter dietílico (150 mL) durante 1 hora. O sólido foi coletado para fornecer 4-hidróxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila (3,63 g, 21%) como um sólido branco. Ponto de fusão: 190°C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,35 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,93 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 11,51 (s, 1H), 13,40 (s, 1H). MS 234 (MH^+).

Exemplo 68: 4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de Metila



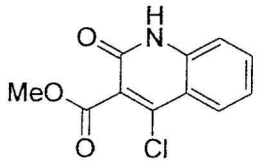
210

4-(4-Metoxibenzilamino)-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de Metila (Exemplo 68a) (0,841 g, 2,49 mmols) foi dissolvido em TFA (5 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos. O TFA foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano, em seguida precipitado adicionando excesso de éter dietílico. O sólido resultante foi coletado por filtração, suspenso em diclorometano, e lavado com bicarbonato de sódio concentrado. O sólido foi coletado para fornecer 4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de metila (0,230 g, 42%) como um sólido branco. Ponto de fusão: 236°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,73 (s, 3H), 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,38 (bs, 2H), 10,88 (bs, 1H). MS 219 (MH^+).

Exemplo 68a: 4-(4-metoxibenzilamino)-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de metila

4-Cloro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de Metila (Exemplo 69) (0,928 g, 3,91 mmols) foi dissolvido em DMF (6 mL), e 4-metoxibenzilamina (1,14 mL, 8,78 mmols) foi adicionado. A reação foi aquecida a 90°C durante 30 minutos, em seguida resfriada para temperatura ambiente e vertida em uma mistura agitada de 50 mL de Hexanos e 100 mL de água gelada. O precipitado resultante foi coletado por filtração e novamente cromatografado sobre sílica-gel (0% a 20% de MeOH em diclorometano) para fornecer 4-(4-metoxibenzilamino)-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de metila como um sólido esbranquiçado (0,841 g, 64%). MS 339 (MH^+).

Exemplo 69: 4-cloro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de Metila



190

Malonato de dimetila (2,2 mL, 19,2 mmols) foi adicionado lentamente a uma suspensão de 60% de hidreto de sódio em óleo mineral (0,81 g, 20,3 mmols) em DMF anidra (100 mL) a -10°C sob nitrogênio. Após agitar em temperatura ambiente durante 30 minutos, anidrido isatoico (3,0 g, 18,4 mmols) foi adicionado, e a mistura reacional foi aquecida a 115°C durante 2,5 horas. A reação foi em seguida resfriada para -40°C e cloreto de oxalila (6 mL, 68,8 mmols) foi lentamente adicionado. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos, e foi em seguida vertida em 1200 mL de 10% de NaCl a 0°C. O precipitado resultante foi coletado por filtração para fornecer 4-cloro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de metila bruto (1,40 g, 32%), que foi usado sem outra purificação. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,87 (s, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 12,49 (s, 1H). MS 238 (MH^+).

Exemplo 70: 4-hidróxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de Metila



192

Malonato de dimetila (2,2 mL, 19,2 mmols) foi adicionado lentamente a uma suspensão de 60% de hidreto de sódio em óleo mineral (0,81 g, 20,3 mmols) em DMF anidra (50 mL) a -10°C sob nitrogênio. Após agitar em temperatura ambiente durante 30 minutos, anidrido isatoico (3,0 g, 18,4 mmols) foi adicionado, e a reação foi aquecida a 115°C durante 2,5 horas. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, em seguida vertida em água gelada (500 mL) e acidificada para pH 2 com 2M de HCl. O precipitado resultante foi coletado por filtração para fornecer 4-hidróxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de metila bruto (2,89 g, 72%), que foi usado sem outra purificação. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,86 (s, 3H), 7,23 (m, 2H),

7,63 (m, 1H), 7,94 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 11,55 (s, 1H), 13,33 (s, 1H). MS 220 (MH^+).

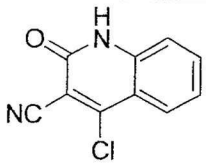
Exemplo 71: 4-Amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carbonitrila



200

4-Cloro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carbonitrila (exemplo 72) (0,66 g, 3,23 mmols) foi suspenso em DMF (7 mL), e 4-metoxibenzilamina (0,94 mL, 7,26 mmols) foi adicionado. A reação foi aquecida a 100°C durante 1 hora e a DMF foi removida sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em TFA (6 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos e diclorometano (10 mL) foi adicionado. O produto sólido que formou-se foi coletado, suspenso em água e a solução agitada durante a noite. O sólido foi coletado por filtração para fornecer 4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carbonitrila (0,150 g, 25%) como um sólido branco. Ponto de fusão: > 250°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,19 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,88 (bs, 2H), 8,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 11,23 (s, 1H). MS 186 (MH^+).

Exemplo 72: 4-cloro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carbonitrila



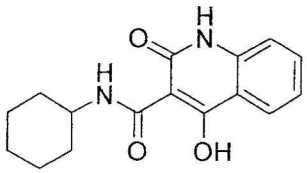
198

2,4-Dicloroquinolina-3-carbonitrila (Exemplo 72a) (0,95 g, 4,26 mmols) e acetato de amônio (0,36 g, 4,67 mmols) foram aquecidos em ácido acético (20 mL) a 140°C durante 4 horas, em seguida resfriados até a temperatura ambiente. A reação foi vertida em água gelada (400 mL), e o precipitado resultante foi coletado por filtração para fornecer 4-cloro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carbonitrila (0,668 g, 77%) como um sólido amarelo-claro. Ponto de fusão: > 250°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 12,72 (s, 1H). MS 205 (MH^+).

Exemplo 72a: 2,4-dicloroquinolina-3-carbonitrila

N-ciclo-hexil-4-hidróxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxamida (Exemplo 73) (1,18 g, 4,12 mmols) foi dissolvida em oxicloreto de fósforo (15 mL) e trietilamina (1,72 mL, 12,4 mmols) foi lentamente adicionada. A reação foi aquecida a 120°C durante 7 horas, em seguida resfriada até a temperatura ambiente e vertida cuidadosamente em água gelada (300 mL). O precipitado resultante foi coletado por filtração para fornecer 2,4-dicloroquinolina-3-carbonitrila (0,848 g, 92%), que foi usado sem outra purificação. MS 223 (MH^+).

Exemplo 73: N-ciclo-hexil-4-hidróxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxamida



194

4-Hidróxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de metila (Exemplo 70) (2,70 g, 12,3 mmols) foi suspenso em tolueno (27 mL), e ciclo-hexilamina (1,40 g, 14,1 mmols) foi adicionada. A reação foi aquecida a 115°C durante 5 horas, em seguida resfriada até a temperatura ambiente. Éter dietílico (50 mL) foi adicionado, e o precipitado resultante foi coletado por filtração para fornecer N-ciclo-hexil-4-hidróxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxamida (1,22 g, 35%) como um sólido esbranquiçado. Ponto de fusão: 221°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (m, 4H), 1,55 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 10,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 11,83 (bs, 1H). MS 287 (MH^+).

Exemplo 74: 4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxamida



202

N,N-bis(4-metoxibenzil)-4-(4-metoxibenzilamino)-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxamida (Exemplo 74a) (2,0 g, 3,55 mmols) foi dissol-

vida em TFA (15 mL) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. O TFA foi removido sob vácuo, e o sólido resultante foi agitado em água durante a noite, em seguida coletado por filtração para fornecer 1,8 grama de produto final bruto. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,18 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 9,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 10,85 (bs, 1H), 11,12 (s, 1H). MS 204 (MH^+).

Exemplo 74a: *N,N*-bis(4-metoxibenzil)-4-(4-metoxibenzilamino)-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxamida

4-Cloro-*N,N*-bis(4-metoxibenzil)-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxamida (Exemplo 74b) (4,25 g, 9,18 mmols) foi dissolvida em DMF (20 mL), e 4-metoxibenzilamina (2,68 mL, 20,6 mmols) foi adicionada. A reação foi aquecida a 100°C durante 1,5 hora, em seguida resfriada até a temperatura ambiente e vertida em água gelada (300 mL). O precipitado resultante foi coletado por filtração e novamente cromatografado sobre sílica-gel (0% a 20% de MeOH em diclorometano) para fornecer *N,N*-bis(4-metoxibenzil)-4-(4-metoxibenzilamino)-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxamida bruto (3,65g, 71%), que foi usado sem outra purificação. MS 564 (MH^+).

Exemplo 74b: 4-cloro-*N,N*-bis(4-metoxibenzil)-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxamida

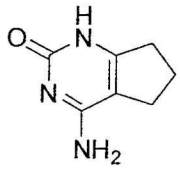
Trietilamina (5,73 mL, 41,2 mmols) foi adicionada ao oxicloreto de fósforo (60 mL), seguido por 4-hidróxi-*N,N*-bis(4-metoxibenzil)-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxamida (Exemplo 74c) (6,11 g, 13,7 mmols). A reação foi aquecida a 65°C durante 4 horas, em seguida resfriada até a temperatura ambiente e cuidadosamente vertida em água gelada (1200 mL). A solução foi extraída com diclorometano (2 x 200 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e evaporadas. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (18 mL) e vertido em 200 mL de 30% de Hexanos em éter dietílico. O precipitado resultante foi coletado por filtração para fornecer 4-cloro-*N,N*-bis(4-metoxibenzil)-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxamida bruta (4,25 g, 67%) que foi usado sem outra purificação. MS 463 (MH^+).

Exemplo 74c: 4-Hidróxi-*N,N*-bis(4-metoxibenzil)-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-

3-carboxamida

4-Hidróxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de Etila (Exemplo 67) (3,58 g, 15,4 mmols) e bis(4-metoxibenzil)amina (4,54 g, 17,6 mmols) foram suspensos em tolueno (36 mL) e aquecidos a 115°C durante 5 horas, em seguida resfriados até a temperatura ambiente. Éter dietílico foi adicionado (50 mL), e o precipitado resultante foi coletado por filtração para fornecer 4-hidróxi-*N,N*-bis(4-metoxibenzil)-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxamida bruta (6,45 g, 95%) que foi usado sem outra purificação.

Exemplo 75 : 4-Amino-6,7-di-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2(5H)-ona



206

Uma solução de N-(2-cianociclopent-1-enilcarbamoil)benzamida (exemplo 75a) (500 mg, 1,96 mmol) e NaOH (2 N, 2,7 mL) em EtOH (20 mL) foi agitada a 100 °C sob nitrogênio durante 2 horas. Após resfriar até a temperatura ambiente, a solução reacional clara foi filtrada e o filtrado foi cuidadosamente neutralizado com AcOH a 10% com vigorosa agitação a 0 °C. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água quente e em seguida 20% de EtOH em água para fornecer o produto final 4-amino-6,7-di-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2(5H)-ona (200 mg, 68%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,57 (brs, 1H), 6,93 (brs, 1H), 6,65 (brs, 1H), 2,56 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 7,6 Hz, 2H) 1,96-1,89 (m, 2H). MS 152 (MH^+).

Exemplo 75a: N-(2-cianociclopent-1-enilcarbamoil)benzamida

A uma solução de 2-aminociclopent-1-enocarbonitrila (400 mg, 3,7 mmols) em 1,4-dioxano (20 mL) foi adicionado isocianato de benzoíla (545 g, 3,7 mmols). A mistura reacional foi então agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com 1,4-dioxano, e seco para fornecer N-(2-cianociclopent-1-enilcarbamoil) benzamida (720 mg, 76%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,33 (s, 1H), 11,22 (brs, 1H), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,67-

7,63 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 3,04-3,0 (m, 2H), 2,51-2,47 (m, 2H) 1,95-1,90 (m, 2H). MS 256 (MH^+).

Exemplo 76: 4-amino-6,7,8,9-tetra-hidro-1H-ciclo-hepta[d]pirimidin-2(5H)-ona



208

Preparado como no exemplo 75 de (Z)-N-(2-cianociclo-hept-1-enilcarbamoil)benzamida (Exemplo 76a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (brs, 1H), 6,72 (brs, 2H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,38-2,36 (m, 2H) 1,72-1,66 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 2H) 1,41-1,36 (m, 2H). MS 180 (MH^+).

Exemplo 76a: (Z)-N-(2-cianociclo-hept-1-enilcarbamoil)benzamida:

Preparado como no exemplo 75a de (Z)-2-aminociclo-hept-1-enocarbonitrila e isocianato de benzoíla como um sólido branco. MS 284 (MH^+).

Exemplo 77: 6-Fluoro-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



500

Uma solução de N-(2-ciano-4-fluorofenil)sulfamida (Exemplo 77a) (211 mg, 1,0 mmol) em EtOH (1 mL) foi tratada com NaOH (2,0 N, 1,0 mL, 2,0 mmols), e a solução resultante foi aquecida para 100 °C durante 0,5 hora. Após ela ser resfriada até a temperatura ambiente a solução foi neutralizada com 10% de AcOH. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água para fornecer 6-fluoro-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,01-7,05 (dd, J = 8,8Hz, 5,2Hz, 1H), 7,45-7,5 (m, 1H), 7,80-7,83 (dd, J = 9,6Hz, 2,4Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 11,03 (s, 1H).

Exemplo 77a: N-(2-Ciano-4-fluorofenil)sulfamida

Uma solução de 2-amino-5-fluorobenzonitrila (136 mg, 1 mmol) e cloreto de sulfamoíla (114 mg, 1 mmol) em DMA (2 mL) foi agitada em tem-

peratura ambiente durante 2 horas. A reação foi purificada por Varian HPLC (10% de acetonitrila/água) para fornecer N-(2-Ciano-4-fluorofenil)sulfamida como um sólido branco pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 7,18 (m, 2H), 7,56-7,60 (dd J = 8,8 Hz, 2,8Hz 2H), 9,44 (s, 1H).

Exemplo 78: 6-Cloro-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



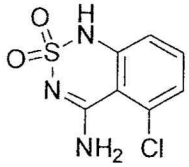
501

Preparado como no exemplo 77 de N-(2-ciano-4-clorofenil)sulfamida (Exemplo 78a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,00-7,03 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,59-7,62 (dd, J = 8,8Hz, 4Hz, 1H), 8,05-8,06 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,27-8,33 (d, J = 25Hz,1H), 11,19 (s, 1H).

Exemplo 78a: N-(2-ciano-4-clorofenil)sulfamida

Preparado como no exemplo 77a de 2-amino-5-clorobenzonitrila e cloreto de sulfamoíla. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 7,3 (S, 2H), 7,54-7,56 (d J = 9,2 Hz, 1H), 7,74-7,77 (dd J = 8,4Hz, 2 Hz, 1H), 9,67 (s, 1H).

Exemplo 79: 5-Cloro-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



502

Preparado como no exemplo 77 de 5-cloro-(2-Ciano-3-clorofenil)sulfamida (Exemplo 79a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,00-7,03 (m,1H), 7,20-7,23 (dd, J = 8,4Hz, 1,2Hz, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,75 (s,1H), 8,61 (s,1H), 11,22 (s, 1H).

Exemplo 79a: N-(2-Ciano-3-clorofenil)sulfamida

Preparado como no exemplo 77a de 2-amino-6-clorobenzonitrila e cloreto de sulfamoíla.

Exemplo 80: 5-Fluoro-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



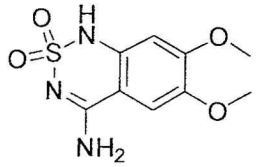
503

Preparado como no exemplo 77 de N-(2-Ciano-3-fluorofenil)sulfamida (Exemplo 80a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,84-6,97 (m, 2H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,42 (s,1H), 11,29 (s, 1H).

Exemplo 80a: N-(2-Ciano-3-fluorofenil)sulfamida

Preparado como no exemplo 77a de 2-amino-6-fluorobenzonitrila e cloreto de sulfamoíla

Exemplo 81: 6,7-Dimetóxi-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



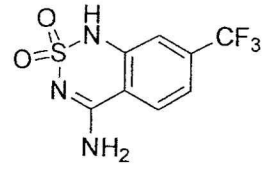
504

Preparado como no exemplo 77 de N-(2-Ciano-4,5-dimetoxifenil)sulfamida (Exemplo 81a),1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,75-3,79 (d, J = 14,4, 6H), 6,48 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,89 (b,1H), 8,04 (b,1H), 0,64 (s, 1H).

Exemplo 81a: N-(2-Ciano-4,5-dimetoxifenil)sulfamida

Preparado como no exemplo 77a de 2-amino-4,5-dimetoxibenzonitrila e cloreto de sulfamoíla. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,77-3,80 (d, J = 14,8, 6H), 7,05 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,29 (s,1H), 9,15 (s, 1H).

Exemplo 82: 7-Trifluorometil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



505

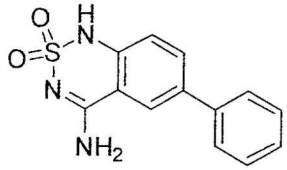
Preparado como no exemplo 77 de N-(2-Ciano-5-trifluorometilfenil)sulfamida (Exemplo 82a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,28 (s, 1H), 7,43-7,45 (dd, J = 8,8Hz, 1,6Hz, 1H), 8,14-8,16 (d, J = 7,6Hz,

1H), 8,41-8,52 (b, 2H), 11,40 (s, 1H).

Exemplo 82a: N-(2-Ciano-5-trifluorometilfenil)sulfamida

Preparado como no exemplo 77a de 2-amino-4-trifluorometilbenzonitrila e cloreto de sulfamoíla,1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53(s, 1H), 7,74-7,76 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,01-8,03 (dd, J = 8,4Hz, 1,6Hz, 1H), 8,23 (s,1H), 10,16 (b, 1H).

Exemplo 83: 6-Fenil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



506

Preparado como no exemplo 77 de N-(2-Ciano-4-fenilfenil)sulfamida (Exemplo 83a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,72-6,70(d, J = 8Hz1H), 6,97-7,0 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,34-7,36 (m,2H), 7,50-7,53 (dd, J = 8,4Hz, 1,6Hz, 1H), 7,83 (b, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,07(b, 1H) 10,75 (s, 1H).

Exemplo 83a: N-(2-Ciano-4-fenilfenil)sulfamida

Em um frasconete de micro-ondas de 2 mL, ácido fenil borônico (75 mg, 0,6 mmol), N-(2-ciano-4-bromofenil)sulfamida (Exemplo 83b) (137 mg, 0,5 mmol), e carbonato de potássio (400 mg, 1,5 mmol) foram dissolvidos em mistura de DME/água (1,5 mL, DME/água 4:1). A solução foi desgaseificada borbulhando gás de N_2 na solução reacional durante 5 minutos e Paládio tetracis trifenilfosfina (25 mg, 0,025 mmol) foi adicionado. A reação foi colocada em um reator de micro-ondas durante 5 minutos a 150°C. A reação bruta foi dissolvida em água e lavada com acetato de etila. A solução aquosa foi evaporada sob vácuo para fornecer N-(2-Ciano-4-fenilfenil)sulfamida.

Exemplo 83b: N-(2-ciano-4-bromolfenil)sulfamida

Preparado como no exemplo 77a de 2-amino-5-bromobenzonitrila e cloreto de sulfamoíla,1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,31(s, 2H), 7,48-7,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,85-7,88 (dd, J = 9,3Hz, 1,2Hz, 1H), 8,05-8,06 (d, J = 2,4Hz, 1H), 9,67 (s, 1H).

Exemplo 84: 6-(E)-prop-1-enil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



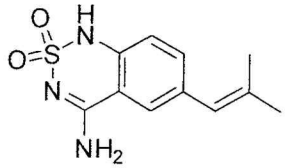
507

Preparado como no exemplo 77 de N-(2-ciano-4-(E)-prop-1-enilfenil)sulfamida (Exemplo 84a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,83-1,82(d, J = 5,6Hz 3H), 6,29-6,25 (m, 2H), 6,85-6,87 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,5-7,53 (dd, J = 8,4Hz, 1,6Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,96 (b, 2H), 10,95 (b, 1H).

Exemplo 84a: N-(2-Ciano-4-(E)-prop-1-enilfenil)sulfamida

Preparado como no exemplo 77a de N-(2-ciano-4-bromolfenil)sulfamida (Exemplo 83b) e ácido (*E*)-prop-1-enilborônico .

Exemplo 85: 6-(2-metilprop-1-enil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



508

Preparado como no exemplo 77 de N-(2-Ciano-4-(2-metilprop-1-enil) fenil)sulfamida (Exemplo 85a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,8-1,85(dd, J = 22,4Hz, 1,2Hz, 6H), 6,18 (s, 1H), 6,84-6,86 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,31-7,33 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,78 (b, 2H), 10,91 (b, 1H).

Exemplo 85a: N-(2-Ciano-4-(2-metilprop-1-enil)fenil)sulfamida

Preparado como no exemplo 77a de N-(2-ciano-4-bromolfenil)sulfamida (Exemplo 83b) e ácido 2-metilprop-1-enilborônico .

Exemplo 86: 6-Trifluorometil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



509

Preparado como no exemplo 77 de N-(2-ciano-4-

trifluorofenil)sulfamida (Exemplo 86a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,16 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,85-7,88 (dd, J = 8,8Hz, 1,6Hz, 1H), 8,37-8,39 (d, J = 9,6Hz, 1H), 8,52 (b, 2H), 11,56 (s, 1H).

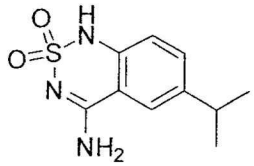
Exemplo 86a: N-(2-Ciano-4-trifluorometilfenil)sulfamida

Preparado como no exemplo 77a de 2-amino-5-(trifluorometil)benzonitrila (Exemplo 86b) e cloreto de sulfamoíla. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53(s, 2H), 7,74-7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01-8,03 (dd, J = 8,4Hz, 1,6Hz, 1H), 8,23-8,233 (d, J = 1,2Hz, 1H), 10,16 (b, 1H).

Exemplo 86b: 2-Amino-5-(trifluorometil)benzonitrila

Em um frasconete de micro-ondas de 20 mL, 2-bromo-4-(trifluorometil)anilina (238 mg, 1 mmol) e cianeto de cobre (90 mg, 1 mmol) foram dissolvidos em N-metilpirrolidona (NMP) (10 mL). A reação foi colocada em um reator de micro-ondas durante 5 minutos a 200°C. O bruto foi dissolvido em acetato de etila e o precipitado foi removido por filtração. A solução clara foi lavada com água. A camada orgânica foi coletada, seca sobre sulfato de sódio, e evaporada sob vácuo. O resíduo foi purificado por Varia HPLC (10% de acetonitrila/água) para fornecer o composto do título.

Exemplo 87: 6-Isopropil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



510

Preparado como no exemplo 77 de N-(2-ciano-4-isopropilfenil)sulfamida (Exemplo 87a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18-1,2(d, J = 6,4Hz, 6H), 2,85 (m, 1H), 6,91-6,93 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,42-7,45 (dd, J = 8,8Hz, 2Hz 1H), 7,768-7,773 (d, J = 2Hz, 1H), 8,13 (b, 2H), 10,8 (s, 1H).

Exemplo 87a: N-(2-Ciano-4-isopropilfenil)sulfamida

Preparado como no exemplo 77a de 2-Amino-5-isopropilbenzonitrila (Exemplo 87b) e cloreto de sulfamoíla.

Exemplo 87b: 2-Amino-5-isopropilbenzonitrila

Preparado como no exemplo 86b de 2-bromo-4-isopropilanilina.

Exemplo 88: 6-Isobutil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



511

Preparado como no exemplo 77 de N-(2-ciano-4-isobutilfenil)sulfamida (Exemplo 88a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27(s, 9H), 6,92-6,94 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,58-7,61 (dd, J = 8,8Hz, 2,4Hz 1H), 7,84-7,85 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,06 (b, 1H), 8,33 (b, 1H), 10,8 (s, 1H).

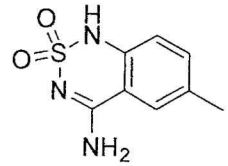
Exemplo 88a: N-(2-Ciano-4-isobutilfenil)sulfamida

Preparado como no exemplo 77a de 2-Amino-5-isobutilbenzonitrila (Exemplo 88b) e cloreto de sulfamoíla.

Exemplo 88b: 2-Amino-5-isobutilbenzonitrila

Preparado como no exemplo 86b de 2-bromo-4-isobutilanilina.

Exemplo 89: 6-Metil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



512

Preparado como no exemplo 77 de N-(2-ciano-4-metilfenil)sulfamida (Exemplo 89a). MS 212 (MH^+).

Exemplo 89a: N-(2-ciano-4-metilfenil)sulfamida

Preparado como no exemplo 77a de 2-amino-5-metilbenzonitrila (Exemplo 14b) e cloreto de sulfamoíla.

Exemplo 90: N^5-isopropil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina-2,2-dióxido



513

Uma solução de 2-amino-6-(isopropilamino)benzonitril sulfamida (Exemplo 90a) (0,14 g, 0,54 mmol) e NaOH (2 N, 0,54 mL) em EtOH (3 mL)

foi agitada a 90 °C sob nitrogênio durante 0,5 hora. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, e concentrada sob vácuo. H_2O (1 mL) foi adicionado e a mistura reacional foi neutralizada para pH ~ 3 com 10% de AcOH. O precipitado resultante foi extraído com EtOAc, e após evaporação de solventes o resíduo foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa usando uma solução de DCM/EtOAc (4:1) como eluente, para fornecer N^5-isopropil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina-2,2-dióxido (0,02 g). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,84 (bs, 1H), 5,24 (bs, NH), 6,22-6,19 (m, 2H, NH), 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (bs, 2H). MS 255 (MH^+).

Exemplo 90a: 2-amino-6-(isopropilamino)benzonitril sulfamida

A uma solução de 2-amino-6-(isopropilamino)benzonitrila (Exemplo 90b) (0,09 g, 0,54 mmol) em DMA (3 mL) foi adicionado cloreto de sulfamoíla (0,19 g, 1,62 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente sob nitrogênio durante 2 horas, diluída com H_2O (5 mL) e extraída com EtOAc. Solventes das fases orgânicas combinadas foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa usando uma solução de Hexano/EtOAc (3:2) como eluente, para fornecer 2-amino-6-(isopropilamino)benzonitril sulfamida (0,14 g). MS 255 (MH^+).

Exemplo 90b: 2-amino-6-(isopropilamino)benzonitrila

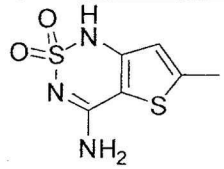
A uma solução de 2-(isopropilamino)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 90c) (0,21 g, 1,02 mmol) em MeOH (9 mL) foi adicionado HCl concentrado (2 mL). Em seguida Fe (0,17 g, 3,07 mmols) foi adicionado em porções, e a mistura reacional foi refluxada a 90°C durante 15 minutos. Após resfriar até a temperatura ambiente, diluição com H_2O (50 mL) e extração com DCM (3x 50 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$ e os solventes foram evaporados para fornecer 2-amino-6-(isopropilamino)benzonitrila (0,19 g, 100%) como um óleo marrom que foi usado na próxima etapa sem qualquer outra purificação. MS 176 (MH^+).

Exemplo 90c: 2-(isopropilamino)-6-nitrobenzonitrila

A uma solução de 2,6-dinitrobenzonitrila (0,58 g, 3,00 mmols) em DMF (6 mL) foi adicionada isopropilamina (0,71 g, 12,00 mmols) e a mis-

tura reacional foi agitada a 50 °C sob nitrogênio durante dez minutos. Após resfriar até a temperatura ambiente, diluição com H_2O e extração com EtOAc, solventes das fases orgânicas combinadas foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sistema Biotage, 80 g de coluna de sílica-gel) usando uma solução de Hexano/EtOAc (3:2) como eluente, para fornecer 2-(isopropilamino)-6-nitrobenzonitrila (0,22 g, 35%),1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 3,85-3,80 (m, 1H), 5,94 (d, J = 8,0 Hz, NH), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,8 Hz, 1H).

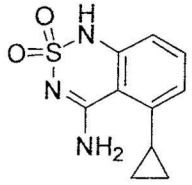
Exemplo 91: 6-metil-1H-tieno[3,2-c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



514

Uma solução de 3-amino-5-metiltiofeno-2-carbonitrila (250 mg, 1,0 eq., 1,81 mmol) e cloreto de sulfamoíla (2,71 mmols, 1,5 eq., 314 mg) em DMA (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Água (30 mL) e NaOH (1,5 eq., 10 N, 2,71 mmols, 271 µL) foram adicionados e a mistura foi congelada em um banho de gelo seco/acetona e os voláteis foram removidos do liofilizante. O sólido resultante foi lavado com água e em seguida suspenso em EtOH (25 mL, 200 de proteção). A esta suspensão foi adicionado NaOH (1 N, 2,5 eq., 4,52 mmols, 4,52 mL) e a mistura aquecida ao refluxo durante 45 minutos. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente e extinta com HCl (1 N, 2,5 eq., 4,52 mmols, 4,52 mL). O pH foi ajustado para ~ 1-2 com 1 N de HCl e os voláteis removidos em um evaporador rotatório. O sólido resultante foi suspenso em água (10 mL), agitado, filtrado, e lavado com água. O produto bruto foi seco em um forno a vácuo para fornecer 6-metil-1H-tieno[3,2-c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido (257 mg) como um pó esbranquiçado ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 2,46 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 6,53 (q, J = 0,8 Hz, 1H), 7,75 (br. s, 2H), 11,34 (s, 1H). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) □ 2,52 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 6,55 (q, J = 0,8 Hz, 1H). MS 218 (MH^+).

Exemplo 92: 5-ciclopropil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



515

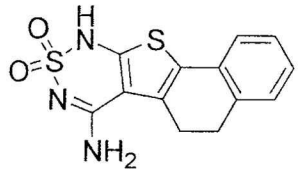
Uma solução de 2-amino-6-ciclopropilbenzonitrila (Exemplo 92a) (1,0 eq., 626 µmols, 99 mg) e cloreto de sulfamoíla (1,5 eq., 939 µmols, 109 mg) em DMA (1 mL) foi agitada em um frasconete de cintilação em temperatura ambiente. Após 2 horas, NaOH (1,5 eq., 939 µmols, 1N, 939 µL) e água (18 mL) foram adicionados e o produto precipitado resultante agitado durante a noite em temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado e lavado com água (3 X 5 mL). O precipitado úmido foi dissolvido em EtOH (5 mL, 200 de proteção) e NaOH (2,5 eq., 1565 µmols, 1N, 1565 µL) foi adicionado. A reação foi aquecida a 80 ° C com agitação durante a noite. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente e HCl (2,5 eq., 1565 µmols, 1N, 1565 µL)foi adicionado a um frasconete de reação. O etanol e a maior parte da água foram removidos sobre o evaporador rotatório. O precipitado resultante foi suspenso em água (5 mL), agitado, filtrado, e lavado com água (20 mL). O produto foi seco em um forno a vácuo para fornecer 5-ciclopropil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido (41 mg, 28%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,71 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 2,401 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,37 (t + br. s, J = 8 Hz, 2H), 8,40 (br. s, 1H), 10,80 (s, 1H). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 0,89 (m, 2H), 1,15 (m,2H), 2,36 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8 Hz, 1H). MS 238 (MH^+).

Exemplo 92a: 2-amino-6-ciclopropilbenzonitrila

Um frasconete de micro-ondas de 2-5 mL contendo 2-amino-6-bromobenzonitrila (1,0 eq., 1,0 mmol, 197 mg), ácido ciclopropilborônico (1,3 eq., 1,3 mmol, 112 mg), e K_3PO_4 (3,5 eq., 3,5 mmols, 743 mg) foi inundado com nitrogênio. A este frasconete foram adicionados tolueno (4 mL, Selo-Seguro), água (200 µL), triciclo-hexilfosfina (0,018 eq., 18,1 µmols, 88% de puro, 20% em Hexanos, 32 µL), e acetato de paládio (II) (0,05 eq. "Pd," trí-

mero, 0,0167 mmol, 12 mg), tudo sob nitrogênio. Um frasconete de reação foi inundado com nitrogênio, tampado com um septo de ponta franzida, e tratado com micro-ondas durante 30 minutos a 130 ° C. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente, dividida entre EtOAc (3 mL) e água (1 mL). As camadas foram separadas, a camada de água extraída EtOAc (2 X 3 mL), as camadas orgânicas combinadas secas sobre sulfato de sódio. O EtOAc foi filtrado através de 0,45 µm de uma frita de PTFE para remover sólidos finamente divididos e concentrado em um evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado sobre sílica-gel (um cartucho de 80 g de Silia-Prep, eluição Gradiente de 10% de EtOAc/Hexanos a 40% de EtOAc/Hexanos, carregado em solução em 1:1 Hexanos:DCM). As frações contendo produto foram concentradas em um evaporador rotatório para fornecer 2-amino-6-ciclopropilbenzonitrila (99 mg, 62,7%) como um sólido amarelo-ceroso. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,668 (m, 2H), 0,979 (m, 2H), 1,978 (m, 1H), 5,882 (br. s, 2H), 6,128 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,546 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,129 (t, J = 8 Hz, 1H).

Exemplo 93: 5,6-[4',5'-di-hidronafto[1',2'-b]]-1H-tieno[2,3-c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



516

Uma solução de 2-sulfamoilamino-4,5-di-hidronafto[1,2-b]tiofeno-3-carbonitrila (Exemplo 93a) (336 mg, 1,11 mmol) em EtOH (5 mL) foi tratada com NaOH (2,0 N, 1,1 mL, 2,22 mmols), e a solução resultante foi aquecida a 100 °C e agitada nesta temperatura durante 1,5 hora. Após ela ser resfriada até a temperatura ambiente, a solução clara foi filtrada, e o filtrado foi cuidadosamente neutralizado com AcOH a 10% ao mesmo tempo que foi vigorosamente agitada a 0 °C. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água quente, e 20% de EtOH em água para fornecer 105 mg do produto do título como um sólido esbranquiçado em 31% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,48 (m, 4H), 5,70 (s, 2H), 6,87-6,89

(d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,06-7,10 (m, 2H). MS 306 (MH^+).

Exemplo 93a: 2-sulfamoilamino-4,5-di-hidronafto[1,2-b]tiofeno-3-carbonitrila

A uma solução de 2-amino-4,5-di-hidronafto[1,2-b]tiofeno-3-carbonitrila (Exemplo 93b) (250 mg, 1,11 mmol) em dimetilacetamida (5 mL) foi adicionado cloreto de sulfamoíla (385 mg, 3,33 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante cerca de 1 hora, em seguida ela foi diluída com água e extraída com EtOAc, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada para fornecer o produto bruto que foi continuado para a próxima etapa.

Exemplo 93b: 2-amino-4,5-di-hidronafto[1,2-b]tiofeno-3-carbonitrila

Uma solução de 3,4-di-hidronaftalen-2(1H)-ona (2,2 g, 15,05 mmols), malononitrila (994 mg, 15,05 mmols), enxofre (482 mg, 15,05 mmols), e trietilamina (1,52 g, 15,05 mmols) em EtOH (100 mL) foi refluxada durante 2 horas sob nitrogênio. O solvente foi em seguida removido sob pressão reduzida e o resíduo foi cristalizado de EtOAc/Hexanos para fornecer 2,91 g do produto do título como um sólido marrom em 86% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,59 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,48 (s, 2H).

Exemplo 94: 5,6-(di-hidro-4'H-ciclopenta-1'H)tieno[2,3-c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



517

Preparado como no exemplo 93 de 2-sulfamoilamino-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carbonitrila (Exemplo 94a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,15 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 5,39 (s, 2H). MS 244 (MH^+).

Exemplo 94a: 2-sulfamoilamino-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carbonitrila

Preparado como no exemplo 93a de 2-amino-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carbonitrila (Exemplo 94b). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 2,41 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 5,46 (s, 1H).

Exemplo 94b : 2-amino-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carbonitrila

Preparado como no exemplo 93b de ciclopentanona. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,23 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 7,00 (s, 2H).

Exemplo 95: 5-etil-6-metil-1H-tieno[2,3-c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



518

Preparado como no exemplo 93 de 2-sulfamoilamino-4-etil-5-metiltiofeno-3-carbonitrila (Exemplo 95a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 (t, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,53 (q, 2H), 5,50 (s, 2H). MS 246 (MH^+).

Exemplo 95a : 2-sulfamoilamino-4-etil-5-metiltiofeno-3-carbonitrila

Preparado como no exemplo 93a de 2-amino-4-etil-5-metiltiofeno-3-carbonitrila (Exemplo 95b). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,59 (q, 2H), 5,45 (s, 2H).

Exemplo 95b : 2-amino-4-etil-5-metiltiofeno-3-carbonitrila

Preparado como no exemplo 93b de pentan-3-ona. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 (t, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,33 (q, 2H), 6,84 (s, 2H). MS 167 (MH^+).

Exemplo 96: 5,6-dimetil-1H-tieno[2,3-c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



577

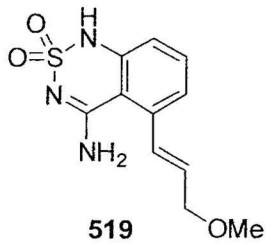
Preparado como no exemplo 93 de 2-sulfamoilamino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila (Exemplo 96a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,04 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 5,48 (s, 2H). MS 232 (MH^+).

Exemplo 96a: 2-sulfamoilamino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila

A uma solução de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila (Exemplo 4b) (1,0 g, 6,57 mmols) em 1,4-dioxano (50 mL) foi adicionada sul-

famida (3,87 g, 40,30 mmols). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 24 horas, após resfriada até a temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com EtOAc/Hexanos (2:3) para fornecer 300 mg de produto como um óleo vermelho-escuro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,09 (3, 3H), 2,26 (s, 3H), 7,32 (s, 2H), 10,17 (s, 1H).

Exemplo 97: (*E*)-5-(3-Metoxiprop-1-enil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



519

Uma solução de (*E*)-2-sulfamoilamino-6-(3-metoxiprop-1-enil)benzonitrila (Exemplo 97a) (139 mg, 0,5 mmol) em EtOH foi tratada com NaOH (2,0 N, 0,5 mL, 1,0 mmol), e a solução resultante foi aquecida a 100 °C, e agitada nesta temperatura durante 4 horas. Após ela ser resfriada até a temperatura ambiente, a solução reacional clara foi filtrada, e o filtrado foi cuidadosamente neutralizado com AcOH a 10% ao mesmo tempo que foi vigorosamente agitada a 0 °C. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água quente, e 20% de EtOH em água para fornecer o produto do título (*E*)-5-(3-Metoxiprop-1-enil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido (108 mg, 78%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,29 (s, 3H), 4,06 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 2H), 6,26 (dt, J = 16,2, 5,0 Hz, 1H), 6,91-6,95 (m, 2H), 6,97 (bs, 1H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 58,4, 72,5, 111,6, 117,0, 122,4, 129,0, 132,5, 134,0, 138,1, 143,7, 162,9. MS 268 (MH^+).

Exemplo 97a: (*E*)-2-sulfamoilamino-6-(3-metoxiprop-1-enil)benzonitrila

A uma solução de (*E*)-2-amino-6-(3-metoxiprop-1-enil)benzonitrila (Exemplo 97b) (188 mg, 1,0 mmol) em DMA foi adicionado NH_2SO_2Cl (347 mg, 3,0 mmols) a 0 °C sob nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 6 horas, diluída com

EtOAc, lavada com salmoura (5X), e seca sobre Na_2SO_4. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer (*E*)-2-sulfamoilamino-6-(3-metoxiprop-1-enil)benzonitrila como um sólido amarelo pálido, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Exemplo 97b: (*E*)-2-amino-6-(3-metoxiprop-1-enil)benzonitrila

A uma solução de 2-amino-6-bromobenzonitrila (1,0 g, 5,0 mmols), (*E*)-2-(3-metoxipropenil)-4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2)-dioxaboroano (1,2 g, 6,0 mmols), e K_2CO_3 (1,38 g, 10,0 mmols) em DME/H_2O (4:1, 20 mL) foi adicionado $Pd(PPh_3)_4$ (289 mg) em temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida para 85 °C e agitada nesta temperatura sob nitrogênio durante a noite. Após ela ser resfriada até a temperatura ambiente, a solução reacional foi diluída com EtOAc, lavada com salmoura (2X), e seca sobre Na_2SO_4. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com 30% de EtOAc em Hexanos para fornecer o composto do título como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,40 (s, 3H), 4,12 (dd, J = 6,0, 1,8 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,42 (dt, J = 16,0, 5,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 58,2, 72,7, 95,4, 113,6, 115,0, 116,6, 128,5, 130,9, 133,4, 140,3, 150,1. MS 189 (MH^+).

Exemplo 98: 5-(3-Metilbut-2-en-2-il)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



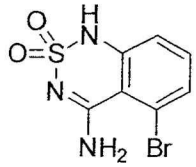
520

Preparado como no exemplo 97 de 2-amino-6-(3-metilbut-2-en-2-il)benzonitrila (Exemplo 98a) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,53 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 6,70 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 10,98 (s, 1H). ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 20,8, 21,4, 22,6, 109,4, 116,8, 124,4, 129,7, 132,0, 134,3, 144,1, 144,6, 162,1. MS 266 (MH^+).

Exemplo 98a: 2-Amino-6-(3-metilbut-2-en-2-il)benzonitrila

Preparado como no exemplo 1a de 2-amino-6-bromobenzonitrila e ácido 3-Metil-2-buten-2-ilborônico como um óleo laranja. MS 187 (MH^+).

Exemplo 99: 5-Bromo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



521

Preparado como no exemplo 97 de 2-amino-6-bromobenzonitrila como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,03-7,07 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 11,19 (s, 1H). ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 113,3, 118,0, 121,0, 129,0, 135,0, 145,5, 161,3. MS 275, 277 (MH^+).

Exemplo 100: 4H-Nafto[2,1-c][1,2,6]tiadiazin-1-amina-2,2-dióxido



522

Preparado como no exemplo 97 de 2-amino-1-naftonitrila como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (dt, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,63 (dt, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 11,42 (s, 1H). ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 106,3, 118,2, 124,9, 125,4, 129,2, 129,8, 130,0, 130,2, 135,9, 143,7, 163,2. MS 248 (MH^+).

Exemplo 101: 5,6,7,8-Tetra-hidro-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



523

Preparado como no exemplo 97 de 2-aminociclo-hex-1-enocarbonitrila (Exemplo 10b) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,54-1,62 (m, 4H), 2,08 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,20 (t, J = 5,4

Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 10,53 (s, 1H). ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 21,6, 22,5, 28,3, 97,6, 150,3, 163,4. MS 202 (MH^+).

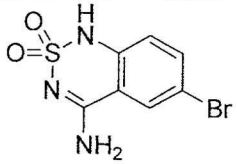
Exemplo 102: 1H-pirido[2,3-c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



524

Uma mistura agitada de 2-aminonicotinonitrila (238 mg, 2,0 mmols), sulfamida (192 mg, 2,0 mmols), e 1 mL de DBU foi aquecida a 160 °C sob nitrogênio durante a noite. Após ela ser resfriada até a temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com água, e extraída três vezes com EtOAc. A camada aquosa foi seca sob vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com 15% de MeOH em diclorometano para fornecer o composto do título como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,87 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (brs, 2H), 8,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,39-8,37 (m, 1H), 12,58 (brs, 1H). MS 199 (MH^+).

Exemplo 103: 6-Bromo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



525

Preparado como no exemplo 97 de 2-amino-5-bromobenzonitrila. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H). 7,73-7,70 (m, 1H), 8,17 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (brs, 2H), 11,9 (s, 1H). MS 275, 277 (MH^+).

Exemplo 104: 5-(Metiltio)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



526

Preparado como no exemplo 97 de 2-sulfamoilamino-6-(metiltio)benzonitrila (Exemplo 104a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,39 (s, 3H), 6,38-6,36 (m, 1H), 6,47-6,45 (m, 1H), 6,59 (brs, 2H), 6,97-6,93 (m,

1H). MS 244 (MH^+).

Exemplo 104a: 2-sulfamoilamino-6-(metiltio)benzonitrila

Preparado como no exemplo 1 de 2-amino-6-(metiltio)benzonitrila (Exemplo 8b) e cloreto de sulfamoíla. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,56 (s, 3H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,40 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H).

Exemplo 104b: 2-amino-6-(metiltio)benzonitrila

A uma solução de 2-(metiltio)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 104c) (1,5 g, 7,73 mmols) em EtOH (150 ml)/THF (50 ml)/EtOAc (50 ml) foram adicionados 200 mg de 10% de Pd/C. A mistura reacional foi hidrogenada em um agitador parr durante a noite. Após a filtração, a solução filtrada foi seca sob vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano para fornecer o composto do título (79%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,51 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,53-6,51 (m, 1H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H).

Exemplo 104c: 2-(metiltio)-6-nitrobenzonitrila

A uma suspensão de 2,6-dinitrobenzonitrila (5,0 g, 25,89 mmols) em 100 mL de MeOH anidro foi adicionado NaSMe (2,0 g em 100 mL de MeOH) em gotas através de um funil de adição sob nitrogênio a 0 °C. Após a conclusão de adição, a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 1 hora. Em seguida 250 mL de água foram adicionados a uma mistura reacional, o precipitado resultante foi coletado por filtração e seco em ar para fornecer o produto do título como um sólido amarelo (93%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,64 (s, 3H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,70 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H).

Exemplo 105: 5,6-(1',2',3',4'-tetra-hidro-2',2'-etilenodióxido-benzo)-1H-tieno[2,3-c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



527

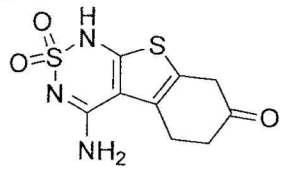
Preparado como no exemplo 97 de 2-amino-5,7-di-hidro-4H-espiro[benzo[b]tiofeno-6,2'-[1,3]dioxolano]-3-carbonitrila (Exemplo 105a). ^{1}H

RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,80 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,79 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,94-3,91 (m, 4H), 5,99 (brs, 2H). MS 316 (MH^+).

Exemplo 105a: 2-amino-5,7-di-hidro-4H-espiro[benzo[b]tiofeno-6,2'-[1,3] dioxolano]-3-carbonitrila

Uma solução de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (5,0 g, 32,0 mmols), malononitrila (2,11 g, 32,01 mmols), enxofre (1,03 g, 32,0 mmols), e trietilamina (4,5 mL, 32,0 mmols) em EtOH (100 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora sob nitrogênio. O solvente foi em seguida removido sob pressão reduzida e o resíduo foi tratado com EtOAc. O precipitado resultante foi coletado por filtração e seco em ar para fornecer o produto do título como um sólido verde-claro (44%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,77 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,43 ((t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,57 (s, 2H), 3,88 (s, 4H), 6,99 (s, 2H). MS 237 (MH^+).

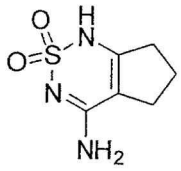
Exemplo 106: 5,6-(1',2',3',4'-tetra-hidro-2'-óxido-benzo)-1H-tieno[2,3-c][1,2,6] tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



528

Uma mistura agitada de 5,6-(1',2',3',4'-tetra-hidro-2',2'-etilenodióxido-benzo)-1H-tieno[2,3-c][1,2,6] tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido (Exemplo 105) (130 mg, 0,41 mmol), 5 mL de THF e 1 mL de HCl a 2NHCl a 2N foi refluxada sob nitrogênio durante 2 horas. Após ela ser resfriada até a temperatura ambiente, o precipitado resultante foi coletado por filtração e seco em ar para fornecer o produto do título como um sólido rosa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,57 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 6,91 (brs, 1H), 7,88 (brs, 1H), 11,81 (brs, 1H). MS 272 (MH^+).

Exemplo 107: 1,5,6,7-tetra-hidrociclopenta[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



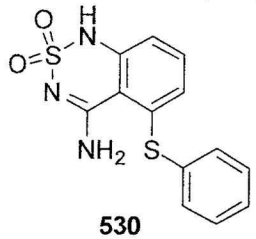
529

Uma solução de 2-sulfamoilaminociclopent-1-enocarbonitrila (Exemplo 107a) (108 mg, 0,57 mmol) em EtOH foi tratada com NaOH (2,0 N, 0,5 mL), e a solução resultante foi aquecida a 100 °C e agitada nesta temperatura durante 4 horas. Após ela ser resfriada até a temperatura ambiente, a solução reacional foi cuidadosamente neutralizada com HCl a 2N ao mesmo tempo que foi vigorosamente agitada a 0 °C. A solução reacional foi seca sob vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com 10% de MeOH em diclorometano para fornecer o composto do título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,69-1,63 (m, 2H), 2,2 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,3 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H). MS 188 (MH^+).

Exemplo 107a: 2-sulfamoilaminociclopent-1-enocarbonitrila

A uma solução de 2-aminociclopent-1-enocarbonitrila (440 mg, 4,07 mmols) em 10 mL de DMA foi adicionado cloreto de sulfamoíla (941,3 mg, 8,15 mmols), e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante 2 horas. Em seguida ela foi diluída com EtOAc, a camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sob vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com EtOAc/Hexano para fornecer o composto do título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,04-1,97 (m, 2H), 2,61-2,57(m, 2H), 2,9-2,86 (m, 2H), 5,66 (s, 2H), 8,04 (s, 1H).

Exemplo 108: 5-(Feniltio)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



530

Preparado como no exemplo 97 de 2-sulfamoilamino-6-(feniltio)benzonitrila (Exemplo 108a) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,43-6,40 (m, 1H), 6,64-6,62 (m, 1H), 6,75 (brs, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 3H), 7,3-7,26 (m, 2H). MS 306 (MH^+)

Exemplo 108a: 2-sulfamoilamino-6-(feniltio)benzonitrila

Preparado como no exemplo 104a de 2-amino-6-(feniltio)benzonitrila (Exemplo 108b). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,85-6,82 (m, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,47-7,42 (m, 6H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 9,63

(s, 1H).

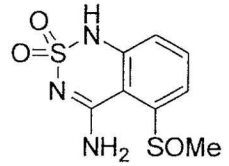
Exemplo 108b: 2-amino-6-(feniltio)benzonitrila

Preparado como no exemplo 104b de 2-nitro-6-(feniltio)benzonitrila (Exemplo 108c). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,20 (brs, 2H), 6,32-6,30 (m, 1H), 6,69-6,67 (m, 1H), 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,4-7,34 (m, 5H).

Exemplo 108c: 2-nitro-6-(feniltio)benzonitrila

A uma mistura de 2, 6-dinitrobenzonitrila (2,0 g, 10,36 mmols) e K_2CO_3 (1,43 g, 10,36 mmols) em 5 mL de DMF anidra foi adicionado PhSH (1,14 ml em 5 mL de DMF) em gotas sob nitrogênio a 0 °C. Após a conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 0,5 hora. Em seguida, a mistura reacional foi vertida em 50 mL de água, a precipitação resultante foi coletada por filtração, lavada com água e seca em ar para fornecer o produto do título.

Exemplo 109: 5-(Metilsulfinil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



531

Preparado como no exemplo 107 de 2-sulfamoilamino-6-(metilsulfinil)benzonitrila (Exemplo 109a) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,58 (s, 3H), 6,51 (brs, 2H), 6,78-6,76 (m, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H). MS 260 (MH^+)

Exemplo 109a: 2-sulfamoilamino-6-(metilsulfinil)benzonitrila

A mistura de 2-sulfamoilamino-6-(metiltio)benzonitrila (Exemplo 104a) (48 mg, 0,2 mmol) e MCPBA (69 mg, 0,4 mmol) em diclorometano (16 mL) foi aquecida refluxada durante a noite. Após resfriamento, a precipitação foi coletada por filtração, enxaguada com diclorometano, seca em ar para fornecer o composto do título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,83 (s, 3H), 7,35 (brs, 2H), 7,72-6,69 (m, 2H), 7,92 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 9,87 (brs, 1H).

Exemplo 110: 5-(Metilsulfonil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



532

Preparado como no exemplo 107 de 2-sulfamoilamino-6-(metilsulfonil)benzonitrila (Exemplo 110a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,30 (s, 3H), 6,95-6,93 (m, 1H), 7,01 (bs, 2H), 7,17-7,17 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H).MS 276 (MH^+)

Exemplo 110a: 2-sulfamoilamino-6-(metilsulfonil)benzonitrila

Preparado como no exemplo 107a de 2-amino-6-(metilsulfonil)benzonitrila (Exemplo 109b) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,37 (s, 3H), 7,46 (s, 2H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 9,92 (s, 1H).

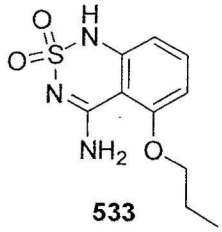
Exemplo 110b: 2-amino-6-(metilsulfonil)benzonitrila

Preparado como no exemplo 107b de 2-(metilsulfonil)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 110c). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,26 (s, 3H), 6,63 (brs, 2H), 7,15-7,09 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H).

Exemplo 110c: 2-(metilsulfonil)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 109a de 2-(metiltio)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 104c) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,48 (s, 3H), 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,49-8,47 (m, 1H), 8,66-8,64 (m, 1H).

Exemplo 111: 4-Amino-5-(propiloxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



533

A uma suspensão de 2-sulfamoilamino-6-propoxibenzonitrila (Exemplo 111a) (4,73 g, 18,53 mmols) em etanol (65 mL), foi adicionado NaOH aquoso (2N, 18,6 ml, 37,06 mmols). A solução clara resultante foi refluxada durante 3 horas sob nitrogênio. Após resfriar até a temperatura ambiente, a solução resultante foi filtrada, o filtrado foi resfriado para 0 °C e neutralizado com 10% de ácido acético. O precipitado resultante foi coletado por filtração, suspenso em 50 ml de etanol/água (1:1) e aquecido para 40 °C durante 20

minutos. O sólido foi coletado por filtração para produzir 4-Amino-5-(propiloxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (4 g, 85%) como um pó amarelo-pálido. Ponto de fusão: 229-230 °C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,81 (sext, J = 7,3 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (br s, 1H), 8,35 (br s, 1H), 10,93 (br s, 1H). ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07, 22,18, 71,41, 100,93, 105,64, 110,21, 135,53, 145,16, 158,47, 161,10. MS 256 (MH^+).

Exemplo 111a: 2-Sulfamoilamino-6-propoxibenzonitrila

A uma solução de 2-amino-6-propoxibenzonitrila (Exemplo 111b) (4,23 g, 24,01 mmols) em dimetilacetamida (20 mL) sob N_2 foi adicionado cloreto de sulfamoíla (5,56 g, 48,02 mmols). A mistura reacional foi em seguida agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante 4 horas. Mediante a conclusão, a reação foi extinta por adição de gelo/água (250 mL). O precipitado resultante foi coletado por filtração, enxaguado com água e seco para produzir 2-sulfamoilamino-6-propoxibenzonitrila (4,73 g, 77%) como um sólido amarelo-pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,76 (sext, J = 7,2 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (br s, 2H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H). MS 256 (MH^+).

Exemplo 111b: 2-Amino-6-propoxibenzonitrila

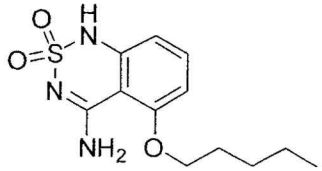
2-Nitro-6-propoxibenzonitrila (Exemplo 111c) (4,95 g, 24,01 mmols) foi dissolvido em EtOH (50 mL) e THF (15 mL). 10% de Pd/C (255 mg, 2,4 mmols) foi adicionado, e a reação foi hidrogenada usando um aparelho Parr durante 12 horas a 275,8 KPa (40 psi). Mediante a conclusão, a reação foi filtrada através de celite e o filtrado concentrado para produzir 2-nitro-6-propoxibenzonitrila (4,3 g, 100%) como um gel marrom-claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,05 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,83 (sext, J = 7,0 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,38 (br s, 2 H), 6,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,28 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

Exemplo 111c: 2-Nitro-6-propoxibenzonitrila

A uma solução de 2,6-dinitrobenzonitrila (6 g, 31,07 mmols) em

DMF seca (45 mL) a 0 °C, foi adicionada uma solução de sódio (815 mg, 35,42 mmols) em n-propanol (23,5 mL) em gotas durante 30 minutos. Após completa adição, a mistura reacional foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 2,5 horas. A reação foi vertida em uma mistura de gelo/água (250 mL), e o precipitado foi coletado por filtração e seco para produzir 2-nitro-6-propoxibenzonitrila (4,95 g, 77%) como um sólido marrom-claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,11 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,93 (sext, J = 7,5 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

Exemplo 112: 4-Amino-5-(pentoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



534

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-pentoxibenzonitrila (Exemplo 112a) para produzir 4-amino-5-(pentoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (59 mg, 43%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,35 (m, 4H), 1,80 (quint, J = 6,8 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (br s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 10,92 (br s, 1H). MS 284 (MH^+).

Exemplo 112a: 2-Sulfamoilamino-6-pentoxibenzonitrila

Preparado como no exemplo 1a de 2-amino-6-pentoxibenzonitrila para produzir 2-sulfamoilamino-6-pentoxibenzonitrila.

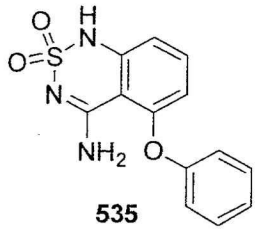
Exemplo 112b: 2-Amino-6-(pentiloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111b de 2-nitro-6-(pentiloxi)benzonitrila para produzir 2-Amino-6-(pentiloxi)benzonitrila. MS 205 (MH^+).

Exemplo 112c: 2-Nitro-6-(pentiloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111c de 2,6-dinitrobenzonitrila e pentanol para produzir 2-nitro-6-(pentiloxi)benzonitrila.

Exemplo 113: 4-Amino-5-(fenoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



535

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-fenoxibenzonitrila (Exemplo 113a) para produzir 4-Amino-5-(fenoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (29 mg, 50%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,39 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,40 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H). MS 290 (MH^+).

Exemplo 113a: 2-Sulfamoilamino-6-fenoxibenzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-fenoxibenzonitrila (Exemplo 113b) para produzir 2-sulfamoilamino-6-fenoxibenzonitrila (250 mg, 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,50 (t, J = 8,6 Hz, 1H). MS 290 (MH^+).

Exemplo 113b: 2-Amino-6-fenoxibenzonitrila

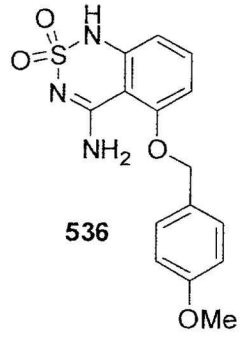
A uma solução de 2-nitro-6-(fenoxi)benzonitrila (Exemplo 113c) (1,94 g, 8,08 mmols) em MeOH (164 mL) foi lentamente adicionado HCl concentrado (7,23 mL) seguido por pó de ferro (1,58 g, 28,3 mmols). A reação foi refluxada durante 30 minutos e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com NaOH a 1N, água e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia rápida 1:1 Hexano:EtOAc para produzir 2-amino-6-fenoxibenzonitrila (384 mg, 22,6%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 5,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,40 (m, 2H). MS 210 (MH^+).

Exemplo 113c: 2-Nitro-6-fenoxibenzonitrila

Uma solução de 2,6-dinitrobenzonitrila (2,0 g, 10,5 mmols), fenol (1,42 g, 15,1 mmols) e K_2CO_3 (1,45 g, 10,5 mmols) em DMF (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob N_2 durante 4,5 horas. Mediante a conclusão, a reação foi diluída com EtOAc (100 mL), lavada com H_2O, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi recristalizado de Hexano/EtOAc para produzir 2-nitro-6-fenoxibenzonitrila (1,94 g, 77%). ^{1}H RMN (400 MHz,

MeOD) δ 7,20 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,78 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H).

Exemplo 114: 4-Amino-5-(4-metoxibenziloxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



536

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(4-metoxibenziloxi) benzonitrila (Exemplo 114a) para produzir 4-amino-5-(4-metóxi-benziloxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (12 mg, 10%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,76 (s, 3H), 6,72 (d, J = 8,4, 1H), 6,80 (d, J = 8,1, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 10,89 (br s, 1H), 11,0 (br s, 1H). MS 334 (MH^+).

Exemplo 114a: 2-Sulfamoilamino-6-(4-metoxibenziloxi)benzonitrila

A uma solução de isocianato de clorossulfonila (212 mg, 1,50 mmols) em CH_2Cl_2 (0,55 mL) a 0 °C, foi adicionado ácido fórmico (0,575 mL) sob N_2. A reação foi agitada durante 30 minutos, e uma solução de 2-amino-6-(4-metoxibenziloxi) benzonitrila (Exemplo 114b) (191 mg, 0,75 mmols) em CH_2Cl_2 (4 mL) foi adicionada a 0 °C, seguida por Et_3N (0,627 mL, 4,50 mmols). Após 30 minutos, a reação foi concentrada em vácuo e diluída com água. O pH foi ajustado para 7 com HCl concentrado, e purificado por HPLC de fase reversa (10-90% de acetonitrila em água) para produzir 2-sulfamoilamino-6-(4-metoxibenziloxi)benzonitrila (130 mg, 52%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 3,80 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz 1H), 6,94 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,48 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H).

Exemplo 114b: 2-Amino-6-(4-metoxibenziloxi) benzonitrila

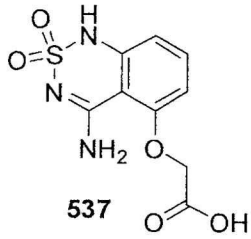
Preparado como no exemplo 113b de 2-nitro-6-(4-metoxibenziloxi) benzonitrila (Exemplo 114c) para produzir 2-amino-6-(4-metoxibenziloxi)benzonitrila (451 mg, 22%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ

3,80 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 6,33 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,19 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H).

Exemplo 114c: 2-Nitro-6-(4-metoxibenziloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 112c de 2,6-dinitrobenzonitrila e álcool 4-metoxibenzílico para produzir 2-nitro-6-(4-metoxibenziloxi)benzonitrila (2,40 g, 81%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,82 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,65 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H).

Exemplo 115: -1*H*-benzo[*c*][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido de ácido 4-Amino-5-oxiacético



537

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111 de 2-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)acetato de etila (Exemplo 115a) para produzir 1*H*-benzo[*c*][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido de ácido 4-Amino-5-oxiacético (74,9 mg, 15%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,88 (s, 2H), 6,65 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,42 (br s, 1H), 8,53 (br s, 1H) 11,02 (br s, 1H), 13,49 (br s, 1H). MS 272 (MH^+).

Exemplo 115a: 2-(2-Ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)acetato de etila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111a de 2-(3-amino-2-cianofenoxi)acetato de etila (Exemplo 5b) para produzir 2-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)acetato de etila (567 mg, 79%) como um sólido amarelo-claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (t, J =7,0 Hz, 3H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,56 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 9,53 (br s, 1H).

Exemplo 115b: 2-(3-Amino-2-cianofenoxi)acetato de etila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111b de 2-(3-Amino-2-nitrofenoxi)acetato de etila (Exemplo 115c) para produzir 2-(3-Amino-2-cianofenoxi)acetato de etila (539 mg, 56%) como um sólido não

totalmente branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21 (t, J =7,6 Hz, 3H), 4,17 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,06 (br s, 2H), 6,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

Exemplo 115c: 2-(3-Amino-2-nitrofenoxi)acetato de etila

A uma solução de 2-hidróxi-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 115d) (616 mg, 4,33 mmols) e K_2CO_3 (718 mg, 5,20 mmols) em acetona (8 mL), foi adicionado bromoacetato de etila (0,576 mL, 5,20 mmols). A reação foi refluxada sob N_2 durante 4,5 horas. Mediante a conclusão, a reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado e seco para produzir 2-(3-amino-2-nitrofenoxi)etila. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (t, J =7,0 Hz, 3H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,69 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H).

Exemplo 115d: 2-Hidróxi-6-nitrobenzonitrila

A uma solução de 2,6-dinitrobenzonitrila (10,0 g, 52,3 mmols) em MeOH (215 mL), foi adicionada uma solução de Na (1,32 g, 57,5 mmols) em MeOH (23,3 mL). A reação foi refluxada sob N_2 durante 2,5 horas, resfriada até a temperatura ambiente e o precipitado foi coletado por filtração. O resíduo resultante foi combinado com cloridrato de piridina (15,1 g, 130 mmols), e os sólidos foram fundidos a 200 ^{0}C durante 18 horas. Mediante a conclusão, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente, lavada com salmoura (1 x 300 mL) e extraída com EtOAc (2 x 500 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas para produzir 2-hidróxi-6-nitrobenzonitrila (6,70 g, 87%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,35 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H).

Exemplo 116: 4-Amino-5-(isopropoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



538

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111 de 2-

sulfamoilamino-6-isopropoxibenzonitrila (Exemplo 116a) para produzir 4-amino-5-(isopropoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (50 mg, 171%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (d, J = 5,8 Hz, 6H), 4,84 (sept, J = 5,9 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (br s, 1H), 8,32 (br s, 1H), 10,94 (br s, 1H). MS 256 (MH^+).

Exemplo 116a: 2-Sulfamoilamino-6-isopropoxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111a de 2-amino-6-isopropoxibenzonitrila (Exemplo 6b) para produzir 2-sulfamoilamino-6-isopropoxibenzonitrila (21 mg, 8%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,37 (d, J = 5,6 Hz, 6H), 4,67 (sept, J = 6,0 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 8,2 Hz, 1H).

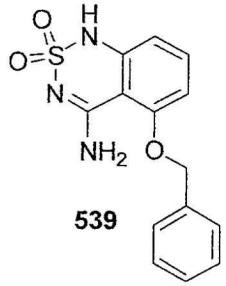
Exemplo 116b: 2-Amino-6-isopropoxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 113b de 2-nitro-6-isopropoxibenzonitrila (Exemplo 116c) para produzir 2-amino-6-isopropoxibenzonitrila (201 mg, 76%) como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 4,64 (sept, J = 6,1 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,3 Hz, 1H).

Exemplo 116c: 2-Nitro-6-isopropoxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 115c de 2-hidróxi-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 115d) e brometo de isopropila para produzir 2-nitro-6-isopropoxibenzonitrila (324 mg, 64%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,43 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 4,89 (sept, J = 6,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H).

Exemplo 117: 4-Amino-5-(benziloxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



539

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(benziloxi)benzonitrila (Exemplo 117a) para produzir 4-amino-5-(benziloxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (42 mg, 61%). ^{1}H RMN (400 MHz,

MeOD) δ 5,32 (s, 2H), 6,65 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,36-7,52 (m, 6H). MS 304 (MH^+).

Exemplo 117a: 2-Sulfamoilamino-6-(benziloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-(benziloxi)benzonitrila (Exemplo 117b) para produzir 2-sulfamoilamino-6-(benziloxi)benzonitrila (74 mg, 30%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 5,22 (s, 2H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,51 (t, J = 8,2 Hz, 1H).

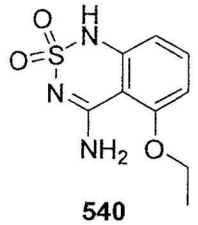
Exemplo 117b: 2-Amino-6-(benziloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 113b de 2-nitro-6-(benziloxi)benzonitrila (Exemplo 117c) para produzir 2-amino-6-(benziloxi)benzonitrila (215 mg, 63%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 5,15 (s, 2H), 6,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 2H). MS 225 (MH^+).

Exemplo 117c: 2-Nitro-6-(benziloxi)benzonitrila

A uma solução de 2-hidróxi-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 115) (1,0 g, 6,09 mmols) e Cs_2CO_3 (2,16 g, 6,64 mmols) em acetona (14 mL) foi adicionado brometo de benzila (1,16 g, 6,76 mmols). A reação foi refluxada sob N_2 durante 1,5 hora, em seguida filtrada e o filtrado concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida 3:2 Hexano:EtOAc para produzir 2-nitro-6-(benziloxi)benzonitrila (500 mg, 32%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 5,40 (s, 2H), 7,34-7,45 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H).

Exemplo 118: 4-Amino-5-(etoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



540

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-etoxibenzonitrila (Exemplo 118a) para produzir 4-amino-5-etóxi-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (120 mg, 50%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 4,18 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,8

Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (br s, 2H), 7,57 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9,44 (br s, 1H). MS 242 (MH^+).

Exemplo118a: 2-Sulfamoilamino-6-etoxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111a de 2-amino-6-etoxibenzonitrila (Exemplo 8b) para produzir 2-sulfamoilamino-6-etoxibenzonitrila (161 mg, 67%). MS 242 (MH^+).

Exemplo 118b: 2-Amino-6-etoxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111b de 2-nitro-6-etoxibenzonitrila (Exemplo 8c) para produzir 2-amino-6-etoxibenzonitrila (162 mg, 100%). MS 163 (MH^+).

Exemplo 118c: 2-Nitro-6-etoxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 115c de 2-hidróxi-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 115d) e brometo de etila para produzir 2-nitro-6-etoxibenzonitrila (192 mg, 50%).

Exemplo 119: 4-Amino-5-(butoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



541

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-butoxibenzonitrila (Exemplo 119a) para produzir 4-amino-5-butóxi-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (67 mg, 50%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,44 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,81 (quint, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,17 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (br s, 1H), 8,35 (br s, 1H), 10,96 (br s, 1H). MS 270 (MH^+).

Exemplo 119a: 2-Sulfamoilamino-6-butoxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111a de 2-amino-6-butoxibenzonitrila (Exemplo 9b) para produzir 2-sulfamoilamino-6-butoxibenzonitrila. MS 270 (MH^+).

Exemplo 119b: 2-Amino-6-butoxibenzonitrila

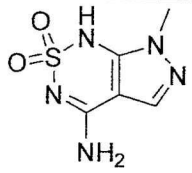
Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111b de 2-nitro-

6-butoxibenzonitrila (Exemplo 9c) para produzir 2-amino-6-butoxibenzonitrila (190 mg, 71%). MS 191 (MH^+).

Exemplo 119c: 2-nitro-6-butoxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 115c de 2-hidróxi-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 115d) e brometo de butila para produzir 2-nitro-6-butoxibenzonitrila.

Exemplo 120: 4-Amino-1-metil-*1H*-pirazolo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



542

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111 de 5-sulfamoilamino-1-metil-*1H*-pirazola-4-carbonitrila (Exemplo 120a) para produzir 4-Amino-1-metil-*1H*-pirazolo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (100 mg, 50%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,76 (s, 3H), 7,43 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 9,84 (s, 1H).

Exemplo 120a: 5-sulfamoilamino-1-metil-*1H*-pirazol-4-carbonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111a de 5-amino-1-metil-*1H*-pirazol-4-carbonitrila para produzir 5-sulfamoilamino-1-metil-*1H*-pirazol-4-carbonitrila.

Exemplo 121: 4-Amino-*2H*-pirazolo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



543

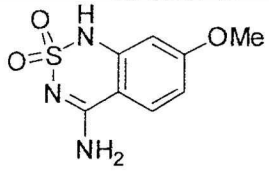
Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111 de 3-sulfamoilamino-*1H*-pirazol-4-carbonitrila (Exemplo 11a) para produzir 4-amino-*2H*-pirazolo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (90 mg, 48%),1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,97 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 13,36 (s, 1H).

Exemplo 121a: 3-Sulfamoilamino-*1H*-pirazol-4-carbonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111a de 3-amino-*1H*-pirazol-4-carbonitrila para produzir 3-sulfamoilamino-*1H*-pirazol-4-

carbonitrila.

Exemplo 122: 4-Amino-7-metóxi-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



544

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-4-metoxibenzonitrila (Exemplo 122a) para produzir 4-amino-7-metóxi-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido(49 mg, 65%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,81 (s, 3H), 6,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 10,85 (br s, 1H), 10,99 (br s, 1H). MS 228 (MH^+).

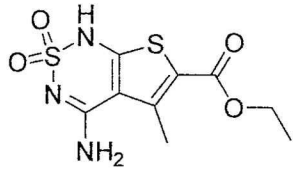
Exemplo 122a: 2-Sulfamoilamino-4-metoxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 114a de 2-amino-4-metoxibenzonitrila (Exemplo 122b) para produzir 2-sulfamoilamino-4-metoxibenzonitrila como cristais brancos (111 mg, 44%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 3,85 (s, 3H), 6,73 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H). MS 228 (MH^+).

Exemplo 122b: 2-Amino-4-metoxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111b de 2-nitro-4-metoxibenzonitrila para produzir 2-amino-4-metoxibenzonitrila (910 mg, 78%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,79 (s, 3H), 4,73 (br s, 2H), 6,20 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

Exemplo 123: 4-Amino-5-metil-2-oxo-1,2-di-hidrotieno[*c*][1,3,6]tiadiazina-2,2-dióxido-6-carboxilato de etila



545

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111 de 5-Sulfamoilamino-4-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de etila (Exemplo 123a) para produzir 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-di-hidrotieno[c][1,3,6]tiadiazina-2,2-

dióxido-6-carboxilato de etila (1,22 g, 72%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,26 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,73 (s, 3H), 4,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H). MS 290 (MH^+).

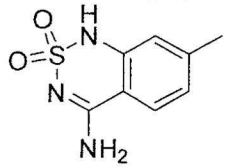
Exemplo 123a: 5-Sulfamoilamino-4-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de etila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 114a de 5-amino-4-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de etila (Exemplo 123b) para produzir 5-Sulfamoilamino-4-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de etila (1,73 g, 80%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2H).

Exemplo 123b: 5-Amino-4-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de etila

A uma solução de 3-oxobutanoato de etila (3,0 mL, 23,5 mmols), malononitrila (1,55 g, 23,5 mmols) e enxofre (753 mg, 23,5 mmols) em EtOH (39 mL), foi adicionado Et_3N (3,28 mL, 23,5 mmols). A reação foi refluxada sob N_2 durante 3 horas, em seguida diretamente purificada por cromatografia rápida (99:1 CH_2Cl_2:EtOAc) para produzir 5-amino-4-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de etila (2,18 g, 44%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H).

Exemplo 124: 4-Amino-7-metil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



546

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-4-metilbenzonitrila (Exemplo 124a) para produzir 4-amino-7-metil-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (50 mg, 50%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 2,40 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H). MS 212 (MH^+).

Exemplo 124a: 2-Sulfamoilamino-4-metilbenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 114a de 2-amino-4-metilbenzonitrila (Exemplo 14b) para produzir 2-sulfamoilamino-4-metilbenzonitrila (205 mg, 82%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,35 (s, 3H), 6,88 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 9,37 (s, 1H),. MS 212 (MH^+).

Exemplo 124b: 2-Amino-4-metilbenzonitrila

Uma solução de 2-bromo-4-metilbenzonitrila (2,0 g, 10,7 mmols) e CuCN (1,92 g, 21,4 mmols) em NMP (10 mL) foi reagida em um micro-ondas durante 20 minutos a 200 ^{0}C. Mediante a conclusão, a reação foi resfriada para 0 °C, e 15% de NH_4OH aquoso (215 mL) foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, em seguida extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi lavada com H_2O, salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (3:1 Hexano:EtOAc) para produzir 2-amino-4-metilbenzonitrila (1,24 g, 88%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (s, 3H), 5,70 (m, 1H), 5,84 (m, 1H), 6,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Exemplo 125: 4-Amino-8-metil-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



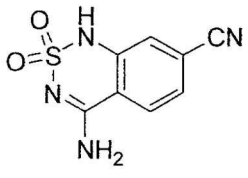
547

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-3-metilbenzonitrila (Exemplo 125a) para produzir 4-amino-8-metil-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (9 mg, 8%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 2,37 (s, 3H), 7,09 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H). MS 212 (MH^+).

Exemplo 125a: 2-Sulfamoilamino-3-metilbenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 114a de 2-amino-3-metilbenzonitrila (Exemplo 15b) para produzir 2-sulfamoilamino-3-metilbenzonitrila (115 mg, 46%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 2,34 (s, 3H), 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H). MS 212 (MH^+).

Exemplo 126: 4-Amino-7-ciano-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



548

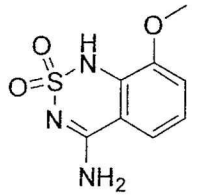
Preparado de uma maneira similar ao exemplo 114a de 2-

aminotereftalonitrila (Exemplo 126a) para produzir 4-amino-7-ciano-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (40 mg, 16%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,51 (br s, 2H), 11,51 (s, 1H). MS 223 (MH^+).

Exemplo 126a: 2-Aminotereftalonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 124b de 2,5-dibromoanilina para produzir 2-aminotereftalonitrila (1,14 g, 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,91 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Exemplo 127: 4-Amino-8-metóxi-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



549

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-3-metoxibenzonitrila (Exemplo 127a) para produzir 4-amino-8-metóxi-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (11 mg, 15%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 3,97 (s, 3H), 7,14 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H). MS 228 (MH^+).

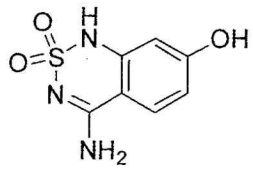
Exemplo 127a: 2-Sulfamoilamino-3-metoxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 114a de 2-amino-3-metoxibenzonitrila (Exemplo 127b) para produzir 2-sulfamoilamino-3-metoxibenzonitrila (113 mg, 45%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,85 (s, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,09 (br s, 1H). MS 228 (MH^+).

Exemplo 127b: 2-Amino-3-metoxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111b de 3-metóxi-2-nitrobenzonitrila para produzir 2-amino-3-metoxibenzonitrila (346 mg, 60%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 3,87 (s, 3H), 6,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H). MS 149 (MH^+).

Exemplo 128: 4-Amino-7-hidróxi-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



550

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-4-hidroxibenzonitrila (Exemplo 128a) para produzir 4-amino-7-hidróxi-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (7 mg, 14%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H). MS 214 (MH^+).

Exemplo 128a: 2-Sulfamoilamino-4-hidroxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 114a de 2-amino-4-hidroxibenzonitrila (Exemplo 18b) para produzir 2-sulfamoilamino-4-hidroxibenzonitrila (51 mg, 22%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,56 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H). MS 214 (MH^+).

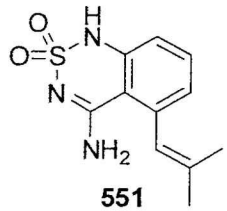
Exemplo 128b: 2-Amino-4-hidroxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111b de 4-hidróxi-2-nitrobenzonitrila (Exemplo 128c) para produzir 2-Amino-4-hidroxibenzonitrila (286 mg, 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,15 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

Exemplo 128c: 4-Hidróxi-2-nitrobenzonitrila

Uma mistura de 4-metóxi-2-nitrobenzonitrila (820 mg, 4,6 mmols) e cloridrato de piridina (755 mg, 4,6 mmols) foi aquecida a 200 ^{0}C sob N_2 durante 18 horas. Mediante a conclusão, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente, lavada com salmoura e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (1:1 Hexano:EtOAc) para produzir 4-hidróxi-2-nitrobenzonitrila (200 mg, 26%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

Exemplo 129: 4-Amino-5-(2-metilprop-1-enil)-1H-benzo[c] [1,2,3] tiadiazina-2,2-dióxido



551

A uma solução agitada de 2-sulfamoilamino-6-(2-metilprop-1-enil)benzonitrila (Exemplo 129a) (1,69 g, 6,73 mmols) em EtOH (29,0 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, uma solução de NaOH aquoso (2,0M, 6,73 mL, 13,45 mmols) foi adicionada em temperatura ambiente. A mistura obtida foi aquecida em refluxo durante 4 horas, resfriada até a temperatura ambiente e neutralizada com 10% de AcOH (pH ~ 6). A mistura neutralizada foi mantida em um banho de gelo durante 30 minutos. O precipitado obtido foi filtrado, lavado com água fria e seco, para fornecer 1,49 g (88%) do composto do título como um sólido branco. O produto foi purificado por cristalização de etanol. Ponto de fusão: > 260 °C. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s amplo, 1H), 8,30 (s amplo, 1H), 7,46 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 6,96 (s amplo, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,46 (s amplo, 1H), 1,89-1,87 (m, 3H), 1,65-1,63 (m, 3H). ^{13}C-RMN (100MHz, DMSO-d_6) δ 162,1, 143,1, 138,8, 137,6, 132,9, 124,4, 123,3, 115,7, 110,7, 25,8 e 19,2. MS 252 (MH^+).

Exemplo 129a: 2-Sulfamoilamino-6-(2-metilprop-1-enil)benzonitrila

Uma solução de 2-amino-6-(2-metilprop-1-enil)benzonitrila (Exemplo 129b) (1,24 g; 7,23 mmols) em N,N-dimetilacetamida (DMA) (20,0 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, foi tratada com cloreto de sulfamoíla (1,67 g; 14,45 mmols) em temperatura ambiente. A mistura obtida foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e a reação foi extinta com água (40 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (4 x 80 mL), o extrato combinado foi lavado com água (2 x 20 mL) e salmoura, e seco com $MgSO_4$. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel usando gradiente (Hexanos/EtOAc 1:0 a 1:1), para fornecer 1,69 g (93%) do composto do título como um sólido branco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 9,42 (s amplo, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (s amplo, 2H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,35 (s amplo, 1H), 1,92-1,95 (m, 3H),

1,76-1,79 (m, 3H).

Exemplo 129b: 2-Amino-6-(2-metilprop-1-enil)benzonitrila

HCl concentrado (65,5 mL) foi adicionado lentamente a uma solução de 2-nitro-6-(2-metilprop-1-enil)benzonitrila (Exemplo 129c) (2,00 g; 9,89 mmols) em EtOH (120,2 mL) em temperatura ambiente. Em seguida, a mistura obtida foi tratada com pó de ferro (5,52 g; 98,91 mmols), adicionada em pequenas porções na mesma temperatura. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos, e em seguida aquecida ao refluxo durante 30 minutos. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, EtOH foi evaporado e o pH foi ajustado para pH~10 com NaOH aquoso (2,0M). A mistura basificada foi extraída com EtOAc (4x100 mL) e o extrato combinado foi seco com $MgSO_4$ anidro. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel usando gradiente hexanos para hexanos/EtOAc (8:2), para fornecer 1,32 g (77%) do composto do título como óleo amarelo. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,19-7,25 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,23 (s amplo, 1H), 5,91 (s amplo, 2H), 1,86-1,88 (m, 3H), 1,72-1,74 (m, 3H).

Exemplo 129c: 2-Nitro-6-(2-metilprop-1-enil)benzonitrila

Uma suspensão de trifluorometanossulfonato de 2-ciano-3-nitrofenila (Exemplo 129d) (4,80 g; 16,21 mmols), ácido 2-metil-1-propenilborônico (2,43 g; 24,32 mmols), tetracis(tifenilfosfina)paládio(0) (1,87 g; 1,62 mmol), carbonato de sódio (1,89 g; 17,83 mmols) e água (33,0 mL) em dimetoxietano (DME) (132,0 mL) foi aquecido em refluxo durante 4 horas, sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com água (100 mL) e EtOAc (250 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL). O extrato combinado foi lavado com salmoura e seco com $MgSO_4$ anidro. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel usando gradiente hexanos para hexanos/EtOAc (7:3), para fornecer 2,01 g (61%) do composto do título como um sólido amarelo. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 8,19-8,23 (m, 1H), 7,83-7,93 (m, 2H), 6,45 (s amplo, 1H), 1,95-1,98 (m, 3H), 1,75-1,79 (m, 3H).

Exemplo 129d: trifluorometanossulfonato de 2-ciano-3-nitrofenila

A uma solução de 2-hidróxi-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 129e) (2,90 g, 17,67 mmols) em CH_2Cl_2 (90,0 mL), a 0 °C e sob uma atmosfera de nitrogênio, trietilamina (3,58 g, 4,93 mL, 35,34 mmols) foi adicionada, seguida por adição gota a gota de anidrido trifluorometanossulfônico (7,48 g, 4,46 mL, 26,51 mmols). A mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 30 minutos e a reação foi extinta com solução de Na_2CO_3 aquosa saturada (100 mL). A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). O extrato combinado foi seco com $MgSO_4$ anidro, filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel usando gradiente hexanos para hexanos/EtOAc (6:4), para fornecer 5,23 g (100%) do composto do título como um sólido marrom. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 8,49-8,53 (m, 1H), 8,23-8,27 (m, 1H), 8,13-8,19 (m, 1H).

Exemplo 129e: 2-Hidróxi-6-nitrobenzonitrila

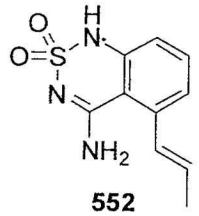
2-Metóxi-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 129f) (10,73 g, 60,2 mmols) e cloridrato de piridina (16,0 g, 138 mmols) misturados entre si como sólidos sob nitrogênio, e em seguida aquecidos em um banho de óleo preaquecido a 200 °C durante 40 minutos. Após resfriar até a temperatura ambiente, água (200 mL) e CH_2Cl_2 (200 mL) foram adicionados e agitados vigorosamente durante 1 hora. Em seguida, o produto precipitado foi coletado por filtração e recristalizado de água, para fornecer 8,2 g, (83%) de 2-hidróxi-6-nitrobenzonitrila como um sólido marrom. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s amplo, 1H), 7,68-7,79 (m, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H).

Exemplo 129f: 2-Metóxi-6-nitrobenzonitrila

Uma solução de metóxido de sódio, obtida adicionando-se sódio (1,68 g, 73,1 mmols) a MeOH anidroso (73 mL), foi adicionado a 2,6-dinitrobenzonitrila (13,20 g, 68,4 mmols) em MeOH seco (284 mL) sob nitrogênio em temperatura ambiente 10 minutos. A reação foi refluxada durante 1 hora, e em seguida MeOH foi removido sob vácuo. Diclorometano (400 mL) foi adicionado, e os sólidos insolúveis foram filtrados. A camada orgânica foi lavada com salmoura (100 mL), secada com $MgSO_4$, e removidas sob vácuo para fornecer 11,45 g (94%) de 2-metóxi-6-nitrobenzonitrila, que foi usada

sem outra purificação. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87-7,94 (m, 2H), 7,68-7,75 (m, 1H), 4,01 (s, 3H).

Exemplo 130: 4-Amino-5-((*E*)-prop-1-enil)-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido



552

A uma solução agitada de (*E*)-2-sulfamoilamino-6-(prop-1-enil)benzonitrila (Exemplo 130a) (0,82 g, 3,45 mmols) em EtOH (15,0 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, uma solução aquosa de NaOH (2,0 M, 3,45 mL, 6,90 mmols) foi adicionada em temperatura ambiente. A mistura obtida foi aquecida em refluxo durante 4 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e neutralizada (pH ~ 6) com 10% de AcOH. A mistura neutralizada foi mantida em um banho de gelo durante 30 minutos. O precipitado obtido foi filtrado, lavado com água e seco para fornecer 0,70 g (86%) do composto do título. O produto foi purificado por cristalização de etanol. Ponto de fusão: > 260 °C. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (s amplo, 1H), 8,32 (s amplo, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (s amplo, 1H), 6,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 15,6 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 6,23 (dq, J = 15,6 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 6,8 Hz, J = 1,6 Hz, 3H). ^{13}C-RMN (100MHz, DMSO-d_6) δ 162,2, 142,9, 138,3, 133,2, 131,2, 128,8, 121,7, 115,8, 110,4, e 18,7. MS 238 (MH^+).

Exemplo 130a: (*E*)-2-Sulfamoilamino-6-(prop-1-enil)benzonitrila

Uma solução de (*E*)-2-amino-6-(prop-1-enil)benzonitrila (Exemplo 130b) (0,60 g, 3,82 mmols) em N,N-dimetilacetamida (DMA) (15,5 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, foi tratada com cloreto de sulfamoíla (0,88 g, 7,63 mmols) em temperatura ambiente. A mistura obtida foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e a reação foi extinta com água (20 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (4 x 80 mL), o extrato combinado foi lavado com água (2 x 20 mL) e salmoura, e seco com $MgSO_4$. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel usan-

do gradiente hexanos para hexanos/EtOAc (1:1) para fornecer 0,83 g (92%) do composto do título como um sólido branco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 (s amplo, 1H), 7,48-7,60 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,21 (s amplo, 2H), 6,51-6,65 (m, 2H), 1,88-1,94 (m, 3H).

Exemplo 130b: (*E*)-2-Amino-6-(prop-1-enil)benzonitrila

HCl concentrado (34,5 mL) foi adicionado lentamente a uma solução de (*E*)-2-nitro-6-(prop-1-enil)benzonitrila (Exemplo 2c) (0,98 g, 5,21 mmols) em EtOH (63,5 mL) em temperatura ambiente. Em seguida, a mistura obtida foi tratada com pó de ferro (2,91 g, 52,08 mmols), adicionado em pequenas porções na mesma temperatura. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos e em seguida aquecida a refluxo durante 30 minutos. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, EtOH foi evaporado e o pH foi ajustado para pH~10 com solução de NaOH aquoso (2,0M). A mistura basificada foi extraída com EtOAc (4x100 mL) e o extrato combinado foi secado com $MgSO_4$ anidro. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel usando gradiente hexanos para hexanos/EtOAc (8:2), para fornecer 0,67 g (81%) do composto do título como um sólido branco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16-7,23 (m, 1H), 6,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,59-6,64 (m, 1H), 6,35-6,53 (m, 2H), 5,92 (s amplo, 2H), 1,83-1,89 (m, 3H).

Exemplo 130c: (*E*)-2-Nitro-6-(prop-1-enil)benzonitrila

Uma suspensão de 2-iodo-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 130d) (1,52 g, 5,53 mmols), tetracis(tifenilfosfina)paládio(0) (0,64 g, 0,55 mmol), *trans*-1-propen-1-ilborônico ácido (0,95 g, 11,06 mmols), carbonato de sódio (0,65 g, 6,08 mmols) e água (10,0 mL) em dimetoxietano (DME) (40,0 mL) foi aquecida em refluxo durante 15 horas, sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com água (20 mL) e EtOAc (100 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL). O extrato combinado foi lavado com salmoura e seco com $MgSO_4$ anidro. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel usando gradiente hexanos para hexanos/EtOAc (7:3), para fornecer 0,98 g (94%) do composto do

título como um sólido branco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16-8,24 (m, 2H), 7,83-7,89 (m, 1H), 6,71-6,84 (m, 2H), 1,90-2,02 (m, 3H).

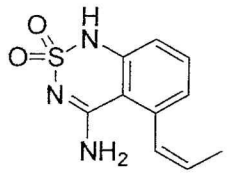
Exemplo 130d: 2-Iodo-6-nitrobenzonitrila

2-Amino-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 130e) (4,32 g, 26,5 mmols) foi adicionado em pequenas porções a uma suspensão de nitrato de sódio (2,19 g, 31,7 mmols) em H_2SO_4 concentrado (43 mL) e ácido acético (43 mL) a 45°C. A reação foi aquecida a 45°C durante 1 hora e em seguida adicionada em pequenas porções a uma solução de iodeto de potássio (7,47 g, 45,0 mmols) em H_2SO_4 (1 M, 43 mL). Após agitar em temperatura ambiente durante 1,5 hora, água gelada foi adicionada à reação e o produto precipitado foi coletado por filtração. O produto foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com CH_2Cl_2, para fornecer 2-iodo-6-nitrobenzonitrila (3,86 g, 53%) como um sólido amarelo. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46-8,52 (m, 1H), 8,34-8,38 (m, 1H), 7,66-7,71 (m, 1H).

Exemplo 130e: 2-Amino-6-nitrobenzonitrila

HCl concentrado (39 mL) foi adicionado a uma solução de 2,6-dinitrobenzonitrila (11,3 g, 58,5 mmols) em MeOH (235 mL) e 1,4-dioxano (145 mL) a 70°C. O aquecimento externo foi removido, e pó de ferro (11,44 g, 205 mmols) foi adicionado lentamente em porções em uma taxa que manteve uma temperatura de 70°C. Após a adição de ferro ser completa, a reação foi aquecida em refluxo durante mais 30 minutos, em seguida resfriada até a temperatura ambiente e vertida em EtOAc (400 mL) e água (400 mL). Os sólidos foram filtrados e extraído duas vezes com ETOAc em ebulição (300 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com $MgSO_4$, filtrado e evaporado para fornecer 2-amino-6-nitrobenzonitrila (6,5 g, 68%) como um sólido vermelho, que foi usado sem outra purificação. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48-7,54 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,74 (s amplo, 2H).

Exemplo 131: 4-Amino-5-((Z)-prop-1-enil)-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido



553

Preparado como no exemplo 129 de (*Z*)-2-sulfamoilamino-6-(prop-1-enil)benzonitrila (Exemplo 131a) para produzir 4-Amino-5-((*Z*)-prop-1-enil)-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido (28,2 mg, 91%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s amplo, 1H), 8,30 (s amplo, 1H), 7,44-7,51 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H), 6,83-6,89 (m, 1H), 6,65-6,73 (m, 1H), 5,88-5,99 (m, 1H), 1,60-1,66 (m, 3H).

Exemplo 131a: (*Z*)-2-Sulfamoilamino-6-(prop-1-enil)benzonitrila

Preparado como no exemplo 129a de (*Z*)-2-amino-6-(prop-1-enil)benzonitrila (Exemplo 3b) em quantidade de 32,7 mg (92%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45 (s amplo, 1H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18-7,28 (m, 3H), 6,50-6,57 (m, 1H), 5,99-6,09 (m, 1H), 1,74-1,79 (m, 3H).

Exemplo 131b: (*Z*)-2-Amino-6-(prop-1-enil)benzonitrila

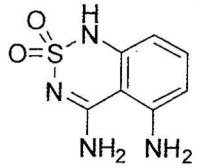
HCl concentrado (1,54 mL) foi adicionado a uma suspensão de (Z)-2-nitro-6-(prop-1-enil)benzonitrila (Exemplo 3c) (0,35 g, 1,86 mmol) em MeOH (30 mL) e 1,4-dioxano (15 mL) em temperatura ambiente, seguido por adição de porção por porção de pó de ferro (0,73 g, 13,0 mmols). A mistura obtida foi aquecida em refluxo durante 2,5 horas, resfriada para 0°C e o pH foi ajustado para pH~10 com 50% de solução aquosa de NaOH. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL), o extrato combinado foi seco com $MgSO_4$, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com gradiente 0% a 100% de DCM em hexanos, para fornecer 0,24 g (80%) de (Z)-2-amino-6-(prop-1-enil)benzonitrila como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24-7,30 (m, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,42-6,48 (m, 1H), 5,98 (s amplo, 2H), 5,89-5,97 (m, 1H), 1,74-1,78 (m, 3H). MS 159 (MH^+).

Exemplo 131c: (*Z*)-2-Nitro-6-(prop-1-enil)benzonitrila

Preparado como no exemplo 129c de trifluorometanossulfonato

de 2-ciano-3-nitrofenila Exemplo (129d) e ácido *cis*-1-propen-1-ilborônico. O produto bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com gradiente solvente 0% a 100% de DCM em hexanos, para fornecer 0,80 g (97%) de (Z)-2-nitro-6-(prop-1-enil)benzonitrila (97%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25-8,30 (m, 1H), 7,90-7,98 (m, 2H), 6,25-6,70 (m, 1H), 6,17-6,28 (m, 1H), 1,78-1,82 (m, 3H).

Exemplo 132: 4,5-Diamino-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido



554

Preparado como no exemplo 129 de 2-sulfamoilamino-6-aminobenzonitrila (Exemplo 132a) em quantidade de 95,3 mg (84%) como um sólido marrom. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 (s amplo, 1H), 7,80 (s amplo, 2H), 7,09-7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,79 (s amplo, 2H).

Exemplo 132a: 2-Sulfamoilamino-6-aminobenzonitrila

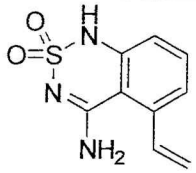
Preparado como no exemplo 129a de 2,6-diaminobenzonitrila (Exemplo 132b) em quantidade de 129,4 mg (60%) como um sólido marrom. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s amplo, 1H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (s amplo, 2H), 6,62-6,67 (m, 1H), 6,49-6,54 (m, 1H), 5,95 (s amplo, 2H).

Exemplo 132b: 2,6-Diamonobenzonitrila

HCl concentrado (44,3 mL) foi adicionado a uma solução de 2,6-dinitrobenzonitrila (12,9 g, 67,1 mmols) em MeOH (269 mL) e 1,4-dioxano (166 mL) a 70°C. O aquecimento externo foi removido, e pó de ferro (13,1 g, 235 mmols) foi adicionado lentamente em porções em uma taxa que manteve uma temperatura de 70°C. Após a adição de ferro ser completa, a reação foi aquecida em refluxo durante mais 30 minutos, em seguida resfriada até a temperatura ambiente e vertida em EtOAc (400 mL) e água (400 mL). Os sólidos foram filtrados e extraídos duas vezes com ETOAc em ebulição (300 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de fase

reversa (0-100% de CH_3CN em H_2O) para fornecer o composto do título (1,0 g, 11%), que foi usado sem outra purificação. MS 134 (MH^+).

Exemplo 133: 4-Amino-5-vinil-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido



555

Preparado como no exemplo 129 de 2-sulfamoilamino-6-vinilbenzonitrila (Exemplo 133a) em quantidade de 30,0 mg (48%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s amplo, 1H), 8,33 (s amplo, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 17,6, 10,8 Hz, 1H), 6,90-6,99 (m, 2H), 5,78 (dd, J = 17,6, 1,6 Hz, 1H), 5,47 (dd, J = 11,2, 1,2 Hz, 1H).

Exemplo 133a: 2-Sulfamoilamino-6-vinilbenzonitrila

Preparado como no exemplo 129a de 2-amino-6-vinilbenzonitrila (Exemplo 133b) em quantidade de 63,0 mg (81%), como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 (s amplo, 1H), 7,59-7,67 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,23 (s amplo, 2H), 6,93 (dd, J = 17,2, 10,8 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 11,2 Hz, 1H).

Exemplo 133b: 2-Amino-6-vinilbenzonitrila

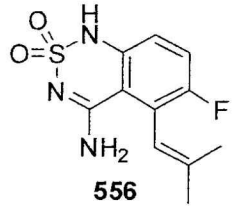
Preparado como no exemplo 129b de 2-nitro-6-vinilbenzonitrila (Exemplo 133c) em quantidade de 123,9 mg (71%), como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 17,2, 11,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,00 (s amplo, 2H), 5,92 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 10,8 Hz, 1H).

Exemplo 133c: 2-Nitro-6-vinilbenzonitrila

Preparado como no exemplo 129c de trifluorometanossulfonato de 2-ciano-3-nitrofenila Exemplo (129d) em quantidade de 0,61 g (86%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26-8,34 (m, 2H), 7,90-7,98 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 17,6, 11,2 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 11,6 Hz, 1H).

Exemplo 134: 4-Amino-6-flúor-5-(2-metilprop-1-enil)-1H-

benzo[c][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido



556

Preparado como no exemplo 129 de 3-flúor-2-(2-metilprop-1-enil)-6-sulfamoilaminobenzonitrila (Exemplo 134a) em quantidade de 125,0 mg (86%) como um sólido branco. Ponto de fusão: >250°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,51 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,10 (s amplo, 1H), 7,45 (m, 1H), 8,35 (s amplo, 1H), 10,95 (s amplo, 1H). MS 270 (MH^+).

Exemplo 134a: 3-Flúor-2-(2-metilprop-1-enil)-6-sulfamoilaminobenzonitrila

Preparado como no exemplo 129a de 6-amino-3-flúor-2-(2-metilprop-1-enil)benzonitrila (Exemplo 134b) em quantidade de 156,0 mg (88%), como um sólido branco. MS 270 (MH^+).

Exemplo 134b: 6-Amino-3-flúor-2-(2-metilprop-1-enil)benzonitrila

Preparado como no exemplo 129b de 3-flúor-2-(2-metilprop-1-enil)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 134c) em quantidade de 0,38 g, (84%) como um sólido branco. MS 191 (MH^+).

Exemplo 134c: 3-Flúor-2-(2-metilprop-1-enil)-6-nitrobenzonitrila

2-Bromo-3-flúor-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 134d) (0,62 g, 2,53 mmols), ácido 2-metilprop-1-enilborônico (0,50 g, 5,05 mmols), acetato de paládio(II)(0,023 g, 0,102 mmol), K_3PO_4 (1,61 g, 7,58 mmols), e diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,083 g, 0,202 mmol) foram suspensos em THF anidro (16 mL) sob nitrogênio e aquecido a 70°C durante 4,5 horas. Solvente foi removido sob vácuo, e o produto foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com gradiente 0% a 100% de acetato de etila em gexanos, para fornecer 3-flúor-2-(2-metilprop-1-enil)-6-nitrobenzonitrila 0,44 g (78%) como um sólido amarelo. MS 221 (MH^+).

Exemplo 134d: 2-Bromo-3-flúor-6-nitrobenzonitrila

Trietilamina (2,53 mL, 18,2 mmols) foi adicionada a uma suspensão de 2-bromo-3-flúor-6-nitrobenzamida (Exemplo 6e) (1,60 g, 6,08

mmols) em $POCl_3$ (32 mL), e a mistura foi aquecida a 75°C durante 1,5 hora. A mistura foi cuidadosamente vertida em uma mistura de gelo e água (400 mL) e extraída duas vezes com CH_2Cl_2. O extrato combinado foi secado $MgSO_4$, filtrado e concentrado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com gradiente solvente 0% a 100% de EtOAc em hexanos, para fornecer 2-bromo-3-flúor-6-nitrobenzonitrila 0,95 g, (64%) como um sólido amarelo.

Exemplo 134e: 2-Bromo-3-flúor-6-nitrobenzamida

Ácido 2-bromo-3-flúor-6-nitrobenzoico (Exemplo 134f) (24,83 g, 94,0 mmols), (mistura de dois regioisômeros) foi dissolvido em THF anidro (200 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente. anidroDMF anidra (0,75 mL) foi adicionado e a mistura obtida foi resfriada para 0°C. Cloreto de oxalila (12,3 mL, 141 mmols) foi lentamente adicionado e a mistura reacional foi agitada a 0°C durante 10 minutos, e em temperatura ambiente durante mais 2 horas. A reação foi evaporada até a secura, suspensa em THF anidro (100 mL) e adicionada lentamente a hidróxido de amônio concentrado (350 mL) a 0°C. Após agitar durante 45 minutos a 0°C a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (5 x 100 mL), e as extrações orgânicas foram em seguida descartadas. Neste ponto o regioisômero desejado existiu como um precipitado insolúvel na camada aquosa, que foi coletado por filtração para fornecer 10,3 g (42%) de 2-bromo-3-flúor-6-nitrobenzamida que foi usado sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 8,10 (s amplo, 1H), 7,95 (s amplo, 1H), 7,66 (dd, J = 9,6, 7,6 Hz, 1H).

Exemplo 134f: Ácido 2-bromo-3-flúor-6-nitrobenzoico

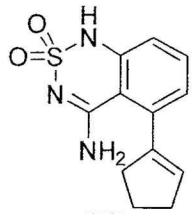
Em um frasco de três gargalos de 1 L, equipado com um funil de gotejamento e um termômetro foi carregado ácido 2-bromo-3-fluorobenzoico (Exemplo 134g) (28,23 g, 0,13 mol) e concentrado H_2SO_4 (200 mL). Após resfriar para 0 °C, HNO_3 (70%, 16,0 mL) foi adicionado em gotas durante 30 minutos, mantendo a temperatura entre 0 a 10 °C. Após 1 hora, a mistura reacional foi vertida em gelo esmagado mantendo a temperatura abaixo de 20 °C. A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 200 mL), o extrato combinado

foi lavado com salmoura e seco com $MgSO_4$. O filtrado foi evaporado para fornecer 27,27 g (77%) de uma mistura de ácido 2-bromo-3-flúor-6-nitrobenzoico e ácido 2-bromo-3-flúor-5-nitrobenzoico (1:0,4) como um sólido marrom. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 10,0, 8,0 Hz, 1H).

Exemplo 134g: Ácido 2-bromo-3-fluorobenzoico

Em um frasco de três gargalos de 1 L, equipado com um funil de gotejamento e termômetro, foi carregado ácido 2-amino-3-fluorobenzoico (20,0 g, 0,13 mol) e acetonitrila (160 mL). Após resfriar para 0 °C, HBr (47%, 160 mL) foi adicionado gota a gota durante 10 minutos. A uma solução resultante uma solução de $NaNO_2$ (10,0 g, 0,14 mol) em água (20,0 mL) foi adicionada gota a gota durante 1 hora. Após adição, a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 5 minutos, e brometo de cobre(I) (22,0 g, 0,15 mol) foi adicionado em porções durante 30 minutos. A agitação foi continuada a 70 °C em um banho de óleo durante 1 hora. Após resfriar para 0 °C, 700 mL de água foi adicionada e o precipitado foi filtrado, lavado com água fria e seco sob vácuo para fornecer 28,23 g (100%) do composto do título como um sólido branco. O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação.

Exemplo 135: 4-Amino-5-(ciclopenten-1-il)-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido



557

Preparado como no exemplo 129 de 2-sulfamoilamino-6-(ciclopenten-1-il)benzonitrila (Exemplo 135a) em quantidade de 36,0 mg (33%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,97 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 5,94 (m, 1H), 6,83 (s amplo, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 8,25 (s amplo, 1H), 11,02 (s amplo, 1H). MS 264 (MH^+).

Exemplo 135a: 2-Sulfamoilamino-6-(ciclopenten-1-il)benzonitrila

Preparado como no exemplo 129a de 2-amino-6-(ciclopenten-1-il)benzonitrila (Exemplo 135b) em quantidade de 156,0 mg (88%), como um

sólido branco.

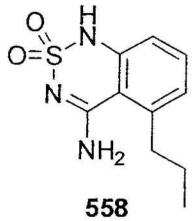
Exemplo 135b: 2-Amino-6-(ciclopenten-1-il)benzonitrila

Preparado como no exemplo 129b de 2-(ciclopenten-1-il)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 135c) em quantidade de 0,44 g, (84%) como um sólido branco. MS 185 (MH^+).

Exemplo 135c: 2-(Ciclopenten-1-il)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 129c de 2-ciano-3-nitrofenil trifluorometanossulfonato (Exemplo 129d) em quantidade de 0,62 g (84%) como um sólido branco.

Exemplo 136: 4-Amino-5-*n*-propil-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido



558

Preparado como no exemplo 129 de 2-sulfamoilamino-6-*n*-propilbenzonitrila (Exemplo 136a) em quantidade de 144,3 mg (66%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s amplo, 1H), 8,14 (s amplo, 1H), 7,44 (s amplo, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,51 (hex, J = 7,6 Hz, 2H), 0,81 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Exemplo 136a: 2-Sulfamoilamino-6-*n*-propilbenzonitrila

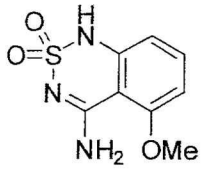
Preparado como no exemplo 129a de 2-amino-6-*n*-propilbenzonitrila (Exemplo 136b) em quantidade de 238,4 mg (91%), como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,37 (s amplo, 1H), 7,55 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39- 7,44 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 3H), 2,71 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,60 (hex, J = 7,6 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Exemplo 136b: 2-Amino-6-*n*-propilbenzonitrila

(Z)-2-Amino-6-(prop-1-enil)benzonitrila (Exemplo 131b) (0,45 g, 2,82 mmols) e 10% de Pd/C (0,17 g) foram agitados em EtOH (15 mL) sob uma atmosfera de hidrogênio durante 4 horas. O catalizador foi filtrado, e a camada orgânica foi concentrada sob vácuo para fornecer 0,43 g (96%) de 2-amino-6-*n*-propilbenzonitrila como óleo amarelo, que foi usado sem outra

purificação. MS 161 (MH^+).

Exemplo 137: 4-Amino-5-metóxi-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido



559

Preparado como no exemplo 129 de 2-sulfamoilamino-6-metoxibenzonitrila (Exemplo 137a) em quantidade de 138,9 mg (93%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (s amplo, 1H), 8,28 (s amplo, 1H), 8,03 (s amplo, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

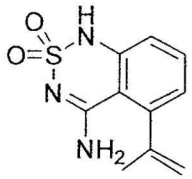
Exemplo 137a: 2-Sulfamoilamino-6-metoxibenzonitrila

Preparado como no exemplo 129a de 2-amino-6-metoxibenzonitrila (Exemplo 137b) em quantidade de 175,9 mg (84%), como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,44 (s amplo, 1H), 7,56 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (s amplo, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

Exemplo 137b: 2-Amino-6-metoxibenzonitrila

Uma solução de 2-metóxi-6-nitrobenzonitrila (1,01 g, 5,69 mmols), ciclo-hexeno (2,84 g, 3,51 mL, 34,58 mmols) e 10% de Pd/C (0,58 g) em EtOH (25 mL) foi refluxado durante 1,5 hora. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada e evaporada, para fornecer o composto do título 0,83 g (98%). O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31- 6,35 (m, 1H), 6,17-6,21 (m, 1H), 5,97 (s amplo, 2H), 3,76 (s, 3H).

Exemplo 138: 4-Amino-5-(prop-1-en-2-il)-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido



560

Preparado como no exemplo 129 de 2-sulfamoilamino-6-(prop-1-

en-2-il)benzonitrila (Exemplo 138a) em quantidade de 63,8 mg (82%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s amplo, 1H), 8,32 (s amplo, 1H), 7,44- 7,52 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 6,84-6,89 (m, 1H), 6,82 (s amplo, 1H), 5,16-5,19 (m, 1H), 5,31-5,35 (m, 1H), 2,00 (s, 3H).

Exemplo 138a: 2-Sulfamoilamino-6-(prop-1-en-2-il)benzonitrila

Preparado como no exemplo 129a de 2-amino-6-(prop-1-en-2-il)benzonitrila (Exemplo 138b) em quantidade de 80,5 mg (100%), como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s amplo, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,25 (s amplo, 2H), 7,18-7,24 (m, 1H), 5,34-5,40 (m, 1H), 5,10-5,14 (m, 1H), 2,10 (s, 3H).

Exemplo 138b: 2-Amino-6-(prop-1-en-2-il)benzonitrila

Preparado como no exemplo 129b de 2-nitro-6-(prop-1-en-2-il)benzonitrila (Exemplo 138c) em quantidade de 303,4 mg (83%), como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,18-7,25 (m, 1H), 6,67-6,72 (m, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 5,97 (s amplo, 2H), 5,24-5,27 (m, 1H), 5,07-5,10 (m, 1H), 2,03-2,06 (m, 3H)

Exemplo 138c: 2-Nitro-6-(prop-1-en-2-il)benzonitrila

Uma suspensão de trifluorometanossulfonato DE 2-ciano-3-nitrofenila (Exemplo 129d) (0,93 g, 3,15 mmols), trifluoro(prop-1-en-2-il)borato de potássio (0,70 g, 4,73 mmols), dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paládio(II) (0,26 g, 0,32 mmol), carbonato de césio (3,08 g, 9,45 mmols) e água (5,6 mL) em THF (56 mL) foi aquecida em refluxo durante 25 minutos, sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com água (100 mL) e EtOAc (100 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL). O extrato combinado foi lavado com HCl diluído (1,5M), salmoura e seco com $MgSO_4$ anidro. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel usando gradiente hexanos para hexanos/EtOAc (7:3), para fornecer 0,30 g (49%) do composto do título como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24-8,29 (m, 1H), 7,86-7,95 (m, 2H), 5,47-5,52 (m, 1H), 5,20-5,23 (m, 1H), 2,12-2,15 (m, 3H).

Exemplo 139: 4-Amino-5-etil-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido



561

Preparado como no exemplo 129 de 2-sulfamoilamino-6-vinilbenzonitrila (Exemplo 139a) em quantidade de 84,2 mg (80%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,74 (s amplo, 1H), 8,16 (s amplo, 1H), 7,24- 7,52 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,84-6,88 (m, 1H), 3,00 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Exemplo 139a: 2-Sulfamoilamino-6-vinilbenzonitrila

Preparado como no exemplo 129a de 2-amino-6-etilbenzonitrila (Exemplo 139b) em quantidade de 280,3 mg (98%), como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (s amplo, 1H), 7,52-7,60 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,19 7,24 (m, 1H), 7,19 (s amplo, 2H), 2,75 (q, J = 8,0, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Exemplo 139b: 2-Amino-6-etilbenzonitrila

Preparado como no exemplo 129b de 2-etil-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 139c) em quantidade de 0,46 g (74%), como um sólido laranja. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,89 (s amplo, 2H), 2,60 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Exemplo 139c: 2-Etil-6-nitrobenzonitrila

Uma suspensão de 2-etil-6-nitroanilina (Exemplo 139d) (1,96 g, 11,80 mmols) em uma solução de HCl (3,0M, 24,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. Após resfriar para 0-5 °C, uma solução de $NaNO_2$ (1,63 g, 23,6 mmols) em água (12,25 mL) foi adicionada durante um período de 10 minutos. A mistura obtida foi agitada a 0-5 °C durante 30 minutos, e a solução homogênea obtida foi transferida para uma solução de CuCN (2,63 g, 29,5 mmols) e KCN (5,06 g, 77,8 mmols) em água (60 mL) e EtOH (31,0 mL). A mistura resultante foi agitada vigorosamente em temperatura ambiente durante 30 minutos, e em seguida aquecida a 70 °C

durante mais 30 minutos para completar a reação. A mistura fria foi filtrada e extraída com EtOAc (3 x 100 mL). O extrato combinado foi lavado com NaOH (0,5M) e salmoura, e seco com $MgSO_4$ anidro. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com 30% de EtOAc em hexanos, para fornecer 0,66 g (33%) do composto do título como um sólido laranja. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18-8,24 (m, 1H), 7,85-7,97 (m, 2H), 2,93 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Exemplo 139d: 2-Etil-6-nitroanilina

Uma solução de N-(2-etil-6-nitrofenil)acetamida (Exemplo 139e) (0,62 g, 2,98 mmols) em EtOH (21 mL) e HCl concentrado (13 mL) foi refluxado durante 24 horas. EtOH foi evaporado, o resíduo foi diluído com água (10 mL) e o pH foi ajustado para pH~8 com NaOH (solução aquoas a 2,0M). A solução neutralizada foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL), o extrato combinado foi lavado com água e salmoura, e seco com $MgSO_4$ anidro. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado sobre HPLC para fornecer 0,32 g (64%) de 2-etil-6-nitroanilina como um sólido laranja. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82-7,87 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,16 (s amplo, 2H), 6,55-6,62 (m, 1H), 2,55 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Exemplo 139e: N-(2-etil-6-nitrofenil)acetamida

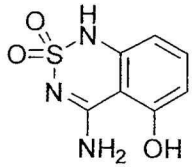
Uma solução de ácido nítrico (4,2 mL) em ácido acético glacial (5,2 mL) foi adicionado gota a gota à solução de N-(2-etilfenil)acetamida (Exemplo 139f) (1,00 g, 6,13 mmols) em AcOH (22 mL) e anidrido acético (18 mL) a 0 °C. A reação foi agitada a 0 °C durante 1 hora, diluída com água (50 mL) e neutralizada com Na_2CO_3 (pH~8). A mistura neutralizada foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL), o extrato combinado foi lavado com água e salmoura, e seco com $MgSO_4$ anidro. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado sobre HPLC para fornecer 0,62 g (48%) do composto do título como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,81 (s amplo, 1H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,64 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,10 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

Exemplo 139f: N-(2-etilfenil)acetamida

2-Etilanilina (9,70 g, 80,0 mmols) foi adicionada a uma mistura

de AcOH glacial (30 mL) e anidrido acético (20 mL), e a mistura resultante foi refluxada a 120 °C durante 3 horas. A mistura reacional foi em seguida resfriada até a temperatura ambiente e vertida em uma mistura de água em ebulição e EtOH (20 mL cada). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida resfriada (0-5 °C) durante a noite. EtOH foi evaporado e o restante da mistura foi diluída com água (100 mL). A mistura obtida foi neutralizada com Na_2CO_3 e extraída com EtOAc. O extrato combinado foi lavado com salmoura, secado com $MgSO_4$ anidro, filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com 5% de MeOH em CH_2Cl_2, para fornecer 5,50 g (42%) do composto do título como um sólido rosa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (s amplo, 1H), 7,05-7,40 (m, 4H), 2,55 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Exemplo 140: 4-Amino-5-hidróxi-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido



562

Preparado como no exemplo 129 de 2-sulfamoilamino-6-hidroxibenzonitrila (Exemplo 140a) em quantidade de 50,6 mg (20%) como um sólido marrom. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,00 (s amplo, 1H), 9,24 (s amplo, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s amplo, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Exemplo 140a: 2-Sulfamoilamino-6-hidroxibenzonitrila

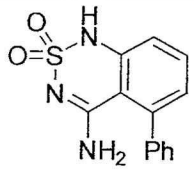
Preparado como no exemplo 129a de 2-amino-6-hidroxibenzonitrila (Exemplo 140b) em quantidade de 0,25 g (99%), como um sólido marrom. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,01 (s amplo, 1H), 9,25 (s amplo, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s amplo, 2H), 6,95-6,99 (m, 1H), 6,69-6,74 (m, 1H).

Exemplo 140b: 2-Amino-6-hidroxibenzonitrila

Uma solução de 2-metóxi-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 129f) (1,11 g, 6,76 mmols) em EtOH (120 mL) foi hidrogenada em uma quantidade

catalítica de 10% de Pd/C (0,15 g) em temperatura ambiente sob nitrogênio (1 atm). Após 2 horas, a mistura foi filtrada e o catalisador foi lavado com EtOAc (150 mL). O extrato combinado foi evaporado, para fornecer 1,11 g (100%) do composto do título como um sólido marrom. O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s amplo, 1H), 7,00 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,12-6,17 (m, 1H), 6,01-6,05 (m, 1H), 5,77 (s amplo, 2H).

Exemplo 141: 4-Amino-5-fenil-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido



563

Preparado como no exemplo 129 de 2-sulfamoilamino-6-fenilbenzonitrila (Exemplo 141a) em quantidade de 114,7 mg (90%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s amplo, 1H), 8,04 (s amplo, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,39-7,50 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,02-7,07 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 5,61 (s amplo, 1H).

Exemplo 141a: 2-Sulfamoilamino-6-fenibenzonitrila

Preparado como no exemplo 129a de 3-aminobifenil-2-carbonitrila (Exemplo 141b) em quantidade de 142,3 mg (94%), como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,49 (s amplo, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,44-7,53 (m, 5H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,29 (s amplo, 2H).

Exemplo 141b: 3-Aminobifenil-2-carbonitrila

Preparado como no exemplo 129b de 3-nitrobifenil-2-carbonitrila (Exemplo 141c) em quantidade de 117,0 mg (80%), como um sólido branco. MS 195 (MH^+).

Exemplo 141c: 3-Nitrobifenil-2-carbonitrila

Preparado como no exemplo 129c de 2-ciano-3-nitrofenil trifluorometanossulfonato (Exemplo 129d) e ácido fenilborônico.

Exemplo 142: 4-Amino-5-isopropil-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido



564

Preparado como no exemplo 129 de 2-sulfamoilamino-6-isopropilbenzonitrila (Exemplo 142a) em quantidade de 53,7 mg (49%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,74 (s amplo, 1H), 8,19 (s amplo, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (s amplo, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 3,71 (hep, J = 6,4 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Exemplo 142a: 2-Sulfamoilamino-6-isopropilbenzonitrila

Preparado como no exemplo 129a de 2-amino-6-isopropilbenzonitrila (Exemplo 142b) em quantidade de 112,0 mg (97%), como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,35 (s amplo, 1H), 7,60 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (s amplo, 2H), 3,20 (hep, J = 6,8 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Exemplo 142b: 2-Amino-6-isopropilbenzonitrila

Preparado como no exemplo 136b de 2-Amino-6-(prop-1-en-2-il)benzonitrila (Exemplo 138b) em quantidade de 112,0 mg (97%), como um sólido branco. . ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,87 (s amplo, 2H), 3,03 (hep, J = 6,8 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Exemplo 143: 4-Amino-5-isobutil-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido



565

Preparado como no exemplo 129 de 2-sulfamoilamino-6-isobutilbenzonitrila (Exemplo 143a) em quantidade de 32,5 mg (63%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,70 (s amplo, 1H), 8,08 (s amplo, 1H), 7,55 (s amplo, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 1H), 2,87 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,69-1,81 (m, 1H), 0,72 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

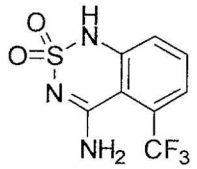
Exemplo 143a: 2-Sulfamoilamino-6-isobutilbenzonitrila

Preparado como no exemplo 129a de 2-amino-6-isobutilbenzonitrila (Exemplo 143b) em quantidade de 52,0 mg (91%), como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (s amplo, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s amplo, 2H), 7,16 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,82-1,96 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Exemplo 143b: 2-Amino-6-isobutilbenzonitrila

Preparado como no exemplo 136b de 2-Amino-6-(2-metilprop-1-enil)benzonitrila (Exemplo 129b) em quantidade de 76,4 mg (98%), como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,88 (s amplo, 2H), 2,47 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,78-1,92 (m, 1H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Exemplo 144: 4-Amino-5-trifluorometil-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido



566

Preparado como no exemplo 129 de 2-sulfamoilamino-6-trifluorometilbenzonitrila (Exemplo 144a) em quantidade de 114,8 mg (96%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,41 (s amplo, 1H), 7,64-7,72 (m, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38-7,68 (s amplo, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,10-3,60 (s amplo, 1H).

Exemplo 144a: 2-Sulfamoilamino-6-trifluorometilbenzonitrila

Preparado como no exemplo 129a de 2-amino-6-trifluorometilbenzonitrila (Exemplo 144b) em quantidade de 138,5 mg (82%), como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s amplo, 1H), 7,84-7,92 (m, 2H), 7,69-7,76 (m, 1H), 7,42 (s amplo, 2H).

Exemplo 144b: 2-Amino-6-trifluorobenzonitrila

2-(4-Metoxibenzilamino)-6-(trifluorometil)benzonitrila (Exemplo 144c) (3,49 g, 11,4 mmols) foi tratado com ácido trifluoroacético (TFA) (35

mL) a 0 °C, e em seguida agitado em temperatura ambiente durante 20 minutos. O TFA foi removido sob vácuo, e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (150 mL) e lavado com NaOH a 1M. A camada orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e removida sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com CH_2Cl_2 para fornecer 2,12 g (99%) 2-amino-6-(trifluorometil)benzonitrila como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,60 (br s, 2H).

Exemplo 144c: 2-(4-Metoxibenzilamino)-6-(trifluorometil)benzonitrila

2-Flúor-6-(trifluorometil)benzonitrila (2,44 g, 12,9 mmols) e 4-metoxibenzilamina (7,09 g, 51,7 mmols) foram suspensos em 1,4-dioxano (10 mL) e aquecidos em um micro-ondas a 180°C durante 30 minutos. O 1,4-dioxano foi removido sob vácuo, e o material bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com CH_2Cl_2 para fornecer 3,71 g de 2-(4-metoxibenzilamino)-6-(trifluorometil)benzonitrila (94%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,71 (s, 3H), 4,42 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,48 (m, 1H).

Exemplo 145: 4-Amino-8-hidróxi-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina-2,2-dióxido



567

Preparado como no exemplo 129 de 2-sulfamoilamino-3-hidroxibenzonitrila (Exemplo 145a) em quantidade de 53,9 mg (66%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (s amplo, 2H), 8,04 (s amplo, 2H), 7,31- 7,39 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 6,88 (t, J = 7,6 Hz, 1H).

Exemplo 145a: 2-Sulfamoilamino-3-hidroxibenzonitrila

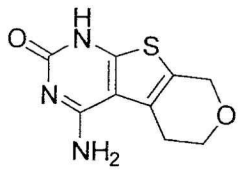
Preparado como no exemplo 129a de 2-amino-3-hidroxibenzonitrila (Exemplo 145b) em quantidade de 83,5 mg (39%), como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s amplo, 1H), 8,66 (s amplo, 1H), 7,14-7,27 (m, 3H), 6,71 (s amplo, 2H).

Exemplo 145b: 2-Amino-3-hidroxibenzonitrila

A uma solução de 2-amino-3-metoxibenzonitrila (Exemplo 127b)

(0,98 g, 6,59 mmols) em CH_2Cl_2 (25,0 mL), uma solução de BBr_3 em CH_2Cl_2 (1,0M, 19,8 mL, 19,77 mmols) foi adicionado gota a gota a -78 °C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura obtida foi agitada a -78 °C durante 30 minutos, e em seguida em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi extinta com água, basificada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (pH~8) e extraída com CH_2Cl_2. O extrato combinado foi seco com $MgSO_4$, filtrado e evaporado. O composto do título foi obtido em quantidade de 0,80 g (91%) como sólido laranja e foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (s amplo, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 6,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,34 (s amplo, 2H).

Exemplo 146: 4-Amino-5,6-(5',7'-di-hidro-4'H-[2',3'-c]pirano)tieno[2,3-d]-pirimidina-2(1H)-ona



568

Uma solução de N-(3-ciano-5,7-di-hidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)benzamida (Exemplo 146a) (500 mg, 1,53 mmol) e NaOH (2 N, 2,1 mL) em EtOH (40 mL) foi agitada a 100 °C sob nitrogênio durante a noite. Após resfriar até a temperatura ambiente, a solução reacional clara foi filtrada, e o filtrado foi cuidadosamente neutralizado com AcOH a 10% com vigorosa agitação a 0 °C. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e em seguida 20% de EtOH em água para fornecer o produto final (280 mg, 82%) como um sólido esbranquiçado, que foi seco sob vácuo durante a noite. Ponto de fusão: > 260 °C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,83 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,23 (brs, 2H), 11,56 (brs, 1H). MS 224 (MH^+).

Exemplo 146a: N-(3-ciano-5,7-di-hidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)benzamida

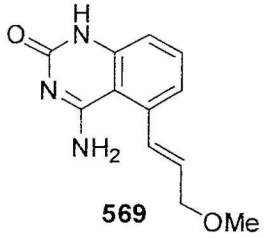
A uma solução de 2-amino-5,7-di-hidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carbonitrila (Exemplo 146b) (400 mg, 2,22 mmols) em 1,4-dioxano (30 mL) foi adicionado isocianato de benzoíla (327 mg, 2,22 mmols). A mistura rea-

cional foi então agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com 1,4-dioxano, e seco em ar para fornecer o composto do título (577 mg, 80%) como um sólido amarelo-claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,62 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,67-7,65 (m, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 11,60 (brs, 1H), 12,13 (brs, 1H).

Exemplo 146b: 2-amino-5,7-di-hidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carbonitrila

A uma mistura de di-hidro-2H-piran-4(3H)-ona (820 mg, 8,19 mmols), malononitrila (541 mg, 8,19 mmols) e enxofre (263 mg, 8,19 mmols) em etanol (50 mL) foi adicionado trietilamina (1,14 mL, 8,19 mmols). A mistura reacional foi em seguida refluxada sob nitrogênio durante a noite. Após resfriar até a temperatura ambiente, O precipitado foi coletado por filtração, lavado com etanol, e seco em ar para fornecer o composto do título (1,15 g, 78%) como um sólido marrom-claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,43-2,40 (m, 2H), 3,80 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,40 (t, J = 2,0 Hz, 2H), 7,09 (s, 2H). MS 181 (MH^+).

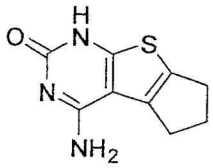
Exemplo 147: (E)-4-amino-5-(3-metoxiprop-1-enil)quinazolin-2(1H)-ona



569

Preparado como no exemplo 146 de (*E*)-2-amino-6-(3-metoxiprop-1-enil)benzonitrila (Exemplo 97a) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,28 (s, 3H), 4,02 (dd, J = 6,0, 1,2 Hz, 2H), 6,13 (dt, J = 16,0, 3,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 11,07 (s, 1H), 11,13 (s, 1H). ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 58,0, 72,9, 111,4, 115,5, 121,9, 129,9, 131,2, 134,7, 140,2, 142,7, 150,6, 164,1.

Exemplo 148: 4-Amino-5,6-(2',3'-di-hidro-1'H-ciclopenta[b])-tieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona-2,2-dióxido



570

Preparado como no exemplo 4 de N-(3-ciano-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (Exemplo 148a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,33 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 7,51 (br-s, 2H), 11,56 (br-s, 1H). MS 208 (MH^+).

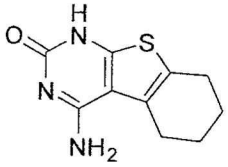
Exemplo 148a: N-(3-ciano-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil)-benzamida

Preparado como no exemplo 4a de 2-amino-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carbonitrila (Exemplo 148b). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,34 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 7,52 (t, 2H), 7,65 (t, 1H), 8,01 (d, 2H), 11,56 (s, 1H), 12,06 (s, 1H)

Exemplo 148b : 2-amino-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carbonitrila

Preparado como no exemplo 5b de ciclopentanona. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,23 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 7,00 (s, 2H)^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,23 (m, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 7,00 (s, 2H).

Exemplo 149: 4-amino-5,6-(1',2',3',4'-tetra-hidrobenzo[b])-tieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona-2,2-dióxido



571

Preparado como no exemplo 4 de N-(3-ciano-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (Exemplo 149a). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,73 (m, 4H), 2,57 (t, 2H), 2,72 (t, 2H). MS 222 (MH^+).

Exemplo 149a: N-(3-ciano-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)benzamida

Preparado como no exemplo 4a de 2-amino-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrila (Exemplo 5b). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 1,75 (m, 4H), 2,51 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 7,54 (t, 2H), 7,66 (t, 1H), 8,02 (d, 2H), 11,57 (s, 1H), 12,06 (s, 1H).

Exemplo 150: 4-Amino-5-(2-metilprop-1-enil)quinazolin-2(1H)-ona



572

Uma suspensão de *N*-(2-ciano-3-(2-metilprop-1-enil)fenil carbamoil)benzamida (Exemplo 150a) (0,133 g, 0,416 mmol) em EtOH (3 mL) foi tratada com uma solução de NaOH (2 M, 0,416 mL, 0,832 mmol) em temperatura ambiente. A mistura obtida foi aquecida a 90°C durante 30 minutos, resfriada até a temperatura ambiente e neutralizada com 10% de AcOH. O produto precipitado foi coletado por filtração para fornecer 69,0 mg (77%) de 4-amino-5-(2-metilprop-1-enil)quinazolin-2(1H)-ona como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,60 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,93 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 6,58 (s, 1H), 6,67 (s amplo, 1H), 6,73 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,93 (s amplo, 1H), 10,72 (s amplo, 1H). MS 216 (MH^+).

Exemplo 150a: *N*-(2-ciano-3-(2-metilprop-1-enil)fenilcarbamoil)benzamida

Isocianato de benzoíla (88,1 mg, 0,60 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-amino-6-(2-metilprop-1-enil)benzonitrila (Exemplo 129b) (75,2 mg, 0,44 mmol) em 1,4-dioxano anidro sob nitrogênio, e foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo, e purificada por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com gradiente solvente 0% a 15% de MeOH em CH_2Cl_2, para fornecer 125,0 mg (86%) de *N*-(2-ciano-3-(2-metilprop-1-enil)fenilcarbamoil)benzamida como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,80 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,95 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 6,40 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 8,03 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 11,33 (s, 1H), 11,48 (s, 1H).

Exemplo 151: 4-Amino-5-vinilquinazolin-2(1H)-ona



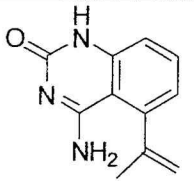
573

Preparado como no exemplo 150 de N-(2-ciano-3-vinilfenilcarbamoil)benzamida (Exemplo 151a) em quantidade de 20,0 mg (33%), como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,53 (m, 1H), 5,64 (m, 1H), 6,50 (s amplo, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,0 (s amplo, 1H), 10,75 (s amplo, 1H). MS 188 (MH^+).

Exemplo 151a: N-(2-ciano-3-vinilfenilcarbamoil)benzamida

Preparado como no exemplo 150a de 2-amino-6-vinilbenzonitrila (Exemplo 133b) em quantidade de 99,3 mg (83%), como um sólido branco.

Exemplo 152: 4-Amino-5-(prop-1-en-2-il)quinazolin-2(1H)-ona



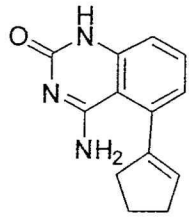
574

Preparado como no exemplo 150 de N-(2-Ciano-3-(prop-1-en-2-il)fenilcarbamoil)benzamida (Exemplo 152a) em quantidade de 30,0 mg (47%), como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,07 (s, 3H), 5,14 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 6,67 (s amplo, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,99 (s amplo, 1H), 10,81 (s amplo, 1H). MS 202 (MH^+).

Exemplo 152a: N-(2-Ciano-3-(prop-1-en-2-il)fenilcarbamoil)benzamida

Preparado como no exemplo 150a de 2-amino-6-(prop-1-en-2-il)benzonitrila (Exemplo 138b) em quantidade de 96,0 mg (72%), como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,15 (s, 3H), 5,23 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 8,19 (m, 1H), 11,35 (s, 1H), 11,54 (s, 1H).

Exemplo 153: 4-Amino-5-ciclopentenilquinazolin-2(1H)-ona



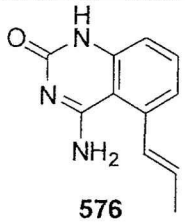
575

Preparado como no exemplo 150 de N-(Ciano-3-ciclopentenilfenilcarbamoil)benzamida (Exemplo 153a) em quantidade de 60,0 mg (75%), como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,01 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 6,49 (s amplo, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,88 (s amplo, 1H), 10,76 (s, 1H). MS 228 (MH^+).

Exemplo 153a: N-(Ciano-3-ciclopentenilfenilcarbamoil)benzamida

Preparado como no exemplo 150a de 2-amino-6-(ciclopenten-1-il)benzonitrila (Exemplo 135b) em quantidade de 117,0 mg (93%), como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,99 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 8,15 (m, 1H), 11,34 (br s, 1H), 11,51 (s, 1H).

Exemplo 154: (*E*)-4-Amino-5-(prop-1-enil)quinazolin-2(1H)-ona



576

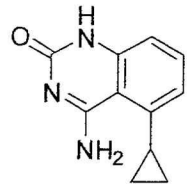
Preparado como no exemplo 150 de (*E*)-N-(2-Ciano-3-(prop-1-enil)fenilcarbamoil)benzamida (Exemplo 154a) em quantidade de 13,0 mg (8%), como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,91 (m, 3H), 6,09 (m, 1H), 6,40 (s amplo, 1H), 6,91 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,9 (s amplo, 1H), 10,70 (s, 1H). MS 202 (MH^+).

Exemplo 154a: (*E*)-N-(2-Ciano-3-(prop-1-enil)fenilcarbamoil)benzamida

Preparado como no exemplo 150a de (*E*)-2-amino-6-(prop-1-enil)benzonitrila (Exemplo 130b) em quantidade de 0,22 g (88%), como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,50 (s amplo, 1H), 11,34 (s amplo, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02-8,08 (m, 2H), 7,64-7,70 (m, 2H),

7,52-7,59 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,50-5,18 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 3H).

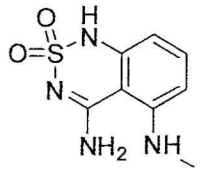
Exemplo 155: 4-amino-5-ciclopropilquinazolin-2(1H)-ona



577

Uma solução de 2-amino-6-ciclopropilbenzonitrila (Exemplo 92a) (1,0 eq., 1,0 mmol, 158 mg) e isocianato de benzoíla (90% de puro, 1,0 eq., 1,0 mmol, 1,171 g/mL, 140 µL) em dioxano (15 mL) foi agitada em temperatura ambiente. Após 2 horas, os voláteis foram removidos em um evaporador rotatório. A N-benzoilureia bruta resultante foi suspensa em EtOH (10 mL, 200 de proteção) e NaOH (2,5 eq., 2,5 mmols, 1N, 2,50 mL) foi adicionado. A reação foi aquecida a 75 °C com agitação durante 7 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo diluído com água (10 mL). A mistura reacional foi acidificada com 10% de solução de ácido cítrico/água e cuidadosamente triturada para pH 7-8 com solução de $NaHCO_3$ saturada. O produto precipitado foi coletado por filtração a vácuo, lavado com água. O resíduo foi suspenso em EtOH (3 mL, 200 de proteção) e HCl foi adicionado (12,1N, 3 mL). A mistura foi aquecida a 90 ° C durante 1 hora. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com água (20 mL), filtrada (0,45 µm de frita de PTFE), e o filtrado concentrado em um evaporador rotatório. O resíduo foi novamente purificado por TLC preparativa (1000 µm, 10/90 MeOH/DCM) e triturado com metanol em temperatura ambiente. A reação fornece 25 mg (12,4%) do composto do título como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,802 (m, 2H), 1,086 (m, 2H), 2,345 (m, 1H), 6,922 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,000 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,253 (br. s, 1H), 7,397 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,022 (br. s, 1H), 10,644 (s, 1H). MS 202 (MH^+).

Exemplo 156: N^5-metil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina-2,2-dióxido



578

Preparado como no exemplo 90 de 2-amino-6-(metilamino)benzonitril sulfamida (Exemplo 156a) para fornecer N^5-metil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina-2,2-dióxido (27,7 mg, 45%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 2,67 (d, J = 2 Hz, 3H), 5,91 (bs, NH), 6,21-6,17 (m, 2H), 7,17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,51 (bs, 2H), 10,6 (bs, NH). MS 227 (MH^+).

Exemplo 156a: 2-amino-6-(metilamino)benzonitril sulfamida

Preparado como no exemplo 90a de 2-amino-6-(metilamino)benzonitrila (Exemplo 156b) para fornecer 2-amino-6-(metilamino)benzonitril sulfamida (65 mg, 30%). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 2,88 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 4,23 (bs, NH), 4,66 (bs, NH), 4,87 (bs, 2H), 6,44 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8 Hz, 1H). MS 227 (MH^+).

Exemplo 156b: 2-amino-6-(metilamino)benzonitrila

Preparado como no exemplo 90b de 2-metilamino-6-nitrobenzonitrila (exemplo 156b) para fornecer 2-amino-6-(metilamino)benzonitrila (0,30 g, 85%) como um óleo marrom que foi usado na próxima etapa sem qualquer outra purificação. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 2,87 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 4,25 (bs, 2H), 4,47 (bs, NH), 5,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H). Ms 148 (MH^+).

Exemplo 156c: 2-metilamino-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 90c de 2,6-dinitrobenzonitrila e metilamina para fornecer 2-metilamino-6-nitrobenzonitrila (0,42 g, 79%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 2,85 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 6,75 (d, J = 4,8 Hz, NH), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

Exemplo 157: 4-amino-5-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona



579

Uma solução de N-(2-ciano-3-(metilamino)fenilcarbamoil)-benzamida (Exemplo 157a) (0,05 g, 0,17 mmol) e NaOH (2N, 0,17 mL) em EtOH (6 mL) foi agitada a 90 °C sob nitrogênio durante meia hora. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente, e concentrada sob vácuo. H_2O (1 mL) foi adicionado e a mistura reacional foi neutralizada para pH ~ 4 com 10% de AcOH. A precipitação resultante foi filtrada e seca sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa usando uma solução de DCM/MeOH (9:1) como eluente, para fornecer 4-amino-5-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona (18,2 mg, 56%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 2,76 (s, 3H), 6,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,25 (bs, NH), 9,66 (bs, NH,) 10,13 (bs, 2H). MS 191 (MH^+).

Exemplo 157a: N-(2-ciano-3-(metilamino)fenilcarbamoil)benzamida

A uma solução de 2-amino-6-(metilamino)benzonitrila (exemplo 156b) (0,14 g, 0,97 mmol) em 1,4-dioxano (3mL) foi adicionado isocianato de benzoíla (0,17 g, 1,17 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. O precipitado obtido foi filtrado e seco sob vácuo para fornecer N-(2-ciano-3-(metilamino)fenilcarbamoil)-benzamida (57 mg, 20%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 2,75 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 6,26 (d, J = 4,8 Hz, NH), 6,43 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,63-7,65 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 11,23 (s, NH), 11,30 (s, NH). MS 295 (MH^+).

Exemplo 158: N^5-propil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina-2,2-dióxido



580

Preparado como no exemplo 90 de 2-amino-6-

(propilamino)benzonitril sulfamida (Exemplo 158a) para fornecer N^5-propil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina-2,2-dióxido (183 mg, 74%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,57-1,63 (m, 2H), 2,48 (q, J = 7,2, 2H), 5,85-5,88 (m, NH), 6,27 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,87 (bs, 2H), 10,65 (bs, NH). MS 255 (MH^+).

Exemplo 158a: 2-amino-6-(propilamino)benzonitril sulfamida

Preparado como no exemplo 90a de 2-amino-6-(propilamino)benzonitrila (Exemplo 158b) para fornecer 2-amino-6-(propilamino)benzonitril sulfamida (254 mg, 43%). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,48-1,57 (m, 2H), 3,10 (q, J = 6, J = 5,6, 2H), 5,86-5,89 (m, NH), 6,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,29 (t, J = 8 Hz, 1H), 9,06 (s, NH). MS 255 (MH^+).

Exemplo 158b: 2-amino-6-(propilamino)benzonitrila

Preparado como no exemplo 90b de 2-propilamino-6-nitrobenzonitrila (exemplo 158c) para fornecer 2-amino-6-(propilamino)benzonitrila (0,41 g, 91%) como um óleo marrom que foi usado na próxima etapa sem qualquer outra purificação. MS 175 (MH^+).

Exemplo 158c: 2-propilamino-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 90c de 2,6-dinitrobenzonitrila e propilamina, 2-propilamino-6-nitrobenzonitrila (0,53 g, 86%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,51-1,57 (m, 2H), 3,22 (q, J = 5,6, J = 6,4, 2H), 6,60-6,63 (m, NH), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

Exemplo 159: 5-(pirrolidin-1-il)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



581

Preparado como no exemplo 90 de 2-amino-6-(pirrolidin-1-il)benzonitril sulfamida (exemplo 159a) para fornecer 5-(pirrolidin-1-il)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido (14,2 mg, 11%). ^{1}H RMN (400

MHz, DMSO-d_6) δ 1,88-1,86 (m, 4H), 3,16-3,10 (m, br, 4H), 6,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H, NH2), 8,14 (s, 1H, NH2), 10,79 (s, 1NH). MS 267 (MH^+).

Exemplo 159a: 2-amino-6-(pirrolidin-1-il)benzonitril sulfamida

Preparado como no exemplo 90a de 2-amino-6-(pirrolidin-1-il)benzonitrila (Exemplo 159b) para fornecer 2-amino-6-(pirrolidin-1-il)benzonitril sulfamida (0,34 g, 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,94-1,91 (m, 4H), 3,48-3,45 (m, 4H), 6,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 2H, NH_2), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,9 (s, 1NH). MS 267 (MH^+).

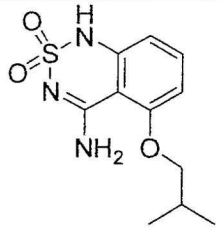
Exemplo 159b: 2-amino-6-(pirrolidin-1-il)benzonitrila

Preparado como no exemplo 90b de 2-nitro-6-(pirrolidin-1-il)benzonitrila (exemplo 159c) para fornecer 2-amino-6-(pirrolidin-1-il)benzonitrila (0,48 g, 85%) como um óleo marrom que foi usado na próxima etapa sem qualquer outra purificação. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,91-1,88 (m, 4H), 3,43-3,40 (m, 4H), 5,61 (s, 2H, NH_2), 5,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 8,0 Hz, 1H). MS 188 (MH^+).

Exemplo 159c: 2-nitro-6-(pirrolidin-1-il)benzonitrila

Preparado como no exemplo 90c de 2,6-dinitrobenzonitrila e pirrolidina para fornecer 2-nitro-6-(pirrolidin-1-il)benzonitrila que foi usado na próxima etapa sem qualquer outra purificação. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,97-1,94 (m, 4H), 3,60-3,57 (m, 4H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H). MS 218 (MH^+).

Exemplo 160: 4-Amino-5-isobutóxi-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



582

Preparado na mesma maneira como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-isobutoxibenzonitrila (exemplo 160a) para produzir 4-amino-5-isobutóxi-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (65 mg, 50%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 2,06 (sept, J = 6,6 Hz,

1H), 3,90 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (br s, 2H), 7,56 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H). MS 270 (MH^+).

Exemplo 160a: 2-Sulfamoilamino-6-isobutoxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111a de 2-amino-6-isobutoxibenzonitrila (exemplo 160b) para produzir 2-sulfamoilamino-6-isobutoxibenzonitrila (130 mg, 50%). MS 191 (MH^+-NH_2SO_2).

Exemplo 160b: 2-Amino-6-isobutoxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111b de 2-isobutóxi-6-nitrobenzonitrila (exemplo 160c) para produzir 2-amino-6-isobutoxibenzonitrila. MS 191 (MH^+).

Exemplo 160c: 2-Isobutóxi-6-nitrobenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 160c de 2,6-dinitrobenzonitrila e isobutanol para produzir 2-isobutóxi-6-nitrobenzonitrila. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 2,11 (sept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 7,75 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,91 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H).

Exemplo 161: 4-Amino-5-*sec*-butóxi-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



583

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-*sec*-butoxibenzonitrila (exemplo 161a) para produzir 4-amino-5-*sec*-butóxi-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (57 mg, 44%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, *J* = 7,9 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 1,67 (m, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,57 (sext, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (br s, 2H), 7,55 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H). MS 270 (MH^+).

Exemplo 161a: 2-Sulfamoilamino-6-*sec*-butoxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 1a de 2-amino-6-*sec*-butoxibenzonitrila (exemplo 20b) para produzir 2-sulfamoilamino-6-*sec*-butoxibenzonitrila. MS 191 (MH^+-NH_2SO_2).

Exemplo 161b: 2-Amino-6-*sec*-butoxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111b de 2-*sec*-butóxi-6-nitrobenzonitrila (exemplo 161c) para produzir 2-amino-6-*sec*-butoxibenzonitrila. MS 191 (MH^+).

Exemplo 161c: 2-*sec*-Butóxi-6-nitrobenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 161c de 2,6-dinitrobenzonitrila e *sec*-butanol para produzir 2-*sec*-butóxi-6-nitrobenzonitrila. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,73 (m, 2H), 4,76 (sext, J = 5,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 7,90 (m, 2H).

Exemplo 162: 4-Amino-ciclobutóxi-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



584

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-ciclobutoxibenzonitrila (exemplo 162a) para produzir 4-amino-ciclobutóxi-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (19,4 mg, 10%) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 6,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (br s, 1H), 8,31 (br s, 1H), 10,92 (br s). MS 268 (MH^+).

Exemplo 162a: 2-Sulfamoilamino-6-ciclobutoxibenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111a de 2-amino-6-ciclobutoxibenzonitrila (exemplo 162b) para produzir 2-sulfamoilamino-6-ciclobutoxibenzonitrila (231 mg, 100%) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,67 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 4,83 (pent, J = 7,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,54 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 9,46 (br s, 1H). MS 268 (MH^+).

Exemplo 162b: 2-Amino-6-ciclobutoxibenzonitrila

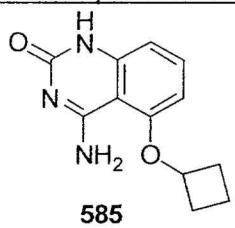
Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111b de 2-ciclobutóxi-6-nitrobenzonitrila (exemplo 162c) para produzir 2-amino-6-

ciclobutoxibenzonitrila (174 mg, 70%) como agulhas brancas. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 4,72 (pent, J = 7,3 Hz, 1H), 6,00 (br s, 2H), 6,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,1 Hz, 1H). MS 189 (MH^+).

Exemplo 162c: 2-Ciclobutóxi-6-nitrobenzonitrila

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111c de 2,6 dinitrobenzonitrila e ciclobutanol para produzir 2-amino-6-ciclobutoxibenzonitrila (298 mg, 34%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,69 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 4,98 (pent, J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H).

Exemplo 163: 4-Amino-5-ciclobutoxiquinazolin-2(1H)-ona



585

Preparado de uma maneira similar ao exemplo 111 de *N*-(2-ciano-3-ciclobutoxifenilcarbamoil)benzamida (exemplo 163a) para produzir 4-amino-5-ciclobutoxiquinazolin-2(1H)-ona (19,4 mg, 76%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 4,87 (pent, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,88 (br s, 1H), 10,65 (br s, 1H). MS 232 (MH^+).

Exemplo 163a: *N*-(2-Ciano-3-ciclobutoxifenilcarbamoil)benzamida

A uma solução de 2-amino-6-ciclobutoxibenzonitrila (exemplo 162b) (30 mg, 0,16 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) foi adicionado isocianato de benzoíla (23 mg, 0,16 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente sob N_2 durante 19 horas. Mediante a conclusão, a reação foi diluída com EtOAc, lavada com $NaHCO_3$ saturado (2x), água, salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada para produzir *N*-(2-ciano-3-ciclobutoxifenilcarbamoil)benzamida (38 mg, 71%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 4,71 (pent, J

= 7,1 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 11,35 (s, 1H).

Exemplo 164: 4-Amino-5-(3-metilbut-2-en-2-il)quinazolin-2(1H)-ona



586

Preparado de uma maneira similar ao Exemplo 146 de 1N-(2-ciano-3-(3-metilbut-2-en-2-il)fenilcarbamoil)benzamida (exemplo 164a) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 6,65 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 6,69 (bs, 2H), 7,04 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 10,74 (s, 1H). MS 230 (MH^+).

Exemplo 164a: N-(2-ciano-3-(3-metilbut-2-en-2-il)fenilcarbamoil) benzamida

Preparado de uma maneira similar ao Exemplo 146a de 2-amino-6-(3-metilbut-2-en-2-il)benzonitrila (Exemplo 98a) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,47 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,62-7,69 (m. 3H), 8,01-8,04 (m, 2H), 8,12-8,15 (m, 1H), 11,32 (s, 1H), 11,49 (s, 1H). MS 334 (MH^+).

Exemplo 165: Síntese melhorada de cloridrato de 4-Amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-ona



587

Este exemplo descreve um método melhorado para preparar o sal de HCl do composto 1. Especificamente, o método melhorado envolve um protocolo de lavagem particular e formação do sal de HCl como a etapa final. Quando comparado ao método geral para preparar sal de HCl, este método fornece significantemente mais material puro com solubilidade melhorada e facilidade de manipulação.

A uma solução de 4-amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-

2(1H)-ona (Exemplo 165a) (1082 g, 5,54 mols) em água (8,1 L) foi adicionada uma solução etanólica de HCl (1,25 N em 200 de proteção de etanol). A suspensão resultante foi aquecida ao refluxo durante 15 minutos para fornecer uma solução clara. (Em alguns casos um adicional de 1:1 de H_2O:1,25 N de HCl em etanol deve ser adicionado para obter uma solução clara). A solução foi filtrada enquanto quente e o filtrado resfriado para 0 °C enquanto agitado. O precipitado resultante foi coletado por filtração, e lavado com acetona (3 x 5,4 L) e heptano (3 x 5,4 L). Os sólidos foram colocados em bandejas de secagem e secos sob vácuo durante a noite para fornecer cloridrato de 4-amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-ona como um pó esbranquiçado (1176 g, 92% de produção). > 99% de puro como determinado por HPLC. Ponto de fusão: > 260 °C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,30 (s, 6H), 8,56 (bs, 1H), 9,54 (bs, 1H), 12,92 (bs, 2H). ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,2, 13,3, 106,5, 125,5, 125,7, 146,1, 154,9, 155,3. MS 196,2 (MH^+). Pureza como determinado por HPLC, 99,64%.

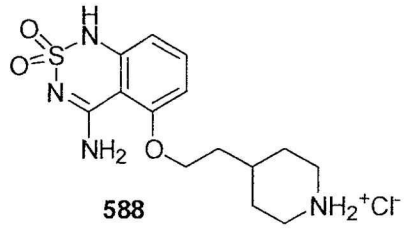
Exemplo 165a: 4-amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-ona.

Etanol foi adicionado a um frasco de três gargalos de 50 L (30,8 L) e agitação foi iniciada. N-(3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (Exemplo 165b) (933 g, 3,12 mol) foi adicionada seguido pela adição de NaOH (2 N, 4,5 L). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo (~77 °C) e agitada sob nitrogênio durante 2,5 horas. A solução foi em seguida resfriada para 65 °C e tratada com carvão vegetal (233 g). Após agitar durante 30 minutos a solução quente foi filtrada e o filtrado foi lentamente resfriado até a temperatura ambiente. O filtrado foi cuidadosamente neutralizado com HCl a 4N com vigorosa agitação, em seguida mais resfriado para -5 °C a 5 °C. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água (3 x 14 L), DMF (1 x 18,7 L), acetona (3 x 14 L) e água (3 x 14 L). Os sólidos foram colocados em bandejas de secagem e secos sob vácuo durante a noite para fornecer 4-amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-tiona (573 g, 87%) como um sólido esbranquiçado. Ponto de fusão: > 260 °C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (bs, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). MS 196(MH^+). Pureza como determinado por HPLC, 99,64%

Exemplo 165b: N-(3-Ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida

A uma solução de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrila (1680 g, 11,04 mols) em 1,4-dioxano (42 L) foi adicionado benzoilisocianato (1624 g, 11,04 mols). A mistura reacional foi então agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com 1,4-dioxano (3 x 1,7 l) e heptano (3 x 1,7 L), e seco sob vácuo durante a noite para fornecer N-(3-Ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida como um sólido branco (2800 g, 84,7% de rendimento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,10 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,64-7,69 (m, 1H), 8,01-8,03 (m, 2H), 11,57 (brs, 1H), 12,05 (brs, 1H). MS 300 (MH^+).

Exemplo 166: cloreto de 4-(2-(4-Amino-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)etil)piperidínio



588

terc-Butil-4-(2-(4-Amino-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)etil)piperidina-1-carboxilato (Exemplo 166a) (20 mg, 0,047 mmol) foi dissolvido em uma solução de HCl em EtOH (1 mL, 1,25 M). A reação foi agitada ao refluxo sob N_2. Mediante a conclusão, o precipitado foi coletado por filtração a vácuo para produzir o produto desejado (17 mg, 100%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 4,21 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (br s, 1H), 8,35 (br s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 10,99 (br s, 1H). MS 325 (MH^+).

Exemplo 166a: 4-(2-(4-amino-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-Butila

Preparado como no exemplo 111 de 4-(2-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Exemplo 166b) em 15% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 1,07 (qd, J = 12,8, 4,6 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,60 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,79 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 4,21 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (br s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 10,96 (br s, 1H).

Exemplo166b: *terc*-Butil-4-(2-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi) etil)piperidina-1-carboxilato

Preparado como no exemplo 111a de 4-(2-(3-amino-2-cianofenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Exemplo 166c) em 72% de rendimento como um xarope claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,08 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,71 (m, 5H), 2,70 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 4,17 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (br s, 2H), 7,57 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 9,45 (br s, 1H).

Exemplo 166c: 4-(2-(3-amino-2-cianofenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-Butila:

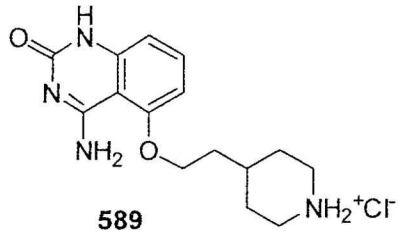
Preparado como no exemplo 111b de 4-(2-(2-ciano-3-nitrofenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Exemplo 166d) em 36% como uma espuma branca. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,68 (m, 5H), 2,70 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 4,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 5,98 (br s, 2H), 6,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,2 Hz, 1H).

Exemplo 166d: *terc*-Butil-4-(2-(2-ciano-3-nitrofenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato:

A uma suspensão de *terc*-butil-4-(2-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato (769 □L, 3,50 mmols) e NaH (118 mg, 3,50 mmols, 60% de dispersão em óleo mineral) em DMF seca (5 mL) a 0 °C, foi adicionada uma solução de 2,6-dinitrobenzonitrila (614 mg, 3,18 mmols) em DMF seca (4 mL). A reação foi agitada sob N_2, aquecendo até a temperatura ambiente. Mediante a conclusão, a reação foi extinta com H_2O (50 mL), e o precipitado foi coletado por filtração a vácuo para produzir *terc*-butil-4-(2-(2-ciano-3-nitrofenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato (955 mg, 80%) como um sólido castanho ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,73 (m, 5H), 2,70 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 4,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,92 (m,

2H).

Exemplo 167: cloreto de 4-(2-(4-Amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinazolin-5-iloxi)etil)piperidínio



589

Preparado como no exemplo 166 de 4-(2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinazolin-5-iloxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Exemplo 167a) em 92% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,83 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 4,36 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,74 (br s, 1H), 8,98 (br s, 1H), 9,46 (br s, 1H), 11,99 (br s, 1H). MS 289 (MH^+).

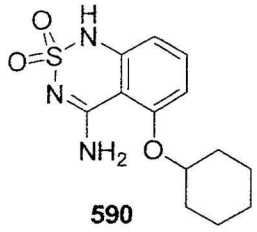
Exemplo 167a: 4-(2-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinazolin-5-iloxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-Butila

Preparado como no exemplo 111 de 4-(2-(3-(3-benzoilureido)-2-cianofenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Exemplo 167b) em 31% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,08 (qd, J = 12,8, 4,6 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,60 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,79 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,69 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 4,23 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 6,73 (m, 2H), 7,47 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,93 (br s, 1H), 10,73 (br s, 1H).

Exemplo 167b: 4-(2-(3-(3-benzoilureido)-2-cianofenoxi)etil) piperidina-1-carboxilato de *terc*-Butila

Preparado como no exemplo 146a de 4-(2-(3-amino-2-cianofenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Exemplo 167c) em 100% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,09 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,60 (m, 1H), 1,71 (m, 5H), 2,71 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 4,21 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (tt, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 11,35 (br s, 1H), 11,49 (br s, 1H)

Exemplo 168: 4-Amino-5-(ciclo-hexiloxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



590

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-hexiloxibenzonitrila (Exemplo 168a) em 63% de rendimento como um sólido cristalino branco. Ponto de fusão: 215-216 °C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30-1,71 (m, 8H), 1,99 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 6,60 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (br d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (br d, J = 2,4 Hz, 1H), 10,95 (br s, 1H). MS 296 (MH^+).

Exemplo 168a: 2-Sulfamoilamino-6-ciclo-hexiloxibenzonitrila:

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-ciclo-hexiloxibenzonitrila (Exemplo 168b) em 91% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (m, 3H), 1,51 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (br s, 2H), 7,51 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H).

Exemplo 168b: 2-Amino-6-ciclo-hexiloxibenzonitrila:

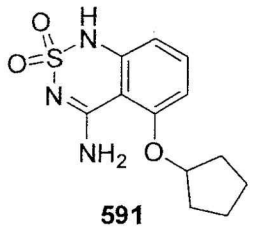
Preparado como no exemplo 111b de 2-Nitro-6-ciclo-hexiloxibenzonitrila para produzir 2-amino-6-ciclo-hexiloxibenzonitrila (420 mg, 27%) como um xarope verde. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 (m, 3H), 1,50 (m, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 4,43 (m, 1 H), 5,94 (br s, 2H), 6,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,1 Hz, 1H). MS 215 (MH^+).

Exemplo 168c: 2-Nitro-6-ciclo-hexiloxibenzonitrila:

Preparado como no exemplo 166d de 2-nitro-6-ciclo-hexiloxibenzonitrila e ciclo-hexanol em 100% de rendimento como um sólido castanho-claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,89 (m, 2H).

Exemplo 169: 4-Amino-5-(ciclopentoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-

dióxido



591

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-pentoxibenzonitrila (Exemplo 169a) em 38% de rendimento como agulhas esbranquiçadas. Ponto de fusão: >260 °C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,67 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 6,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (br s, 1H), 8,35 (br s, 1H), 10,96 (br s, 1H). MS 282 (MH^+).

Exemplo 169a: 2-Sulfamoilamino-6-ciclopentoxibenzonitrila:

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-ciclopentoxibenzonitrila (Exemplo 169b) em 100% de rendimento como um xarope marrom-claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,61 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (br s, 2H), 7,55 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H).

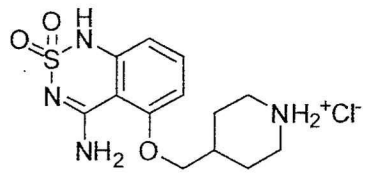
Exemplo 169b: 2-Amino-6-ciclopentoxibenzonitrila:

Preparado como no exemplo 111b de 2-Nitro-6-ciclopentoxibenzonitrila (Exemplo 169c) em 84% de rendimento como um xarope verde. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,58 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 4,84 (m, 1 H), 5,94 (br s, 2H), 6,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,3 Hz, 1H).

Exemplo 169c: 2-Nitro-6-ciclopentoxibenzonitrila:

Preparado como no exemplo 166d de 2,6-dinitrobenzonitrila e ciclopentanol em 78% de rendimento como um sólido castanho-claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,64 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,88 (m, 2H).

Exemplo 170: cloreto de 4-(2-(4-Amino-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)piperidínio



592

Preparado como no exemplo 166 de 4-(2-(4-amino-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Exemplo 170a) em 89% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,49 (m, 2H), 1,90 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,89 (q, J = 11,6 Hz, 2H), 3,30 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 4,09 (br s, J = 6,6 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,92 (m, 1H), 11,01 (s, 1H). MS 272 (MH^+).

Exemplo 170a: 4-(2-(4-amino-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-Butila

Preparado como no exemplo 111 de 4-((2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Exemplo 170b) em 91% como um sólido branco. MS 355 (MH^+ - $C(CH_3)_3$).

Exemplo 170b: 4-((2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil) piperidina-1-carboxilato de *terc*-Butila

Preparado como no exemplo 111a de 4-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Exemplo 170c) em 56% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,76 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,97 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,57 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H).

Exemplo 170c: 4-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-Butila

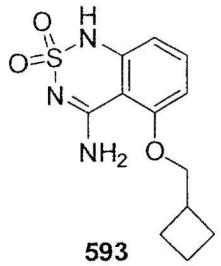
Preparado como no exemplo 111b de 4-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Exemplo 170d) em 74% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (qd, J = 12,6, 3,8 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,74 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,88 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,99 (br d, J = 12,1 Hz, 2H),

6,00 (br s, 2H), 6,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,2 Hz, 1H).

Exemplo 170d: 4-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-Butila

Preparado como no exemplo 111c de 2,6-dinitrobenzonitrila e 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila em 73% como um sólido castanho. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,24 (qd, J = 12,8, 4,4 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,78 (br d, J = 12,1 Hz, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 4,00 (br d, J = 13,1 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,91 (m, 2H).

Exemplo 171: 4-Amino-5-(ciclobutilmetoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



593

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-ciclobutilmetoxibenzonitrila (Exemplo 171a) em 21% de rendimento como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,88 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 2,86 (sept, J = 7,9 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (br s, 1H), 8,39 (br s, 1H), 10,98 (br s, 1H). MS 282 (MH^+).

Exemplo 171a: 2-Sulfamoilamino-6-ciclobutilmetoxibenzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-ciclobutilmetoxibenzonitrila (Exemplo 171b) em 94% de rendimento como um sólido amarelo-claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,94 (m, 4H), 2,12 (m, 2H), 2,86 (sept, J = 7,5 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,31, (br s, 2H), 7,60 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,48 (br s, 1H).

Exemplo 171b: 2-Amino-6-ciclobutilmetoxibenzonitrila

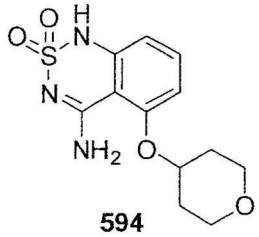
Preparado como no exemplo 111b de 2-nitro-6-

ciclobutilmetoxibenzonitrila (Exemplo 171c) em 41% de rendimento como um óleo amarelo. MS 203 (MH^+).

Exemplo 171c: 2-Nitro-6-ciclobutilmetoxibenzonitrila

Preparado como no exemplo 166d de 2,6-dinitrobenzonitrila e ciclobutilmetanol em 68% como um sólido castanho. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,93 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 4,25 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,91 (m, 2H).

Exemplo 172: 4-Amino-5-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



594

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-iloxi)benzonitrila (Exemplo 172a) em 69% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,77 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 3,51 (td, J = 11,6, 2,1 Hz, 2H), 3,85 (dt, J = 11,4, 3,9 Hz, 2H), 4,83 (sept, J =4,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (br s, 1H), 8,39 (br s, 1H), 10,96 (br s, 1H). MS 298 (MH^+).

Exemplo 172a: 2-Sulfamoilamino-6-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-iloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-iloxi)benzonitrila (Exemplo 172b) em 58% como um sólido laranja-claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 3,53 (ddd, J = 11,6, 8,3, 3,1 Hz, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,80 (sept, J = 4,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (br s, 2H), 7,56 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 9,47 (br s, 1H).

Exemplo 172b: 2-Amino-6-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-iloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111b de 2-nitro-6-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-iloxi)benzonitrila (Exemplo 172c) em 49% como um xarope laranja. MS 219 (MH^+).

Exemplo 172c: 2-Nitro-6-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-iloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 166d de 2,6-dinitrobenzonitrila e tetra-hidro-2*H*-piran-4-ol em 100% de rendimento como um sólido castanho. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,69 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 4,98 (sept, J = 3,8 Hz, 1H), 7,90 (m, 3H).

Exemplo 173: 4-Amino-5-(ciclopentiloxi)quinazolin-2(1H)-ona



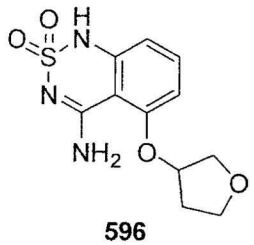
595

Preparado como no exemplo 111 de *N*-(2-ciano-3-(ciclopentiloxi)fenilcarbamoil)benzamida (Exemplo 173a) em 45% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,45 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (br s, 1H), 10,65 (br s, 1H).

Exemplo 173a: *N*-(2-Ciano-3-(ciclopentiloxi)fenilcarbamoil)benzamida

Preparado como no exemplo 146a de 2-amino-6-ciclopentoxibenzonitrila (Exemplo 173b) em 70% de rendimento como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,63 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (tt, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 11,37 (br s, 1H), 11,54 (br s, 1H).

Exemplo 174: 4-Amino-5-(tetra-hidrofuran-3-iloxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6] tiadiazina-2,2-dióxido



596

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(tetra-hidrofuran-3-iloxi)benzonitrila (Exemplo 174a) em 33% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,07 (m, 1H), 2,26 (m,

1H), 3,74 (td, J = 8,4, 4,7 Hz, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,95 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 6,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 10,97 (br s, 1H). MS 284 (MH^+).

Exemplo 174a: 2-Sulfamoilamino-6-(tetra-hidrofuran-3-iloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-(tetra-hidrofuran-3-iloxi)benzonitrila (Exemplo 174b) em 40% de rendimento como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,99 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 3,77 (td, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 10,2, 4,4 Hz, 1H), 5,19 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,58 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 9,49 (br s, 1H).

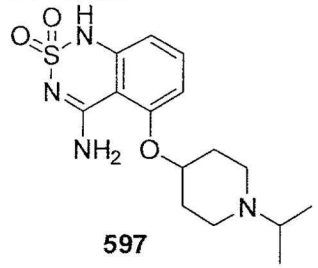
Exemplo 174b: 2-Amino-6-(tetra-hidrofuran-3-iloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111b de 2-nitro-6-(tetra-hidrofuran-3-iloxi)benzonitrila (Exemplo 174c) em 97% de rendimento como um xarope marrom-claro. MS 205 (MH^+).

Exemplo174c: 2-Nitro-6-(tetra-hidrofuran-3-iloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 166d de 2,6-dinitrobenzonitrila e tetra-hidrofuran-3-ol em 50% de rendimento como um sólido amarelo-claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,04 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 3,81 (td, J = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 10,8, 4,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 7,75 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H).

Exemplo 175: 4-Amino-5-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



597

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)benzonitrila (Exemplo 175b) em 12% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 2,11 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 3,13 (m, 4H), 4,87 (m, 1H), 6,67 (d, J = 8,0

Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (br s, 1H), 8,43 (br s, 1H), 10,79 (br s, 1H). MS 339 (MH^+).

Exemplo 175a: 2-Sulfamoilamino-6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)benzonitrila (Exemplo 175b). O produto foi levado para a próxima etapa sem outra purificação.

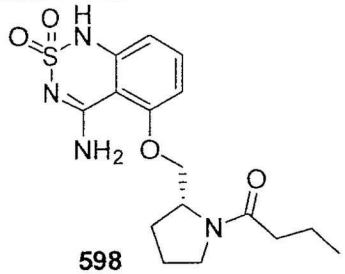
Exemplo 175b: 2-Amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111b de 2-nitro-6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)benzonitrila (Exemplo 175c) em 80% de rendimento como um xarope marrom. MS 260 (MH^+).

Exemplo 175c: 2-Nitro-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-6-benzonitrila

Preparado como no exemplo 166d de 2,6-dinitrobenzonitrila e 1-isopropilpiperidin-4-ol em 90% de rendimento como um sólido castanho. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,72 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,71 (m, 3H), 4,80 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (m, 2H).

Exemplo 176: (*R*)-4-Amino-5-((1-butirilpirrolidin-2-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



598

A uma solução de (*R*)-2-amino-6-((1-butirilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrila (84 mg, 0,29 mmol) (Exemplo 176a) em acetonitrila (9 mL), foi adicionado cloreto de sulfamoíla (70 mg, 0,60 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas, e mediante a conclusão foi concentrada em vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em EtOH (1 mL), e NaOH a 2N aquoso (4 mL) foram adicionados. A mistura foi refluxada durante 2 horas, e mediante a conclusão foi resfriada para rt, neutralizada com HCl a 1N e agitada a 0 °C. O precipitado resultante foi coletado por filtração a vácuo para produzir o produto desejado (38 mg, 35%) como um

sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,54 (sext, J = 7,3 Hz, 2H), 1,94 (m, 4H), 2,26 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,49 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 8,08 (br s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 10,93 (br s, 1H). MS 367 (MH^+).

Exemplo 176a: (*R*)-2-Amino-6-((1-butirilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111b de (*R*)-2-((1-butirilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 176b) em 77% de rendimento. MS 274 (MH^+).

Exemplo 176b: (*R*)-2-((1-Butirilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrila

A uma suspensão de cloreto de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidínio (140 mg, 0,49 mmol) (Exemplo 176c) em THF (3 mL) foram adicionados Et_3N (143 □L, 1,03 mmol) e cloreto de butirila (56 □L, 0,54 mmol). A reação foi agitada durante 72 horas em RT sob N_2. Mediante a conclusão, a reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para produzir (*R*)-2-((1-butirilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrila (127 mg, 82%) como um xarope amarelo. MS 318 (MH^+).

Exemplo176c: cloreto de (*R*)-2-((2-Ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidínio

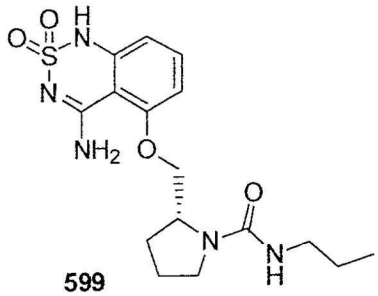
Preparado como no exemplo 166 de 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (Exemplo 176d) em 71% de rendimento como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,92 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 4,50 (dd, J = 710,6, 6,4 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 10,9, 3,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (m, 2H), 9,36 (br s, 1H), 9,74 (br s, 1H).

Exemplo 176d: 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-Butila

Preparado como no exemplo 166d de 2,6-dinitrobenzonitrila e 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila em 87% de rendimento como um sólido castanho. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 (s, 9H), 1,82 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 3,32 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (m, 2H).

Exemplo 177: (*R*)-2-((4-Amino-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-

iloxi)metil)-*N*-propilpirrolidina-1-carboxamida



599

Preparado como no exemplo 176 de (*R*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-propilpirrolidina-1-carboxamida (Exemplo 177a) em 57% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,83 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (sext, J = 7,3 Hz, 2H), 1,90 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,27 (br s, 1H), 10,91 (s, 1H). MS 382 (MH^+).

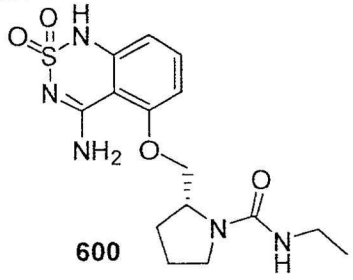
Exemplo 177a: (*R*)-2-((3-Amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-propilpirrolidina-1-carboxamida

Preparado como no exemplo 111b de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-propilpirrolidina-1-carboxamida (Exemplo 177b) em 14% de rendimento. MS 303 (MH^+).

Exemplo 177b: (*R*)-2-((2-Ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-propilpirrolidina-1-carboxamida

Preparado como no exemplo 176b de cloreto de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidínio (Exemplo 176c) e isocianato de propila em 100% de rendimento como um sólido amarelo-claro. MS 333 (MH^+).

Exemplo 178: (*R*)-2-((4-Amino-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)-*N*-etilpirrolidina-1-carboxamida



600

Preparado como no exemplo 176 de (*R*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-etilpirrolidina-1-carboxamida (Exemplo 178a) em 60% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,02 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,90 (m, 4H), 3,08 (quint, J = 6,8 Hz, 2H), 3,20 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (br s, 1H), 8,27 (br s, 1H), 10,91 (s, 1H). MS 368 (MH^+).

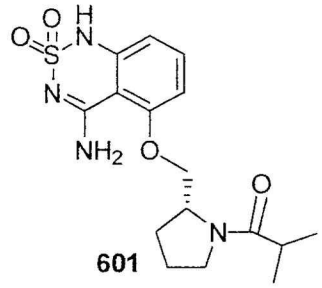
Exemplo 178a: (*R*)-2-((3-Amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-etilpirrolidina-1-carboxamida

Preparado como no exemplo 111b de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-etilpirrolidina-1-carboxamida (Exemplo 178b) em 62% de rendimento. MS 289 (MH^+).

Exemplo 178b: (*R*)-2-((2-Ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-etilpirrolidina-1-carboxamida

Preparado como no exemplo 176b de cloreto de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidínio (Exemplo 176c) e isocianato de etila em 95% de rendimento como um sólido amarelo-claro. MS 319 (MH^+).

Exemplo 179: (*R*)-4-Amino-5-((1-isobutirilpirrolidin-2-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



601

Preparado como no exemplo 176 de (*R*)-2-amino-6-((1-isobutirilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 179b) em 100% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,02 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,94 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 6,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (br s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 10,93 (br s, 1H). MS 367 (MH^+).

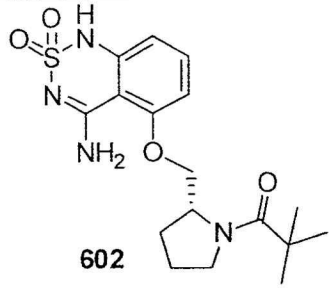
Exemplo 179a: (*R*)-2-Amino-6-((1-isobutirilpirrolidin-2-il) metoxi) benzonitrila

Preparado como no exemplo 111b de (*R*)-2-((1-isobutirilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 179b) em 80% de rendimento como um xarope claro. MS 288 (MH^+).

Exemplo 179b: (*R*)-2-((1-Isobutirilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 176b de cloreto de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidínio e cloreto de isobutirila em 100% de rendimento como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (dd, J = 6,6, 3,5 Hz, 6H), 1,93 (m, 4H), 2,14 (m, 1H), 2,66 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 4,28 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,89 (m, 2H).

Exemplo 180: (*R*)-4-Amino-5-((1-pivaloilpirrolidin-2-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



602

Preparado como no exemplo 176 de (*R*)-2-amino-6-((1-pivaloilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 180a) em 64% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (s, 9H), 1,92 (m, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (br s, 1H), 8,37 (br s, 1H), 10,95 (br s, 1H). MS 381 (MH^+).

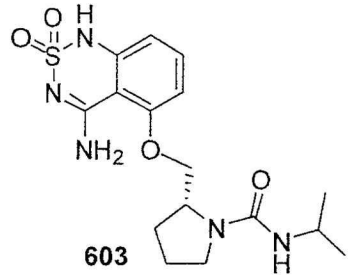
Exemplo 180a: (*R*)-2-Amino-6-((1-pivaloilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111b de (*R*)-2-((1-pivaloilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 180bW) em 91% de rendimento como um xarope claro. MS 302 (MH^+).

Exemplo 180b: (*R*)-2-((1-Pivaloilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 176b de cloreto de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidínio e cloreto de pivaloíla em 99%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (s, 9H), 1,91 (m, 3H), 2,13 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 4,35 (m, 3H), 7,81 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,92 (m, 2H).

Exemplo 181: (*R*)-2-((4-Amino-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)-*N*-isopropilpirrolidina-1-carboxamida



603

Preparado como no exemplo 176 de (*R*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-isopropilpirrolidina-1-carboxamida (Exemplo 181a) em 23% de rendimento como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,87 (m, 4H), 3,17 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 5,88 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (br s, 1H), 8,23 (br s, 1H), 10,88 (s, 1H). MS 382 (MH^+).

Exemplo 181a: (*R*)-2-((3-Amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-isopropilpirrolidina -1-carboxamida

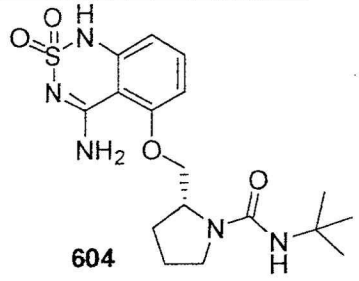
Preparado como no exemplo 111b de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-isopropilpirrolidina-1-carboxamida (Exemplo 181b) em 86% de rendimento como um xarope claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07 (d, J = 5,9 Hz, 6H), 1,89 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 5,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,00 (br s, 2H), 6,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

Exemplo 181b: (*R*)-2-((2-Ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-isopropilpirrolidina-1-carboxamida

Preparado como no exemplo 176b de cloreto de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidínio (Exemplo 176c) e isocianato de isopropila em 100% de rendimento como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,91 (m, 3H), 2,13 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (m, 3H).

Exemplo 182: (*R*)-2-((4-Amino-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-

iloxi)metil)-*N*-*terc*-butilpirrolidina-1-carboxamida



604

Preparado como no exemplo 176 de (*R*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-*terc*-butilpirrolidina-1-carboxamida (Exemplo 182a) em 56% de rendimento como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27 (s, 9H), 1,89 (m, 4H), 3,21 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 8,23 (br s, 1H), 8,25 (br s, 1H), 10,91 (s, 1H). MS 396 (MH^+).

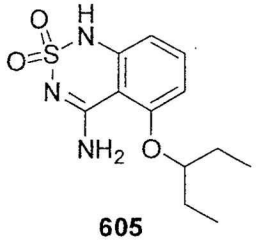
Exemplo 182a: (*R*)-2-((3-Amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-*terc*-butilpirrolidin-1-carboxamida

Preparado como no exemplo 111b de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-*terc*-butilpirrolidina-1-carboxamida (Exemplo 182b) em 96% de rendimento como um sólido branco. MS 317 (MH^+).

Exemplo 182b: (*R*)-2-((2-Ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-*terc*-butilpirrolidina-1-carboxamida

Preparado como no exemplo 176b de cloreto de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidínio (Exemplo 176c) e isocianato de terc-butila em 100% de rendimento como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.s7 (s, 9H), 1,86 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 16,0, 6,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,91 (m, 2H).

Exemplo 183: 4-Amino-5-(pentan-3-iloxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



605

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(pentan-3-iloxi)benzonitrila (Exemplo 183a) em 48,7% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 1,73 (m, 4H), 4,54 (m, 1H), 6,59 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (br d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,38 (br d, J = 1,6 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H). MS 284 (MH^+).

Exemplo 183a: 2-Sulfamoilamino-6-(pentan-3-iloxi)benzonitrila:

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-(pentan-3-iloxi)benzonitrila (Exemplo 183b) em 68,1% de rendimento. MS 284 (MH^+).

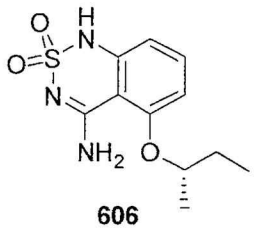
Exemplo 183b: 2-Amino-6-(pentan-3-iloxi)benzonitrila:

Preparado como no exemplo 111b de 2-nitro-6-(pentan-3-iloxi)benzonitrila (Exemplo 183c) em 100% de rendimento. MS 205 (MH^+).

Exemplo 183c: 2-Nitro-6-(pentan-3-iloxi)benzonitrila:

Preparado como no exemplo 111c de pentan-3-ol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 86,5% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 1,70 (m, 4H), 4,62 (m, 1H), 7,78 (dd, J = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 7,88 (m, 2H).

Exemplo 184: (*S*)-4-Amino-5-(*sec*-butoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



606

Preparado como no exemplo 111 de (*S*)-2-sulfamoilamino-6-*sec*-butoxibenzonitrila (Exemplo 184a) em 43,2% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 0,94 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,69 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 6,59 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (br d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,38 (br d, J = 1,6 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H). MS 270 (MH^+).

Exemplo 184a: (*S*)-2-Sulfamoilamino-6-*sec*-butoxibenzonitrila:

Preparado como no exemplo 111a de (*S*)-2-amino-6-*sec*-butoxibenzonitrila (Exemplo 184b) em 69,1% de rendimento. MS 270 (MH^+).

Exemplo 184b: (*S*)-2-Amino-6-*sec*-butoxibenzonitrila:

Preparado como no exemplo 111b de (*S*)-2-*sec*-butóxi-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 184c) em 100% de rendimento. MS 191(MH^+).

Exemplo 184c: (*S*)-2-*sec*-Butóxi-6-nitrobenzonitrila:

Preparado como no exemplo 111c de (*S*)-butan-2-ol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 85,2% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,69 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H).

Exemplo 185: (*S*)-4-Amino-5-(metoxipropoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



607

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(3-metoxipropoxi)benzonitrila (Exemplo 185a) em 69,3% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,03 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,50 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,58 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 78,22 (br s, 1H), 8,31 (br s, 1H), 10,90 (s, 1H). MS 286 (MH^+).

Exemplo 185a: 2-Sulfamoilamino-6-(3-metoxipropoxi)benzonitrila:

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-(3-metoxipropoxi)benzonitrila (Exemplo 185b) em 69,7% de rendimento. MS 286 (MH^+).

Exemplo 185b: 2-Amino-6-(3-metoxipropoxi)benzonitrila:

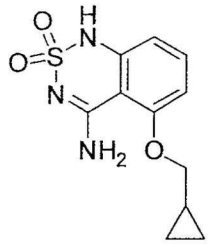
Preparado como no exemplo 111b de 2-(3-metoxipropoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 185c) em 100% de rendimento. MS 207 (MH^+).

Exemplo 185c: 2-(3-Metoxipropoxi)-6-nitrobenzonitrila:

Preparado como no exemplo 111c de 3-metoxipropan-1-ol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 63,6% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 2,16 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,63 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,29 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,8 Hz, 1H), (dd, J = 8,4, 0,8 Hz,

1H).

Exemplo 186: (*S*)-4-Amino-5-(ciclopropilmetoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



608

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(ciclopropilmetoxi)benzonitrila (Exemplo 186a) em 49,4% de rendimento. Ponto de fusão: 246-247 °C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,39 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,36 (m, 1H), 4,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,60 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (br d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,41 (br d, J = 1,6 Hz, 1H), 10,96 (br s, 1H). MS 268 (MH^+).

Exemplo 186a: 2-Sulfamoilamino-6-(ciclopropilmetoxi)benzonitrila:

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-(ciclopropilmetoxi)benzonitrila (Exemplo 186b) em 87,5% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,18 (m, 2H), 0,41 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 3,80 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (br s, 2H), 7,37 (t, 8,0 Hz, 1H). MS 268 (MH^+).

Exemplo 186b: 2-Amino-6-(ciclopropilmetoxi)benzonitrila:

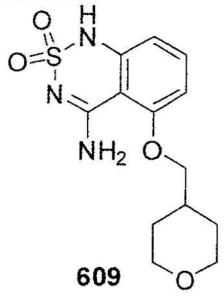
Preparado como no exemplo 111b de 2-(ciclopropilmetoxi)-6-benzonitrila (Exemplo 186c) em 100% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,35 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 3,86 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,98 (br s, 2H), 6,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,17 (t, 8,8 Hz, 1H) MS 189 (MH^+).

Exemplo 186c: 2-(Ciclopropilmetoxi)-6-benzonitrila:

Preparado como no exemplo 111c de 2,6-dinitrobenzonitrila e ciclopropilmetanol em 90%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,40 (m, 2H), 0,62 (m, 2H), 1,29 (m, 1H), 4,14 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,71 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,9 (m, 2H).

Exemplo 187: 4-Amino-5-(metoxitetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-

benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



609

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)benzonitrila (Exemplo 187a) em 92% de rendimento como um sólido de cor creme. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 (m, 4H), 1,63 (br m, 4H), 3,31 (br m, 2H), 3,86 (br m, 2H), 4,01 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (br, 1H), 8,24 (s, 1H), 10,90 (br, 1H). MS 312 (MH^+).

Exemplo 187a: 2-Sulfamoilamino-6-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 187b) em 51% de rendimento como um sólido laranja. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (m, 2H), 1,66 (br, 2H), 2,01 (br, 1H), 3,32 (br, 2H), 3,87 (br m, 2H), 3,96 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (br s, 2H), 7,52 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,44 (br s, 1H).

Exemplo 187b: 2-Amino-6-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)benzonitrila

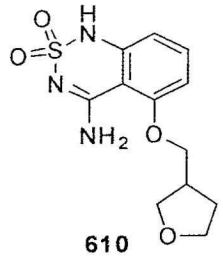
Preparado como no exemplo 111b de 2-nitro-6-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 187c) em 80% de rendimento como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,32 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,97 (br, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,86 (m, 4H), 5,97 (s, 2H), 6,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

Exemplo 187c: 2-Nitro-6-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)benzonitrila:

A uma solução de tetra-hidropiran-4-metanol (782 mg, 6,73 mmols) em THF (25 mL), foi adicionado lentamente 1,38M de nBuLi (4,13 mL, 5,70mmols) em hexano a -78 °C sob nitrogênio. Em uma hora uma solução de 2,6-dinitrobenzonitrila (1,00 g, 5,18 mmols) em THF (25 mL) foi adicionada. A reação foi agitada sob N_2 durante a noite em temperatura ambiente, em seguida foi extinta com água (100mL). O precipitado foi coletado

por filtração para produzir 2-nitro-6-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)benzonitrila (1,13g, 83%) como um sólido marrom-claro. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,68 (m, 2H), 2,06 (br, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,11 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H).

Exemplo 188: 4-Amino-5-(metoxitetra-hidrofuran-3-il)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



610

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(metoxitetra-hidrofuran-3-il)benzonitrila (Exemplo 188a) em 26% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 6,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (br s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 10,92 (br s, 1H), MS 298 (M H$^+$).

Exemplo 188a: 2-Sulfamoilamino-6-(metoxitetra-hidrofuran-3-il)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-((tetra-hidrofuran-3-il)mehtoxi)benzonitrila (Exemplo 188b) em 14% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,62 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H).

Exemplo 188b: 2-Amino-6-((tetra-hidrofuran-3-il)mehtoxi)benzonitrila:

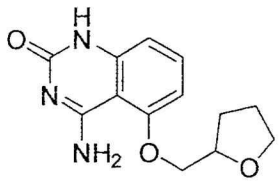
Preparado como no exemplo 111b de 2-nitro-6-((tetra-hidrofuran-3-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 188c) em 99% de rendimento como um óleo marrom dourado. MS 219 (MH$^+$).

Exemplo 188c: 2-Nitro-6-((tetra-hidrofuran-3-il)metoxi)benzonitrila:

Preparado como no exemplo 166d de 2,6-dinitrobenzonitrila e 3-hidroximetiltetra-hidrofurano em 48% de rendimento como um sólido vermelho-laranja. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,70

(m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,90-7,95 (m, 2H).

Exemplo 189: 4-Amino-5-((tetra-hidrofuran-2-il)metoxi)quinazolin-2(1H)-ona



611

Preparado como no exemplo 111 de *N*-(2-ciano-3-((tetra-hidrofuran-2-il)metoxi)fenilcarbamoil)benzamida (Exemplo 189a) em 39% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, *d*-DMSO) δ 1,65 (br m, 1H), 1,85 (br m, 2H), 1,99 (br m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 2H), 7,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).

Exemplo 189a: *N*-(2-Ciano-3-((tetra-hidrofuran-2-il)metoxi)fenilcarbamoil)-benzamida

Preparado como no exemplo 146a de 2-amino-6-((tetra-hidrofuran-2-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 189b) em 45% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, *d*-DMSO) δ 1,98-1,74 (m, 4H), 3,54 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 4,20-4,07 (m, 3H), 6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,67-7,51 (m, 4H).

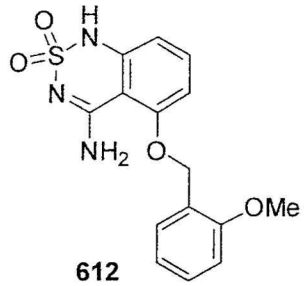
Exemplo 189b: 2-Amino-6-((tetra-hidrofuran-2-il)metoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111b de 2-nitro-6-((tetra-hidrofuran-2-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 189c) em 92% de rendimento como um óleo azul claro transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,97-1,68 (m, 4H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 4,15-4,12 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H).

Exemplo 189c: 2-Nitro-6-((tetra-hidrofuran-2-il)metoxi)benzonitrila:

Preparado como no exemplo 166d de 2,6-dinitrobenzonitrila e álcool tetrafurfurílico em 68% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 2,10-1,70 (m, 7H), 3,68-3,66 (m, 1H), 3,80-3,78 (m, 1H), 4,29-4,20 (m, 3H), 7,72 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H).

Exemplo 190: 4-Amino-5-(2-metoxibenziloxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



612

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(4-metoxibenziloxi)benzonitrila (Exemplo 190a) em 85% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,81 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,96 (s, 1H). MS 334 (MH^+).

Exemplo 190a: 2-Sulfamoilamino-6-(2-metoxibenziloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-((tetra-hidrofuran-2-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 190b) em 23% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, *d*-DMSO) δ 3,80 (s, 3H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz 1H), 6,96 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 5H), 7,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 11,20 (s, 1H).

Exemplo 190b: 2-Amino-6-(2-metoxibenziloxi)benzonitrila

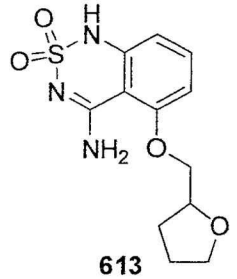
Preparado como no exemplo 111b de 2-nitro-6-(2-metoxibenziloxi)benzonitrila (exemplo 190c) em 56% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 3,79 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,30-6,26 (m, 2H), 7,06-6,94 (m, 3H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,54 (s, 1H).

Exemplo 190c: 2-Nitro-6-(2-metoxibenziloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111c de 2,6-dinitrobenzonitrila e álcool 2-metoxibenzílico em 58% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 3,82 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,99 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H).

Exemplo 191: 4-Amino-5-(metoxitetra-hidrofuran-2-il)-1*H*-

benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



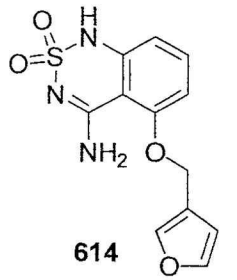
613

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(metoxitetra-hidrofuran-2-il)benzonitrila (Exemplo 191a) em 100% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,98 (m, 1H) 4,25 (m, 1H), 6,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Exemplo 191a: 2-Sulfamoilamino-6-(metoxitetra-hidrofuran-2-il)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-((tetra-hidrofuran-2-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 189b) em 79% de rendimento como um sólido amarelo-claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,02-1,68 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 4,20-4,03 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,53 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,34 (br s, 1H).

Exemplo 192: 4-Amino-5-(furan-3-ilmetoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



614

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(furan-3-ilmetoxi)benzonitrila (Exemplo 192a) em 45% de rendimento como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,11 (s, 2H), 6,54 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 10,90 (s, 1H). MS 294 (MH^+).

Exemplo 192a: 2-Sulfamoilamino-6-(furan-3-ilmetoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-(furan-3-ilmetoxi)benzonitrila (Exemplo 192b) em 57% de rendimento como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, *d*-DMSO) δ 5,04 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,86 (s. 1H), 7,93 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

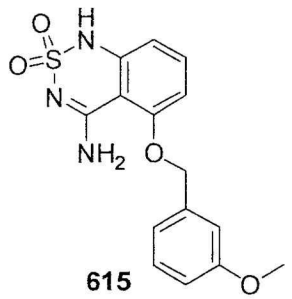
Exemplo 192b: 2-Amino-6-(furan-3-ilmetoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111b de 2-nitro-6-(furan-3-ilmetoxi)benzonitrila (Exemplo 192c) em 21% de rendimento como um óleo amarelo-claro. ^{1}H RMN (400 MHz, *d*-DMSO) δ 4,92 (s, 2H), 6,31-6,26 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,99 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,76 (s, 1H).

Exemplo 192c: 2-Nitro-6-(furan-3-ilmetoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111c de 2,6-dinitrobenzonitrila e 3-furanmetanol em 100% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, *d*-DMSO) δ 5,27 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,91-7,84 (m, 4H).

Exemplo 193: 4-Amino-5-(3-metoxibenziloxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



615

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(3-metoxibenziloxi)benzonitrila (Exemplo 193a) em 54% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, *d*-DMSO) δ 3,74 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (br s, 1H), 8,32 (br s, 1H), 10,96 (br s, 1H). MS 334 (MH^+).

Exemplo193a: 2-Sulfamoilamino-6-(3-metoxibenziloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-(3-metoxibenziloxi)benzonitrila (Exemplo 193b) em 17% de rendimento como

um sólido branco. MS 334 (MH^+).

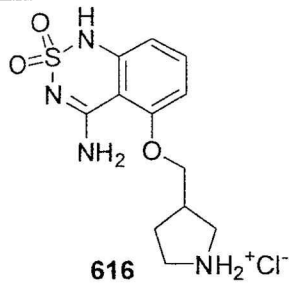
Exemplo 193b: 2-Amino-6-(3-metoxibenziloxi)benzonitrila

A uma mistura de 2-nitro-6-(3-metoxibenziloxi)benzonitrila (Exemplo 193c) (480 mg, 1,69 mmol) em 5:1 de acetona:água (9 mL) foi adicionado zinco (552 mg, 8,44 mmols) e cloreto de amônio (911 mg, 16,9 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, em seguida filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (55:45 de EtOAc:Hexano) para produzir 2-amino-6-(benziloxi)benzonitrila (337 mg, 78%). ^{1}H RMN (400 MHz, *d*-DMSO) δ 3,73 (s, 3H), 5,04 (s, 1H), 6,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06-6,97 (m, 3H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,55 (s, 1H).

Exemplo 193c: 2-(3-Metoxibenziloxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 111c de 2,6-dinitrobenzonitrila e 3-metoxibenzilalcool em 83% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, *d*-DMSO) δ 3,75 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,33 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 7,93-7,87 (m, 2H).

Exemplo 194: cloreto de 4-(2-(4-Amino-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)pirrolidínio



616

Preparado como no exemplo 166 de 3-(2-(4-amino-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-Butila (Exemplo 194a) em 27% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,72 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,94-2,74 (m, 3H), 3,79 (m, 2H), 6,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 9,03 (br s, 1H).

Exemplo 194a: 3-(2-(4-amino-*1H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-

iloxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-Butila

Preparado como no exemplo 111 de *terc*-butil-3-((2-ciano-3-(sulfamoilmetil)fenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato (Exemplo 194b) em 94% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9H), 1,66 (br m, 1H), 1,97 (br m, 1H), 2,78 (br m, 1H), 3,48-3,20 (br m, 4H), 4,12 (br, m 2H), 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).

Exemplo 194b: 3-((2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-Butila

Preparado como no exemplo 111a de 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Exemplo 194c) em 47% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9H), 1,70 (br, 1H), 1,97 (br, 1H), 2,63 (br, 1H), 3,47-2,98 (br m, 4H), 4,08 (br m, 2H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,54 (t, J = 8,0, 1H), 9,48 (br s, 1H).

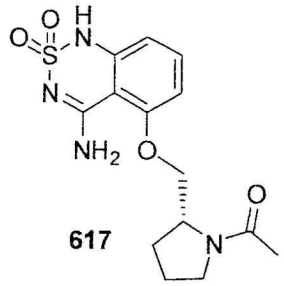
Exemplo 194c: 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-Butila

Preparado como no exemplo 111b de *terc*-butil-((2-ciano-3-nitorfenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato (Exemplo 194d) em 100% de rendimento como um óleo claro. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (s, 9H), 1,69 (br, 1H), 1,96 (br, 1H), 2,59 (br, 1H), 3,07 (br, 1H), 3,23 (br, 1H), 3,35 (br, 1H), 3,40 (br, 1H), 3,96 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

Exemplo 194d: *terc*-Butil-((2-ciano-3-nitorfenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato

Preparado como no exemplo 166d de 2,6-dinitrobenzonitrila e 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila em 69% de rendimento como um sólido amarelo. MS 347 (MH^+).

Exemplo 195: (*R*)-4-Amino-5-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



617

Preparado como no exemplo 176 de (*R*)-2-amino-6-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 195a) em 31% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,90 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 4,09 (dd, J = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 9,8, 5,7 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,12 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 10,93 (br s, 1H). MS 339 (MH^+).

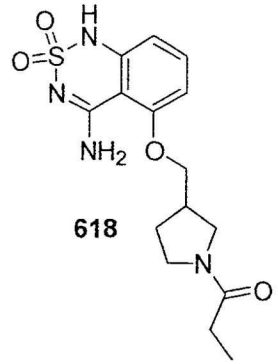
Exemplo 195a: (*R*)-2-Amino-6-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111b de (*R*)-2-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 195b) em 77% de rendimento como um xarope claro. MS 260 (MH^+).

Exemplo 195b: (*R*)-2-((1-Acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 176b de cloreto de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidínio e cloreto de acetila em 100% de rendimento como um xarope amarelo. MS 290 (MH^+).

Exemplo 196: 4-Amino-5-(metóxi-3-pirolidina-1-propionil)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



618

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-((1-propionilpirrolidin-3-il)metoxibenzonitrila (Exemplo 196a) em 29% de rendimento como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95

(t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,21 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,63-3,23 (m, 4H), 4,13 (m, 2H), 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,37-8,32 (m, 1H), 10,94 (s, 1H).

Exemplo 196a: 2-Sulfamoilamino-6-((1-propionilpirrolidin-3-il) metoxibenzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-((1-propionilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 196b) em 27% de rendimento como um sólido branco. MS 353 (MH^+).

Exemplo 196b: 2-Amino-6-((1-propionilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonitrila:

Preparado como no exemplo 111b de 2-nitro-6-((1-propionilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 196c) em 100% de rendimento como um óleo claro. MS 274 (MH^+).

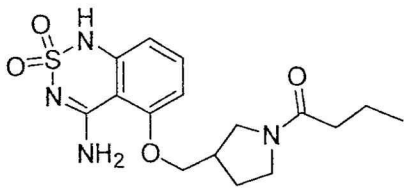
Exemplo 196c: 2-Nitro-6-((1-propionilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonitrila:

Preparado como no exemplo 176b de cloridrato de 2-nitro-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)benzonitrila (Exemplo 196d) e cloreto de propionila em 51% como um sólido amarelo. MS 304 (MH^+).

Exemplo 196d: cloridrato de 2-Nitro-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)benzonitrila:

Preparado como no exemplo 166 de *terc*-butil-((2-ciano-3-nitorfenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato (Exemplo 194d) em 100% de rendimento como um sólido amarelo. MS 248 (MH^+).

Exemplo 197: 4-Amino-5-(metóxi-3-pirolidina-1-butiril)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



619

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-((1-butirilpirrolidin-3-il)metoxibenzonitrila (Exemplo 197a) em 73% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,86 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,48 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,05

(m, 1H), 2,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,64-3,23 (m, 4H), 4,12 (m, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,35-8,32 (m, 1H), 10,94 (s, 1H).

Exemplo 197a: 2-Sulfamoilamino-6-((1-butirilpirrolidin-3-il)metoxibenzonitrila:

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-((1-butirilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 197b) em 19% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,48 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,13-1,64 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,75-2,53 (m, 2H), 3,65-3,18 (m, 4H), 4,09 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 9,45 (m, 1H).

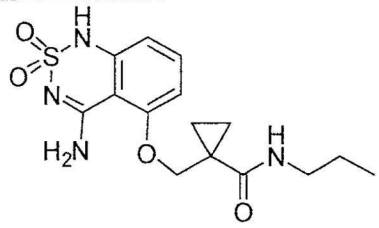
Exemplo 197b: 2-Amino-6-((1-butirilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonitrila:

Preparado como no exemplo 111b de 2-nitro-6-((1-butirilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 197c) em 100% de rendimento como um óleo marrom. MS 288 (MH^+).

Exemplo 197c: 2-Nitro-6-((1-butirilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonitrila:

Preparado como no exemplo 176b de cloridrato de 2-nitro-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)benzonitrila (Exemplo 196d) e cloreto de butirila em 100% de rendimento como um sólido laranja. MS 318 (MH^+).

Exemplo 198: (E)-4-Amino-5-(1-(propilcarbamoil)ciclopropilmetoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



620

Preparado como no exemplo 111 de 1-((2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)-N-propilciclopropanocarboxamida (Exemplo 198a) em 94% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 10,95 (s amplo, 1H), 8,35 (s amplo, 1H), 7,95 (s amplo, 1H), 7,76 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,01 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 1,40 (hex, J = 6,8 Hz, 2H), 1,12-1,18 (m, 2H), 0,88-0,95 (m, 2H), 0,80 (t, J = 7,6 Hz, 3H). MS

353 (MH^+).

Exemplo 198a: 1-((2-Ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)-N-propilciclopropanocarboxamida

Preparado como no exemplo 111a de 1-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-propilciclopropanocarboxamida (Exemplo 198b) e cloreto de sulfamoíla em 78% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 9,45 (s amplo, 1H), 7,51-7,61 (m, 2H), 7,26 (s amplo, 2H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,04 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 1,43 (hex, J = 7,6 Hz, 2H), 1,08-1,14 (m, 2H), 0,83-0,88 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Exemplo 198b: 1-((3-Amino-2-cianofenoxi)metil)-N-propilciclopropanocarboxamida

Uma solução de 1-(hidroximetil)-N-propilciclopropanocarboxamida (Exemplo 198c) (0,67 g, 4,25 mmols) em THF anidro (10 mL) foi tratada com NaH (0,17 g, 4,25 mmols, 60% de suspensão em óleo mineral) a 0 °C, sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura obtida foi agitada a 0 °C durante 10 minutos e em RT durante 30 minutos. Em seguida, uma solução de 2-amino-6-fluorobenzonitrila (0,53 g, 3,86 mmols) em THF (5,0 mL) foi adicionada e a mistura obtida foi aquecida ao refluxo durante a noite. A mistura fria foi extinta com solução aquosa saturada de NH_4Cl (20 mL) e extraída com EtOAc (3x50 mL). O extrato combinado foi lavado com salmoura, secado sobre $MgSO_4$ anidro, filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel usando gradiente hexanos → hexanos/EtOAc (4:6), para fornecer 0,75 g (71%) do composto do título como um sólido amarelo. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,97 (s amplo, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,04 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 1,43 (hex, J = 6,8 Hz, 2H), 1,05-1,11 (m, 2H), 0,78-0,86 (m, 5H).

Exemplo 198c: 1-(Hidroximetil)-N-propilciclopropanocarboxamida

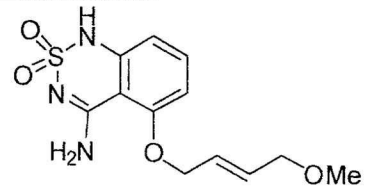
A uma solução de 1-(propilcarbamoil)ciclopropanocarboxilato de etila (Exemplo 198d) (1,65 g, 8,27 mmols) em EtOH (70 mL) foi adicionado $NaBH_4$ (0,97 g, 25,64 mmols) em temperatura ambiente. A mistura obtida foi

agitada em temperatura ambiente durante 2 dias, extinta HCl a 1,5M e concentrada sob pressão reduzida. A mistura concentrada foi extraída com EtOAc (4x70 mL), o extrato combinado foi lavado com NaHCO3 saturado e salmoura, e foi seco sobre $MgSO_4$. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel usando o solvente gradiente hexanos → hexanos/EtOAc (1:9), para fornecer 1,14 g (88%) do produto como um sólido branco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7,49 (s amplo, 1H), 5,09 (s amplo, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,05 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 1,41 (hex, J = 7,6 Hz, 2H), 0,86-0,91 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,55-0,60 (m, 2H).

Exemplo 198d: 1-(propilcarbamoil)ciclopropanocarboxilato de etila

A uma solução de ácido 1-(etoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (Wheeler, T. N.; Ray, J. A. *Synthetic Communications* 1988, *18(2)*, 141) (1,52 g, 9,62 mmols) e *n*-propilamina (0,63 g, 10,58 mmols) em anidroDMF anidra (65 mL) em temperatura ambiente, foram adicionados $NaHCO_3$ (4,04 g, 48,11 mmols), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida (2,21 g, 11,54 mmols) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,77 g, 11,54 mmols) sob uma atmosfera de nitrogênio. Após ser agitado em RT durante a noite, a mistura foi dividida entre água (100 mL) e EtOAc (300 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com água e salmoura, e foi seca sobre $MgSO_4$ anidro. O filtrado foi evaporado para fornecer 1,65 g (86%) do produto bruto que foi usado na próxima etapa sem purificação. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 8,33 (s amplo, 1H), 4,08 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,07 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 1,43 (hex, J = 6,4 Hz, 2H), 1,31 (s, 4H), 1,17 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Exemplo 199: (*E*)-4-Amino-5-(4-metoxibut-2-eniloxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



621

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(4-

metoxibut-2-eniloxi)benzonitrila (Exemplo 199a) em 91% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 10,94 (s amplo, 1H), 8,34 (s amplo, 1H), 7,90 (s amplo, 1H), 7,45 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,88-6,02 (m, 2H), 4,75-4,81 (m, 2H), 3,88-3,93 (m, 2H), 3,22 (s, 3H). MS 298 (MH^+).

Exemplo 199a: 2-Sulfamoilamino-6-(4-metoxibut-2-eniloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de (*E*)-2-amino-6-(4-metoxibut-2-eniloxi)benzonitrila (Exemplo 199b) em 93% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 9,46 (s amplo, 1H), 7,56 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (s amplo, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,84-6,00 (m, 2H), 4,68-4,76 (m, 2H), 3,89-3,95 (m, 2H), 3,23 (s, 3H).

Exemplo 199b: (*E*)-2-Amino-6-(4-metoxibut-2-eniloxi)benzonitrila

A uma solução de (*E*)-2-(4-metoxibut-2-eniloxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 199c) (0,25 g, 1,00 mmol) em uma mistura de AcOH, EtOH e água (33 mL, 1:1:1) foi adicionado pó de ferro (0,56 g, 10,00 mmols) em temperatura ambiente. A mistura obtida foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos, em seguida foi aquecida para 50 °C durante mais 15 minutos, e deixada resfriar. A suspensão foi concentrada sob pressão reduzida; o resíduo foi tratado com água (50 mL) e extraído com EtOAc (4x50 mL). O extrato combinado foi lavado com $NaHCO_3$ aquoso saturado e salmoura, e foi seco sobre $MgSO_4$ anidro. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida de sílica-gel usando gradiente hexanos → hexanos/EtOAc (1:1), para fornecer 0,19 g (86%) do composto do título como um sólido branco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 7,17 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,00 (s amplo, 2H), 5,82-5,96 (m, 2H), 4,56-4,62 (m, 2H), 3,88-3,93 (m, 2H), 3,23 (s, 3H).

Exemplo 199c: (*E*)-2-(4-Metoxibut-2-eniloxi)-6-nitrobenzonitrila

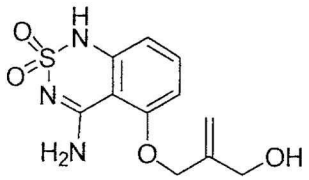
A uma solução de (*E*)-2-(4-hidroxibut-2-eniloxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 199d) (0,50 g, 2,13 mmols) e 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina (2,18 g, 10,65 mmols) em CH_2Cl_2 (15,0 mL) em temperatura

ambiente, foi adicionado tetrafluoroborato de trimetiloxônio (1,58 g, 10,65 mmols) sob uma atmosfera de nitrogênio. Após 1 hora em temperatura ambiente, a reação foi extinta com água (50 mL) e extraída com EtOAc (4x50 mL). O extrato combinado foi lavado com água, HCl a 1,5M, $NaHCO_3$ aquoso saturado e salmoura, e foi seco sobre $MgSO_4$ anidro. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel usando o solvente gradiente hexanos → hexanos/EtOAc (3:7), para fornecer 0,25 g (72%) do composto do título como um sólido amarelo. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7,84-7,92 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 1H), 5,82-6,03 (m, 2H), 4,82-4,88 (m, 2H), 3,87-3,93 (m, 2H), 3,21 (s, 3H).

Exemplo 199d: (*E*)-2-(4-Hidroxibut-2-eniloxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 166d de (*E*)-but-2-eno-1,4-diol (Miller, A. E. G.; Biss, J. W.; Schwartzman, L. H. *J. Org. Chem.* 1959, *24*, 627 em 30% de rendimento como um sólido amarelo. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7,83-7,94 (m, 2H), 7,67-7,74 (m, 1H), 5,97-6,07 (m, 1H), 5,78-5,89 (m, 1H), 4,80-89 (m, 3H), 3,94-4,02 (m, 2H).

Exemplo 200: 4-Amino-5-(2-(hidroximetil)aliloxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



622

Preparado como no exemplo 111 de acetato de 2-((2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)alila (Exemplo 200a) em 44% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 10,95 (s amplo, 1H), 8,34 (s amplo, 1H), 8,01 (s amplo, 1H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,14 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,03 (d, J = 5,2 Hz, 2H). MS 284 (MH^+).

Exemplo 200a: acetato de 2-((2-Ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)alila

Preparado como no exemplo 111a de acetato de 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)alila (Exemplo 200b) em 87% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 9,50 (s amplo, 1H), 7,57 (t, J =

8,4 Hz, 1H), 7,28 (s amplo, 2H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,39 (s amplo, 1H), 5,33 (s amplo, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,05 (s, 3H).

Exemplo 200b: acetato de 2-((3-Amino-2-cianofenoxi)metil)alila

Preparado como no exemplo 199b de acetato de 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)alila (Exemplo 200c) em 76% de rendimento como um óleo amarelo. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7,18 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,03 (s amplo, 2H), 5,34-5,38 (m, 1H), 5,28-5,31 (m, 1H), 4,61 (s, 4H), 2,05 (s, 3H).

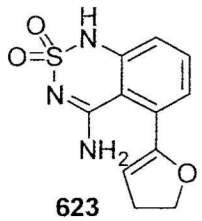
Exemplo 200c: acetato de 2-((2-Ciano-3-nitrofenoxi)metil)alila

A uma solução de 2-(2-(hidroximetil)aliloxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 200d) (0,40 g, 1,73 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,21 g, 1,73 mmol) e piridina (0,68 g, 8,64 mmols) em CH_2Cl_2 (10,0 mL) a 0 °C, foi adicionado Ac_2O (0,53 g, 5,19 mmols) sob uma atmosfera de nitrogênio. Após ser agitada a 0 °C durante 10 minutos, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi diluída com EtOAc (100 mL), lavada com HCl a 1,5M, $NaHCO_3$ aquoso saturado e salmoura, e foi seca sobre $MgSO_4$. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel usando o solvente gradiente hexanos → hexanos/EtOAc (3:7), para fornecer 0,40 g (84%) do composto do título como um sólido amarelo. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7,95 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 5,43-5,46 (m, 1H), 5,36-5,40 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,05 (s, 3H).

Exemplo 200d: 2-(2-(Hidroximetil)aliloxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 166d de 2,6-dinitrobenzonitrila e 2-metilenopropano-1,3-diol em 55% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7,93 (dd, J = 8,4 Hz, J = 0,8 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,6 Hz, J = 0,8 Hz, 1H), 5,23-5,29 (m, 2H), 5,03 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,06 (d, J = 5,2 Hz, 2H).

Exemplo 201: 4-Amino-5-(4,5-di-hidrofuran-2-il)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



623

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(4,5-di-hidrofuran-2-il)benzonitrila (Exemplo 201a) em 31% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,75-2,81 (m, 2H), 4,43 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 5,35-5,36 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 8,2-8,4 (s amplo, 1H), 11,09 (s, 1H). MS 266 (MH^+).

Exemplo 201a: 2-Sulfamoilamino-6-(4,5-di-hidrofuran-2-il)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-(4,5-di-hidrofuran-2-il)benzonitrila (Exemplo 201b) em 19% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,82-2,88 (m, 2H), 4,45 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 5,89 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H). MS 266 (MH^+).

Exemplo 201b: 2-amino-6-(4,5-di-hidrofuran-2-il)benzonitrila

2-Amino-6-bromobenzonitrila (0,75 g, 3,81 mmols), (4,5-di-hidrofuran-2-il)trimetilestanano (Menez, P.; Fargeas, V.; Poisson, J.; Ardisson, J.; Lallemand, J.-Y.; Pancrazi, A. *Tetrahedron Letters* 1994, *35(42)*, 7767) (1,02 g, 4,38 mmols), e paládio tetracis(trifenilfosfina) (0,33 g, 0,28 mmol) foram refluxados em tolueno (10,0 mL) sob nitrogênio durante 1,5 hora. Cloreto de amônio saturado (12 mL) e hidróxido de amônio (4 mL) foram adicionados, e a mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica usando 35% de EtOAc/hexanos para fornecer 0,48 g (68%) do composto do título como óleo amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, Acetona-d_6) δ 2,78-2,83 (m, 2H), 4,40 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 5,76 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 6,77-6,80 (m, 2H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 1H). MS 187 (MH^+).

Exemplo 202: 4-Amino-5-(tetra-hidrofuran-2-il)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



624

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(tetra-hidrofuran-2-il)benzonitrila (Exemplo 202a) em 52% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,94-2,05 (m, 3H), 2,21-2,28 (m, 1H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,92-3,97 (m, 1H), 5,23-5,27 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,9-8,5 (amplo, 2H), 10,94 (s, 1H). MS 268 (MH^+).

Exemplo 202a: 2-Sulfamoilamino-6-(tetra-hidrofuran-2-il)benzonitrila

2-Amino-6-(4,5-di-hidrofuran-2-il)benzonitrila (Exemplo 202b) (0,24 g, 1,28 mmol), 10% de Pd/C (0,24 g), e formiato de amônio (2,40 g, 38,1 mmols) foram refluxados em MeOH (25 mL) sob nitrogênio durante 1,5 hora. Os sólidos insolúveis foram filtrados e descartados, e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em EtOAc, lavado com Na_2CO_3 saturado e salmoura, secado sobre $MgSO_4$ e concentrado sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em DMA anidro (2,0 mL) e foi tratado com cloreto de sulfamoíla (0,11 g, 0,97 mmol). A mistura reacional foi agitada sob nitrogênio durante 30 minutos, extinta com água (5,0 mL) e extraída com EtOAc (3x50 mL). O extrato combinado foi seco sobre $MgSO_4$, filtrado e concentrado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por TLC preparativa de sílica-gel usando 65% de EtOAc/hexanos para fornecer 45,0 mg (13%) do composto do título como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, Acetona-d_6) δ 1,71-1,78 (m, 1H), 2,02-2,07 (m, 2H), 2,45-2,52 (m, 1H), 3,90-3,95 (m, 1H), 4,10-4,15 (m, 1H), 5,08 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,6-6,8 (amplo, 2H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,62-7,63 (m, 2H), 8,22 (s amplo, 1H). MS 268 (MH^+).

Exemplo 203: 4-Amino-5-(3-(piridin-2-il)propoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



625

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(3-(piridin-2-il)propoxi)benzonitrila (Exemplo 203a) em 58% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,37 (quint, J = 6,8 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,19 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 10,94 (s amplo, 1H). MS 333 (MH^+).

Exemplo 203a: 2-Sulfamoilamino-6-(3-(piridin-2-il)propoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-(3-(piridin-2-il)propoxi)benzonitrila (Exemplo 203b) em 97% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,15 (quint, J = 6,4 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20-7,29 (m, 4H), 7,55 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H), 8,48 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,49 (s amplo, 1H). MS 333 (MH^+).

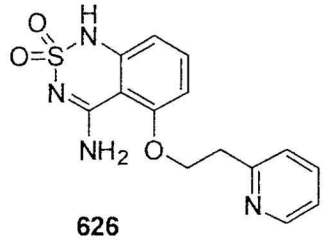
Exemplo 203b: 2-Amino-6-(3-(piridin-2-il)propoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 199b de 2-nitro-6-(3-(piridin-2-il)propoxi)benzonitrila (Exemplo 203c) em 85% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,12 (quint, J = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 8,49 (d, J = 3,6 Hz, 1H). MS 254 (MH^+).

Exemplo 203c: 2-Nitro-6-(3-(piridin-2-il)propoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 187c de 3-(piridin-2-il)propan-1-ol 2,6-dinitrobenzonitrila em 86% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,21 (quint, J = 6,4 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67-7,74 (m, 2H), 7,86-7,92 (m, 2H), 8,48 (d, J = 4,8 Hz, 1H). MS 284 (MH^+).

Exemplo 204: 4-Amino-5-(2-(piridin-2-il)etoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



626

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)benzonitrila (Exemplo 204a) em 22% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,29 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,46 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,75-7,80 (m, 1H), 8,33-8,52 (m, 3H), 10,91 (s, 1H). MS 319 (MH^+).

Exemplo 204a: 2-Sulfamoilamino-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)benzonitrila (Exemplo 204b) em 67% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,22 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,48 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H). MS 319 (MH^+).

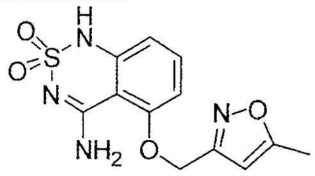
Exemplo 204b: 2-Amino-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 2b de 2-nitro-6-(2-(piridin-2-il)propoxi)benzonitrila (Exemplo 221c) em 60% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,18 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,36 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 8,51 (d, J = 4,4 Hz, 1H). MS 240 (MH^+).

Exemplo 204c: 2-Nitro-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 187c de 2-(piridin-2-il)etanol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 82% de rendimento como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,27 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,64 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H), 7,86-7,91 (m, 2H), 8,50-8,52 (m, 1H). MS 270 (MH^+).

Exemplo 205: 4-Amino-5-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



627

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 205a) em 83% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,42 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 11,02 (s, 1H). MS 309 (MH^+).

Exemplo 205a: 2-Sulfamoilamino-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 222b) em 85% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,42 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,59 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 9,53 (s, 1H). MS 309 (MH^+).

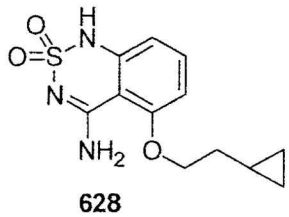
Exemplo 205b: 2-Amino-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 199b de 2-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 205c) em 52% de rendimento como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,42 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,31-6,33 (m, 2H), 6,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,4 Hz, 1H). MS 230 (MH^+).

Exemplo 205c: 2-((5-Metilisoxazol-3-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 187c de (5-metilisoxazol-3-il)metanol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 86% de rendimento como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,43 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 5,50 (s, 2H), 6,38 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,91-7,98 (m, 2H). MS 260 (MH^+).

Exemplo 206: 4-Amino-5-(2-ciclopropiletoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



628

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(2-ciclopropiletoxi)benzonitrila (Exemplo 206a) em 94% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,11-0,15 (m, 2H), 0,43-0,48 (m, 2H), 0,77-0,81 (m, 1H), 1,73 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 10,96 (s, 1H). MS 282 (MH^+).

Exemplo 206a: 2-Sulfamoilamino-6-(2-ciclopropiletoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-(2-ciclopropiletoxi)benzonitrila (Exemplo 206b) em 80% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,13-0,17 (m, 2H), 0,41-0,46 (m, 2H), 0,82-0,87 (m, 1H), 1,64 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,56 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H). MS 282 (MH^+).

Exemplo 206b: 2-Amino-6-(2-ciclopropiletoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 199b de 2-(2-ciclopropiletoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 206c) em 90% de rendimento como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,13-0,16 (m, 2H), 0,40-0,45 (m, 2H), 0,81-0,85 (m, 1H), 1,61 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,4 Hz, 1H). MS 203 (MH^+).

Exemplo 206c: 2-(2-Ciclopropiletoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 187c de 2-ciclopropiletanol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 85% de rendimento como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,15-0,20 (m, 2H), 0,43-0,47 (m, 2H), 0,84-0,89 (m, 1H), 1,69 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,73-7,76 (m, 1H), 7,86-7,93 (m, 2H). MS 233 (MH^+).

Exemplo 207: 4-Amino-5-(hidroximetil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



629

Preparado como no exemplo 111 de acetato de 2-ciano-3-(sulfamoilamino)benzila (Exemplo 207a) em 53% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,60 (s, 2H), 6,62-6,63 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,33 (s amplo, 1H), 8,86 (s amplo, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 228 (MH^+).

Exemplo 207a: acetato de 2-Ciano-3-(sulfamoilamino)benzila

Preparado como no exemplo 111a de acetato de 3-amino-2-cianobenzila (Exemplo 207b) em 90% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, Acetona-d_6) δ 2,09 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 6,76 (s amplo, 2H), 7,38 (dd, J = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 7,66-7,75 (m, 2H), 8,40 (s amplo, 1H). MS 270 (MH^+).

Exemplo 207b: acetato de 3-Amino-2-cianobenzila

Preparado como no exemplo 199b de acetato de 2-ciano-3-nitrobenzila (Exemplo 207c) em 84% de rendimento como óleo amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 2,10 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 6,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,4 Hz, 1H). MS 191 (MH^+).

Exemplo 207c: acetato de 2-Ciano-3-nitrobenzila

Anidrido acético (0,84 mL, 8,87 mmols) foi adicionado a uma solução de 2-(hidroximetil)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 207d) (0,31 g, 1,77 mmol), piridina (0,86 mL, 10,6 mmols), e DMAP (0,22 g, 1,77 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL), e agitado durante 24 horas em temperatura ambiente. A mistura foi lavada uma vez com AcOH (1 M, 20 mL), secada com $MgSO_4$, concentrada, e purificada por cromatografia sobre sílica usando CH_2Cl_2, para fornecer o composto do título em quantidade de 0,36 g (92%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,12 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 7,99 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H).

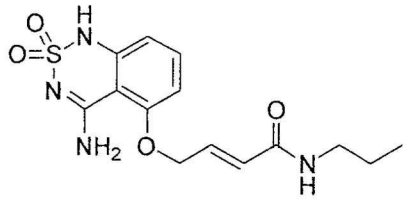
Exemplo 207d: 2-(Hidroximetil)-6-nitrobenzonitrila

Boroidreto de sódio (92,0 mg, 2,43 mmols) foi adicionado a uma solução de 2-formil-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 207e) (0,86 g, 4,88 mmols) em MeOH (38 mL) e THF (38 mL) a -8°C, e foi agitado nesta temperatura durante não mais que 30 minutos. A reação foi extinta com de HCl (6 M, 4,88 mL), seguida por adição de água (50 mL), e salmoura (50 mL). A mistura foi extraída com EtOAc, o extrato combinado foi secado sobre $MgSO_4$, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica usando o solvente gradiente $CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2$/MeOH (8:2) para fornecer o composto do título em quantidade de 0,32 g, (37%), que foi usado imediatamente na próxima etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,77 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,87 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 0,4, 8,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H).

Exemplo 207e: 2-Formil-6-nitrobenzonitrila

1,1-Dimetóxi-*N*,*N*-dimetilmetanamina (13,56 mL, 102 mmols) foi adicionado a uma solução de 2-metil-6-nitrobenzonitrila (15,0 g, 92,5 mmols) em DMF anidra (60 mL) sob nitrogênio e foi aquecido a 130°C durante 15 horas. Água gelada (300 mL) foi adicionada, e o precipitado escuro resultante foi coletado por filtração e seco sob vácuo. Tampão de fosfato (pH 7, 350 mL) e em seguida $NaIO_4$ (40 g, 187 mmols) foram adicionados a uma solução do precipitado escuro em THF (350 mL) e agitados em RT durante 3 horas. A mistura foi extraída com EtOAc, o extrato combinado foi lavado com salmoura e seco com $MgSO_4$. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica usando o gradiente de solvente hexanos→EtOAc, para fornecer 3,07 g (19%) do composto do título como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 10,25 (s, 1H).

Exemplo 208: (*E*)-4-Amino-5-(4-oxo-4-(propilamino)but-2-eniloxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



630

Preparado como no exemplo 111 de (*E*)-4-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)-N-propilbut-2-enamida (Exemplo 208a) em 19% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, Acetona-d_6) δ 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,47 (hex, J = 7,6 Hz, 2H), 3,11-3,17 (m, 4H), 5,35 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,2-7,5 (s amplo, 2H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,19 (s amplo, 1H), 9,5-10,5 (s amplo, 1H). MS 339 (MH^+).

Exemplo 208a: (*E*)-4-(2-Ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)-N-propilbut-2-enamida

Preparado como no exemplo 111a de (*E*)-4-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-propilbut-2-enamida (Exemplo 208b) em 87% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,43 (hex, J = 6,8 Hz, 2H), 3,06 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,90 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 6,15 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,70-6,77 (m, 1H), 6,91 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (s amplo, 2H), 7,57 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H), 9,52 (s amplo, 1H). MS 339 (MH^+).

Exemplo 208b: (*E*)-4-(3-Amino-2-cianofenoxi)-N-propilbut-2-enamida

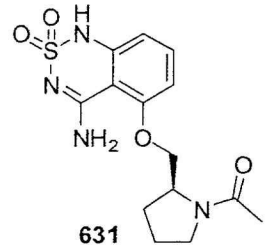
Preparado como no exemplo 199b de (*E*)-4-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-N-propilbut-2-enamida (Exemplo 208c) em 73% de rendimento como sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,42 (hex, J = 7,2 Hz, 2H), 3,06 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,77-4,79 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,11-6,20 (m, 2H), 6,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67-6,74 (m, 1H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11-8,14 (m, 1H). MS 260 (MH^+).

Exemplo 208c: (*E*)-4-(2-Ciano-3-nitrofenoxi)-N-propilbut-2-enamida

(*E*)-4-Bromo-N-propilbut-2-enamida (Elliott, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; Johnson, D. M.; Pulman, D. A. *Pesticide Science* 1987 *18(4)* 229) (0,14 g, 0,70 mmol), 2-hidróxi-6-nitrobenzonitrila (0,14 g, 0,88 mmol), carbonato de potássio (0,39 g, 2,81 mmols), e 18-coroa-6 (0,11 g, 0,42 mmol) foram refluxados em acetona (6 mL) durante 2 horas, e em seguida vertidos em água gelada (45 mL). O precipitado resultante foi coletado por filtração para fornecer 0,16 g (79%) do composto do título como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,42

(hex, J = 7,2 Hz, 2H), 3,06 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,07 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 6,16 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,71-6,78 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88-7,96 (m, 2H), 8,11-8,14 (m, 1H).

Exemplo 209: (*S*)-4-Amino-5-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



631

Preparado como no exemplo 176 de (*S*)-2-amino-6-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 209a) em 10% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,93 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 4,09 (dd, J = 10,0, 6,2 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 10,0, 5,6 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 10,93 (br s, 1H). MS 339 (MH^+).

Exemplo 209a: (*S*)-2-Amino-6-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrila

A uma suspensão de cloreto de (*S*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidínio (130 mg, 0,46 mmol) (Exemplo 209b) em THF (5 mL) foram adicionados Et_3N (135 □L, 0,97 mmol) e cloreto de acetila (36 □L, 0,50 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, filtrada e diluída com EtOH (20 mL). A solução resultante foi hidrogenada (20 Bar) usando 10% de Pd/C como o catalisador. Mediante a conclusão, a mistura reacional foi concentrada para produzir o composto do título (61 mg, 51%) como um xarope claro. MS 260 (MH^+).

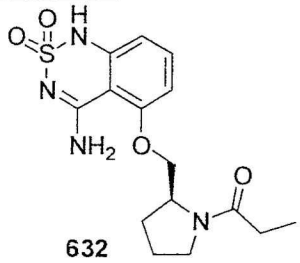
Exemplo 209b: cloreto de (*S*)-2-((2-Ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidínio

Preparado como no exemplo 166 de (*S*)-*terc*-butil-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato (Exemplo 209c) em 81% de rendimento como um sólido esbranquiçado. MS 248 (MH^+-HCl).

Exemplo 209c: 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-Butila

Preparado como no exemplo 166d de 2,6-dinitrobenzonitrila e 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila em 89% de rendimento como um sólido castanho. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (s, 9H), 1,81 (m, 1H), 2,03 (m, 3H), 3,32 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (m, 2H).

Exemplo 210: (*S*)-4-Amino-5-((1-propionilpirrolidin-2-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



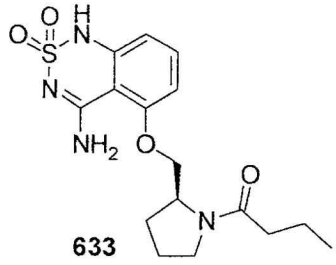
632

Preparado como no exemplo 176 de (*S*)-2-amino-6-((1-propionilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 210a) em 17% de rendimento como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,95 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 4,11 (dd, J = 10,0, 6,4 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 9,8, 5,0 Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 6,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 8,09 (br s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 10,95 (br s, 1H). MS 353 (MH^+).

Exemplo 210a: (*S*)-2-Amino-6-((1-propionilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 209a de cloreto de (*S*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidínio (Exemplo 210b) e propionil clorideína rende 90% como um xarope claro. MS 274 (MH^+).

Exemplo 211: (*S*)-4-Amino-5-((1-butirilpirrolidin-2-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



633

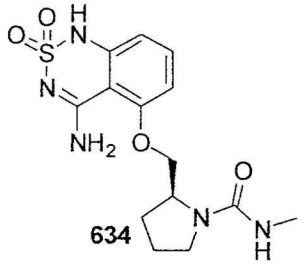
Preparado como no exemplo 176 de (*S*)-2-amino-6-((1-butirilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 211a) em 78% de rendimen-

to como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,54 (q, J = 7,5 Hz), 1,94 (m, 4H), 2,26 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,48 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (br s, 1H), 8,32 (br s, 1H), 10,93 (br s, 1H). MS 367 (MH^+).

Exemplo 211a: (*S*)-2-Amino-6-((1-butirilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 209a de cloreto de (*S*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidínio (Exemplo 209b) e cloreto de butirila em 90% de rendimento como um sólido branco. MS 288 (MH^+).

Exemplo 212: (*S*)-2-((4-Amino-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)-*N*-metilpirrolidina-1-carboxamida



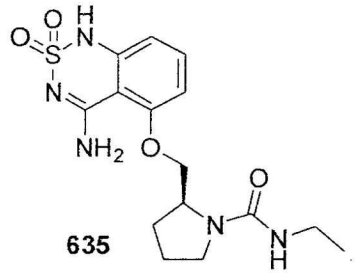
634

Preparado como no exemplo 176 de (*S*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-metilpirrolidina-1-carboxamida (Exemplo 212a) em 30% de rendimento como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,89 (m, 4H), 2,60 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,27 (br s, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 354 (MH^+).

Exemplo 212a: (*S*)-2-((3-Amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-metilpirrolidina-1-carboxamida

Preparado como no exemplo 209a de cloreto de (*S*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidínio (Exemplo 209b) e isocianato de metila em 53% de rendimento como um sólido branco. MS 275 (MH^+).

Exemplo 213: (*S*)-2-((4-Amino-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)-*N*-etilpirrolidina-1-carboxamida



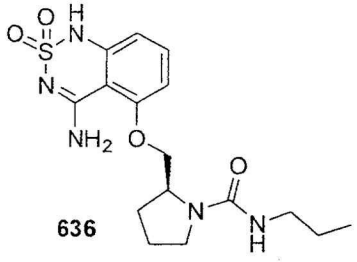
635

Preparado como no exemplo 276 de (*S*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-etilpirrolidina-1-carboxamida (Exemplo 213a) em 68% de rendimento como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,03 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 1,90 (m, 4H), 3,08 (quint, J = 6,6 Hz, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 9,7, 6,7 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,27 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (br s, 1H), 8,26 (br s, 1H), 10,91 (s, 1H). MS 368 (MH^+).

Exemplo 213a: (*S*)-2-((3-Amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-etilpirrolidina-1-carboxamida

Preparado como no exemplo 209a de cloreto de (*S*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidínio (Exemplo 209bW) e isocianato de etila em 100% de rendimento como um sólido branco. MS 289 (MH^+).

Exemplo 214: (*S*)-2-((4-Amino-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)-*N*-propilpirrolidina-1-carboxamida



636

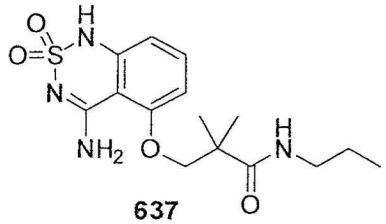
Preparado como no exemplo 276 de (*S*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-propilpirrolidina-1-carboxamida (Exemplo 214a) em 37% de rendimento como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 1,43 (sext, J = 7,4 Hz, 2H), 1,92 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 9,7, 6,4 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,7, 5,9 Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,20 (br s, 1H),

8,27 (br s, 1H), 10,91 (s, 1H). MS 382 (MH^+).

Exemplo 214a: (*S*)-2-((3-Amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-propilpirrolidina-1-carboxamida

Preparado como no exemplo 209a de cloreto de (*S*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidínio (Exemplo 209b) e isocianato de propila em 100% de rendimento como um sólido branco. MS 303 (MH^+).

Exemplo 215: 3-(4-Amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida



637

A uma solução agitada de 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetil-N-propilpropanamida (18,52 g, 52,55 mmols) (Exemplo 215a) em EtOH (150 mL) foi adicionada solução de NaOH (2,0 N, 52,3 mL) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi em seguida refluxada durante 2 horas até a reação ser concluída por TLC. A solução foi resfriada para 0 °C e neutralizada cuidadosamente com 10% de ácido acético e o precipitado foi coletado por filtração e lavado com água. O produto foi também purificado por recristalização de EtOH/H_2O (1:4), seco sob vácuo para fornecer o composto do título como um sólido branco (13,5 g, 73%). Ponto de fusão: 225-226 °C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,75 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,22 (s, 6H), 1,38 (m, 2H), 3,01 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). MS 355 (MH^+).

Exemplo 215a: 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetil-N-propil-propanamida

A uma solução de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetil-N-propilpropanamida (16,5 g, 59,92 mmols) (Exemplo 215b) em DMA (50 mL) foi adicionado cloreto de sulfamoíla (13,85 g, 119,84 mmols) a 0 °C sob nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante 3 horas em seguida diluída com EtOAc, lavada

sucessivamente com $NaHCO_3$, salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (18,52 g, 87%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,79 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,38 (m, 2H), 3,01 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,53 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H). MS 355 (MH^+).

Exemplo 215b: 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetil-N-propilpropanamida

Método A: A uma solução de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetil-N-propilpropanamida (305 mg, 1,0 mmol) (Exemplo 215c) em EtOAc (20,0 mL) foram adicionados 10% de Pd/C (50 mg). A suspensão foi agitada sob uma atmosfera de H_2 em temperatura ambiente durante a noite. O Pd/C foi filtrado, e lavado com EtOAc. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com 50% de EtOAc em hexanos para fornecer o composto do título (267 mg, 97%) como um sólido branco. MS 276 (MH^+).

Método B:

A uma solução de 3-hidróxi-2,2-dimetil-N-propilpropanamida (20,2 g, 0,127 mol) (Exemplo 215d) em THF seco (500 mL) foi cuidadosamente adicionado NaH (60% em óleo mineral, 7,64 g, 0,191 mol) em pequenas porções a 0 °C sob nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida aquecida até a temperatura ambiente e agitada sob nitrogênio durante 1 hora. A esta solução foi lentamente adicionado em temperatura ambiente 2-amino-6-fluorobenzonitrila (17,3 g, 0,127 mol) em THF (100 mL) e a mistura reacional refluxada durante a noite sob nitrogênio em seguida resfriada até a temperatura ambiente, saciada com salmoura, e extraída com EtOAc (3X). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, evaporadas e o resíduo foi cristalizado de EtOAc/hexano para fornecer o composto como um sólido branco (16,5 g, 48%). MS 276 (MH^+).

Exemplo 215c: 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetil-N-propilpropanamida

A uma solução de 3-hidróxi-2,2-dimetil-N-propilpropanamida (1,59 g, 10,0 mmols) (Exemplo 215d) em THF seco (30 mL) foi cuidadosamente adicionado NaH (60% em óleo mineral, 400 mg, 10,0 mmols) em pe-

quenas porções a 0 °C sob nitrogênio. A mistura reacional foi agitada a 0 °C sob nitrogênio durante 2 horas. A esta solução foi adicionado 2,6-dinitrobenzonitrila (1,93, 10,0 mmols), e a solução reacional foi agitada a 0 °C - RT sob nitrogênio durante a noite. A mistura reacional foi extinta com salmoura, e extraída com EtOAc (3X). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4. Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com 60% de EtOAc em hexanos para fornecer o composto do título como um sólido amarelo-pálido (2,21 g, 72%). MS 306 (MH^+).

Exemplo 215d: 3-hidróxi-2,2-dimetil-N-propilpropanamida

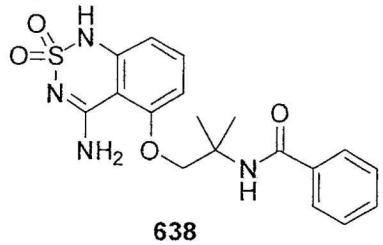
Método A:

Uma solução de 3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoato de metila (2,64 g, 20 mmols) e n-propilamina (1,81 g, 30 mmols) foi aquecida a 190 °C sob micro-ondas durante 10 horas. A amina excessiva foi removida sob vácuo para fornecer o composto do título como óleo incolor (3,18 g, 100%). MS 160 (MH^+).

Método B:

A uma solução de ácido 3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoico (20,0 g, 0,169 mol), propilamina (15,3 mL, 0,186 mol), e HOBt (25,1 g, 0,186 mol) em diclorometano seco (500 mL) foi adicionado EDCI (35,6 g, 0,186 mmol) em temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura reacional foi então agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. A reação saciada com salmoura, e extraída EtOAc (8X). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de $NaHCO_3$ saturado, HCl diluído, salmoura, e secas sobre Na_2SO_4. Evaporação do solvente sob pressão reduzida forneceu o composto do título como óleo incolor (19,2 g, 71%). MS 160 (MH^+).

Exemplo 216: N-(1-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2'-metilpropan-2'-il)benzamida



638

Preparado como no exemplo 215 de N-(1-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)benzamida (Exemplo 216a) em 93% de rendimento como um sólido branco. Ponto de fusão: 235-236 °C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,47 (s, 6H), 4,38 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,51 (m, 4H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 10,97 (s, 1H). MS 389 (MH^+).

Exemplo 216a: N-(1-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)benzamida

Preparado como no exemplo 215a de N-(1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)benzamida (Exemplo 216b) em 98% de rendimento como um sólido branco. MS 389 (MH^+).

Exemplo 216b: N-(1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)benzamida

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de N-(1-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilpropan-2-il)benzamida (Exemplo 216c) em 96% de rendimento como um sólido branco. MS 310 (MH^+).

Exemplo 216c: N-(1-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilpropan-2-il)benzamida

Preparado como no exemplo 215c de N-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)benzamida (Boyd, R.N.; Hansen, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, *75*, 5896) e 2,6-dinitrobenzonitrila em 91% de rendimento como um sólido amarelo-pálido. MS 340 (MH^+).

Exemplo 217: 5-(neopentiloxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



639

Preparado como no exemplo 215 de 2-sulfamoilamino-6-(neopentiloxi)benzonitrila (Exemplo 217a) em 73% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 (s, 9H), 3,86 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 10,99 (s, 1H). MS 284 (MH^+).

Exemplo 217a: 2-sulfamoilamino-6-(neopentiloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 215a de 2-amino-6-(neopentiloxi)benzonitrila (Exemplo 217b) em 92% de rendimento. MS 284 (MH^+).

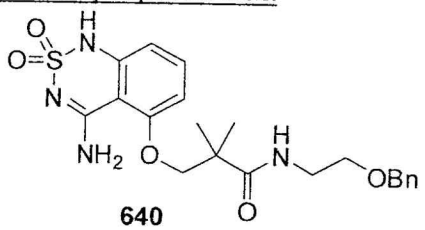
Exemplo 217b: 2-amino-6-(neopentiloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de 2-(neopentiloxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 217c) em 96% de rendimento. MS 205 (MH^+).

Exemplo 217c: 2-(neopentiloxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 215c de 2,2-dimetilpropan-1-ol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 80% de rendimento. MS 235 (MH^+).

Exemplo 218: 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-N-(2''-(benziloxi)etil)-2',2'-dimetilpropanamida



640

Preparado como no exemplo 215 de 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-N-(2-(benziloxi)etil)-2,2-dimetilpropanamida (Exemplo 218a) em 92% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (s, 6H), 3,26 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 6,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 4H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,97 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). MS 447 (MH^+).

Exemplo 218a: 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-N-(2-(benziloxi)etil)-2,2-dimetilpropanamida

Preparado como no exemplo 215a de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-(2-(benziloxi)etil)-2,2-dimetilpropanamida (Exemplo 218b) em 100% de rendimento. MS 447 (MH^+).

Exemplo 218b: 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-(2-(benziloxi)etil)-2,2-dimetil-propanamida

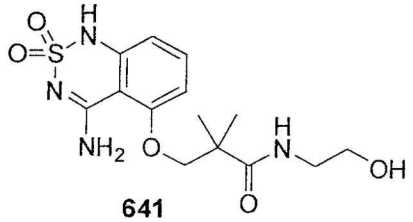
Preparado como no exemplo 215b (Método B) de N-(2-(benziloxi)etil)-3-hidróxi-2,2-dimetilpropanamida (Exemplo 218c) e 2-amino-

6-fluorobenzonitrila em 82% de rendimento. MS 368 (MH^+).

Exemplo 218c: N-(2-(benziloxi)etil)-3-hidróxi-2,2-dimetilpropanamida

A uma solução de ácido 3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoico (2,36 g, 20 mmols), 2-(benziloxi)etanamina (3,02 g, 20 mmols), e HOBt (2,71 g, 20 mmols) em diclorometano seco (100 mL) foi adicionado EDCI (3,82 g, 20 mmols) em temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura reacional foi então agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. A reação foi extinta com salmoura, e extraída com EtOAc (3X). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de $NaHCO_3$ saturada, HCl diluído, salmoura, e secas sobre Na_2SO_4. Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com 40% de EtOAc em Hexanos para fornecer o composto do título como óleo incolor (4,89 g) em 97% de rendimento. MS 252 (MH^+).

Exemplo 219: 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-N-(2''-hidroxietil)-2',2'-dimetilpropanamida

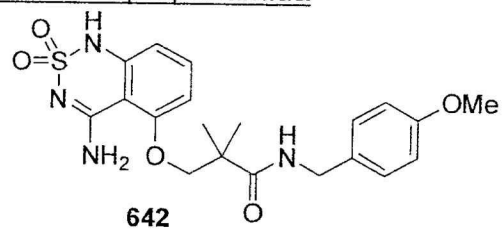


641

A uma solução de 3-(4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2,2-dióxido-N-(2'-(benziloxi)etil)-2',2'-dimetilpropanamida (Exemplo 218, 112 mg, 0,25 mmols) em EtOAc/EtOH/THF (1:1:1, 20,0 mL) foram adicionados 10% de Pd/C (50 mg) e a suspensão foi agitada sob uma atmosfera de H_2 em temperatura ambiente durante 2 horas. O Pd/C foi filtrado, e lavado com MeOH. A filtração foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por recristalização de EtOH para fornecer o composto do título como um sólido branco (81 mg) em 90% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (s, 6H), 3,11 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,35 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). MS 357 (MH^+).

Exemplo 220: 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-N-

(4"-metoxibenzil)-2',2'-dimetilpropanamida



642

Preparado como no exemplo 215 de 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-N-(4-metoxibenzil)-2,2-dimetilpropanamida (Exemplo 220a) em 92% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (s, 6H), 3,66 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 4,21 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,35 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H). MS 433 (MH^+).

Exemplo 220a: 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-N-(4-metoxibenzil)-2,2-dimetilpropanamida

Preparado como no exemplo 215a de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-(4-metoxibenzil)-2,2-dimetilpropanamida (Exemplo 220b) em 100% de rendimento. MS 433 (MH^+).

Exemplo 220b: 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-(4-metoxibenzil)-2,2-dimetil-propanamida

A uma solução de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-N-(4-metoxibenzil)-2,2-dimetil-propanamida (1,15 g, 3,0 mmols) (Exemplo 220c) em diglima (30 mL) foi adicionada em gotas uma solução de $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (2,03 g, 9,0 mmols) em HCl concentrado (15 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi em seguida agitada a 0 °C durante mais uma hora. A solução reacional foi neutralizada com NaOH a 2N a 0 °C, e extraída com EtOAc (2X). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4. Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com 50% de EtOAc em hxanos para fornecer o composto do título como um sólido branco (0,91 g) em 86% de rendimento. MS 354 (MH^+).

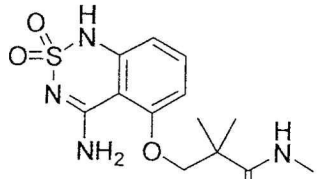
Exemplo 220c: 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-N-(4-metoxibenzil)-2,2-dimetil-propanamida

Preparado como no exemplo 215c de 3-hidróxi-N-(4-metoxibenzil)-2,2-dimetilpropanamida (Exemplo 220d) e 2,6-dinitrobenzonitrila em 95% de rendimento como um sólido amarelo-pálido. MS 384 (MH^+).

Exemplo 220d: 3-hidróxi-N-(4-metoxibenzil)-2,2-dimetilpropanamida

Preparado como no exemplo 4c de ácido 3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoico e 4-metoxibenzilamina em 97% de rendimento como um sólido branco. MS 238 (MH^+).

Exemplo 221: 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-N,2',2'-trimetilpropanamida



643

Preparado como no exemplo 215 de 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-N,2,2-trimetilpropanamida (Exemplo 221a) em 62% de rendimento como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21 (s, 6H), 2,58 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 4,05 (s, 2H), 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). MS 327 (MH^+).

Exemplo 221a: 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-N,2,2-trimetilpropanamida

Preparado como no exemplo 215a de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N,2,2-trimetilpropanamida (Exemplo 221b) em 69% de rendimento. MS 327 (MH^+).

Exemplo 221b: 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N,2,2-trimetilpropanamida

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-N,2,2-trimetilpropanamida (Exemplo 221c) em 95% de rendimento como um sólido branco. MS 248 (MH^+).

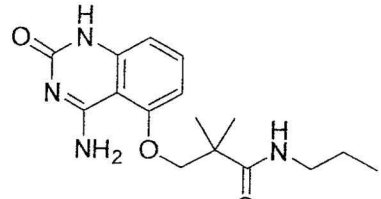
Exemplo 221c: 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-N,2,2-trimetilpropanamida

Preparado como no exemplo 215c de 3-hidróxi-N,2,2-trimetilpropanamida (Exemplo 221d) e 2,6-dinitrobenzonitrila em 77% de rendimento como um sólido amarelo-pálido. MS 378 (MH^+).

Exemplo 221d: 3-hidróxi-N,2,2-trimetilpropanamida

Preparado como no exemplo 215d de 3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoato de metila e metilamina em 51% de rendimento. MS 132 (MH^+).

Exemplo 222: 3-(4-amino-2-oxo-1,2-di-hidroquinazolin-5-iloxi)-2,2-dimetil-N-propilpropanamida



644

Uma solução de N-(2-ciano-3-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(propilamino)propoxi)-fenilcarbamoil)benzamida (exemplo 222a) (141 mg, 0,3 mmol) e NaOH (2 N, 0,3 mL) em EtOH (5 mL) foi agitada a 100 °C sob nitrogênio durante 2 horas. Após resfriar até a temperatura ambiente, a solução reacional clara foi filtrada, e o filtrado foi cuidadosamente neutralizado com AcOH a 10% com vigorosa agitação a 0 °C. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e em seguida 20% de EtOH em água para fornecer o produto final (81 mg) em 76% de rendimento como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,73 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,21 (s, 6H), 1,33-1,41 (m, 2H), 3,01 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,79 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 10,60 (s, 1H). MS 319 (MH^+).

Exemplo 222a: N-(2-ciano-3-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(propilamino)propoxi)fenil-carbamoil)benzamida

Preparado como no exemplo 146a de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetil-N-propil-propanamida (Exemplo 215b, Método A) e isocianato de benzoíla em 85% de rendimento como um sólido branco. MS 423 (MH^+).

Exemplo 223: 4-amino-5-(neopentiloxi)quinazolin-2(1H)-ona



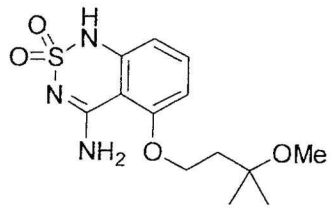
645

Preparado como no exemplo 222 de N-(2-ciano-3-(neopentiloxi)fenilcarbamoil)benzamida (Exemplo 223a) em 90% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,03 (s, 9H), 3,90 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 11,22 (s, 1H). MS 248 (MH^+).

Exemplo 223a: N-(2-ciano-3-(neopentiloxi)fenilcarbamoil)benzamida

Preparado como no exemplo 146a de 2-amino-6-(neopentiloxi)-benzonitrila (Exemplo 217b) e isocianato de benzoíla em 96% de rendimento como um sólido branco. MS 352 (MH^+).

Exemplo 224: 5-(3-metóxi-3-metilbutoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



646

Preparado como no exemplo 215 de 2-sulfamoilamino-6-(3-metóxi-3-metilbutoxi)benzonitrila (Exemplo 224a) em 52% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (s, 6H), 1,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 4,18 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 8,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). MS 314 (MH^+).

Exemplo 224a: 2-sulfamoilamino-6-(3-metóxi-3-metilbutoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 215a de 2-amino-6-(3-metóxi-3-metilbutoxi)benzonitrila (Exemplo 224b) em 95% de rendimento. MS 314 (MH^+).

Exemplo 224b: 2-amino-6-(3-metóxi-3-metilbutoxi)benzonitrila

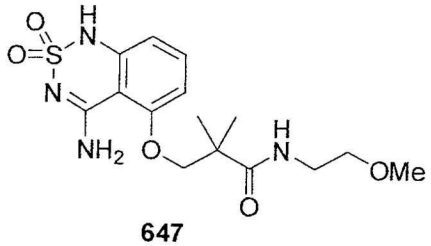
Preparado como no exemplo 215b (Método A) de 2-(3-metóxi-3-

metilbutoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 224c) em 62% de rendimento. MS 235 (MH^+).

Exemplo 224c: 2-(3-metóxi-3-metilbutoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 215c de 3-metóxi-3-metilbutan-1-ol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 52% de rendimento. MS 265 (MH^+).

Exemplo 225: 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-N-(2''-metoxietil)-2',2'-dimetilpropanamida



647

Preparado como no exemplo 215 de 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-N-(2-metoxietil)-2,2-dimetilpropanamida (Exemplo 225a) em 12% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21 (s, 6H), 3,13 (s, 3H), 3,17-3,22 (m, 2H), 3,28 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,91 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 371 (MH^+).

Exemplo 225a: 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-N-(2-metoxietil)-2,2-dimetilpropanamida

Preparado como no exemplo 215a de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-(2-metoxietil)-2,2-dimetilpropanamida (Exemplo 225b) em 41% de rendimento. MS 371 (MH^+).

Exemplo 225b: 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-(2-metoxietil)-2,2-dimetilpropanamida

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-N-(2-metoxietil)-2,2-dimetilpropanamida (Exemplo 225c) em 91% de rendimento. MS 292 (MH^+).

Exemplo 225c: 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-N-(2-metoxietil)-2,2-dimetilpropanamida

Preparado como no exemplo 215c de 3-hidróxi-N-(2-metoxietil)-2,2-dimetilpropanamida (Exemplo 225d) e 2,6-dinitrobenzonitrila em 55% de

rendimento. MS 322 (MH^+).

Exemplo 225d: 3-hidróxi-N-(2-metoxietil)-2,2-dimetilpropanamida

Preparado como no exemplo 215d (Método A) de 3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoato de metila e 2-metoxietanamina em 100% de rendimento. MS 176 (MH^+).

Exemplo 226: N-(3-(4-amino-)-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-ilóxi-2',2'-dimetilpropil)propionamida



648

Preparado como no exemplo 215a de N-(3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropil)propionamida (Exemplo 226a) e cloreto de sulfamoíla em 17% de rendimento como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93-0,96 (m, 9H), 2,06-2,11 (m, 2H), 3,07 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,58 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93-7,98 (m, 2H), 8,35 (brs, 1H), 10,91 (brs, 1H). MS 355 (MH^+).

Exemplo 226a: N-(3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropil)propionamida

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de N-(3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropil)propionamida (Exemplo 226b) em 100% de rendimento. MS 276 (MH^+).

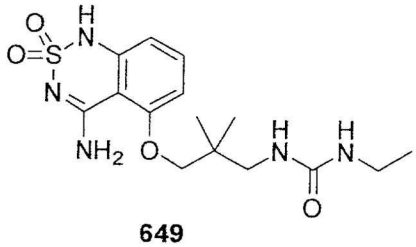
Exemplo 226b: N-(3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropil)propionamida

Preparado como no exemplo 215c de N-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)propionamida (Exemplo 226c) e 2,6-dinitrobenzonitrila em 68% de rendimento. MS 306 (MH^+).

Exemplo 226c: N-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)propionamida

Preparado de acordo com a literatura (Boyd, R.N.; Hansen, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, *75*, 5896) de 2-amino-2-metilpropan-1-ol e cloreto de benzoíla em 84% de rendimento como um sólido branco. MS 160 (MH^+).

Exemplo 227: 1-(3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetilpropil)-3'-etilureia



649

Preparado como no exemplo 215 de 1-(3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-3-etilureia (Exemplo 227a) em 55% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88-0,96 (m, 9H), 2,90-2,97 (m, 2H), 3,01 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 5,75 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (brs, 1H), 8,25 (brs, 1H), 10,89 (s, 1H). MS 370 (MH^+).

Exemplo 227a: 1-(3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-3-etilureia

Preparado como no exemplo 215a de 1-(3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-3-etilureia (Exemplo 227b) em 100% de rendimento. MS 370 (MH^+).

Exemplo 227b: 1-(3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-3-etilureia

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de 1-(3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-3-etilureia (Exemplo 227c) em 90% de rendimento. MS 291 (MH^+).

Exemplo 227c: 1-(3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-3-etilureia

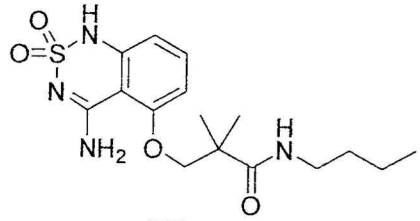
Preparado como no exemplo 215c de 1-etil-3-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)ureia (Exemplo 227d) e 2,6-dinitrobenzonitrila em 47% de rendimento. MS 321 (MH^+).

Exemplo 227d: 1-etil-3-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)ureia

A uma solução de 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol (1,03 g, 10 mmol) em 1,4-dioxano seco (20 mL) foi adicionado em gotas isocianato de etila (0,71 g, 10 mmols) em temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura reacional foi então agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como óleo incolor (1,74 g, 100%). MS 175 (MH^+).

Exemplo 228: 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-N-

butil-2',2'-dimetilpropanamida



650

Preparado como no exemplo 215 e 1a de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-butil-2,2-dimetilpropanamida (Exemplo 228a) e cloreto de sulfamoíla em 14% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,78 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,14-1,22 (m, 8H), 1,33- 1,37 (m, 2H), 3,02-3,07 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 369 (MH^+).

Exemplo 228a: 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-butil-2,2-dimetilpropanamida.

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de N-butil-3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropanamida (Exemplo 228b) em 89% de rendimento. MS 290 (MH^+).

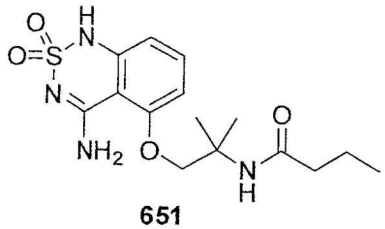
Exemplo 228b: N-butil-3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropanamida

Preparado como no exemplo 215c de N-butil-3-hidróxi-2,2-dimetilpropanamida (Exemplo 228c) e 2,6-dinitrobenzonitrila em 66% de rendimento. MS 320 (MH^+).

Exemplo 228c: N-butil-3-hidróxi-2,2-dimetilpropanamida

Preparado como no exemplo 215d (Método A) de 3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoato de metila e n-butil amina em 100% de rendimento. MS 174 (MH^+).

Exemplo 229: N-(1-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2'-metilpropan-2'-il)butiramida



651

Preparado como no exemplo 215 de N-(1-(3-sulfamoilamino-2-

cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)butiramida (Exemplo 229a) e hidróxido de sódio em 54% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,78 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,43- 1,44 (m, 2H), 2,00 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,97 (s, 1H). MS 355 (MH^+).

Exemplo 229a: N-(1-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)-butiramida

Preparado como no exemplo 215a de N-(1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)butiramida (Exemplo 229b) e cloreto de sulfamoíla em 100% de rendimento. MS 355 (MH^+).

Exemplo 229b: N-(1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)butiramida

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de N-(1-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilpropan-2-il)butiramida (Exemplo 229c) em 100% de rendimento. MS 276 (MH^+).

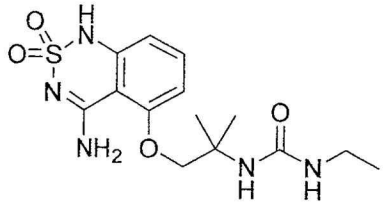
Exemplo 229c: N-(1-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilpropan-2-il)butiramida

Preparado como no exemplo 215c de N-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)butiramida (Exemplo 229d) e 2,6-dinitrobenzonitrila em 72% de rendimento. MS 306 (MH^+).

Exemplo 229d: N-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)butiramida

Preparado de acordo com a literatura (Boyd, R.N.; Hansen, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, *75*, 5896) de 2-amino-2-metilpropan-1-ol e cloreto de butirila em 32% de rendimento. MS 160 (MH^+).

Exemplo 230: 1-(1-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2'-metilpropan-2'-il)-3'-etilureia



652

Preparado como no exemplo 215 de 1-(1-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)-3-etilureia (Exemplo 230a) em 37% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J =

7,2 Hz, 3H), 1,27 (s, 6H), 2,90-2,93 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 5,63 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,94 (s, 1H). MS 356 (MH^+).

Exemplo 230a: 1-(1-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)-3-etilureia

Preparado como no exemplo 215a de 1-(1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)-3-etilureia (Exemplo 230b) e cloreto de sulfamoíla em 100% de rendimento. MS 356 (MH^+).

Exemplo 230b: 1-(1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)-3-etilureia

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de 1-(1-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilpropan-2-il)-3-etilureia (Exemplo 230c) em 86% de rendimento. MS 277 (MH^+).

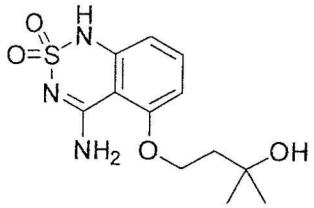
Exemplo 230c: 1-(1-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilpropan-2-il)-3-etilureia

Preparado como no exemplo 215c de 1-etil-3-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)ureia (Exemplo 230d) e 2,6-dinitrobenzonitrila em 65% de rendimento. MS 307 (MH^+).

Exemplo 230d: 1-etil-3-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)ureia

Preparado como no exemplo 227d de 2-amino-2-metilpropan-1-ol e isocianato de etila em 94% de rendimento. MS 161 (MH^+).

Exemplo 231: 4-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2'-metilbutan-2'-ol



653

Preparado como no exemplo 215 de acetato de 4-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)-2-metilbutan-2-ila (Exemplo 231a) em 20% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 6H), 1,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,62 (s,1H), 6,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). MS 300 (MH^+).

Exemplo 231a: acetato de 4-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)-2-metilbutan-

2-ila

Preparado como no exemplo 215a de acetato de 4-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilbutan-2-ila (Exemplo 231b) e cloreto de sulfamoíla em 100% de rendimento. MS 342 (MH^+).

Exemplo 231b: acetato de 4-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilbutan-2-ila

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de acetato de 4-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilbutan-2-ila (Exemplo 231c). MS 263 (MH^+).

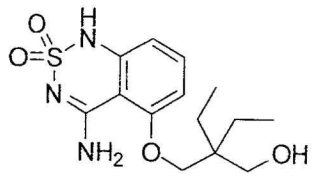
Exemplo 231c: acetato de 4-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilbutan-2-ila

A uma solução de 2-(3-hidróxi-3-metilbutoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 231d) (250 mg, 1 mmol), trietilamina (3 equiv.), e DMAP (0,1 equiv.) em diclorometano seco (20 mL) foi adicionado em gotas cloreto de acetila (1,5 equiv.) a 0 °C sob nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida agitada a 0 °C - temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída com EtOAc, lavada com salmoura, e seca sobre Na_2SO_4. Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com 20% de EtOAc em hxanos para fornecer o composto do título (137 mg, 47%). MS 293 (MH^+).

Exemplo 231d: 2-(3-hidróxi-3-metilbutoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 215c de 3-metilbutano-1,3-diol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 81% de rendimento. MS 251 (MH^+).

Exemplo 232: 2-((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)metil)-2'-etilbutan-1'-ol



654

Preparado como no exemplo 215 de acetato de 2-etil-2-((2-metil-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)butila (Exemplo 232a) em 20% de rendimento como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,73-0,80 (m, 6H), 1,21-1,37 (m, 4H), 3,31-3,33 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,92 (brs, 1H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (brs, 2H), 10,91 (brs, 1H). MS 328 (MH^+).

Exemplo 232a: acetato de 2-((2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)-2-etilbutila

Preparado como no exemplo 215a de acetato de 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-2-etilbutila (Exemplo 232b) e cloreto de sulfamoíla em 90% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,80 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 1,37-1,43 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,54 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H).

Exemplo 232b: acetato de 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-2-etilbutila

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de acetato de 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-2-etilbutila (Exemplo 232c) em 91% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,79 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 1,34-1,41 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H). MS 291 (MH^+).

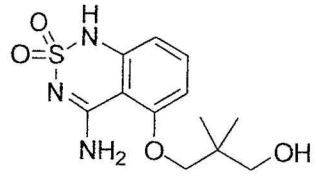
Exemplo 232c: acetato de 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-2-etilbutila

Preparado como no exemplo 231c de 2-(2-etil-2-(hidroximetil)butoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 232d) e cloreto de acetila em 82% de rendimento. MS 321 (MH^+).

Exemplo 232d: 2-(2-etil-2-(hidroximetil)butoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 215c de 2,2-dietilpropano-1,3-diol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 86% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,80 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 1,34 (q, J = 7,6 Hz, 4H), 3,33 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,57 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,74-7,76 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H).

Exemplo 233: 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetilpropan-1'-ol



655

Preparado como no exemplo 215 de acetato de 3-(2-ciano-3-(sulfamoil-amino)fenoxi)-2,2-dimetilpropila (Exemplo 233a) em 30% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (s,

6H), 3,29-3,31 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 5,01 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 300 (MH^+).

Exemplo 233a: acetato de 3-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)-2,2-dimetilpropila

Preparado como no exemplo 215a de acetato de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropila (Exemplo 233b) e cloreto de sulfamoíla em 60% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,99 (s, 6H), 1,98 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H).

Exemplo 233b: acetato de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropila

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de acetato de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropila (Exemplo 233c) em 77% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 (s, 6H), 2,00 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

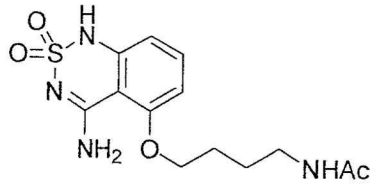
Exemplo 233c: acetato de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropila

Preparado como no exemplo 231c de 2-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 233d) e cloreto de acetila em 66% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,04 (s, 6H), 2,00 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,85-7,92 (m, 2H).

Exemplo 233d: 2-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 215c de 2,2-dimetilpropano-1,3-diol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 73% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (s, 6H), 3,29-3,31 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,69 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H).

Exemplo 234: N-(4-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)butil)-acetamida



656

Preparado como no exemplo 215 de N-(4-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)butil)acetamida (Exemplo 234a) em 30% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,48-1,51 (m, 2H), 1,77-1,81 (m, 5H), 3,03-3,08 (m, 2H), 4,14 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (s,1H). 7,84 (brs, 1H), 8,32 (s,1H), 10,93 (s, 1H). MS 327 (MH^+).

Exemplo 234a: N-(4-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)butil)acetamida

Preparado como no exemplo 215a de N-(4-(3-amino-2-cianofenoxi)butil)acetamida (Exemplo 234b) e cloreto de sulfamoíla em 100% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,51-1,54 (m, 2H), 1,70-1,73 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 3,04-3,09 (m, 2H), 4,09 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (brs,1H), 9,42 (s, 1H).

Exemplo 234b: N-(4-(3-amino-2-cianofenoxi)butil)acetamida

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de N-(4-(2-ciano-3-nitrofenoxi)butil)acetamida (Exemplo 234c) em 85% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,49-1,54 (m, 2H), 1,66-1,70 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 3,03-3,08 (m, 2H), 3,97 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (brs,1H).

Exemplo 234c: N-(4-(2-ciano-3-nitrofenoxi)butil)acetamida

A uma solução de 2-(4-aminobutoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 234d) (235 mg, 1,0 mmol), trietilamina (3 equiv.), e DMAP (0,1 equiv.) em diclorometano seco (20 mL) foi adicionado em gotas cloreto de acetila (1,5 equiv.) a 0 °C sob nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida agitada a 0 °C - RT durante a noite. A reação foi diluída com EtOAc, lavada com salmoura, e seca sobre Na_2SO_4. Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com 50% de EtOAc em hxanos para fornecer o composto do título (158 mg, 57%). MS 278 (MH^+).

Exemplo 234d: 2-(4-aminobutoxi)-6-nitrobenzonitrila

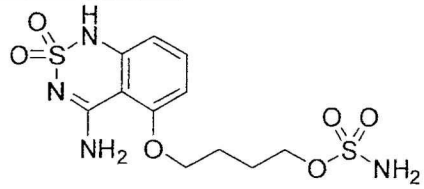
Uma solução de 4-(2-ciano-3-nitrofenoxi)butilcarbamato de terc-butila (Exemplo 234e) (671 mg, 2 mmols) em DCM/TFA (1:1, 20 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido sob

vácuo para fornecer o composto do título (698 mg, 100%). MS 236 (MH^+).

Exemplo 234e: 4-(2-ciano-3-nitrofenoxi)butilcarbamato de terc-butila

Preparado como no exemplo 215c de 4-hidroxibutilcarbamato de terc-butila e 2,6-dinitrobenzonitrila em 7% de rendimento como um sólido amarelo-pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (s, 9H), 1,52-1,55 (m, 2H), 1,72-1,76 (m, 2H), 2,94-2,99 (m, 2H), 4,24 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 6,86 (brs, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,85-7,90 (m,2H).

Exemplo 235: sulfamato de 4-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)butila



657

Preparado como no exemplo 215 de sulfamato de 4-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)butila (Exemplo 235a) em 31% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,74-1,79 (m, 2H), 1,85-1,91 (m, 2H), 4,07 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 6,58-6,60 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 3H), 7,79 (s,1H), 8,32 (s, 1H), 10,93 (s,1H). MS 365 (MH^+).

Exemplo 235a: sulfamato de 4-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)butila

Preparado como no exemplo 215a de 2-amino-6-(4-(terc-butildimetilsililoxi)butoxi)benzonitrila (Exemplo 235b) e cloreto de sulfamoíla em 63% de rendimento. MS 382 (M^++H_2O).

Exemplo 235b: 2-amino-6-(4-(terc-butildimetilsililoxi)butoxi)benzonitrila

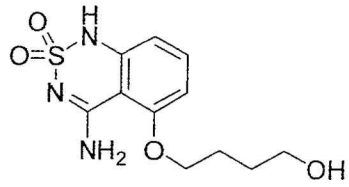
Preparado como no exemplo 215b (Método A) de 2-(4-(terc-butildimetilsililoxi)butoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 235c) em 76% de rendimento. MS 321 (MH^+).

Exemplo 235c: 2-(4-(terc-butildimetilsililoxi)butoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 215c de 4-(terc-butildimetilsililoxi)butan-1-ol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 25% de rendimento como um sólido amarelo-pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,01 (s, 6H), 0,81-0,83 (m, 9H), 1,61-1,66 (m, 2H), 1,76-1,81 (m, 2H), 3,63 (t, J = 6,8 Hz, 2H),

4,26 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,84-7,89 (m, 2H).

Exemplo 236: 4-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-butan-1'-ol



658

Preparado como no exemplo 215 de sulfamato de 4-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)butila (Exemplo 235a) em 2% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,69-1,73 (m, 2H), 1,95-1,99 (m, 2H), 3,63 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,61-6,63 (m, 1H), 6,75-6,77 (m, 1H), 7,45 (m, J = 8,0 Hz, 1H). MS 286 (MH^+).

Exemplo 237: 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2'-metilpropan-1'-ol



659

Preparado como no exemplo 215 de acetato de 3-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)-2-metilpropila (Exemplo 237a) em 41% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,09-2,13 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,46-3,50 (m, 1H), 4,05 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,84 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (brs, 1H), 8,24 (brs, 1H), 10,91 (s, 1H). MS 286 (MH^+).

Exemplo 237a: acetato de 33-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)-2-metilpropila

Preparado como no exemplo 215a de acetato de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropila (Exemplo 237b) e cloreto de sulfamoíla em 78% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,23-2,27 (m, 1H), 3,99-4,07 (m, 4H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H),

7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H).

Exemplo 237b: acetato de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropila

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de acetato de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilpropila (Exemplo 237c) em 73% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,99 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,19-2,24 (m, 1H), 3,91 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,97-4,06 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

Exemplo 237c: acetato de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilpropila

Preparado como no exemplo 231c de 2-(3-hidróxi-2-metilpropoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 237d) e cloreto de acetila em 41% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,28-2,33 (m, 1H), 4,05-4,08 (m, 2H), 4,18 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,71-7,73 (m, 1H), 7,86-7,92 (m, 2H).

Exemplo 237d: 2-(3-hidróxi-2-metilpropoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 215c de 2-metilpropano-1,3-diol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 37% de rendimento. MS 237 (MH^+).

Exemplo 238: 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)propan-1'-ol



660

Preparado como no exemplo 215 de sulfamato de 3-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)propila (Exemplo 238a) em 6% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,92-1,97 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 2H), 4,20 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,79 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,57-6,59 (m, 1H), 6,71-6,73 (m, 1H), 7,43 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (brs, 1H), 8,28 (brs, 1H), 10,90 (s, 1H). MS 272 (MH^+).

Exemplo 238a: sulfamato de 3-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)propila

Preparado como no exemplo 215a de 2-amino-6-(3-hidroxipropoxi)benzonitrila (Exemplo 238b) e cloreto de sulfamoíla em 30% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,11-2,14 (m, 2H), 4,16-4,21

(m, 4H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,56 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H).

Exemplo 238b: 2-amino-6-(3-hidroxipropoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de 2-(3-hidroxipropoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 238c) em 100% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,79-1,85 (m, 2H), 3,52-3,56 (m, 2H), 4,04 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,54 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

Exemplo 238c: 2-(3-hidroxipropoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 215c de propano-1,3-diol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 61% de rendimento como um sólido amarelo-pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,89-1,93 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 4,30 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,61 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H).

Exemplo 239: 5-(butiltio)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



661

Preparado como no exemplo 215 de 2-sulfamoilamino-6-(butiltio)benzonitrila (Exemplo 239a) em 12% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,34-1,41 (m, 2H), 1,49-1,56 (m, 2H), 2,97 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,12 (brs, 2H), 11,02 (brs, 1H). MS 286 (MH^+).

Exemplo 239a: 2-sulfamoilamino-6-(butiltio)benzonitrila

Preparado como no exemplo 215a de 2-amino-6-(butiltio)benzonitrila (Exemplo 239b) em 76% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,36-1,45 (m, 2H), 1,54-1,61 (m, 2H), 3,07 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,25-7,27 (m, 3H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,57 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,50 (s, 1H).

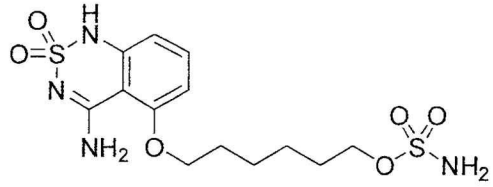
Exemplo 239b: 2-amino-6-(butiltio)benzonitrila

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de 2-nitro-6-(butiltio)benzonitrila (Exemplo 239c) em 87% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 2H), 2,97 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,43 (brs, 2H), 6,52-6,54 (m, 1H), 6,67-6,69 (m, 1H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

Exemplo 239c: 2-nitro-6-(butiltio)benzonitrila

Preparado como no exemplo 215c de butano-1-tiol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 90% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,42-1,55 (m, 2H), 1,70-1,77 (m, 2H), 3,09 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,99-8,01 (m, 1H).

Exemplo 240: sulfamato de 6-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)hexila



662

Preparado como no exemplo 215 de sulfamato de 6-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)hexila (Exemplo 240a) em 46% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,03-1,05 (m, 4H), 1,28 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 3,64 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 10,56 (s, 1H). MS 393 (MH^+).

Exemplo 240a: sulfamato de 6-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)hexila

Preparado como no exemplo 215a de 2-amino-6-(6-hidróxi-hexiloxi)benzonitrila (Exemplo 240b) e cloreto de sulfamoíla em 20% de rendimento. MS 393 (MH^+).

Exemplo 240b: 2-amino-6-(6-hidroxiexiloxi)benzonitrila

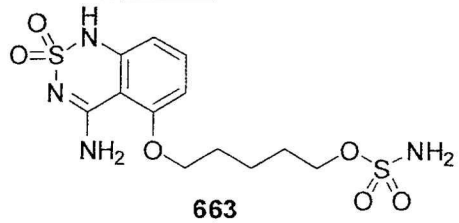
Preparado como no exemplo 215b (Método A) de 2-(6-hidroxiexiloxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 240c) em 99% de rendimento. MS 235 (MH^+).

Exemplo 240c: 2-(6-hidroxiexiloxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 215c de hexano-1,6-diol e 2,6-

dinitrobenzonitrila em 88% de rendimento como um sólido amarelo-pálido. MS 265 (MH^+).

Exemplo 241: sulfamato de 5-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)pentila



663

Preparado como no exemplo 215 de sulfamato de 5-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)-fenoxi)pentila (Exemplo 241a) em 44% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,09 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 3,66 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 10,57 (s, 1H). MS 379 (MH^+).

Exemplo 241a: sulfamato de 5-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)pentila

Preparado como no exemplo 215a de 2-amino-6-(5-(terc-butildimetilsililoxi)pentiloxi)benzonitrila (Exemplo 241b) e cloreto de sulfamoíla em 26% de rendimento. MS 379 (MH^+).

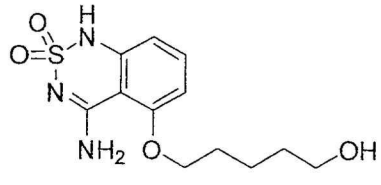
Exemplo 241b: 2-amino-6-(5-(terc-butildimetilsililoxi)pentiloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de 2-(5-(terc-butildimetil-sililoxi)pentiloxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 241c) em 93% de rendimento. MS 335 (MH^+).

Exemplo 241c: 2-(5-(terc-butildimetilsililoxi)pentiloxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 215c de 5-(terc-butildimetil-sililoxi)pentan-1-ol e 2,6-dinitrobenzonitrila como um sólido amarelo-pálido em 46% de rendimento. MS 365 (MH^+).

Exemplo 242: 5-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)pentan-1'-ol



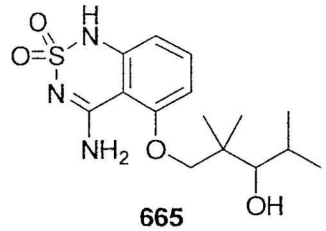
664

Preparado como no exemplo 215 de 2-sulfamoilamino-6-(5-hidróxi-pentiloxi)benzonitrila (Exemplo 242a) em 32% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39-1,49 (m, 4H), 1,77-1,84 (m, 2H), 3,31-3,44 (m, 2H), 4,14 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,35 (m, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). MS 300 (MH^+).

Exemplo 242a: 2-sulfamoilamino-6-(5-hidroxipentiloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 215a de 2-amino-6-(5-(terc-butildimetilsililoxi)pentiloxi)benzonitrila (Exemplo 241b) e cloreto de sulfamoíla em 4% de rendimento. MS 300 (MH^+).

Exemplo 243: 1-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2',4'-trimetilpentan-3'-ol



665

Preparado como no exemplo 215 de acetato de 1-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)-fenoxi)-2,2,4-trimetilpentan-3-ila (Exemplo 243a) em 35% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,76-0,78 (d, 3H), 0,93 (s, 6H), 1,05 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 1H), 3,18-3,19 (d, 1H), 3,73-3,75 (d, 1H), 3,99-4,02 (d, 1H), 4,98-4,99 (d, 1H), 6,57-6,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,70-6,72 (d, J = 8 Hz,1H), 7,43 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). MS 342 (MH^+).

Exemplo 243a: acetato de 1-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)-2,2,4-trimetilpentan-3-ila

Preparado como no exemplo 215a de acetato de 1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2,4-trimetilpentan-3-ila (Exemplo 243b) e cloreto de sulfamoíla em 90% de rendimento. MS 384 (MH^+).

Exemplo 243b: acetato de 1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2,4-trimetilpentan-3-ila

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de acetato de 1-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2,4-trimetilpentan-3-ila (Exemplo 243c) em 83% de

rendimento. MS 305 (MH^+).

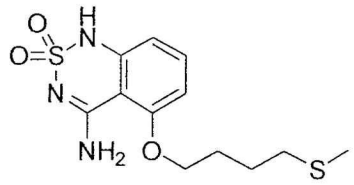
Exemplo 243c: acetato de 1-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2,4-trimetilpentan-3-ila

Preparado como no exemplo 231c de 2-(3-hidróxi-2,2,4-trimetilpentiloxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 243d) e cloreto de acetila em 50% de rendimento. MS 335 (MH^+).

Exemplo 243d: 2-(3-hidróxi-2,2,4-trimetilpentiloxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 215c de 2,2,4-trimetilpentano-1,3-diol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 90% de rendimento. MS 293 (MH^+).

Exemplo 244: 5-(4-(metiltio)butoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



666

Preparado como no exemplo 215 de 2-sulfamoilamino-6-(4-(metiltio)butoxi)benzonitrila (Exemplo 244a) em 79% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,63-1,67 (m, 2H), 1,86-1,90 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,48-2,53 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 6,57-6,60 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,72-6,74 (d, J = 8,4 Hz,1H), 7,43 (t, J=8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 316 (MH^+).

Exemplo 244a: 2-sulfamoilamino-6-(4-(metiltio)butoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 215a de 2-amino-6-(4-(metiltio)-butoxi)benzonitrila (Exemplo 244b) e cloreto de sulfamoíla em 66% de rendimento. MS 316 (MH^+).

Exemplo 244b: 2-amino-6-(4-(metiltio)butoxi)benzonitrila

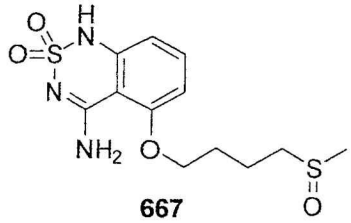
Preparado como no exemplo 215b (Método A) de 2-(4-(metiltio)butoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 244c) em 95% de rendimento. MS 237 (MH^+).

Exemplo 244c: 2-(4-(metiltio)butoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 215c de 4-(metiltio)butan-1-ol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 89% de rendimento. MS 267 (MH^+).

Exemplo 245: 5-(4-(metilsulfinil)butoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-

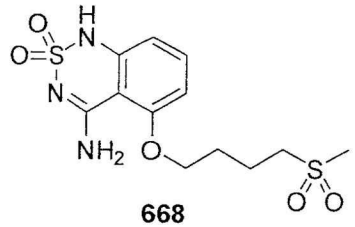
2,2-dióxido



667

A uma solução de 5-(4-(metiltio)butoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido (Exemplo 244) (79 mg, 0,25 mmol) em DCM/CH_3CO_2H (20:1, 20 mL) foi adicionado MCPBA (1,0 equiv.) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com 15% de MeOH em diclorometano para fornecer o composto do título (74 mg, 90%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,74-1,77 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,68-2,73 (m, 1H), 2,77-2,83(m,1H), 4,19 (t, 2H), 6,58-6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73-6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 332 (MH^+).

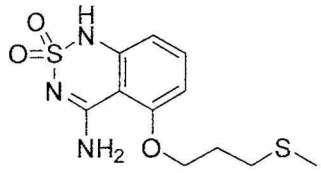
Exemplo 246: 5-(4-(metilsulfonil)butoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



668

Preparado como no exemplo 245 de 5-(4-(metiltio)butoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido (Exemplo 244) pela reação com 3 equivalentes de MCPBA como um sólido branco em 88% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,80-1,82 (m, 2H), 1,91-1,95 (m, 2H), 2,93 (s, 3H),3,18 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 6,58-6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73-6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 348 (MH^+).

Exemplo 247: 5-(3-(metiltio)propoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



669

Preparado como no exemplo 215 de 2-sulfamoilamino-6-(3-(metiltio)propoxi)benzonitrila (Exemplo 247a) em 69% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,05 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 2,59 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,59-6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 673-6,75 (d, J = 8,8 Hz,1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). MS 302 (MH^+).

Exemplo 247a: 2-sulfamoilamino-6-(3-(metiltio)propoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 215a de 2-amino-6-(3-(metiltio)propoxi)benzonitrila (Exemplo 247b) e cloreto de sulfamoíla em 69% de rendimento. MS 302 (MH^+).

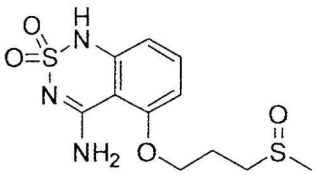
Exemplo 247b: 2-amino-6-(3-(metiltio)propoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de 2-(3-(metiltio)propoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 247c) em 98% de rendimento. MS 223 (MH^+).

Exemplo 247c: 2-(3-(metiltio)propoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 215c de 4-(metiltio)butan-1-ol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 89% de rendimento. MS 253 (MH^+).

Exemplo 248: 5-(3-(metilsulfinil)propoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



670

Preparado como no exemplo 245 de 5-(3-(metiltio)propoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido (Exemplo 247) pela reação com 1,0 equivalente de MCPBA como um sólido branco em 90% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,18-2,22 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,75-2,78

(m, 1H), 2,89-2,93 (m, 1H), 4,26 (t, J = 6,4Hz, 2H), 6,60-6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73-6,75 (d, J = 8,0 Hz,1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 318 (MH^+).

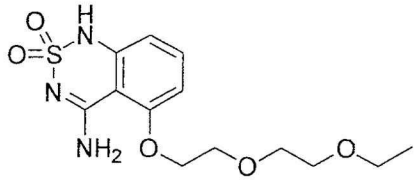
Exemplo 249: 5-(3-(metilsulfonil)propoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



671

Preparado como no exemplo 245 de 5-(3-(metiltio)propoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido (Exemplo 247) pela reação com 3,0 equivalentes de MCPBA em 87% de rendimento como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,24-2,27 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,26 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,60-6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72-6,74 (d, J = 8,0 Hz,1H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). MS 334 (MH^+).

Exemplo 250: 5-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



672

Preparado como no exemplo 215 de 2-sulfamoilamino-6-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)benzonitrila (Exemplo 250a) em 52% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 6,60-6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 673-6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,97 (s, 1H). MS 330 (MH^+).

Exemplo 250a: 2-sulfamoilamino-6-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 215a de 2-amino-6-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)benzonitrila (Exemplo 250b) e cloreto de sulfamoíla em 69% de rendimento. MS 330 (MH^+).

Exemplo 250b: 2-amino-6-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 250c) em 98% de rendimento. MS 251 (MH^+).

Exemplo 250c: 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 215c de 2-(2-etoxietoxi)etanol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 66% de rendimento. MS 281 (MH^+).

Exemplo 251: 5-(3-metilciclopentiloxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



673

Preparado como no exemplo 215 de 2-sulfamoilamino-6-(3-metilciclopentiloxi)benzonitrila (Exemplo 251a) em 45% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97-1,04 (m, 3H), 1,28-1,37 (m, 2H), 1,75-2,03 (m, 4H), 2,31-2,38 (m, 1H), 4,95-5,02 (m, 1H), 6,56-6,58 (d, J = 7,6 Hz,1H), 6,67-6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H),7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 8,30-8,36 (m, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 296 (MH^+).

Exemplo 251a: 2-sulfamoilamino-6-(3-metilciclopentiloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 215a de 2-amino-6-(3-metilciclopentiloxi)benzonitrila (Exemplo 251b) e cloreto de sulfamoíla em 52% de rendimento. MS 296 (MH^+).

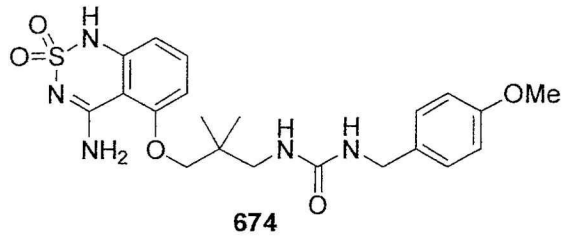
Exemplo 251b: 2-amino-6-(3-metilciclopentiloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 215b (Método A) de 2-(3-metilciclopentiloxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 251c) em 98% de rendimento. MS 217 (MH^+).

Exemplo 251c: 2-(3-metilciclopentiloxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 215c de 3-metilciclopentanol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 70% de rendimento. MS 247 (MH^+).

Exemplo 252: 1-(3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetilpropil)-3'-(4"-metoxibenzil)ureia



674

Preparado como no exemplo 215 de 1-(3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(4-metoxibenzil)ureia (Exemplo 252a) em 77% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (s, 6H), 3,06 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,06 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,29 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,90 (s, 1H). MS 462 (MH^+).

Exemplo 252a: 1-(3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(4-metoxibenzil)ureia

Preparado como no exemplo 215a de 1-(3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(4-metoxibenzil)ureia (Exemplo 252b) e cloreto de sulfamoíla em 100% de rendimento. MS 462 (MH^+).

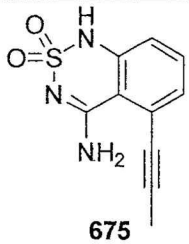
Exemplo 252b: 1-(3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(4-metoxibenzil)ureia

Preparado como no exemplo 215b (Método B) de 1-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)-3-(4-metoxibenzil)ureia (Exemplo 252c) e 2-amino-6-fluorobenzonitrila em 60% de rendimento. MS 383 (MH^+).

Exemplo 252c: 1-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)-3-(4-metoxibenzil)ureia

Preparado como no exemplo 227d de 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol e isocianato de 4-metoxibenzila em 100% de rendimento. MS 267 (MH^+).

Exemplo 253: 5-(prop-1-inil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



675

Preparado como no exemplo 215 de 2-sulfamoilamino-6-(3-(trimetilsilil)prop-1-inil)benzonitrila (Exemplo 253a) em 10% de rendimento.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 6,99-7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21-7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H). MS 236 (MH^+).

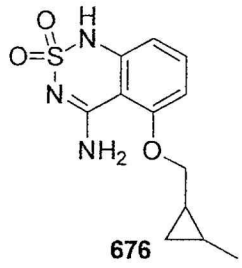
Exemplo 253a: 2-sulfamoilamino-6-(3-(trimetilsilil)prop-1-inil)benzonitrila

Uma solução de 2-amino-6-(3-(trimetilsilil)prop-1-inil)benzonitrila (Exemplo 253b) (557 mg, 2,0 mmols) e $NH_2SO_2NH_2$ (0,96 g, 10 mmols) em 1,4-dioxano seco (50 mL) foi refluxada sob nitrogênio durante 2 dias. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com 70% de EtOAc em hxanos para fornecer o composto do título (31 mg, 5%) como um sólido branco. MS 308 (MH^+).

Exemplo 253b: 2-amino-6-(3-(trimetilsilil)prop-1-inil)benzonitrila

A uma solução agitada de trimetil(prop-2-inil)silano (1,12 g, 10 mmols), 2-amino-6-bromobenzonitrila (Klaubert, D. H.; Sellstedt, J. H.; Guinosso, C. J.; Capetola, R. J.; Bell, S. C. *J. Med. Chem.* 1981, *24*, 742) (1,0 g, 5 mmols), CuI (0,01 equiv.) em trietilamina (50 mL) foi adicionado $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 equiv.) em temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida refluxada sob nitrogênio durante a noite. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi triturado com EtOAc/água. A camada orgânica foi separada, foi lavada com salmoura, e seca sobre Na_2SO_4. Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com 15% de EtOAc em hxanos para fornecer o composto do título (1,43 g, 63%) como um líquido. MS 229 (MH^+).

Exemplo 254: 5-((2-metilciclopropil)metoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



676

Preparado como no exemplo 111 de 2-amino-6-((2-metilciclopropil)metoxi)benzonitril sulfamida (exemplo 254a) em 68% de ren-

dimento (mistura de diastereoisômeros),1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,17-0,40 (m, 1H), 0,54-0,58 (m, 1H), 0,76-0,85 (m, 1H), 0,99-1,12 (m, 4H), 3,96-4,33 (m, 2H), 6,58-6,61 (m, 1H), 6,67-6,77 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,97 (s, NH), 8,38 (s, NH), 10,97 (s, NH). MS 282 (MH^+).

Exemplo 254a: 2-amino-6-((2-metilciclopropil)metoxi)benzonitril sulfamida

Preparado como no exemplo 90a de 2-amino-6-((2-metilciclopropil)metoxi)benzonitrila (Exemplo 254b) em 100% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,34-0,36 (m, 1H), 0,51-0,53 (m, 1H), 0,77-0,79 (m, 1H), 0,95-0,97 (m, 1H), 1,04-1,09 (m, 3H), 3,92-4,03 (m, 2H), 6,86-6,88 (bm, 1H), 7,11-7,18 (bm, 3H), 7,48-7,52 (bm, 1H), 9,53 (bs, NH). MS 282 (MH^+).

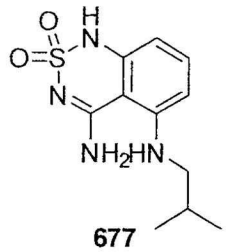
Exemplo 254b: 2-amino-6-((2-metilciclopropil)metoxi)benzonitrila

Uma solução de 2-((2-metilciclopropil)metoxi)-6-nitrobenzonitrila (exemplo 254c) (0,29 g, 1,25 mmol) em EtOAc/EtOH 1:1 (30 mL) foi hidrogenada em um aparelho H-cúbico usando 10% de Pd/C como catalisador. A solução foi evaporada para fornecer 2-amino-6-((2-metilciclopropil)metoxi)benzonitrila (0,20 g, 79%) como um óleo amarelo. MS 203 (MH^+).

Exemplo 254c: 2-((2-metilciclopropil)metoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 166d de (2-metilciclopropil)metanol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 81% de rendimento. MS 233 (MH^+).

Exemplo 255: N5-isobutil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina-2,2-dióxido



677

Preparado como no exemplo 111 de 2-amino-6-(isobutilamino)benzonitril sulfamida (Exemplo 255a) em 23% de rendimento,1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,84 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 5,87 (t, J = 6,4 Hz, NH), 6,31 (dd, J = 0,8 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (s, NH_2),

10,70 (s, NH). MS 269 (MH^+).

Exemplo 255a: 2-amino-6-(isobutilamino)benzonitril sulfamida

Preparado como no exemplo 90a de 2-amino-6-(isobutilamino)benzonitrila (Exemplo 255b) e usado na próxima etapa sem qualquer outra purificação. MS 269 (MH^+).

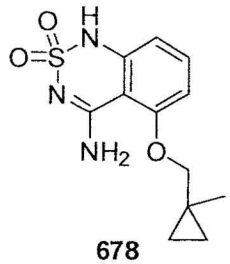
Exemplo 255b: 2-amino-6-(isobutilamino)benzonitrila

Preparado como no exemplo 90b de 2-(isobutilamino)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 255 em 66% de rendimento. MS 190 (MH^+).

Exemplo 255c: 2-(isobutilamino)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 90c de 2,6-dinitrobenzonitrila e metilamina em 92% de rendimento. MS 220 (MH^+).

Exemplo 256: 5-((1-metilciclopropil)metoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



678

Preparado como no exemplo 111 de 2-amino-6-((1-metilciclopropil)metoxi)benzonitril sulfamida (Exemplo 256a), em 39% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,44-0,46 (m, 2H), 0,59-0,62 (m, 2H), 1,2 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (bs, NH), 8,40 (bs, NH), 9,45 (bs, NH). MS 282 (MH^+).

Exemplo 256a: 2-amino-6-((1-metilciclopropil)metoxi)benzonitril sulfamida

Preparado como no exemplo 90a de 2-amino-6-((1-metilciclopropil)metoxi)benzonitrila (Exemplo 256b) em 100% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,40-0,43 (m, 2H), 0,53-0,56 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11-7,23 (bs, NH_2), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,45 (bs, NH). MS 282 (MH^+).

Exemplo 256b: 2-amino-6-((1-metilciclopropil)metoxi)benzonitrila

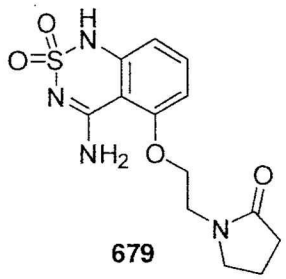
Preparado como no exemplo 254b de 2-((1-

metilciclopropil)metoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 256c) em 88% de rendimento como um óleo amarelo. MS 203 (MH^+).

Exemplo 256c: 2-((1-metilciclopropil)metoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 166d de (1-metilciclopropil)metanol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 65% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,44-0,46 (m, 2H), 0,57-0,59 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 7,67 (dd, J = 1,6 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85-7,92 (m, 2H).

Exemplo 257: 1-(2-(4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona-2,2-dióxido



679

Preparado como no exemplo 111 de 2-amino-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)benzonitril sulfamida (Exemplo 257a) em 45% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,94 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,26 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (bs, NH), 8,21 (bs, NH), 10,98 (bs, NH). MS 325 (MH^+).

Exemplo 257a: 2-amino-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)benzonitril sulfamida

Preparado como no exemplo 90a de 2-amino-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)benzonitrila (Exemplo 257b) em 100% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,94 (q, J = 8,4 Hz, 2H), 2,22 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,50-3,58 (m, 4H), 4,21 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 6,94 (bs, 1H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (bs, NH_2), 7,54 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 9,49 (bs, NH). MS 325 (MH^+).

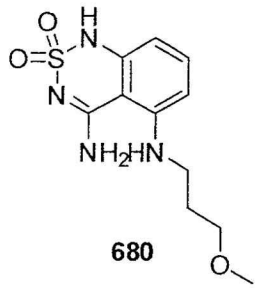
Exemplo 257b: 2-amino-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 254b de 2-nitro-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)benzonitrila (Exemplo 257c) usando trifluoroetanol/hexafluoroisopropanol (1:1) como solvente em 100% de rendimento MS 246 (MH^+).

Exemplo 257c: 2-nitro-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 166d de 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona e 2,6-dinitrobenzonitrila em 74% de rendimento. MS 276 (MH^+).

Exemplo 258: N5-(3-metoxipropil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina-2,2-dióxido



680

Preparado como no exemplo 90 de 2-amino-6-(3-metoxipropilamino)benzonitril sulfamida (Exemplo 258a) em 69% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,79-1,85 (m, 2H), 3,06 (q, J = 6,8 Hz, J = 6,8 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,42 (t, , J = 6,0 Hz, 2H), 5,94 (t, J = 5,0 Hz, NH), 6,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H),7,88 (s, NH_2), 10,64 (s, NH). MS 285 (MH^+).

Exemplo 258a: 2-amino-6-(3-metoxipropilamino)benzonitril sulfamida

Preparado como no exemplo 90a de 2-amino-6-(3-metoxipropilamino)benzonitrila em 65% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,74-1,79 (m, 2H), 3,19 (q, J = 6,8 Hz, J = 7,2 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,39 (t, , J = 6,2 Hz, 2H), 5,96 (t, J = 5,6 Hz, NH), 6,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (s, NH_2), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 9,09 (s, NH). MS 285 (MH^+).

Exemplo 258b: 2-amino-6-(3-metoxipropilamino)benzonitrila

A uma solução de 2-(3-metoxipropilamino)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 258c) (0,58 g, 2,48 mmols) em EtOH (20 mL) foi adicionado ciclohexeno (1,26 mL, 12,4 mmols). Em seguida 10% de Pd/C (1,32 g) foram adicionados, e a mistura reacional foi refluxada a 100°C durante 20 minutos, resfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de Celite que foi lavada com EtOH (3x20 mL), e evaporada para fornecer 2-amino-6-(3-metoxipropilamino)benzonitrila (0,43 g, 84%) como um óleo incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,71-1,77 (m, 2H), 3,10 (q, J = 6,8 Hz, J = 6,8 Hz,

2H), 3,22 (s, 3H), 3,37 (t, , J = 3,2 Hz, 2H), 5,55 (t, J = 5,2 Hz, NH), 5,63 (s, NH_2), 5,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 8,0 Hz, 1H). MS 206 (MH^+).

Exemplo 258c: 2-(3-metoxipropilamino)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 90c de 2,6-dinitrobenzonitrila e 3-metoxipropilamina em 83% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,76-1,81 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,28-3,33 (m, 2H), 3,40 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,66 (t, J = 4,8 Hz, NH), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

Exemplo 259: N5-etil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina-2,2-dióxido



681

Preparado como no exemplo 111 de 2-amino-6-(etilamino)benzonitril sulfamida (Exemplo 259a) em 57% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,99-3,06 (m, 2H), 5,87 (t, J = 5,2 Hz, NH), 6,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (s, NH_2), 10,68 (s, NH). MS 241 (MH^+).

Exemplo 259a: 2-amino-6-(etilamino)benzonitril sulfamida

Preparado como no exemplo 90a de 2-amino-6-(etilamino)benzonitrila (Exemplo 259b) em 47% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,15-3,22 (m, 2H), 5,84 (bs, NH), 6,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (bs, NH_2), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 9,14 (bs, NH). MS 241 (MH^+).

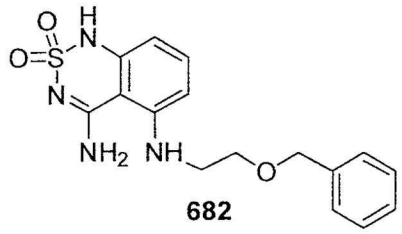
Exemplo 259b: 2-amino-6-(etilamino)benzonitrila

Preparado como no exemplo 254b de 2-(etilamino)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 259c) usando Trifluoroetanol/Hexafluoroisopropanol (2:1) como solvente, em 81% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,15-3,22 (m, 2H), 5,41 (bt, J = 5,2 Hz, NH), 5,64 (s, NH_2), 5,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 8,4 Hz, 1H). MS 162 (MH^+).

Exemplo 259c: 2-(etilamino)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 90c de 2,6-dinitrobenzonitrila e a 2M de solução de etilamina em THF em 88% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 3,26-3,33 (m, 2H), 6,59 (bt, J = 5,2 Hz, NH), 7,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,4 Hz, 1H). MS 162 (M-Et).

Exemplo 260: N5-(2-(benziloxi)etil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina-2,2-dióxido



682

Preparado como no exemplo 90 de 2-amino-6-(2-(benziloxi)etilamino)benzonitril sulfamida (Exemplo 260a) em 68% de rendimento. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,25 (q, J = 5,2 Hz, J = 6,4 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,91 (t, J = 5,2 Hz, NH), 6,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25-7,35 (m, 5H), 7,90 (s, NH_2), 10,68 (s, NH). MS 347 (MH^+).

Exemplo 260a: 2-amino-6-(2-(benziloxi)etilamino)benzonitril sulfamida

Preparado como no exemplo 90a de 2-amino-6-(2-(benziloxi)etilamino)benzonitrila (Exemplo 260b) em 45%. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 3,36 (q, J = 5,2 Hz, J = 5,6 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,76 (t, J = 5,6 Hz, NH), 6,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (s, NH_2), 7,25-7,32 (m, 6H), 9,12 (s, NH). MS 347 (MH^+).

Exemplo 260b: 2-amino-6-(2-(benziloxi)etilamino)benzonitrila

Preparado como no exemplo 90b de 2-(2-(benziloxi)etilamino)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 260c) em 100% de rendimento como um óleo marrom. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 3,27 (q, J = 5,2 Hz, J = 6,0 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,34 (t, J = 5,6 Hz, NH), 5,67 (s, NH_2), 5,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30-7,34 (m, 5H). Ms 268 (MH^+).

Exemplo 260c: 2-(2-(benziloxi)etilamino)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 90c de 2-(benziloxi)etanamina e 2,6-dinitrobenzonitrila em 77% de rendimento. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,49 (q, J = 5,2 Hz, J = 5,6 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,47 (t, J = 5,8 Hz, NH), 7,23-7,31 (m, 6H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

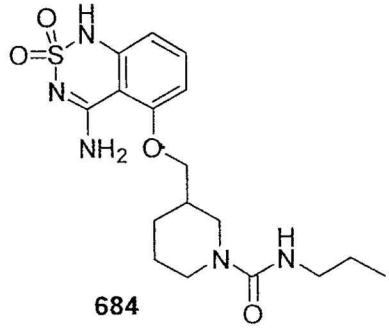
Exemplo 261: 2-(4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-ilamino)etanol-2,2-dióxido



683

Uma solução de N^5-(2-(benziloxi)-etilamino)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina-2,2-dióxido (Exemplo 260) (0,10 g, 0,29 mmol) em EtOH (20 mL) foi carregada com 30 mg de 10% de Pd/C e balão de H_2 e agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura reacional foi filtrada através de Celite que foi lavada com EtOH, as fases orgânicas combinadas foram evaporadas, e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida usando uma solução de DCM/MeOH (9:1) como eluente, para fornecer 2-(4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-ilamino)etanol-2,2-dióxido (64,8 mg, 87%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,11 (q, J = 5,6 Hz, J = 5,6 Hz, 2H), 3,58-3,59 (m, 2H), 4,84 (bs, 1H), 5,84 (t, J = 5,2 Hz, NH), 6,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, NH_2), 10,65 (bs, NH). MS 257 (MH^+).

Exemplo 262: 3-((4-Amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)metil)-N-propilpiperidina-1-carboxamida-2,2-dióxido



684

Preparado como no exemplo 111 de 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-propilpiperidina-1-carboxamida sulfamida (Exemplo 262a) em 88% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,81 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,23-1,43 (m, 4H), 1,60-1,63 (bm, 1H), 1,81-1,84 (bm, 1H), 1,99-2,05 (bm, 1H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,80-2,85 (m, 1H), 2,93-2,98 (m, 2H), 3,71 (bd, J = 12,8, 1H), 3,90 (bd, J = 10,8, 1H), 3,98-4,08 (m, 2H), 6,44 (d, J = 6,0 Hz, NH), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, NH), 8,37 (s, NH), 10,95 (s, NH). MS 396 (MH^+).

Exemplo 262a: 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-propilpiperidina-1 carboxamida sulfamida

Preparado como no exemplo 90a de 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-propilpiperidina-1-carboxamida (Exemplo 262b) em 100% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,81 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,31-1,44 (m, 4H), 1,61-1,64 (bm, 1H), 1,85-1,87 (bm, 2H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,94-2,98 (m, 2H), 3,78 (bd, J = 12,8 Hz, 1H), 3,93-3,97 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 2H), 6,38 (d, J = 6,0 Hz, NH), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (s, NH), 7,41 (s, NH), 7,57 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,48 (s, NH). MS 396 (MH^+).

Exemplo 262b: 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-propilpiperidina-1-carboxamida

Preparado como no exemplo 254b de 3-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-N-propilpiperidina-1-carboxamida (Exemplo 262c) em 94% de rendimento. MS 317 (MH^+).

Exemplo 262c: 3-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-N-propilpiperidina-1-carboxamida

A uma solução de cloridrato de 2-nitro-6-(piperidin-3-ilmetoxi)benzonitrila (Exemplo 262d) (0,10 g, 0,34 mmol) em THF (6 mL) foram adicionados trietilamina (0,10 mL, 0,76 mmol) e propilisocianato (0,05 mL, 0,52 mmol) e a mistura reacional foi agitada em r.t. sob nitrogênio durante 3 horas em seguida filtrada e evaporada, para fornecer 3-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-N-propilpiperidina-1-carboxamida (0,13 g, 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,81 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,34-1,41 (m, 4H), 1,62-1,64

(bm, 1H), 1,87-1,95 (bm, 2H), 2,64-2,77 (m, 2H), 2,93-2,98 (m, 2H), 3,77 (bd, J = 12,8 Hz, 1H), 3,98 (bd, J = 12,8 Hz, 1H), 4,09-4,13 (m, 1H), 4,17-4,20 (m, 1H), 6,38 (d, J = 5,6 Hz, NH), 7,74 (bdd, J = 1,6 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88-7,94 (m, 2H). MS 347 (MH^+).

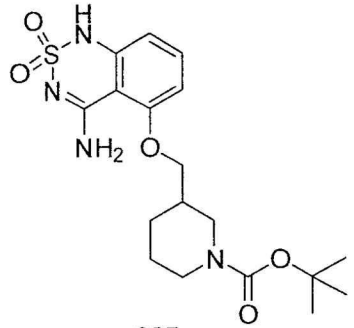
Exemplo 262d: cloridrato de 2-nitro-6-(piperidin-3-ilmetoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 166 de 3-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (Exemplo 262e) em 98% de rendimento. MS 262 (MH^+).

Exemplo 262e: 3-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila

Preparado como no exemplo 215c de 3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila e 2,6-dinitrobenzonitrila em 58% de rendimento. MS 263 $[M+H-Boc]^+$.

Exemplo 263: 3-((4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato-2,2-dióxido de terc-butila



685

Preparado como no exemplo 111 de 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato sulfamida de terc-butila (Exemplo 263a), mantendo o pH acima de 3 em acidificação, para fornecer 3-((4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato-2,2-dióxido de terc-butila (33 mg, 23%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27-1,40 (bs, 11H), 1,62-1,66 (bm, 1H), 1,78-1,83 (bm, 1H), 2,05-2,12 (bm, 1H), 2,87-2,94 (m, 2H), 3,64-3,71 (bm, 1H), 3,83-3,86 (bm, 1H), 4,04 (bd, J = 7,2 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (bs, NH), 8,37 (bs, NH), 10,95 (s, NH). MS 311 $[M+H-Boc]^+$.

Exemplo 263a: sulfamida de 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-

carboxilato de terc-butila

Preparado como no exemplo 90a de 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (Exemplo 263b). Em extração, NaOH a 1M (1,56 mL, 1,56 mmol) foi adicionado ao meio de reação gelado disparando a formação de um material alaranjado pegajoso. Água foi vertida e o resíduo diluído em EtOAc, e extraído, para fornecer sulfamida de 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (0,15 g, 84%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35-1,40 (bs, 11H), 1,63-1,66 (bm, 1H), 1,79-1,83 (bm, 1H), 1,88-1,93 (bm, 1H), 2,78-2,85 (m, 2H), 3,74-3,78 (bm, 1H), 3,92-4,04 (m, 3H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (s, NH_2), 7,56 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 9,47 (s, NH). MS 311 $[M+H\text{-}Boc]^+$.

Exemplo 263b: 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila

Preparado como no exemplo 254b de 3-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (Exemplo 262e) em 100% de rendimento como um óleo. MS 232 $[M+H\text{-}Boc]^+$.

Exemplo 264: 4-Amino-5-(*trans*-2-metilciclopentiloxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



686

A uma solução de 2-amino-6-(*trans*-2-metilciclopentiloxi)benzonitrila (Exemplo 264a) (150 mg, 0,694 mmol) em dimetilacetamida (3 mL) sob N_2 foi adicionado cloreto de sulfamoíla (3 equiv.). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente sob N_2 durante 2 horas, diluída com acetato de etila (50 mL) e saciada com água (20 mL). As camadas foram separadas. O extrato orgânico foi evaporado. Etanol (3 mL) e NaOH aquoso (2N, 2,5 equiv.) foram consecutivamente adicionados ao resíduo. A mistura resultante foi aquecida a 90 °C durante 16 horas. A preparação foi realizada como no Exemplo 111 para produzir o produto de-

sejado (160 mg, 78%) como um pó branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,26 (m, 1H), 1,71 (br s, 3H), 1,89 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 4,55 (br s, 1H), 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (br s, 1H), 8,35 (br s, 1H), 10,96 (br s, 1H). MS 296 (MH^+).

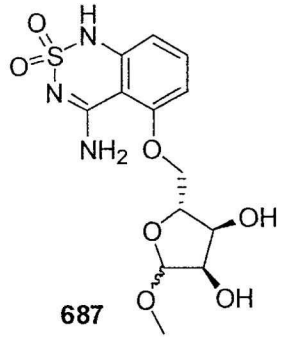
Exemplo 264a: 2-Amino-6-(*trans*-2-metilciclopentiloxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111b de 2-(*trans*-2-metilciclopentiloxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 264b) para fornecer o composto do título em rendimento quantitativo como um óleo incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,23 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,81 (m, 2 H), 1,99 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,36 (br s, 2H), 6,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,4 Hz, 1H). MS 296 (MH^+)

Exemplo 264b: 2-(*trans*-2-Metilciclopentiloxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 111c de 2,6-dinitrobenzonitrila e *trans*-2-metilciclopentanol em 65% como um sólido amarelo. MS 247 (MH^+).

Exemplo 265: 4-Amino-5-(((2*R*,3*S*,4*R*)-3,4-di-hidrdi-hidróxi-5-metoxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



687

A uma solução de 4-Amino-5-(((2*R*,3*S*,4*R*)-3,4,5-tri-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (Exemplo 265a) (7 mg, 0,020 mmol) em metanol seco (1 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético 0,2 mL) e a mistura foi refluxada durante a noite. A solução resultante foi evaporada até a secura para produzir o composto do título como um pó branco (7,28 mg, 100%, mistura de diastereômeros ~ 4/1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [3,17 (s, ¾H)], 3,22 (s, 3H), 3,81 (d, J = 4,0 Hz, 1H), [3,93 (m, ½H)], 4,12 (m, 3H), 4,39 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), [4,85 (d , J = 4,0 Hz,

¼H)], 5,44 (br s, 2H), 6,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), [11,01 (s, ¼H)].

Exemplo 265a: 4-Amino-5-(((2*R*,3*S*,4*R*)-3,4,5-tri-hidroxitetra-hidrofuran-2-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido

A uma suspensão de 4-Amino-5-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-metóxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (Exemplo 265b) (15 mg, 0,038 mmol) em água (1 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,2 mL) e a mistura foi aquecida durante a noite a 80 °C. A mistura reacional foi evaporada até a secura para fornecer o composto do título como um sólido branco em rendimento quantitativo (mistura de diastereômeros ~ 10/1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,71 (m, 4H), 4,12 (m, 3H), 4,35 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (br s, 1H), 8,31 (br s, 1H), 10,96 (br s, 1H), [11,00 (br s, 0,1H)].

Exemplo 265b: 4-Amino-5-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-metóxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-metóxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 265c) em 78% de rendimento como um sólido bege. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 4,00 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 5,2, 10,0 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 5,2, 8,8 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (br s, 1H), 8,43 (br s, 1H), 11,02 (br s, 1H).

Exemplo 265c: 2-Sulfamoilamino-6-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-metóxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-metóxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 265d) em 77% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 4,51 (dd, *J* = 6,4, 7,6 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H),

4,79 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,25 (br s, 2H), 6,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H).

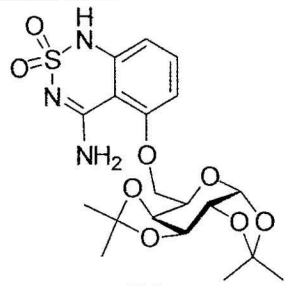
Exemplo 265d: 2-Amino-6-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-metóxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111b de 2-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-metóxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 252e) em 40% de rendimento como material pegajoso incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,45 (br s, 2H), 4,56 (dd, *J* = 6,0, 8,0 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,82 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 6,21 (dd, *J* = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 6,33 (dd, *J* = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H).

Exemplo 265e: 2-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-Metóxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 111c de 2,6 dinitrobenzonitrila e ((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-metóxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metanol em 70% de rendimento como sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 4,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,60 (br t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,86 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 0,8, 8,4 Hz, 1H).

Exemplo 266: 4-Amino-5-(((3a*R*,5a*S*,8a*S*,8b*S*)-2,2,7,7-tetrametiltetra-hidro-3a*H*-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



688

Preparado como no exemplo 264 de 2-amino-6-(((3a*R*,5a*S*,8a*S*,8b*S*)-2,2,7,7-tetrametiltetra-hidro-3a*H*-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 266a) em 72% de rendimen-

to como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 4,07 (m, 2H), 4,19 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 2,4, 5,2 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 2,4, 10,0 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (br s, 1H), 8,41 (br s, 1H), 10,98 (br s, 1H). MS 456 (MH^+).

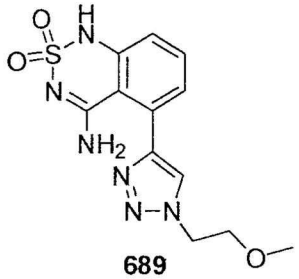
Exemplo 266a: 2-Amino-6-(((3a*R*,5a*S*,8a*S*,8b*S*)-2,2,7,7-tetrametiltetra-hidro-3a*H*-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111b de 2-nitro-6-(((3a*R*,5a*S*,8a*S*,8b*S*)-2,2,7,7-tetrametiltetra-hidro-3a*H*-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metoxi)benzonitrila (Exemplo 266b) em rendimento quantitativo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,16 (dd, J = 4,0, 8,8 Hz, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,67 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,01 (br s, 2H), 6,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

Exemplo 266b: 2-Nitro-6-(((3a*R*,5a*S*,8a*S*,8b*S*)-2,2,7,7-tetrametiltetra-hidro-3a*H*-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metoxi)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111c de 2,6 dinitrobenzonitrila e ((3a*R*,5a*S*,8a*S*,8b*S*)-2,2,7,7-tetrametiltetra-hidro-3a*H*-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metanol em 59% de rendimento como material pegajoso branco. MS 408 (MH^+), 424 (MH_2O^+).

Exemplo 267: 4-Amino-5-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



689

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)benzonitrila (Exemplo 267a) em 78% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,27 (s, 3H), 3,78 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,59 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 6,90 (br s, 1H), 7,09 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H),

7,20 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,15 (br s, 1H), 8,32 (s, 1H), 11,09 (br s, 1H). MS 323 (MH^+).

Exemplo 267a: 2-Sulfamoilamino-6-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)benzonitrila (Exemplo 267b) em 90% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,28 (s, 3H), 3,79 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,66 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 7,32 (br s, 2H), 7,60 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,52 (br s, 1H).

Exemplo 267b: 2-Amino-6-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)benzonitrila

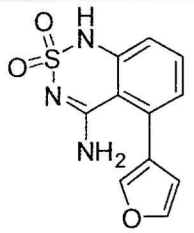
A uma solução de 1-bromo-2-metoxietano (5,00 g, 35,97 mmols) em DMF (25 mL), foi adicionado azida de sódio (3 equiv.) e a mistura foi aquecida a 50 °C durante 48 horas. A mistura reacional foi diluída com água (75 mL) e extraída com éter dietílico. O extrato orgânico foi seco sobre $MgSO_4$ e concentrado para fornecer 1-azido-2-metoxietano como um líquido amarelo. Esta azida (200 mg, 1,94 mmol) foi adicionada a uma solução de 2-Amino-6-etinilbenzonitrila (250 mg, 1,76 mmol) (Exemplo 267c) em H_2O/*terc*-BuOH = 1:2 (15 mL) e a solução foi tratada consecutivamente com ascorbato de sódio (0,264 mmol) e $CuSO_4$ (0,035 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 48 horas, diluída com água e extraída com acetato de etila. O extrato orgânico foi seco sobre $MgSO_4$ e purificado sobre sílica-gel (acetato de etila/hexano 6:4) para fornecer o composto do título como um sólido branco em 88% de rendimento . ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,26 (s, 3H), 3,78 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 6,13 (br s, 2H), 6,80 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H). MS 244 (MH^+).

Exemplo 267c: 2-Amino-6-etinilbenzonitrila

A uma solução de 2-amino-6-bromobenzonitrila (1,25 g, 6,34 mmol) e etiniltrimetilsilano (2,42 g, 12,7 mmols) em Et_3N seco (15 mL) foram adicionados sob N_2 Cu(I) (60 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (360 mg) e a mistura foi agitada a 80 °C durante 20 horas. A mistura reacional foi resfriada até a tempera-

tura ambiente, diluída com acetato de etila e lavada com salmoura. A camada orgânica foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em metanol (20 mL), tratado com solução aquosa de NaOH a 1M (1,05 equiv.) e agitado em temperatura ambiente durante 1 hora. Metanol foi evaporado e o resíduo aquoso foi extraído com CH_2Cl_2, seco sobre $MgSO_4$, e purificado sobre sílica-gel (acetato de etila/hexanos 75/25) para fornecer o produto desejado em 93% de rendimento como sólido amarelo-claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,54 (s, 1H), 6,24 (br s, 2H), 6,76 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 8,4 Hz, 1H). MS 143 (MH^+).

Exemplo 268: 4-Amino-5-(furan-3-il)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



690

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(furan-3-il)benzonitrila (Exemplo 268a) em 47% de rendimento como um sólido bege. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,34 (br s, 1H), 6,51 (dd, J = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 7,6, 8,0 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,23 (br s, 1H), 11,09 (s,1H). MS 264 (MH^+)

Exemplo 268a: 2-Sulfamoilamino-6-(furan-3-il)benzonitrila

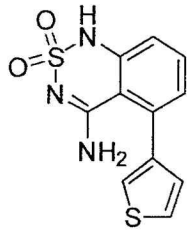
Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-(furan-3-il)benzonitrila (Exemplo 268b)em 63% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,97 (dd, J = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (br s, 2H), 7,46 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 9,48 (br s, 1H).

Exemplo 268b: 2-Amino-6-(furan-3-il)benzonitrila

Preparado como no exemplo 129c de ácido furan-3-ilborônico e 2-amino-6-bromobenzonitrila em 74% de rendimento como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,51 (br s, 2H), 6,66 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,2, 2,0 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J =

8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 1,2, 1,6 Hz, 1H).

Exemplo 269: 4-Amino-5-(tiofen-3-il)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido



691

Preparado como no exemplo 111 de 2-sulfamoilamino-6-(tiofen-3-il)benzonitrila (Exemplo 269a) em 52% de rendimento como um sólido bege. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,82 (br s, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,54 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 8,15 (br s, 1H), 11,13 (s,1H). MS 280 (MH^+).

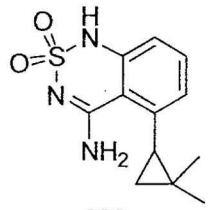
Exemplo 269a: 2-Sulfamoilamino-6-(tiofen-3-il)benzonitrila

Preparado como no exemplo 111a de 2-amino-6-(tiofen-3-il)benzonitrila (Exemplo 269b) em 60% de rendimento como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,31 (br s, 2H), 7,42 (dd, *J* = 1,2, 2,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 1,2, 2,8 Hz, 1H), 9,48 (br s, 1H).

Exemplo 269b: 2-Amino-6-(tiofen-3-il)benzonitrila

Preparado como no exemplo 129c de ácido tiofen-3-ilborônico e 2-amino-6-bromobenzonitrila em 94% de rendimento como um sólido bege. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,08 (br s, 2H), 6,70 (dd, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 7,6, 8,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 1,2, 2,8 Hz, 1H).

Exemplo 270: 5-(2,2-dimetilciclopropil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



692

Uma solução de 2-amino-6-(2,2-dimetilciclopropil)benzonitrila (381 □mol, 71 mg) (Exemplo 270a) e cloreto de sulfamoíla (572 □mols, 66 mg) em DMA (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente. Após 1 hora, a mistura reacional foi diluída com NaOH (1N, 572 □mol, 572 □L) e água (~30 mL). O precipitado foi filtrado, lavado com água (3 X 5 mL) em seguida dissolvido em EtOH (10 mL) e NaOH (1N, 953 □L) foi adicionado. A reação foi aquecida para 80 ° C com agitação. Após conclusão, o solvente foi evaporado e o resíduo foi dividido entre água (20 mL) e éter (5 mL). A camada aquosa foi extraída com éter (2 X 5 mL), em seguida acidificada para pH ~3 com HCl a 1N. O precipitado foi coletado, lavado com água, seco em vácuo para fornecer o produto desejado (59 mg, 58%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 0,610 (m, 1H), 0,63 (s, 3H), 0,89 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,21 (br. s, 1H), 7,39 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,42 (br. s, 1H), 10,74 (s, 1H). MS 266 (MH^+).

Exemplo 270a: 2-amino-6-ciclopropilbenzonitrila

A uma solução desgaseificada de 2-amino-6-bromobenzonitrila (851 □mol, 168 mg), ácido 2,2-dimetilciclopropilborônico (1,106 □mol, 126 mg) (Exemplo 270b), e Cs_2CO_3 (2,979 mmols, 970 mg) em DME (3,4 mL) e água (850 □L) foi adicionado tetracis(trifenilfosfino)paládio(0) (43 □mols, 50 mg) sob nitrogênio e a mistura reacional tratada por micro-ondas durante 2 horas a 160 °C. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente e extraída com EtOAc (3 X 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com salmoura (5 mL), secas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas. O produto bruto foi purificado sobre sílica-gel (EtOAc/hexanos 10%-40%) para fornecer o produto desejado (71 mg, 45%) como um sólido amarelo ceroso. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 0,82 (m, 1H), 0,82 (s, 3H), 0,85 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 4,36 (br. s, 2H), 6,47 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8 Hz, 1H).

Exemplo 270b: ácido 2,2-dimetilciclopropilborônico

A uma solução de 1-bromo-2,2-dimetilciclopropano (7,48 mmols, 1,115 g) (Exemplo 270c) em THF anidro (20 mL) foi adicionado tBuLi (8,23

mmols, 1,7 M em pentano, 4,85 mL) em gotas a -78 ° C sob nitrogênio. Após 1 hora a -78 ° C, trimetilborato (8,23 mmols, 920 □L) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada durante 2 horas a -78 ° C, aquecida até a temperatura ambiente, agitada durante 1 hora, e extinta com solução de NH_4Cl saturada (20 mL). A mistura reacional foi diluída para um volume total de 100 mL com DCM e tratada com HCl (6N em água, 22,45 mmols, 3,74 mL). As camadas foram separadas, a camada aquosa extraída com diclorometano (2 X 50 mL), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 mL), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas. O resíduo foi diluído com acetona (50 mL) e algumas gotas de água, em seguida cuidadosamente concentrado em vácuo para fornecer 214 mg (25,1%) de product como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, acetona-d_6) □ 0,00 (m, 1H), 0,13 (m, 1H), 0,755 (d of d, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H), 0,865 (d of d, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 6,81 (s, 2H).

Exemplo 270c: 1-bromo-2,2-dimetilciclopropano

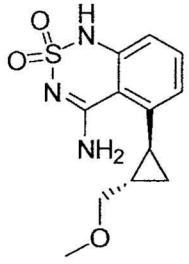
A uma suspensão de Zinco (pó, 319,4 mmols, 20,88 g) em EtOH (20 mL) foi adicionado HCl (12 N, 5 mL) a 0 ° C. Uma solução de 1,1-dibromo-2,2-dimetilciclopropano (18,2 g) (exemplo 270d) em EtOH (20 mL) foi adicionada à mistura durante 5 minutos com agitação. A mistura reacional foi deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente durante a noite. Os sais de zinco foram filtrados através de uma almofada de Celite, a Celite lavada com EtOH (50 mL), e a solução resultante dividida entre água (200 mL) e pentano (200 mL). A camada aquosa foi também extraída com pentano (2 X 100 mL), e os extratos orgânicos combinados sucessivamente lavados com água (4 X 75 mL), salmoura (25 mL), secados sobre sulfato de sódio, filtrados, e evaporados para fornecer o produto (1,115 g , 9,4%) como um líquido incolor volátil. ^{1}H RMN (400 MHz, acetona-d_6) □ 0,602 (d of d, J = 4 Hz, 6 Hz, 1H), 1,025 (d of d, J = 6 Hz, 8 Hz, 1H), 1,116 (s, 3H), 1,233 (s, 3H), 2,963 (d of d, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H).

Exemplo 270d: 1,1-dibromo-2,2-dimetilciclopropano

A uma solução de pentano (200 mL) resfriada para -5 ° C foi adicionado isobutileno (457,7 mmols, 25,68 g) seguido por terc-butóxido de po-

tássio (549,2 mmols, 61,63 g). Em seguida bromofórmio (457,7 mmols, 40,0 mL) foi adicionado em gotas com vigorosa agitação durante cerca de 1 hora a -5 ° C. A mistura reacional foi deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente e em seguida dividida entre pentano (100 mL) e água (200 mL). A camada aquosa foi extraída com pentano (2 X 50 mL) e as camadas orgânicas combinadas lavadas com água (4 X 75 mL), salmoura (50 mL), secas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas. O resíduo laranja foi empurrado através de um tampão de sílica eluindo com pentano. O solvente foi evaporado para fornecer o produto desejado (65,70 g, 57,3%) como um óleo incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, acetona-d_6) □ 1,392 (s, 6H), 1,505 (s, 2H).

Exemplo 271: (±)-trans-5-(2-(metoximetil)ciclopropil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



693

Preparado como no exemplo 270 de (±)-trans-2-amino-6-(2-(metoximetil)ciclopropil)benzonitrila (exemplo 271a) e cloreto de sulfamoíla em 34% como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 0,976 (m, 1H), 1,172 (m, 1H), 1,340 (m, 1H), 2,282 (m, 1H), 3,175 (d of d, J = 8 Hz, 10 Hz, 1H), 3,252 (s, 3H), 3,576 (d of d, J = 5 Hz, 10 Hz, 1H), 6,802 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,855 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,376 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,396 (br. s, 1H), 8,473 (br. s, 1H), 10,823 (s, 1H). MS 282 (MH^+).

Exemplo 271a: (±)-trans-2-amino-6-(2-(metoximetil)ciclopropil)benzonitrila

Preparado como no exemplo 270a de ácido (±)-trans-2-(metoximetil)ciclopropilborônico (exemplo 271b) e 2-amino-6-bromobenzonitrila em 64% de rendimento como um sólido ceroso marrom amarelado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 0,932 (m, 2H), 1,341 (m, 1H), 1,879 (m, 1H), 2,324 (s, 3H), 3,351 (d, J = 6 Hz, 2H), 5,896 (br. s, 2H), 6,148 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,550 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,130 (t, J = 8 Hz, 1H).

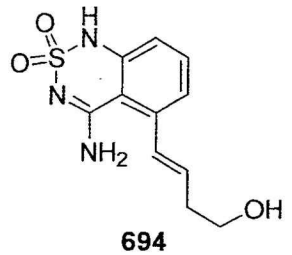
Exemplo 271b: ácido (±)-trans-2-(metoximetil)ciclopropilborônico

A uma solução de (±)-trans-2-(metoximetil)ciclopropil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (10,0 mmols, 2,121 g) (exemplo 271c) dissolvido em THF (64 mL) foram adicionados $NaIO_4$ (30,0 mmols, 6,417 g) e água (16 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 minutos em seguida tratada com HCl aquoso (2N, 3,33 mL). A mistura reacional foi agitada durante uma hora em temperatura ambiente, dividida com EtOAc (100 mL), a camada aquosa extraída com EtOAC (2 X 50 mL), as camadas orgânicas combinadas lavadas com salmoura (25 mL), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e evaporadas. A mistura foi apreendida em acetona, tratada com algumas gotas de água, e cuidadosamente evaporada para um óleo viscoso, que lentamente solidificou-se em temperatura ambiente para fornecer o produto desejado em rendimento quantitativo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ -0,467 (m, 1H), 0,324 (m, 1H), 0,532 (m, 1H), 1,055 (m, 1H), 3,099 (d of d, J = 7 Hz, 10 Hz, 1H), 3,186 (d of d, J = 7 Hz, 10 Hz, 1H), 3,206 (s, 3H), 7,344 (s, 2H).

Exemplo 271c: (±)-trans-2-(metoximetil)ciclopropil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A uma solução de (E)-2-(3-metoxiprop-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (32,2 mmols, 6,3710 g) em tolueno anidro (50 mL) sob nitrogênio foi adicionado dietil zinco (0,59 M em hxanos, 32,2 mmols, 54,6 mL), seguido por CH_2I_2 (45,08 mmols, 3,63 mL). O frasco foi aquecido para 50 ° C sob nitrogênio. Após 4 horas, outra porção de dietil zinco (54,6 mL) e CH_2I_2 (3,63 mL) foi adicionada e aquecida durante a noite sob nitrogênio. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente e extinta com NH_4Cl aquoso saturado (50 mL). A mistura reacional foi dividida com éter (200 mL), as camadas separadas, a camada orgânica lavada com salmoura (25 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado sobre sílica-gel (EtOAc/Hexanos 1% a 15%) para fornecer o produto desejado (5,552 g , 81,3%) como um óleo amarelo-claro. ^{1}H RMN (400 MHz, acetona) □ 0,012 (m, 1H), 0,804 (m, 1H), 0,944 (m, 1H), 1,172 (m, 1H), 3,484 (dd, J = 6 Hz, 10 Hz, 1H), 3,553 (dd, J = 6 Hz, 10 Hz, 1H), 3,570 (s, 3H).

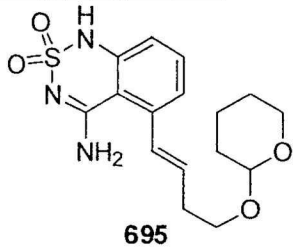
Exemplo 272: (E)-4-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)but-3-en-1-ol



694

A uma solução de (E)-5-(4-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)but-1-enil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido (322 □mols, 43 mg) (Exemplo 273) em THF (860 □L) foram adicionados AcOH (1,7 mL) e água (430 □L) e a solução aquecida durante a noite a 45 ° C. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente e o solvente evaporado. O resíduo foi triturado com água em ebulição em seguida resfriado para temperatura ambiente. O sólido resultante foi coletado e lavado com água para fornecer o produto desejado (69 mg, 80%) como um sólido amarelo-claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 2,365 (q, J = 6 Hz, 2H), 3,568 (q, J = 6 Hz, 2H), 4,681 (t, J = 6 Hz, 1H), 6,186 (d of t, J = 7 Hz, 16 Hz, 1H), 6,786 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,922 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,022 (br. s, 1H), 7,088 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,468 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,388 (br. s, 1H), 10,935 (s, 1H). MS 268 (MH^+).

Exemplo 273: (E)-5-(4-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)but-1-enil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



695

Preparado como no exemplo 270 de (E)-2-amino-6-(4-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)but-1-enil)benzonitrila (exemplo 273a) e cloreto de sulfamoíla em 61% de rendimento como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 1,459 (m, 4H), 1,610 (m, 2H), 1,700 (m, 2H), 2,479 (q, J = 6 Hz, 2H), 3,428 (m, 1H), 3,528 (m, 1H), 3,765 (m, 2H), 4,579 (m, 1H), 6,200 (d of t, J = 7 Hz, 16 Hz, 1H), 6,823 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,867 (br. s,

1H), 6,931 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,087 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,472 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,401 (br. s, 1H), 10,945 (s, 1H). MS 352 (MH^+).

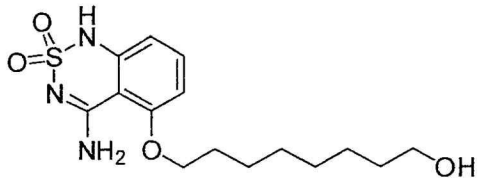
Exemplo 273a: (E)-2-amino-6-(4-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)but-1-enil)benzonitrila

Preparado como no exemplo 270a de (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)but-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (Exemplo 273b) e 2-amino-6-bromobenzonitrila em 47% de rendimento como uma goma amarela. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 1,570 (m, 4H), 1,727 (m, 2H), 1,837 (m, 2H), 2,565 (q, J = 6 Hz, 2H), 3,541 (m, 2H), 3,879 (m, 2H), 4,387 (br. s, 2H), 4,635 (m, 1H), 6,423 (d of t, J = 7 Hz, 16 Hz, 1H), 6,586 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,710 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,905 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,237 (t, J = 8 Hz, 1H).

Exemplo 273b: (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)but-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano

2-(But-3-iniloxi)tetra-hidro-2H-pirano puro (12,8 mmols, 2,0 mL) foi tratado com pinacolborano (19,1 mmols, 2,78 mL) a 60 ° C sob nitrogênio. Após 2 horas, outra porção de pinacolborano (12,8 mmols, 1,86 mL) foi adicionada e aquecimento continuado a 60 ° C. Após 8 horas, a mistura reacional foi diluída com hexanos (30 mL) e tratada em gotas com água (1 mL), agitando até a evolução de gás cessar. As camadas foram separadas, a camada de água extraída com Hexanos (2 X 5 mL), as camadas orgânicas combinadas lavadas com salmoura (5 mL), secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e evaporadas. O produto bruto foi purificado sobre sílica-gel (EtOAc/Hexanos 10% a 30%) para fornecer o produto (1,73 g, 48% de rendimento) como um óleo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ 1,262 (s, 3H), 1,531 (m, 2H), 1,699 (m, 1H), 1,812 (m, 1H), 2,469 (d of q, J = 2 Hz, 7 Hz, 2H), 3,495 (m, 1H), 3,832 (m, 2H), 4,593 (d of d, J = 3 Hz, 4 Hz, 1H), 5,523 (d of t, J = 2 Hz, 18 Hz, 1H), 6,634 (d of t, J = 7 Hz, 18 Hz, 1H).

Exemplo 274: 8-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)octan-1-ol



696

A uma solução de acetato de 8-(3-amino-2-cianofenoxi)octila (746 □mols, 227 mg) em DMA (3 mL) foram adicionados cloreto de sulfamoíla (1,492 mmol, 172 mg) e piridina (4,476 mmols, 362 □L). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente até a conclusão, em seguida saciada com $NaHCO_3$ saturado (15 mL) e NaCl sólido adicionado. O precipitado foi coletado e lavado com água. O precipitado úmido foi suspenso em EtOH (15 mL) e tratado com NaOH (8,952 mmols, 1N, 8,95 mL). A mistura reacional foi refluxada até conclusão em seguida resfriada até a temperatura ambiente. A maior parte do EtOH e água foram removidos em vácuo, em seguida a mistura reacional foi dissolvida em água (15 mL), extraída com éter (3 X 5 mL), filtrada através de 0,45 □m de frita de PTFE, em seguida acidificada com 10% de solução de ácido cítrico/água para pH 4-5. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco para fornecer o produto desejado 146 mg (57,3%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 1,265 (m, 6H), 1,380 (m, 4H), 1,785 (penteto, J = 7 Hz, 2H), 3,348 (q, J = 6 Hz, 2H), 4,303 (t, J = 5 Hz, 2H), 6,580 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,724 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,428 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,796 (br. s, 1H), 8,329 (br. s, 1H), 10,922 (s, 1H). MS 342 (MH^+).

Exemplo 274a: acetato de 8-(3-amino-2-cianofenoxi)octila

Uma solução de acetato de 8-(2-ciano-3-nitrofenoxi)octila (802 □mol, 268 mg) (Exemplo 274c) em EtOH (15 mL) foi hidrogenada em um aparelho H-cubo usando 10% de Pd/C como catalisador. A solução foi evaporada para fornecer acetato de 8-(3-amino-2-cianofenoxi)octila (244 mg, 244 mg). MS 305 (MH^+)

Exemplo 274b: acetato de 8-(2-ciano-3-nitrofenoxi)octila

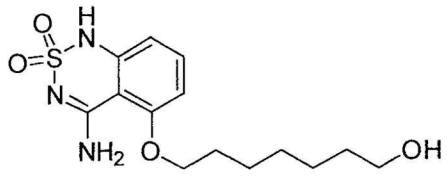
2-(8-hidroxioctiloxi)-6-nitrobenzonitrila (804 □mols, 235 mg) (Exemplo 274c) foi dissolvido em DCM seco (10 mL), resfriado para 0 ° C, e tratado sucessivamente com piridina (3,216 mmols, 260 □L) e cloreto de

acetila (1,608 mmol, 114 □L). A mistura reacional foi agitada e deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente. Quando a reação foi concluída, os voláteis foram removidos a vácuo e o produto bruto purificado sobre sílica-gel (10% a 50% de EtOAc em hxanos) para fornecer o produto desejado (268 mg, 100%). MS 335 (MH^+).

Exemplo 274c: 2-(8-hidroxioctiloxi)-6-nitrobenzonitrila

A uma solução de 1,8-octanodiol (3,87 mmols, 566 mg) em THF (seco, 10 mL) foram adicionados 2,6-dinitrobenzonitrila (1,29 mmol, 250 mg) e DBU (1,30 mmol, 194 □L). A mistura reacional foi agitada durante 24 horas em temperatura ambiente e evaporada. O resíduo oleoso foi triturado com 10% de ácido cítrico/água e NaCl sólido adicionado. O precipitado foi coletado , lavado com água, seco em vácuo e purificado sobre sílica-gel (40% a 100% de EtOAc em hxanos) para fornecer o produto desejado (235 mg, 62,3%) como um sólido rosado. MS 293 (MH^+).

Exemplo 275: 7-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)heptan-1-ol



697

Preparado como no exemplo 274 de acetato de 7-(3-amino-2-cianofenoxi)heptila (Exemplo 275a) e cloreto de sulfamoíla em 79,4% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 1,320 (m, 4H), 1,405 (m, 4H), 1,811 (penteto, J = 7 Hz, 2H), 3,378 (q, J = 6 Hz, 2H), 4,154 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,331 (t, J = 5 Hz, 1H), 6,605 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,752 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,454 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,823 (br. s, 1H), 8,358 (br. s, 1H), 10,946 (s, 1H). MS 328 (MH^+).

Exemplo 275a: acetato de 7-(3-amino-2-cianofenoxi)heptila

Preparado como no exemplo 274a de acetato de 7-(2-ciano-3-nitrofenoxi)heptila (Exemplo 275b) em 89% de rendimento. MS 291 (MH^+)

Exemplo 275b: acetato de 7-(2-ciano-3-nitrofenoxi)heptila

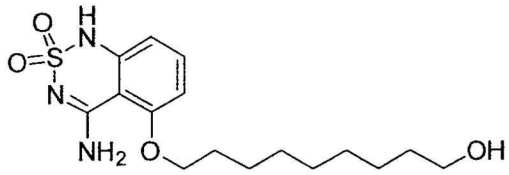
Preparado como no exemplo 274b de 2-(7-hidroxieptiloxi)-6-

nitrobenzonitrila (Exemplo 275c) em 100% de rendimento. MS 321 (MH^+).

Exemplo 275c: 2-(7-hidroxieptiloxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 274c (exceto que DBU foi recolocado com KOtBu) de 1,7-heptanodiol em 65% de rendimento. MS 279 (MH^+).

Exemplo 276: 9-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)nonan-1-ol



698

Preparado como no exemplo 274 de acetato de 9-(3-amino-2-cianofenoxi)nonila (Exemplo 276a) e cloreto de sulfamoíla em 62,3% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 1,250 (m, 8H), 1,381 (m, 4H), 1,791 (penteto, J = 7 Hz, 2H), 3,349 (q, J = 6 Hz, 2H), 4,135 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,301 (t, J = 5 Hz, 1H), 6,585 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,728 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,434 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,798 (br. s, 1H), 8,329 (br. s, 1H), 10,924 (s, 1H). MS 356 (MH^+).

Exemplo 276a: acetato de 9-(3-amino-2-cianofenoxi)nonila

Preparado como no exemplo 274a de acetato de 9-(2-ciano-3-nitrofenoxi)nonila (Exemplo 276b) em 99,3% de rendimento. MS 319 (MH^+)

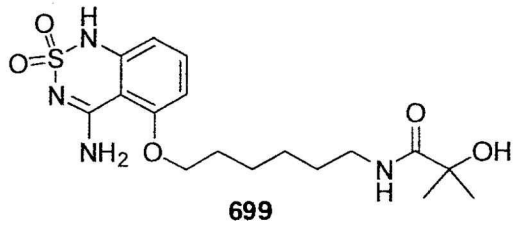
Exemplo 276b: acetato de 9-(2-ciano-3-nitrofenoxi)nonila

Preparado como no exemplo 274b de 2-(9-hidroxinoniloxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 276c) em 100% de rendimento. MS 349 (MH^+).

Exemplo 276c: 2-(9-hidroxinoniloxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 274c (exceto que DBU foi recolocado com 1,1,3,3-tetrametilguanidina) de 1,9-nonanodiol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 30,7% de rendimento. MS 307 (MH^+).

Exemplo 277: N-(6-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)hexil)-2-hidróxi-2-metilpropanamida



699

Preparado como no exemplo 274 de acetato de 1-(6-(3-amino-2-cianofenoxi)hexilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ila (Exemplo 277a) em 65,5% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 1,201 (s, 6H), 1,289 (m, 2H), 1,399 (m, 4H), 1,790 (penteto, J = 7 Hz, 2H), 3,036 (q, J = 6 Hz, 2H), 4,130 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,272 (s, 1H), 6,587 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,728 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,436 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,594 (br. t, 1H), 7,804 (br. s, 1H), 8,326 (br. s, 1H), 10,924 (s, 1H). MS 399 (MH^+).

Exemplo 277a: acetato de 1-(6-(3-amino-2-cianofenoxi)hexilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ila

Preparado como no exemplo 274a de acetato de 1-(6-(2-ciano-3-nitrofenoxi)hexilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ila (Exemplo 274b) em 94,4% de rendimento. MS 362 (MH^+)

Exemplo 277b: acetato de 1-(6-(2-ciano-3-nitrofenoxi)hexilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ila

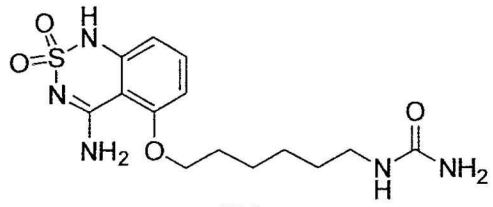
A uma solução de 6-(2-ciano-3-nitrofenoxi)hexilcarbamato de terc-butila (333 □mols, 121 mg) (Exemplo 277c) em dioxano (2 mL) foi adicionado HCl concentrado (1 mL). Após 15 minutos, a solução foi concentrada em vácuo e seca sobre vácuo elevado. O sal de HCl bruto foi suspenso em DCM (seco, 10 mL) e tratado com piridina (2,664 mmols, 215 □L) e acetato de 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-ila (1,332 mmol, 193 □L). A mistura reacional foi refluxada sob uma atmosfera de nitrogênio até ficar clara (6 horas), em seguida resfriada até a temperatura ambiente e os voláteis removidos em vácuo. O resíduo foi purificado sobre sílica-gel (40% a 100% de EtOAc em hxanos) para fornecer o produto (117 mg, 90%) como um óleo pesado amarelo-claro. MS 392 (MH^+).

Exemplo 277c: 6-(2-ciano-3-nitrofenoxi)hexilcarbamato de terc-butila

Preparado como no exemplo 215c de 6-hidroxiexilcarbamato de terc-butila em 53,8% de rendimento como sólido amarelo-claro. MS 364

(MH^+).

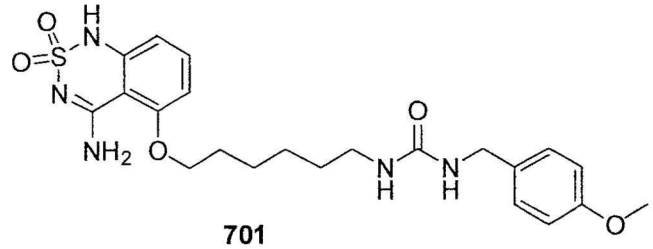
Exemplo 278: 1-(6-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)hexil)ureia



700

Uma solução de 1-(6-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)hexil)-3-(4-metoxibenzil)ureia (122 □mols, 58 mg) (Exemplo 279) em DCM (2,5 mL) foi tratada com TFA (2,5 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas, em seguida os voláteis foram removidos sob uma corrente de nitrogênio. O resíduo oleoso foi triturado com éter, o precipitado coletado, lavado com éter, em seguida dissolvido em MeOH e evaporado para fornecer o produto desejado (44 mg,100% de rendimento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 1,364 (m, 6H), 1,812 (penteto, J = 7 Hz, 2H), 2,943 (br t, 2H), 4,154 (d, J = 7 Hz, 2H), 4,131 (t, J = 7 Hz, 2H), 5,349 (br. s, 2H), 5,894 (br. s, 1H), 6,607 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,752 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,456 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,824 (br. s, 1H), 8,351 (br. s, 1H), 10,945 (s, 1H). MS 356 (MH^+).

Exemplo 279: 1-(6-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)hexil)-3-(4-metoxibenzil)ureia

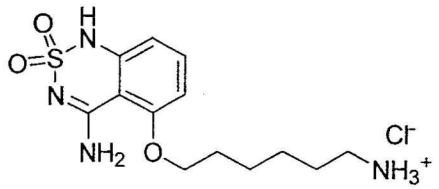


701

A uma suspensão de cloreto de 6-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)hexan-1-aminio (166 □mols, 52 mg) (Exemplo 280) em DCM seco (6 mL) foram sucessivamente adicionados Et_3N (332 □mol, 46 □L) e 1-(isocianatometil)-4-metoxibenzeno (183 □mols, 26 □L). A reação foi agitada durante 48 horas em temperatura ambiente em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi lavado com água, secado, em seguida

purificado sobre sílica-gel (20% a 100% de EtOAc em hxanos) para fornecer o produto desejado (64 mg, 81,0% de rendimento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 1,296 (m, 2H), 1,371 (m, 4H), 1,791 (penteto, J = 8 Hz, 2H), 2,980 (q, J = 6 Hz, 2H), 3,695 (s, 3H), 4,086 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,131 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,836 (br. t, J = 5 Hz, 1H), 6,141 (br. t, J = 6 Hz, 1H), 6,585 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,727 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,840 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,137 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,433 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,803 (br. s, 1H), 8,321 (br. s, 1H), 10,926 (s, 1H). MS 476 (MH^+).

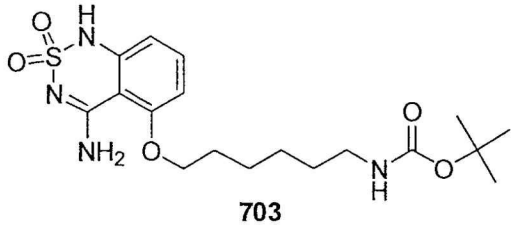
Exemplo 280: cloreto de 6-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)hexan-1-amínio



702

A uma solução de 6-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)hexilcarbamato de terc-butila (118 mg, 286 umol) (Exemplo 281) em dioxano (2 mL) foi adicionado HCl concentrado (1 mL) e a solução agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo triturado com etanol quente. Após resfriar para temperatura ambiente, o precipitado foi coletado, lavado com etanol quente, e seco em vácuo para fornecer o produto desejado 56 mg (62,9%) como um pó esbranquiçado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 1,367 (m, 4H), 1,529 (penteto, J = 7 Hz, 2H), 1,795 (penteto, J = 7 Hz, 2H), 2,741 (br m, 2H), 4,144 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,596 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,733 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,440 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,725 (br. s, 3H), 7,795 (br. s, 1H), 8,350 (br. s, 1H), 10,954 (s, 1H). MS 313 (MH^+).

Exemplo 281: 6-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)hexilcarbamato de terc-butila



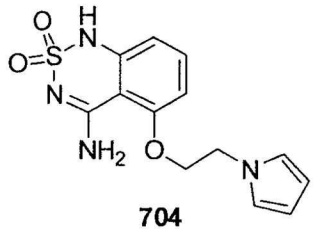
703

Preparado como no exemplo 274 de 6-(3-amino-2-cianofenoxi)hexilcarbamato de terc-butila (Exemplo 281a) e cloreto de sulfamoíla em 59,5% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 1,274 (m, 2H), 1,339 (s, 9H), 1,361 (m, 4H), 1,779 (penteto, J = 7 Hz, 2H), 2,878 (q, J = 6 Hz, 2H), 4,122 (t, J = 6 Hz, 2H), 6,580 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,722 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,75 (br t, J = 6 Hz, 1H), 7,428 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,798 (br. s, 1H), 8,323 (br. s, 1H), 10,921 (s, 1H). MS 413 (MH^+).

Exemplo 281a: 6-(3-amino-2-cianofenoxi)hexilcarbamato de terc-butila

Preparado como no exemplo 274a de 6-(2-ciano-3-nitrofenoxi)hexilcarbamato de terc-butila (exemplo 277c) em rendimento quantitativo. MS 334 (MH^+).

Exemplo 282: 5-(2-(1H-pirrol-1-il)etoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



704

Preparado como no exemplo 274 de 2-(2-(1H-pirrol-1-il)etoxi)-6-aminobenzonitrila (Exemplo 282a) e cloreto de sulfamoíla em 66,6% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 4,392 (m, 4H), 5,992 (t, J = 2 Hz, 2H), 6,595 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,693 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,816 (t, J = 2 Hz, 2H), 7,428 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,482 (br. s, 1H), 8,288 (br. s, 1H), 10,930 (s, 1H). MS 307 (MH^+).

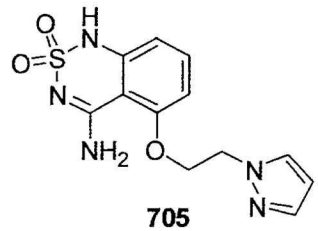
Exemplo 282a: 2-(2-(1H-pirrol-1-il)etoxi)-6-aminobenzonitrila

Preparado como no exemplo 274a de 2-(2-(1H-pirrol-1-il)etoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 282b) em 85,2% de rendimento. MS 228 (MH^+).

Exemplo 282b: 2-(2-(1H-pirrol-1-il)etoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 166d de 2-(1H-pirrol-1-il)etanol e 2,6-dinitrobenzonitrila, em 42,5% de rendimento. MS 258 (MH^+).

Exemplo 283: 5-(2-(1H-pirazol-1-il)etoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



705

Preparado como no exemplo 274 de 2-(2-(1H-pirazol-1-il)etoxi)-6-aminobenzonitrila (Exemplo 283a) e cloreto de sulfamoíla em 54,5% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 4,406 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,630 (t, J = 5 Hz, 2H), 6,266 (t, J = 2 Hz, 1H), 6,593 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,689 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,445 (br s, 1H), 7,425 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,805 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,224 (br. s, 1H), 8,301 (br. s, 1H), 10,904 (s, 1H). MS 308 (MH^+).

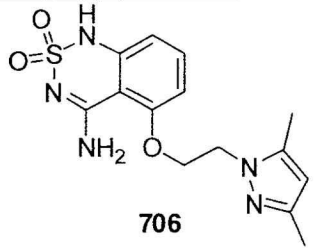
Exemplo 283a: 2-(2-(1H-pirazol-1-il)etoxi)-6-aminobenzonitrila

Preparado como no exemplo 274a de 2-(2-(1H- pirazol -1-il)etoxi)-6-nitrobenzonitrila (Exemplo 283b) em 46,2% de rendimento. MS 229 (MH^+).

Exemplo 283b: 2-(2-(1H-pirazol-1-il)etoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 215c de 2-(1H-pirazol-1-il)etanol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 89,2% de rendimento. MS 259 (MH^+).

Exemplo 284: 5-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina-2,2-dióxido



706

Preparado como no exemplo 274 de 2-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etoxi)-6-aminobenzonitrila (Exemplo 284a) e cloreto de sulfamoíla em 18,2% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 2,066 (s, 3H), 2,215 (s, 3H), 4,313 (t, J = 4 Hz, 2H), 4,397 (t, J = 4 Hz, 2H), 5,801 (s, 1H), 6,584 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,645 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,418 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,395 (br. s, 1H), 8,677 (br. s, 1H), 10,885 (s, 1H). MS 336 (MH^+).

Exemplo 284a: 2-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etoxi)-6-aminobenzonitrila

Preparado como no exemplo 274a de 2-(2-(3,5-dimetil-1H- pira-

zol -1-il)etoxi)-6-nitrobenzonitrila (exemplo 284b) em 69,3% de rendimento. MS 257 (MH^+).

Exemplo 284b: 2-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etoxi)-6-nitrobenzonitrila

Preparado como no exemplo 215c de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etanol e 2,6-dinitrobenzonitrila em 90,7% de rendimento. MS 287 (MH^+).

EXPERIÊNCIA 4: Ensaio Biológico

Um derivado de linhagem celular HEK293 (Chandrashekar e outros, *Cell* 100, 703-711, 2000) que estavelmente expressa Gα15 e hT1R2/hT1R3 (Li e outros, *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 4692-4696, 2002) (veja também, Publicação Internacional nº WO 03/001876) foi usado em ensaios biológicos em associação com identificação de compostos com propriedades de realce do sabor doce.

Os compostos foram inicialmente selecionados com base em sua atividade sobre a linhagem celular hT1R2/hT1R3-HEK293-Gα15 Li e outros, *supra*. A atividade foi determinada usando um ensaio de imageamento fluorométrico automatizado em um instrumento FLIPR (Leitora de Placa de Intensidade Fluorométrica, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) (designado ensaio FLIPR). As células de um clone (designado clone S-9) foram semeadas em placas de 384 cavidades (em aproximadamente 50,000 células por cavidade) em um meio contendo DMEM de baixa glicose (Invitrogen, Carlsbad, CA), 10% de soro bovino fetal dialisado (Invitrogen, Carlsbad, CA), 100 Unidades/ml de Penicilina G, e 100 µg/ml de estreptomicina (Invitrogen, Carlsbad, CA) (Li e outros,e outros, 2002) (veja também, Publicação Internacional n° WO 03/001876).

As células S-9 foram cultivadas durante 24 horas a 37 °C. As células S-9 foram em seguida carregadas com a tintura de cálcio Fluo-3AM (Molecular Probes, Eugeno, OR), 4 µM em uma salina tamponada por fosfato (D-PBS) (Invitrogen, Carlsbad, CA), durante 1 hora em temperatura ambiente. Após substituição com 25 µl de D-PBS, a estimulação foi realizada no instrumento FLIPR e em temperatura ambiente pela adição de 25 µl de D-PBS suplementados com compostos em concentrações correspondentes a três vezes o nível final desejado (Estimulação 1).

As células foram incubadas com os compostos durante 7,5 minutos e em seguida outra estimulação foi realizada no instrumento FLIPR pela adição de 25 µl de D-PBS suplementados com uma concentração subideal de adoçantes (produzindo cerca de 5% a 20% de atividade receptora) (Estimulação 2).

Alternativamente após a substituição com 25 µl de D-PBS por cavidade, a estimulação foi realizada no instrumento FLIPR em temperatura ambiente por adição de 25 µl de D-PBS suplementados com estímulos diferentes.

Os adoçantes típicos usados incluem, porém não são limitados à D-Glicose, D-Frutose, Sucralose, Aspartame e Sacarose. A atividade receptora foi em seguida quantificada determinando-se os aumentos de fluorescência máxima (usando uma excitação de 480 nm e emissão de 535 nm) após a normalização para intensidade de fluorescência basal avaliada antes da estimulação. Os compostos produzindo um aumento na atividade receptora mediada por adoçante foram selecionados para outra caracterização e quantificação de propriedades de realce potenciais.

Neste ensaio a seguir, uma concentração fixa de compostos foi adicionada em duplicatas às 10 colunas consecutivas (total de 20 cavidades) durante a estimulação 1. As concentrações de composto testadas foram de 300 µM, 100 µM, 50 µM, 30 µM, 10 µM, 3 µM e 1 µM, 0,3 µM, 0,1 µM, ou 0,03 µM. Após o período de incubação de 7,5 minutos, concentrações crescentes de adoçante (para gerar uma curva de resposta de dose) foram apresentadas nas mesmas cavidades, em duplicatas, durante a estimulação 2. A eficácia relativa de compostos no realce do receptor foi determinada pelo cálculo da magnitude de um deslocamento no EC_{50} para o adoçante. O realce foi definido como uma relação ($EC_{50}R$) correspondendo a EC_{50} de adoçantes, determinada na ausência do composto de teste, dividido pela EC_{50} do adoçante, determinada na presença do composto de teste. Em algumas modalidades, os compostos têm um $EC_{50}R$ entre cerca de 1 (por exemplo, >1) e cerca de 1000. Em outras modalidades, os compostos têm um $EC_{50}R$ entre cerca de 1,25 e cerca de 500. Ainda em outras modalidades, os com-

postos têm um $EC_{50}R$ entre cerca de 1,50 e cerca de 100. Ainda em outras modalidades, os compostos têm um $EC_{50}R$ entre cerca de 1 (*por exemplo,* >1) e cerca de 50.

Ainda em outras modalidades, os compostos a cerca de 50 µM têm uma $EC_{50}R$ entre cerca de 1 (por exemplo, >1) e cerca de 1000, entre cerca de 1,25 e cerca de 500, entre cerca de 1,50 e cerca de 100, ou entre cerca de 1 (por exemplo, >1) e cerca de 50. Os resultados de ensaio para os compostos são ilustrados na Tabela A abaixo.

Em um exemplo ilustrativo, a $EC_{50}R$ da sucralose pré-incubada a 50 µM para um grupo de compostos específicos da presente invenção, de modo geral, varia de 0,73 a 5,20, enquanto a $EC_{50}R$ de sucralose de coestimulação a 50 µM para o mesmo grupo de compostos, de modo geral, varia de 0,72 a 4,46. Em outro exemplo ilustrativo, a $EC_{50}R$ de sacarose coestimulada a 50 µM para um grupo de compostos específicos da presente invenção, de modo geral, varia de 1,30 a 4,35, a $EC_{50}R$ de sucralose de coestimulação a 50 µM para o mesmo grupo de compostos, de modo geral, varia de 1,73 a 24,09, e o $EC_{50}R$ de frutose de coestimulação a 50 µM para o mesmo grupo de compostos, de modo geral, varia de 0,81 a 4,46. Em outro exemplo ilustrativo, a $EC_{50}R$ de sacarose coestimulada a 50 µM para um grupo de compostos específicos da presente invenção, de modo geral, varia de 1,05 a 2,44, a $EC_{50}R$ de sucralose de coestimulação a 50 µM para o mesmo grupo de compostos, de modo geral, varia de 1,57 a 11,63, e o $EC_{50}R$ de frutose de coestimulação a 50 µM para o mesmo grupo de compostos, de modo geral, varia de 0,99 ao 1,78. Em outro exemplo ilustrativo, a $EC_{50}R$ de sacarose coestimulada a 50 µM para um grupo de compostos específicos da presente invenção, de modo geral, varia de 1,27 a 116,56, a EC50R de sucralose de coestimulação a 50 µM para o mesmo grupo de compostos, de modo geral, varia de 1,48 a 157,63, e a $EC_{50}R$ de frutose de coestimulação a 50 µM para o mesmo grupo de compostos, de modo geral, varia de 0,68 a 9,56. Em outro exemplo ilustrativo, a $EC_{50}R$ de sacarose coestimulada a 50 µM para um grupo de compostos específicos da presente invenção, de modo geral, varia de 0,88 a 36,66, a $EC_{50}R$ de sucralose de

coestimulação a 50 μM para o mesmo grupo de compostos, de modo geral, varia de 1,07 a 101,15, e a $EC_{50}R$ de frutose de coestimulação a 50 μM para o mesmo grupo de compostos, de modo geral, varia de 0,71 a 7,09. Em outro exemplo ilustrativo, a $EC_{50}R$ de sacarose coestimulada a 50 μM para um grupo de compostos específicos da presente invenção, de modo geral, varia de 1,39 a 17,17, a $EC_{50}R$ de sucralose de coestimulação a 50 μM para o mesmo grupo de compostos, de modo geral, varia de 3,80 a 49,89, e a $EC_{50}R$ de frutose de coestimulação a 50 μM para o mesmo grupo de compostos, de modo geral, varia de 0,92 a 6,07. Em outro exemplo ilustrativo, a $EC_{50}R$ de sacarose coestimulada a 50 μM para um grupo de compostos específicos da presente invenção, de modo geral, varia de 1,30 a 56,27, a $EC_{50}R$ de sucralose de coestimulação a 50 μM para o mesmo grupo de compostos, de modo geral, varia de 1,26 a 204,98, e a $EC_{50}R$ de frutose de coestimulação a 50 μM para o mesmo grupo de compostos, de modo geral, varia de 1,14 a 8,37.

EXPERIÊNCIA 5: Avaliação de Realce de Sabor Doce e Sabor Doce Usando Analisadores Humanos na Condução de um Teste de Graduação

As amostras contendo os compostos experimentais foram comparadas com uma curva de resposta de dose para intensidade percebida de doçura de concentrações de adoçantes (tais como, por exemplo, sucralose, sacarose, frutose e outros adoçantes) para determinar a intensidade de doçura equivalente.

Um grupo de oito ou mais analisadores provaram soluções incluindo adoçantes em várias concentrações, bem como o composto experimental tanto com quanto sem adoçante adicionado. Os analisadores então classificaram a taxa de intensidade de doçura de todas as amostras em uma escala de linha horizontal estruturada, ancorada de 0 a 15, onde 0 iguala-se à nenhuma doçura e 15 iguala-se à doçura equivalente a uma amostra de 15 % de sacarose. Os escores para a intensidade de doçura foram calculados a média para os analisadores. Em seguida usando os escores medianos e/ou a equação da linha pela curva de resposta de dose de adoçante, concentrações de doçura equivalentes foram determinadas pelas amostras contendo

os compostos experimentais.

Os indivíduos foram previamente familiarizados com o sabor atribuído chave e foram instruídos a usarem a escala de linha de 0 a 15 pontos. Indivíduos abstiveram-se de comer ou beber (exceto água) durante pelo menos 1 hora antes do teste. Indivíduos comeram uma bolacha e enxaguaram com água diversas vezes para limpar a boca.

Soluções de adoçante são fornecidas em uma ampla faixa de concentrações tais como as 100 ppm, 200 ppm, 300 ppm, 400 ppm, e 500 ppm para sucralose, ou entre 0% e 12% para sacarose ou frutose, a fim de criar uma curva de resposta de dose. As amostras contendo o composto experimental foram preparadas tanto sozinhas quanto em uma solução de 100 ppm de sucralose ou uma solução de 6% de sacarose ou frutose. Todas as amostras foram preparadas em pH 7,1 de tampão de baixo teor de sódio. A fim de auxiliar a dispersão, as soluções podem ser preparadas em 0,1% de etanol.

As soluções foram distribuídas em 20 ml volumes em xícaras de amostra de 28,34 g (1 oz) e servidas aos indivíduos em temperatura ambiente. Todas as amostras foram apresentadas em ordem contrabalanceada randomizada para reduzir os desvios de resposta. Ademais, duas sessões de teste podem ser usadas para verificar a precisão de grupo.

Os indivíduos provaram cada amostra individualmente e classificaram a intensidade de doçura sobre a escala de linha antes do teste da amostra seguinte. Todas as amostras foram expectoradas. Os indivíduos podem novamente provar as amostras, porém podem apenas usar o volume de amostra fornecido. Os indivíduos devem enxaguar com água entre amostras. Comer uma bolacha sem sal entre as amostras pode ser requerido dependendo das amostras provadas.

Os escores para cada amostra foram calculados a média para os indivíduos e o erro padrão foi calculado. A curva de resposta de dose foi plotada graficamente, e esta pode ser usada para assegurar que o grupo de analisadores está classificando precisamente; isto é, o aumento da concentração de sucralose deve corresponder aos escores medianos aumentados

quanto à doçura. Um ANOVA de 2 direções (os fatores sendo amostras e analisadores) e múltiplos testes de comparação (tais como Tukey's Honestly Significant Difference Test) podem ser usados para determinar as diferenças entre as amostras e/ou analisadores. Um ANOVA de 3 direções, com sessões como o terceiro fator, pode ser determinado para determinar se existe qualquer diferença nas classificações entre as sessões.

Os compostos testados neste Experimento, a saber, compostos C1 a C21, são compostos representativos da presente invenção incluindo os compostos da Fórmula estrutural (I) e suas Fórmulas subgenéricas.

Os resultados de testes de sabor humano com um composto C1 são encontrados abaixo. A Tabela 1 indica que 100 μM de composto C1 em 100 ppm de sucralose têm doçura equivalente a 200 ppm de Sucralose. A Tabela 2 indica que 100 μM de composto C1 sozinho não têm nenhuma doçura, e, portanto, podem ser definidos como um real realçador da doçura.

Tabela 1. Escores de doçura medianos para várias amostras de sucralose, incluindo 100 ppm de sucralose com 100 μM de composto C1, n = 32 (16 Analisadores x 2 réplicas). Valor de Tukey = 1,409 (α = 0,05).

Amostra	Média	Erro padrão	Significância de HSD de Tukey (5%)
100 ppm de Sucralose	6,3	0,3	A
100 ppm de sucralose + 100 μM de C1	10,2	0,5	B
200 ppm de Sucralose	10,4	0,5	B
300 ppm de Sucralose	11,5	0,4	Bc
400 ppm de Sucralose	12,3	0,4	C

Tabela 2. Escores de doçura medianos para 100 μM de composto C1 e tampão de baixo teor de sódio, n = 15 (15 Analisadores x 1 réplica). Valor de Tukey = 0,186 (α = 0,05).

Amostra	Média	Erro padrão	Significância de HSD de Tukey (5%)
Tampão com baixo teor de sódio (não contém nenhum adoçante)	0,1	0,1	A
100 μM 7	0,1	0,1	A

Os resultados de testes de sabor humano com o composto C2 são encontrados abaixo. A Tabela 3 indica que 100 µM de composto em 100 ppm de sucralose têm doçura equivalente a cerca de 600 ppm de Sucralose. A Tabela 4 mostra uma curva de resposta de dose de composto C2 com 100 ppm de sucralose que mostra que a doçura de sucralose é significantemente realçada por adição de quantidades crescentes de composto C2. A Tabela 5 indica que 100 µM de composto C2 sozinho têm pouca ou nenhuma doçura, e, portanto, podem ser definidos como um real realçador da doçura.

Tabela 3. Escores de doçura medianos, n = 12 (12 Analisadores x 1 réplica). Valor de Tukey = 2,449 (α = 0,05), 2,209 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
100 ppm de Sucralose	7,4	1,7	0,5	a	a
200 ppm de Sucralose	10,4	1,9	0,6	b	b
300 ppm de Sucralose	10,5	2,8	0,8	b	b
400 ppm de Sucralose	11,2	2,4	0,7	bc	bc
600 ppm de Sucralose	13,0	1,4	0,4	c	c
100 µM de C2 + 100 ppm de Sucralose	13,3	1,6	0,5	c	c

Tabela 4. Escores de doçura medianos, n = 26 (14 Analisadores x 1 réplica; 12 analisadores x 1 réplica). Valor de Tukey = 1,584 (α = 0,05), 1,452 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
100 ppm de Sucralose	6,3	1,5	0,3	a	a
100 ppm de sucralose + 3,12 µM de C2	7,4	1,7	0,3	ab	ab
100 ppm de sucralose + 6,25 µM de C2	8,4	1,8	0,4	bc	bc
100 ppm de sucralose + 12,5 µM de C2	9,1	1,9	0,4	cd	cd
200 ppm de Sucralose	9,5	2,0	0,4	cd	cd
300 ppm de Sucralose	10,3	2,7	0,5	d	d
100 ppm de sucralose + 25 µM de C2	10,3	1,6	0,3	d	d

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
400 ppm de Sucralose	12,1	1,9	0,4	e	e
100 ppm de sucralose + 50 µM de C2	12,3	1,5	0,3	e	e

Tabela 5. Escores de doçura medianos, n = 12 (12 Analisadores x 1 réplica). Valor de Tukey = 0,809 (α = 0,05), 0,723 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
0% de Sacarose	0,0	0,0	0,0	a	a
100 µM de C2 em LSB	0,2	0,3	0,1	a	a
2% de Sacarose	2,4	1,0	0,3	b	b

Os resultados de testes de sabor humano com o composto C3 são encontrados abaixo. A Tabela 6 indica que 100 µM de composto em 100 ppm de sucralose têm doçura equivalente a cerca dentre 200 e 300 ppm de Sucralose. A Tabela 7 indica que 100 µM de composto C3 sozinho não têm nenhuma doçura, e, portanto, podem ser definidos como um real realçador da doçura.

Tabela 6. Escores de doçura medianos, n = 13 (13 Analisadores x 1 réplica). Valor de Tukey = 2,333 (α = 0,05), 2,087 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
100 ppm de Sucralose	6,5	1,3	0,4	a	a
200 ppm de Sucralose	9,1	2,0	0,6	b	b
100 ppm de sucralose + 100 µM de C3	9,8	1,8	0,5	b	bc
300 ppm de Sucralose	10,8	2,8	0,8	b	bc
400 ppm de Sucralose	11,2	2,3	0,6	b	c

Tabela 7. Escores de doçura medianos, n = 13 (13 Analisadores x 1 réplica). Valor de Tukey = 0,906 (α = 0,05), 0,811 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
100 µM de C3 em LSB	0,0	0,0	0,0	a	a
0% de Sacarose	0,0	0,1	0,0	a	a
2% de Sacarose	1,8	1,0	0,3	b	b

Os resultados de testes de sabor humano com um composto C4 são encontrados abaixo. A Tabela 8 indica que 100 µM de composto C4 em 6% de Sacarose têm doçura equivalente a 8% de sacarose. A Tabela 9 indica que 100 µM de composto C4 sozinho não têm nenhuma doçura, e, portanto, podem ser definidos como um real realçador da doçura.

Tabela 8. Escores de doçura medianos de várias amostras de sacarose, incluindo 6% de Sacarose com 100 µM de composto C4, n = 28 (14 Analisadores x 2 réplicas). Valor de Tukey = 1,091 (α = 0,05), 0,976 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
6% de Sacarose	6,6	1,0	0,2	a	a
8% de Sacarose	8,1	2,1	0,4	b	b
6% de Sacarose+ 100 µM de C4	8,1	1,1	0,2	b	b
9% de Sacarose	8,6	1,9	0,4	bc	b
10% de Sacarose	9,6	0,6	0,1	c	c

Tabela 9. Escores de doçura medianos, n = 14 (14 Analisadores x 1 réplica). Valor de Tukey = 0,876 (α = 0,05), 0,784 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
100 µM C4 em LSB	0,3	0,6	0,2	a	a
0% de Sacarose	0,3	1,1	0,3	a	a
2% de Sacarose	2,2	0,6	0,2	b	b
4% de Sacarose	4,0	0,9	0,2	c	c
6% de Sacarose	5,5	0,9	0,2	d	d

Os resultados de testes de sabor humano com um composto C5 são encontrados abaixo. A Tabela 10 indica que 100 µM de composto C5 em 6% de Sacarose têm doçura equivalente a 9% de Sacarose. A Tabela 11 indica que 100 µM de composto C5 sozinho não têm nenhuma doçura, e, portanto, podem ser definidos como um real realçador da doçura.

Tabela 10. Doçura Mediana, n = 24 (12 Analisadores x 2 réplicas). Valor de Tukey = 0,832 (α = 0,05), 0,744 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
6% de Sacarose	7,3	1,3	0,3	a	a
8% de Sacarose	7,9	1,3	0,3	ab	ab
9% de Sacarose	8,6	1,1	0,2	bc	bc
6% de Sacarose + 100 µM de C5	8,8	0,9	0,2	cd	c
10% de Sacarose	9,6	0,7	0,1	d	d

Tabela 11. Doçura Mediana, n = 14 (14 Analisadores x 1 réplica). Valor de Tukey = 0,981 (α = 0,05), 0,877 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
LSB + 100 µM de C5	0,2	0,5	0,1	a	a
0% de Sacarose	0,4	1,5	0,4	a	a
2% de Sacarose	2,1	0,8	0,2	b	b
4% de Sacarose	3,9	0,7	0,2	c	c
6% de Sacarose	5,7	0,7	0,2	d	d

Os resultados de testes de sabor humano com um composto C6 são encontrados abaixo. A Tabela 12 indica que 100 µM de composto C6 em 6% de Sacarose têm doçura equivalente a cerca de 10% de Sacarose. A Tabela 13 indica que 100 µM de composto C6 sozinho não têm nenhuma doçura, e, portanto, podem ser definidos como um real realçador da doçura.

Tabela 12. Doçura Mediana, n = 28 (14 Analisadores x 2 réplicas). Valor de Tukey = 0,818 (α = 0,05), 0,732 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
6% de Sacarose	6,8	1,2	0,2	a	a
8% de Sacarose	8,3	1,1	0,2	b	b
9% de Sacarose	8,6	1,3	0,3	bc	bc
6% de Sacarose + 100 µM de C6	9,3	1,0	0,2	cd	cd
10% de Sacarose	9,5	0,7	0,1	d	d

Tabela 13. Doçura Mediana, n = 14 (14 Analisadores x 1 réplica). Valor de Tukey = 1,238 (α = 0,05), 1,107 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
0% de Sacarose	0,0	0,1	0,0	a	a
LSB + 100 µM de C6	0,2	0,5	0,1	a	a
2% de Sacarose	1,9	0,9	0,2	b	b
4% de Sacarose	3,9	1,3	0,4	c	c
6% de Sacarose	5,5	2,0	0,5	d	d

Os resultados de testes de sabor humano com um composto C7 são encontrados abaixo. A Tabela 14 indica que 50 µM de composto C7 em 6% de Sacarose têm doçura equivalente a cerca de 9% de Sacarose.

Tabela 14. Doçura Mediana, n = 26 (13 Analisadores x 2 réplicas). Valor de Tukey = 0,762 (α = 0,05), 0,682 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
6% de Sacarose	6,5	1,0	0,2	a	a
8% de Sacarose	8,5	1,3	0,2	b	b
9% de Sacarose	8,7	1,4	0,3	b	b
6% de Sacarose+ 50 µM de C7	8,9	1,1	0,2	bc	b
10% de Sacarose	9,7	0,9	0,2	c	c

Os resultados de testes de sabor humano com um composto C8 são encontrados abaixo. A Tabela 15 indica que 100 µM de composto C8 em 6% de Sacarose têm doçura equivalente a cerca de 8% de Sacarose. A Tabela 16 indica que 100 µM de composto C8 sozinho não têm nenhuma doçura, e, portanto, podem ser definidos como um real realçador da doçura.

Tabela 15. Doçura Mediana, n = 28 (14 Analisadores x 2 réplicas). Valor de Tukey = 0,859 (α = 0,05), 0,768 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
6% de Sacarose	7,0	1,3	0,3	a	a
6% de Sacarose + 100 µM de C8	8,2	1,3	0,3	b	b

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
8% de Sacarose	8,4	1,5	0,3	bc	bc
9% de Sacarose	9,0	1,0	0,2	bc	c
10% de Sacarose	9,1	1,0	0,2	c	c

Tabela 16. Doçura Mediana, n = 14 (14 Analisadores x 1 réplica). Valor de Tukey = 1,029 (α = 0,05), 0,921 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
0% de Sacarose	0,0	0,0	0,0	a	a
100 µM de C8 em LSB	0,2	0,3	0,1	a	a
2% de Sacarose	2,0	0,9	0,2	b	b
4% de Sacarose	4,1	1,4	0,4	c	c
6% de Sacarose	5,7	1,4	0,4	d	d

Os resultados de testes de sabor humano com um composto C9 são encontrados abaixo. A Tabela 17 indica que de cerca de 40 a cerca de 55 µM de composto C9 em 100 ppm de sucralose têm doçura equivalente a cerca de 400 ppm de Sucralose. A Tabela 18 indica que de cerca de 40 a cerca de 55 µM de composto C9 sozinho não têm nenhuma doçura, e, portanto, podem ser definidos como um real realçador da doçura.

Tabela 17. Doçura Mediana, n = 28 (14 Analisadores x 2 réplicas). Valor de Tukey = 1,304 (α = 0,05), 1,178 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
100 ppm de Sucralose	6,5	2,0	0,4	a	a
200 ppm de Sucralose	9,0	1,8	0,3	b	b
300 ppm de Sucralose	10,9	1,6	0,3	c	c
100 ppm de sucralose + 40-55 µM de C9	12,2	1,3	0,3	cd	d
400 ppm de Sucralose	12,3	1,8	0,3	d	d

Tabela 18. Doçura Mediana, n = 22 (11 Analisadores x 2 réplicas). Valor de Tukey = 0,693 (α = 0,05), 0,619 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
LSB + 40-55 µM de C9	0,1	0,4	0,1	a	a
0% de Sacarose	0,2	0,6	0,1	a	a
2% de Sacarose	2,4	0,8	0,2	b	b
4% de Sacarose	4,2	1,1	0,2	c	c
6% de Sacarose	5,9	1,1	0,2	d	d

Os resultados de testes de sabor humano com um composto C10 são encontrados abaixo. A Tabela 19 indica que 25 µM de composto C10 em 6% de Sacarose têm doçura equivalente a cerca de 8% de Sacarose.

Tabela 19. Doçura Mediana, n = 28 (14 Analisadores x 2 réplicas). Valor de Tukey = 0,747 (α = 0,05), 0,668 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
6% de Sacarose	7,3	1,4	0,3	a	a
6% de Sacarose + 25 µM de C10	8,4	1,1	0,2	b	b
8% de Sacarose	8,6	1,2	0,2	bc	bc
9% de Sacarose	9,1	0,9	0,2	cd	cd
10% de Sacarose	9,7	0,5	0,1	d	d

A Tabela 20 indica que 25 µM de compostos C10 sozinhos não têm nenhuma doçura, e, portanto, podem ser definidos como reais realçadores de doçura.

Tabela 20. Doçura Mediana, n = 14 (14 Analisadores x 1 réplica). Valor de Tukey = 0,957(α = 0,05), 0,856 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
0% de Sacarose	0,2	0,5	0,1	a	a
LSB+ 25 µM de C10	0,2	0,6	0,1	a	a
2% de Sacarose	2,8	1,5	0,4	b	b
4% de Sacarose	4,7	1,0	0,3	c	c

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
6% de Sacarose	5,9	0,5	0,1	d	d

Os resultados de testes de sabor humano com um composto C11 são encontrados abaixo. A Tabela 21 indica que 50 μM de composto C11 em 6% de Sacarose têm doçura equivalente a cerca de 8% de Sacarose.

Tabela 21. Doçura Mediana, n = 15 (15 Analisadores x 1 réplica). Valor de Tukey = 0,905 (α = 0,05), 0,810 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
6% de Sacarose	6,5	0,9	0,2	a	a
8% de Sacarose	8,3	0,9	0,2	b	b
6% de Sacarose + 50 μM de C11	8,4	1,0	0,2	b	b
10% de Sacarose	9,4	0,9	0,2	c	c
9% de Sacarose	9,4	0,7	0,2	c	c

Os resultados de testes de sabor humano com um composto C12 são encontrados abaixo. A Tabela 22 indica que 50 μM de composto C12 em 6% de Sacarose têm doçura equivalente a cerca de 9% -10% de Sacarose.

Tabela 22. Doçura Mediana, n = 26 (13 Analisadores x 2 réplicas). Valor de Tukey = 0,492 (α = 0,05), 0,440 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
6% de Sacarose	6,5	0,8	0,2	a	a
8% de Sacarose	8,2	1,0	0,2	b	b
6% de Sacarose + 50 μM de C12	9,0	0,8	0,2	c	c
9% de Sacarose	9,2	0,7	0,1	c	c
10% de Sacarose	9,4	0,9	0,2	c	c

Os resultados de testes de sabor humano com um composto C13 são encontrados abaixo. A Tabela 23 indica que 25 μM de composto C13 em 6% de Sacarose têm doçura equivalente a cerca de 8% de Sacaro-

se.

Tabela 23. Doçura Mediana, n = 26 (13 Analisadores x 2 réplicas). Valor de Tukey = 0,636 (α = 0,05), 0,569 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
6% de Sacarose	6,8	1,0	0,2	a	a
6% de Sacarose + 25 µM de C13	8,6	1,1	0,2	b	b
8% de Sacarose	8,7	1,0	0,2	b	b
9% de Sacarose	9,5	0,7	0,1	c	c
10% de Sacarose	9,5	0,8	0,2	c	c

Os resultados de testes de sabor humano com um composto C14 são encontrados abaixo. A Tabela 24 indica que 50 µM de composto C14 em 6% de Sacarose têm doçura equivalente a cerca de 8%-9% de sacarose.

Tabela 24. Doçura Mediana, n = 26 (12 Analisadores x 1 réplica; 14 Analisadores x 1 réplica). Valor de Tukey = 0,782 (α = 0,05), 0,701 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
6% de Sacarose	6,5	1,0	0,2	a	a
8% de Sacarose	8,4	1,2	0,2	b	b
6% de Sacarose + 50 µM de C14	8,7	1,3	0,2	bc	bc
9% de Sacarose	9,2	1,2	0,2	c	cd
10% de Sacarose	9,4	0,7	0,1	c	d

Os resultados de testes de sabor humano com um composto C15 são encontrados abaixo. A Tabela 25 indica que 50 µM de composto C15 em 6% de Sacarose têm doçura equivalente a cerca de 9%-10% de Sacarose.

Tabela 25. Doçura Mediana, n = 25 (11 Analisadores x 1 réplica; 14 Analisadores x 1 réplica). Valor de Tukey = 0,688 (α = 0,05), 0,617 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
6% de Sacarose	6,7	0,9	0,2	a	a

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
8% de Sacarose	8,1	1,0	0,2	b	b
6% de Sacarose + 50 µM de C15	9,1	1,1	0,2	c	c
10% de Sacarose	9,2	0,9	0,2	c	c
9% de Sacarose	9,3	0,7	0,1	c	c

Os resultados de testes de sabor humano com o composto C16 são encontrados abaixo. A Tabela 26 indica que 25 µM de composto C16 em 6% de sacarose têm doçura equivalente a cerca de 10%-12% de sacarose. A Tabela 27 mostra uma curva de resposta de dose de composto C16 com 6% de sacarose que mostra que a doçura de sacarose é significantemente realçada por adição de quantidades crescentes de composto C16. A Tabela 28 indica que 14,11 µM de composto C16 em 50 ppm de sucralose têm doçura equivalente a cerca de 200 ppm-300 ppm de sucralose. A Tabela 29 indica que 25 µM de composto C16 em 6% de frutose têm doçura equilavente entre 6% e 8% de frutose. A Tabela 29 indica que 25 µM de composto C16 sozinho têm pouca ou nenhuma doçura, e, portanto, podem ser definidos como um real realçador da doçura.

Tabela 26. Doçura Mediana, n = 24 (12 Analisadores x 2 réplicas). Valor de Tukey = 1,079 (α = 0,05), 0,974 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
6% de Sacarose	6,2	1,5	0,3	a	a
8% de Sacarose	8,3	1,1	0,2	b	b
9% de Sacarose	9,3	1,4	0,3	bc	c
10% de Sacarose	9,8	1,2	0,2	cd	cd
6% de Sacarose + 25 µM C16	10,6	1,7	0,3	de	de
12% de Sacarose	11,1	1,4	0,3	e	e

Tabela 27. Doçura Mediana, n = 30 (15 Analisadores x 2 réplicas). Valor de Tukey = 1,138 (α = 0,05), 1,043 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
6% de sacarose	6,7	1,0	0,2	a	a
6% de sacarose + 2,82 µM C16	7,5	1,6	0,3	ab	ab
6% de sacarose + 5,64 µM C16	8,0	1,1	0,2	b	b
8% de sacarose	8,3	1,7	0,3	b	b
6% de sacarose + 11,29 µM C16	10,1	1,5	0,3	c	c
6% de sacarose + 19,75 µM C16	10,3	1,7	0,3	cd	cd
10% de sacarose	10,3	1,8	0,4	cd	cd
6% de sacarose 28,22 µM C16	10,9	1,4	0,3	cd	cd
12% de sacarose	11,2	1,0	0,2	d	d

Tabela 28. Doçura Mediana, n = 28 (14 Analisadores x 2 réplicas). Valor de Tukey = 0,969 (α = 0,05), 0,881 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
50 ppm de sucralose	4,3	0,7	0,1	a	a
100 ppm de sucralose	6,2	1,6	0,3	b	b
150 ppm de sucralose	8,2	1,8	0,3	cd	cd
200 ppm de sucralose	8,9	1,6	0,3	de	d
50 ppm de sucralose + 14,11 µM de C16	9,9	2,3	0,4	ef	e
300 ppm de sucralose	10,3	1,7	0,3	f	e

Tabela 29. Doçura Mediana, n = 26 (13 Analisadores x 2 réplicas). Valor de Tukey = 0,714 (α = 0,05), 0,639 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
6% de frutose	6,9	1,0	0,2	a	a
6% de frutose+ 25 µM de C16	7,8	1,1	0,2	b	b

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
8% de frutose	8,6	0,8	0,2	c	c
9% de frutose	9,3	0,7	0,1	cd	d
10% de frutose	9,5	0,7	0,1	d	d

Tabela 30. Doçura Mediana, n = 30 (15 Analisadores x 2 réplicas). Valor de Tukey = 0,535 (α = 0,05), 0,479 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
0% de sacarose	0,2	0,5	0,1	a	a
LSB + 25 µM de C16	0,6	0,8	0,2	a	a
2% de sacarose	2,3	0,8	0,2	b	b
4% de sacarose	4,2	1,2	0,2	c	c
6% de sacarose	5,8	0,6	0,1	d	d

Os resultados de testes de sabor humano com o composto C17 são encontrados abaixo. A Tabela 31 indica que 8 µM de composto C17 em 6% de sacarose têm doçura equivalente a cerca de 9%-10% de sacarose. A Tabela 32 indica que 8 µM de composto C17 sozinho têm pouca ou nenhuma doçura, e, portanto, podem ser definidos como um real realçador da doçura.

Tabela 31. Doçura Mediana, n = 28 (14 Analisadores x 2 réplicas). Valor de Tukey = 0,657 (α = 0,05), 0,588 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
6% de sacarose	6,8	1,2	0,2	a	a
8% de sacarose	8,5	0,9	0,2	b	b
9% de sacarose	8,6	0,8	0,2	b	b
6% de Sacarose + 8 µM de C17	9,0	1,1	0,2	bc	bc
10% de sacarose	9,6	0,6	0,1	c	c

Tabela 32. Doçura Mediana, n = 28 (14 Analisadores x 2 réplicas). Valor de Tukey = 0,467 (α = 0,05), 0,425 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
0% de sacarose	0,1	0,4	0,1	a	a
LSB + 8 μM de C17	0,2	0,5	0,1	a	a
2% de sacarose	2,3	0,7	0,1	c	c
4% de sacarose	4,5	1,0	0,2	d	d
6% de sacarose	5,8	0,6	0,1	e	e

EXPERIÊNCIA 6: Avaliação de Realce de Sabor Doce e Sabor Doce Usando Analisadores Humanos na Condução de um Teste de Comparação Pareada

As amostras de teste contendo os compostos experimentais são apresentadas em pares ao analisador e solicita-se que eles determinem qual das amostras é a mais doce. Um grupo de 10 a 16 ou mais analisadores participou em cada teste. Indivíduos abstiveram-se de comer ou beber (exceto água) durante pelo menos 1 hora antes do teste. Os indivíduos enxaguaram com água diversas vezes para limpar a boca.

Todas as amostras são preparadas com etanol para assegurar a dispersão do composto na solução. Isto inclui amostras sem o composto; todas as soluções são equilibradas para 0,1% de etanol.

A amostras são também preparadas com tampão com baixo teor de sódio (pH 7,1) no lugar de água. O tampão contém 0,952 g de KCl, 5,444 g de Na_2HPO_4, e 0,952 g de KH_2PO_4 em 40 L de água DIUF. Os volumes de amostra são, de um modo geral, de 20 ml.

Em um teste de comparação pareada, o analisador é apresentado com duas diferentes amostras e solicitou-se que identificasse a amostra que era mais doce. As amostras em um teste de comparação pareada são apresentadas em uma ordem contrabalanceada, randomizada. Os analisadores têm uma demora de até 1 minuto entre os testes de sabor para limpar a boca de quaisquer sabores.

As tabelas de probabilidade binomial são usadas para determinar a probabilidade do número correto de ocorrência de resposta para cada

teste a alfa=0,05.

Os resultados de testes de sabor humano com um composto C18 são encontrados abaixo. A Tabela 33 indica que os analisadores perceberam 6% de frutose + 100 µM C18 como sendo significantemente mais doces do que uma solução de 6% de frutose ($p<0,05$)

Tabela 33. Amostras selecionadas como mais doces por analisadores: n = 26 (13 analisadores x 2 réplicas).

Amostras	Total
6% de frutose	6
6% de frutose + 100 µM 568	20
Total	26
Confidência	0,991
6% de frutose + 100 µM de C18 (valor-p)	0,009

Os resultados de testes de sabor humano com um composto C19 são encontrados abaixo. A Tabela 34 indica que os analisadores perceberam 6% de frutose + 100 µM C19 como sendo significantemente mais doces do que uma solução de 6% de frutose ($p<0,05$)

Tabela 34. Amostras selecionadas como mais doces por analisadores: n = 24 (12 analisadores x 2 réplicas).

Amostras	Total
6% de frutose	6
6% de frutose + 100 µM C19	18
Total	24
Confidência	0,977
6% de frutose + 100 µM C19 (valor-p)	0,023

Os resultados de testes de sabor humano com um composto C20 são encontrados abaixo. A Tabela 34 indica que os analisadores perceberam 6% de frutose + 100 µM de C20 como sendo significantemente mais doces do que uma solução de 6% de frutose ($p<0,05$). A Tabela 36 indica que 100 µM de composto C20 sozinho têm pouca ou nenhuma doçura por si próprio (Experiência 5).

Tabela 35. Amostras selecionadas como mais doces por analisadores: n = 19 (19 analisadores x 1 réplica).

Amostras	Teste 1	Total
6% de frutose	0	0
6% de frutose + 100 µM de C20	19	19
Total	19	19

Tabela 36. Doçura Mediana, n = 13 (13 Analisadores x 1 réplica). Valor de Tukey = 0,753 (α = 0,05), 0,674 (α = 0,10).

Tratamento	Média	SD	Erro Padrão	Tukey (5%)	Tukey (10%)
0% de frutose	0,2	0,5	0,1	a	a
LSB+ 100 µM de C20	0,2	0,5	0,1	a	a
2% de frutose	2,3	0,7	0,2	b	b
4% de frutose	4,2	1,1	0,3	c	c
6% de frutose	5,9	0,3	0,1	d	d

Os resultados de testes de sabor humano com um composto C21 são encontrados abaixo. A Tabela 37 indica que os analisadores perceberam 6% de frutose + 25 µM C21 como sendo significantemente mais doces do que uma solução de 6% de frutose ($p<0,05$). A Tabela 38 indica que os analisadores perceberam 6% de frutose + 25 µM C21 têm a mesma intensidade de doçura do que uma solução de 7% de frutose.

Tabela 37. Amostras selecionadas como mais doces por analisadores: n = 25 (25 analisadores x 1 réplica).

Amostras	Teste 1
6% de frutose	5
6% de frutose + 25 µM de C21	20
Total	25
Confidência	0,999
6% de frutose + 25 µM C21 (valor-p)	0,001

Tabela 38. Amostras selecionadas como mais doces por analisadores: n = 25 (25 analisadores x 1 réplica).

Amostras	Teste 1
7% de frutose	13
6% de frutose + 25 µM de C21	12
Total	25
Confidência	0,166

Amostras	Teste 1
6% de frutose + 25 µM de C21 (valor-p)	0,834

EXPERIÊNCIA 7. Determinação de Solubilidade dos Compostos da Presente Invenção e Seus Sais de HCl em Propileno Glicol

A solubilidade dos presentes compostos e seus sais de HCl em propileno glicol foi determinada pelo método de frasco agitado. Aproximadamente 50 mg do composto de teste foram pesados e adicionados a um frasconete de vidro de 4 mL, e em seguida 1 mL de propileno glicol foi adicionado ao frasconete. O frasconete foi sonicado durante 10 minutos e em seguida agitado durante 24 horas em um agitador orbital fixado em 300 rpm. Uma alíquota de 200 µL da solução foi transferida do frasconete em um frasconete de centrífuga de 1,5 mL e centrifugada a 12,500 rpm durante 10 minutos. Uma alíquota de 50 µL do sobrenadante foi diluída por 100 vezes com propileno glicol. Em seguida 50 µL desta solução foram também diluídos 100 vezes com água e analisados por espectrometria de massa de cromatografia líquida (coluna C18 com eluição de gradiente com uma taxa de fluxo de 2,0 mL/minutos, água com 0,1% de ácido trifluoroacético como a fase móvel A e metanol com 0,1% de ácido trifluoroacético como a fase móvel B, a fase móvel B % crescente de 5% a 95% em 0,6 minuto e em seguida sendo mantida a 95% durante 1,4 minuto). O resultado de um teste de solubilidade exemplar é mostrado na Tabela A.

Tabela A. Solubilidade de Composto C2 e Seu sal de HCl

Composto	Solubilidade Média (mM)	Desvio padrão (mM)
C2	6,2	1,7
Cloridrato de C2	45,7	3,0

Todas as Publicações e Pedidos de Patente aqui são incorporados por referência na mesma extensão como se cada Publicação Individual ou Pedido de Patente fosse especificamente e individualmente indicado a ser incorporado por referência.

A descrição detalhada anterior foi fornecida para clareza de entendimento apenas e nenhuma limitação desnecessária deve ser entendida a partir desta quando as modificações forem óbvias para aqueles versados na técnica. Ela não é uma admissão de que qualquer uma das informações

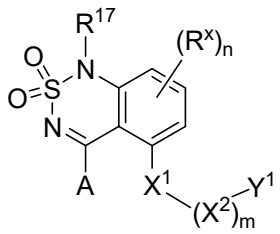
fornecidas aqui seja de técnica anterior ou relevante às invenções atualmente reivindicadas, ou que qualquer publicação especificamente ou implicitamente referenciada seja de técnica anterior.

A menos que de outro modo definido, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm o mesmo significado como comumente entendido por alguém versado na técnica a qual esta invenção pertence.

As modalidades desta invenção são descritas aqui, incluindo o melhor modo conhecido pelos inventores de realizar a invenção. As variações daquelas modalidades preferidas podem tornar-se evidentes para aqueles versados na técnica na leitura da descrição anterior. Os inventores esperam técnicos versados para empregar tais variações como apropriado, e os inventores pretendem que a invenção seja praticada de outro modo que não como especificamente descrito aqui. Consequentemente, esta invenção inclui todas as modificações e equivalentes do tema em questão relacionado nas reivindicações anexas a ela como permitido pela lei aplicável. Entretanto, qualquer combinação dos elementos acima descritos em todas as variações possíveis da mesma é abrangida pela invenção a menos que de outro modo indicado aqui ou de outro modo claramente contradito pelo contexto.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula estrutural (IIIb1):



(IIIb1)

ou um sal, tautômero, solvato, ou éster do mesmo

em que,

A é $-NH_2$;

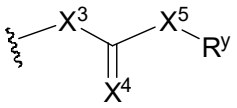
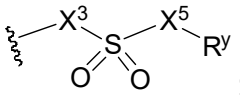
R^{17} é hidrogênio;

X^1 é -O-;

X^2 é etileno substituído com dimetil;

m é 1;

Y^1 é

 , ou  ;

X^3 e X^5 são independentemente uma ligação covalente ou -NH-;

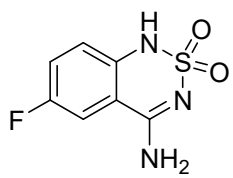
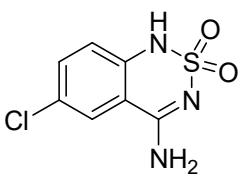
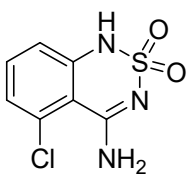
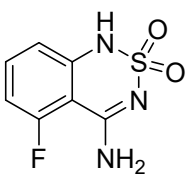
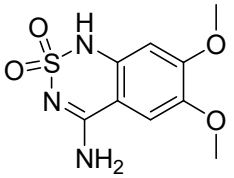
X^4 é O;

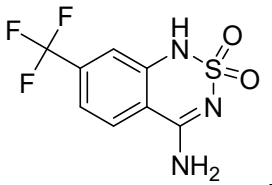
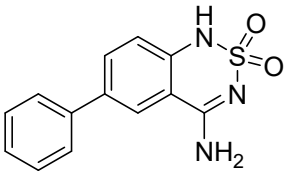
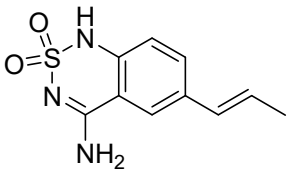
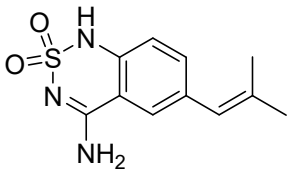
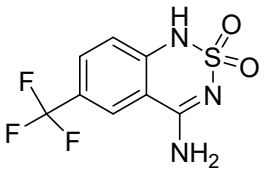
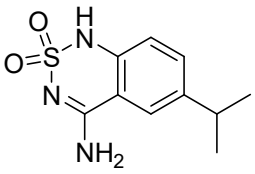
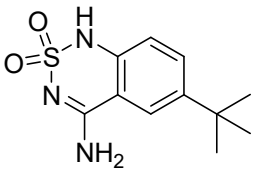
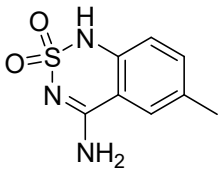
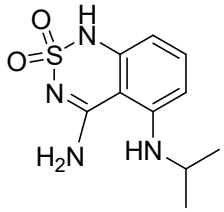
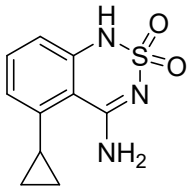
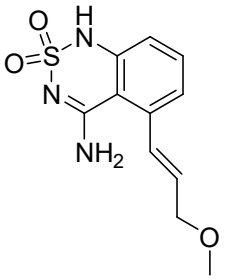
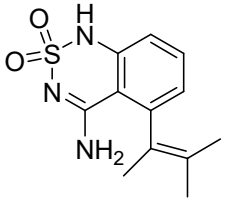
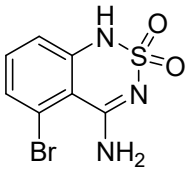
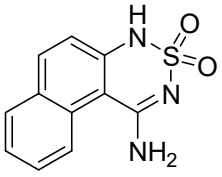
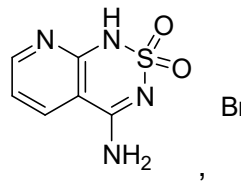
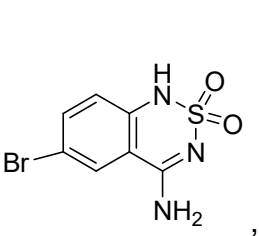
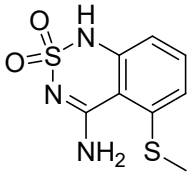
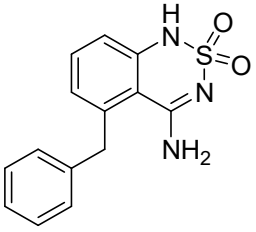
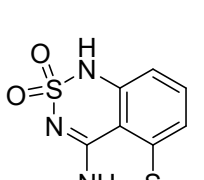
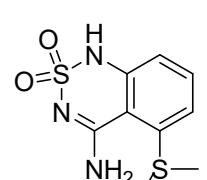
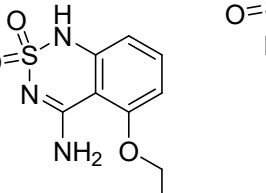
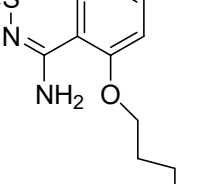
R^x é cloro ou flúor;

n é 0 ou 1;

R^y é propila; e

2. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula estrutural selecionada do grupo que consiste em

 ,  ,  ,  ,  ,

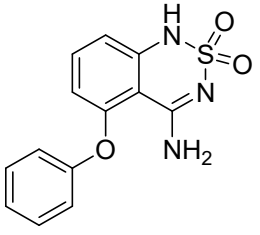
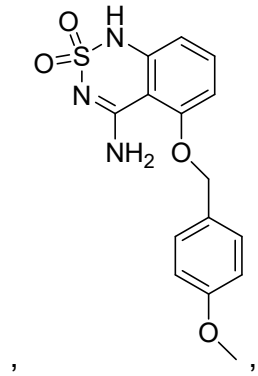
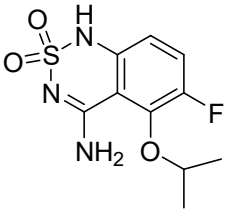
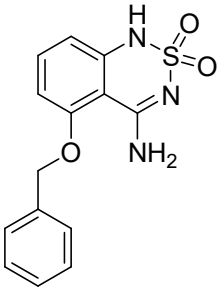
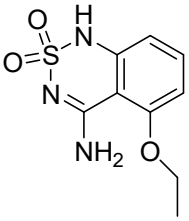
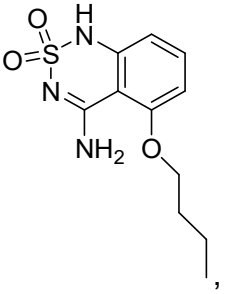

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

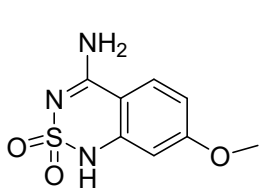
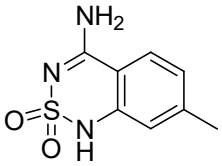
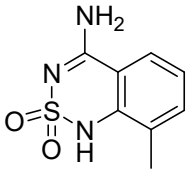
,

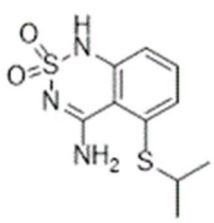
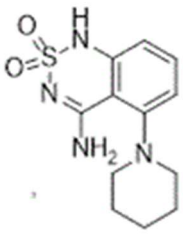
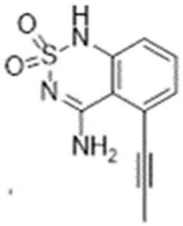
,

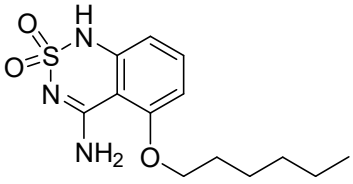
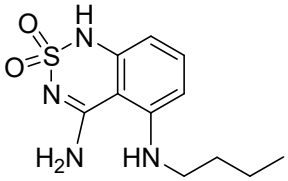
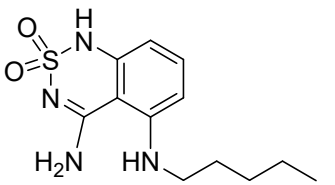
,

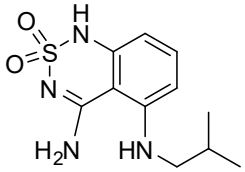
,

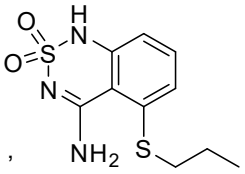
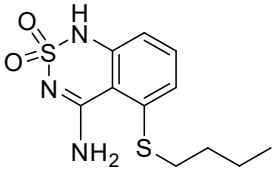
,

,

,

,

,

,

,

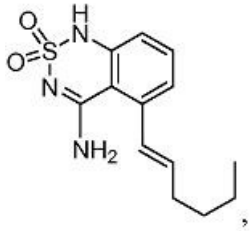
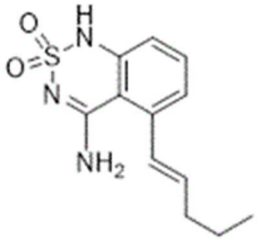
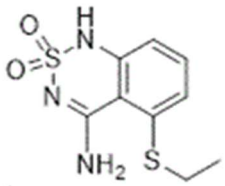
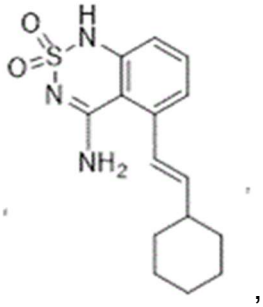

,

,

,

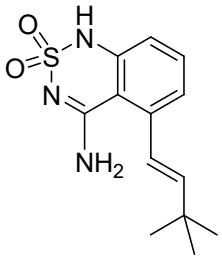
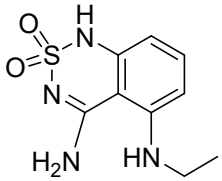
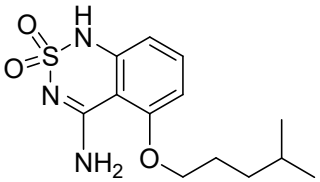



,

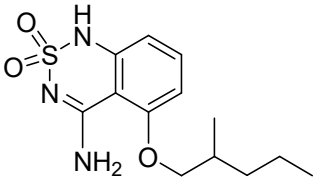
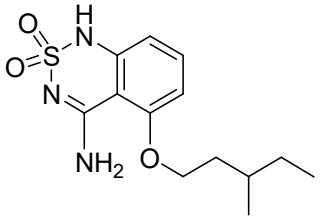
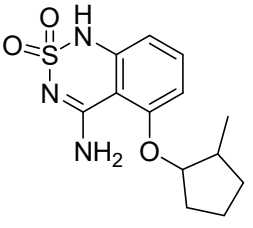

,

,

,

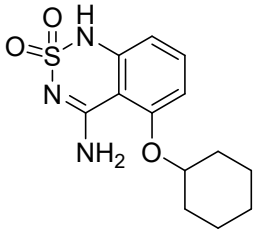
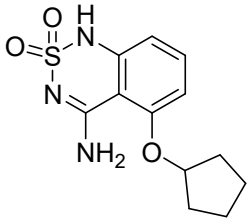
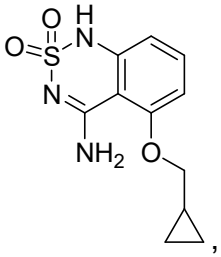
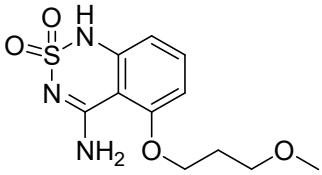
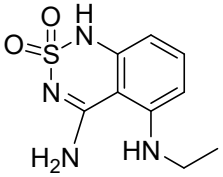
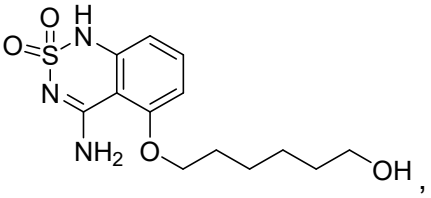
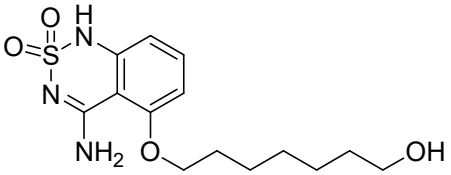
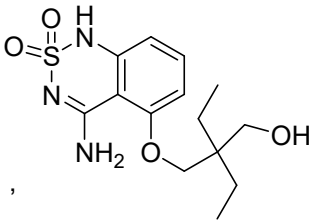
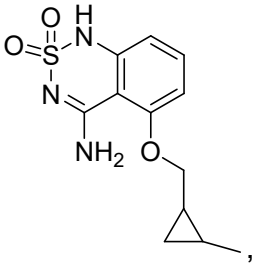
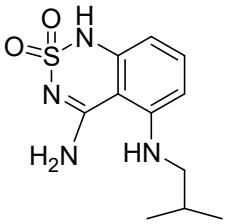
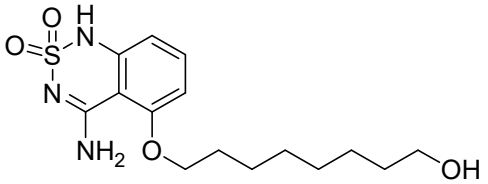
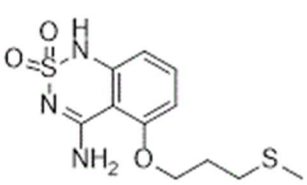
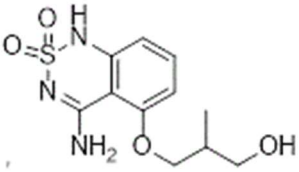
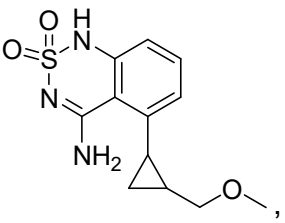
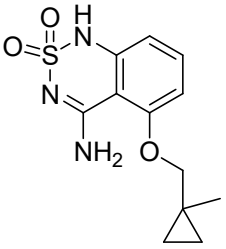
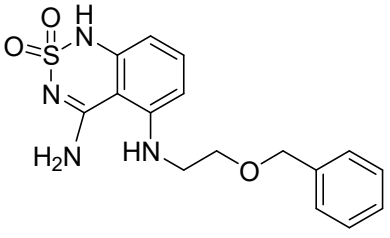

,

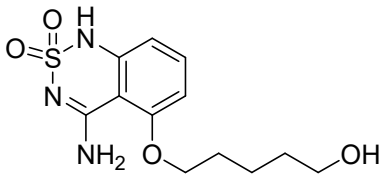
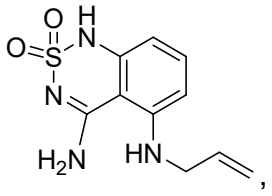
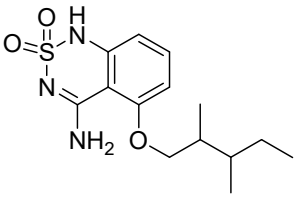
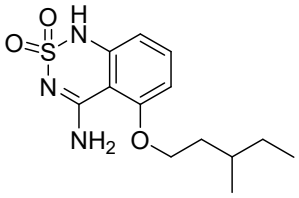
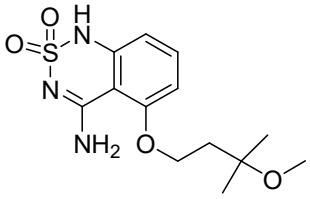
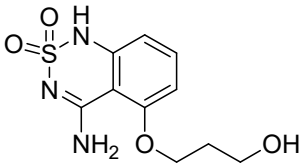
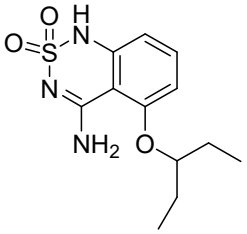
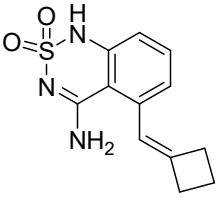
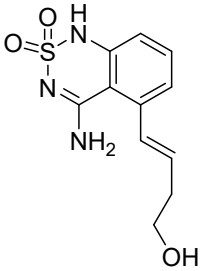
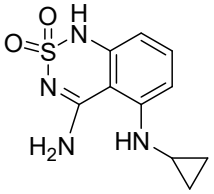
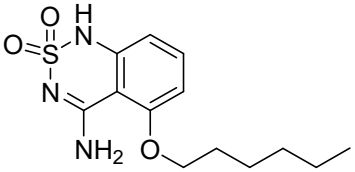
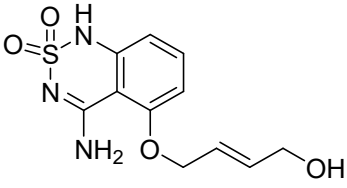
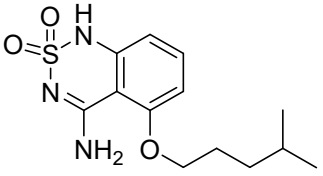
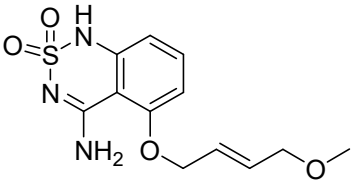
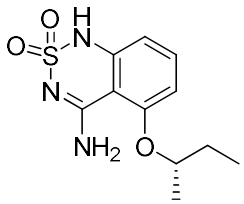
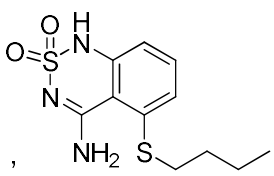
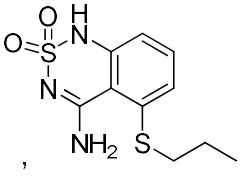
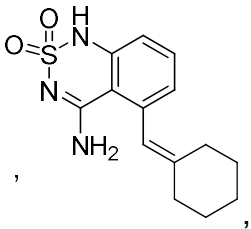
,

,

,

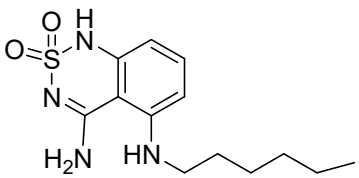
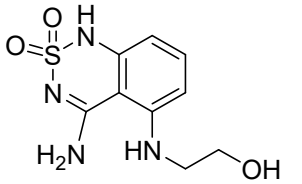
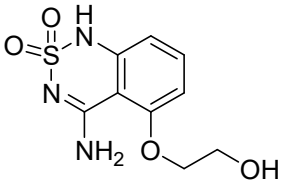
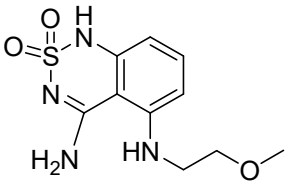
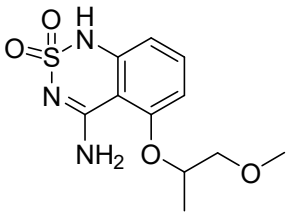
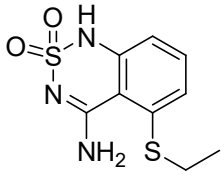
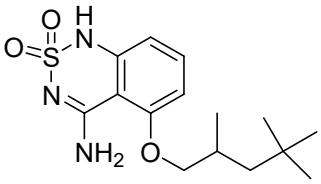
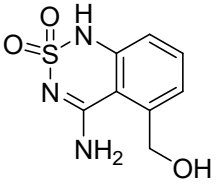
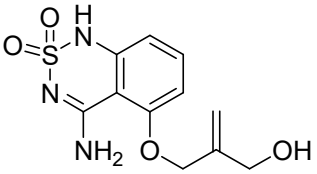
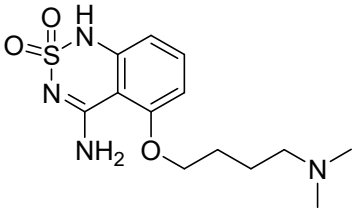
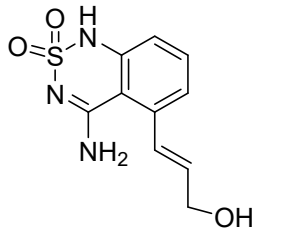
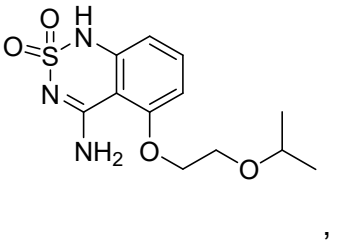
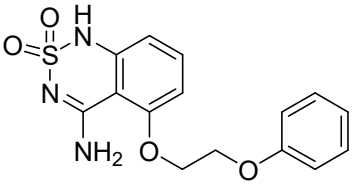
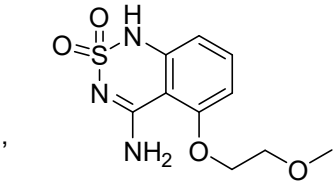

,

,

,

,


,

,

,


,

,

,

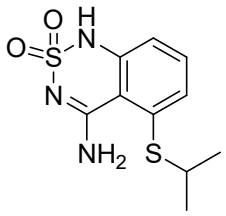
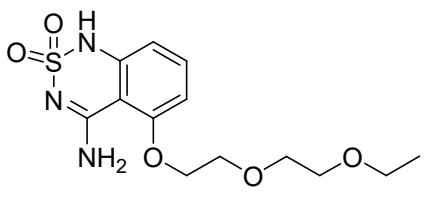
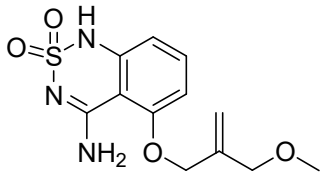
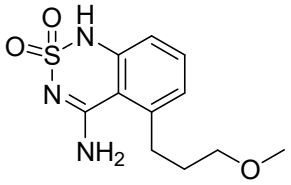
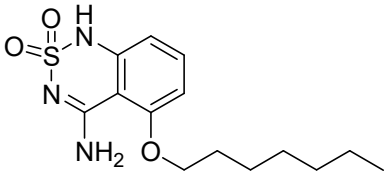
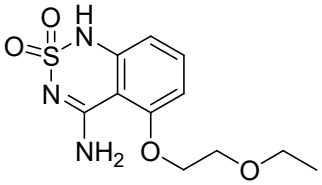
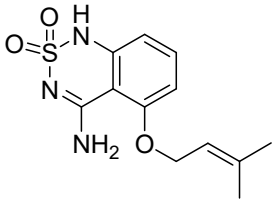
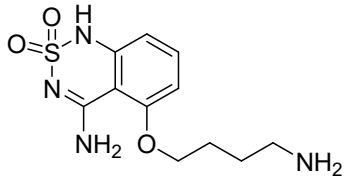
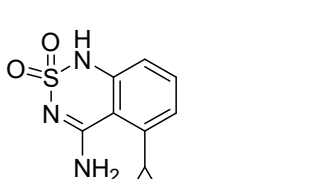
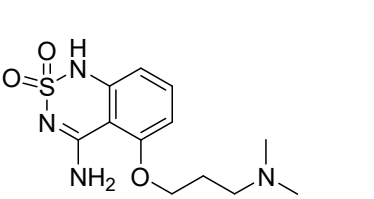
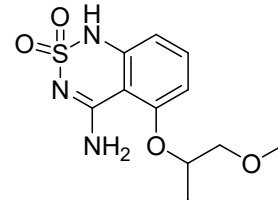
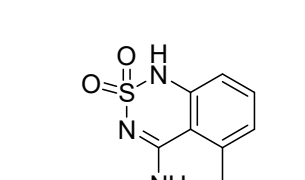

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

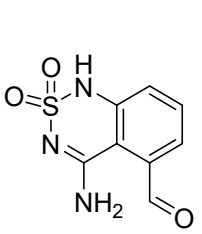
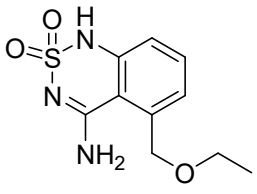
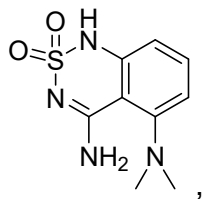
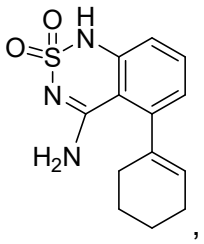
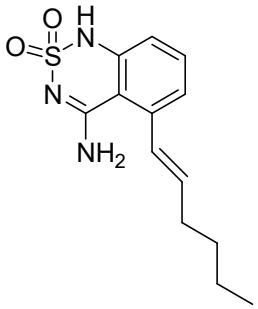
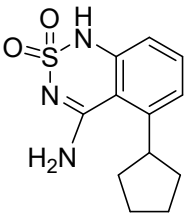
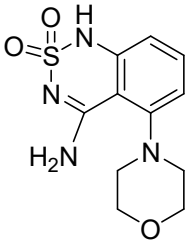
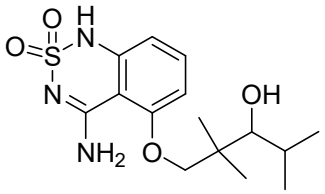
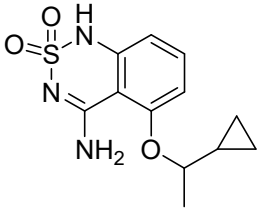
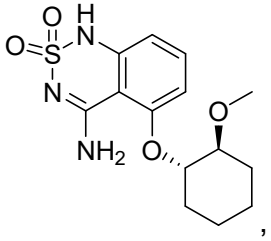
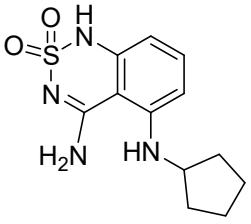
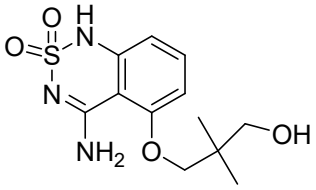
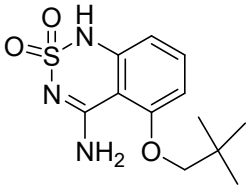
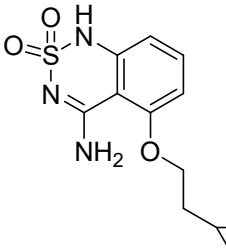
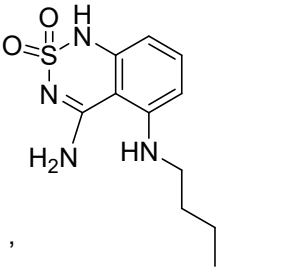
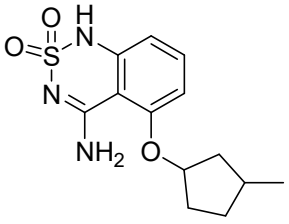
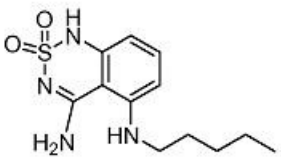
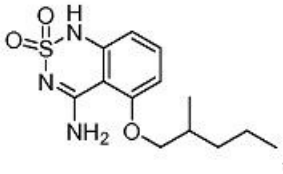
,

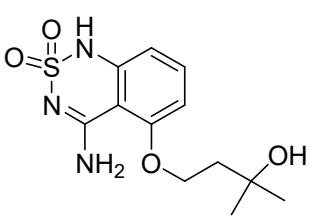
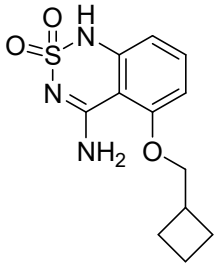
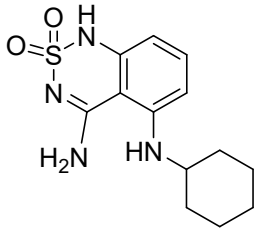
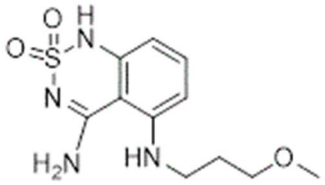
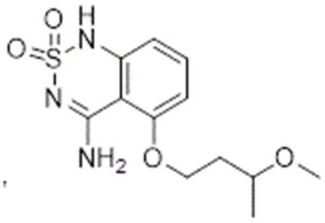
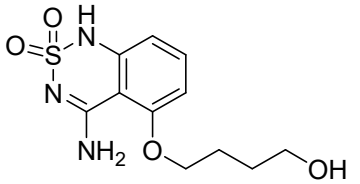
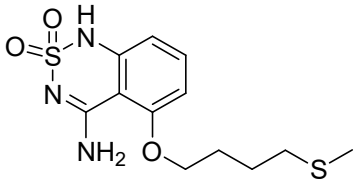
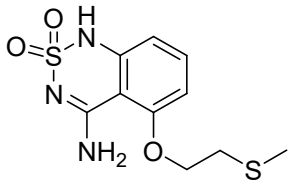
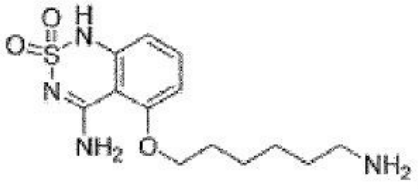
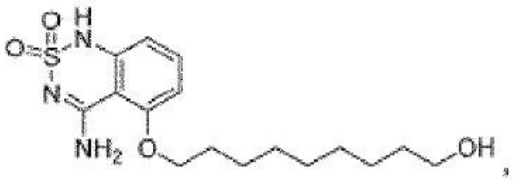
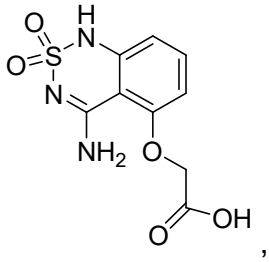
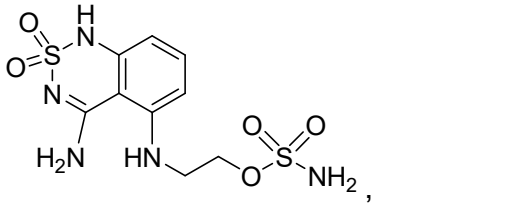
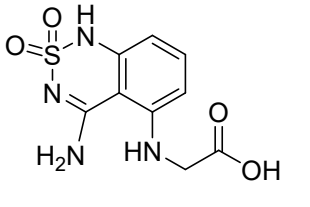
,

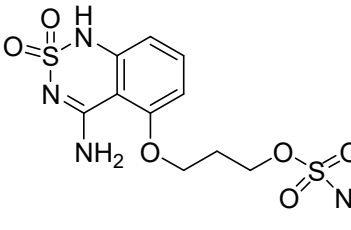

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

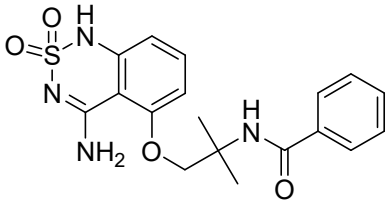
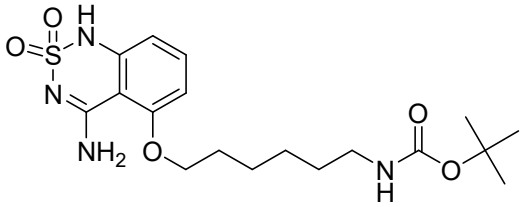
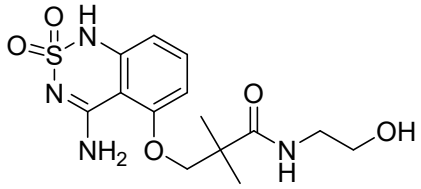
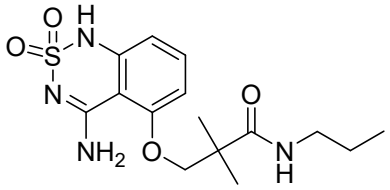
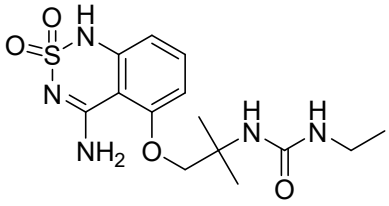
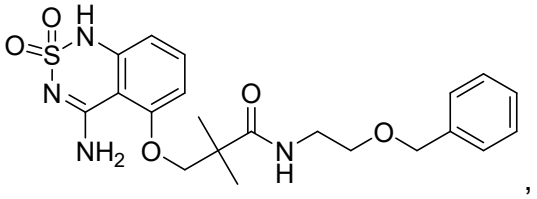
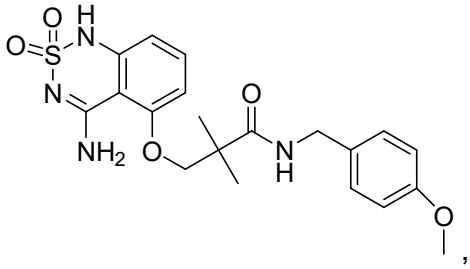
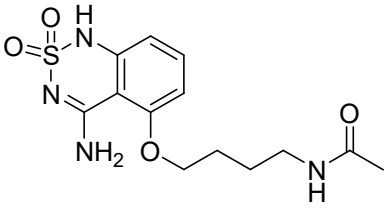
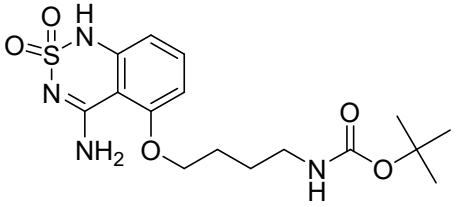
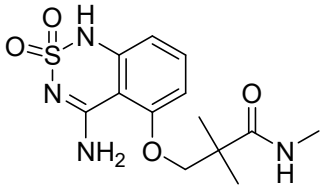
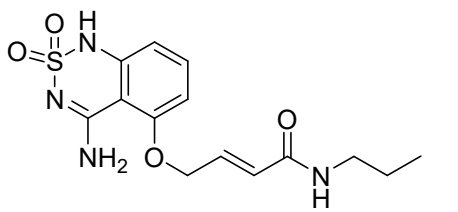
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

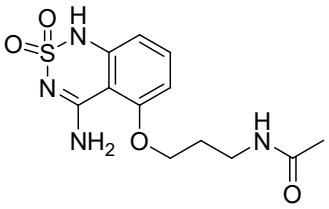
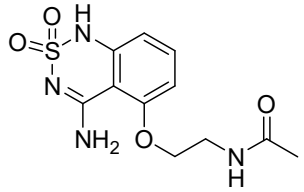
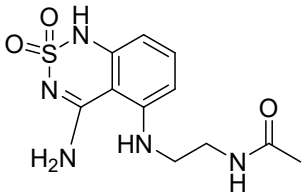
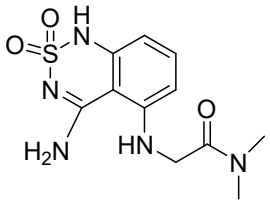
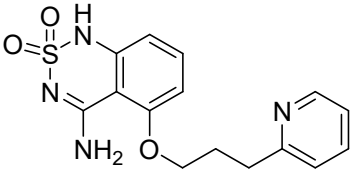
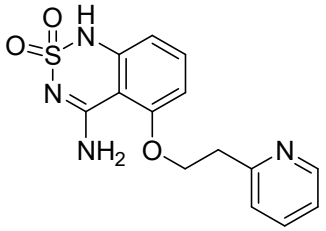
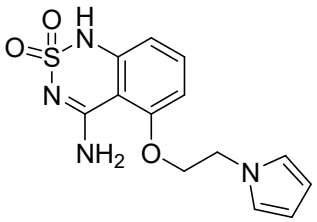
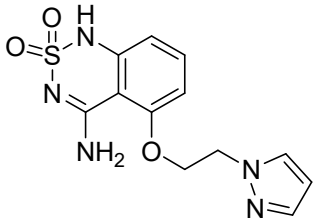
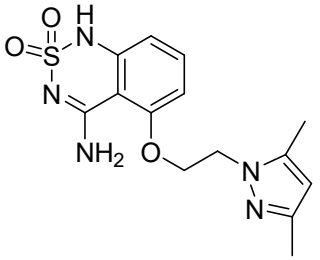
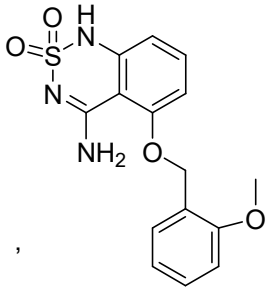
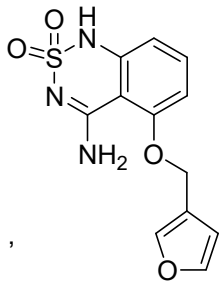
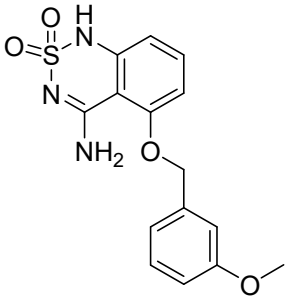
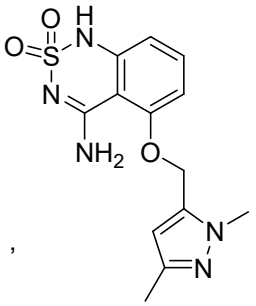
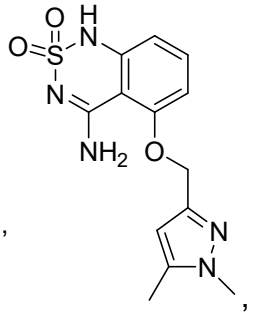
,

,

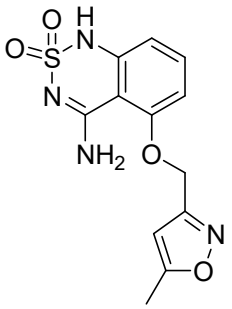
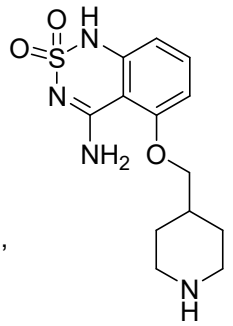
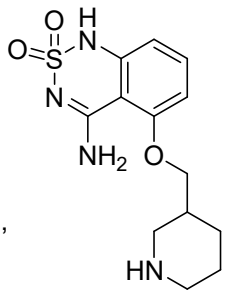
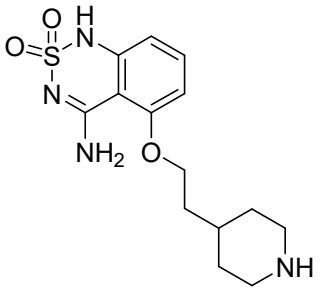
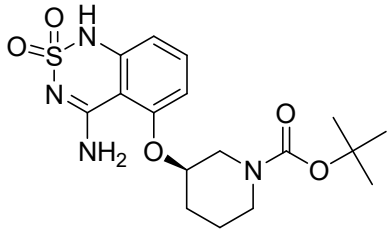
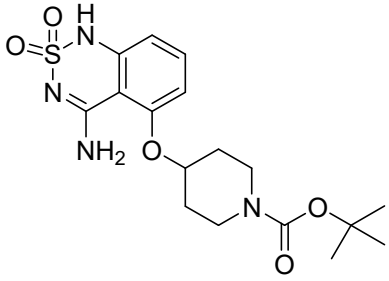
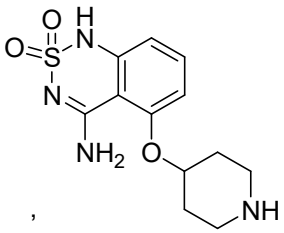
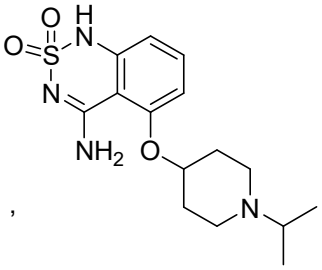
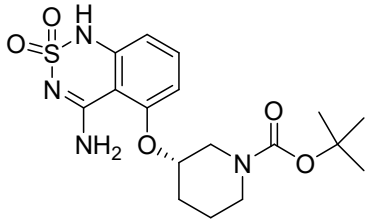
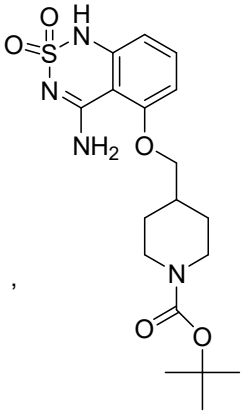
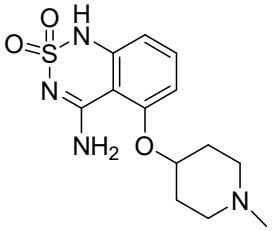
.

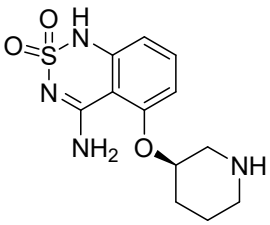
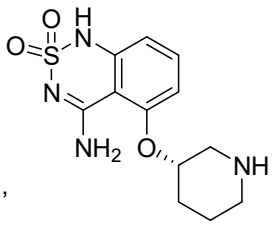
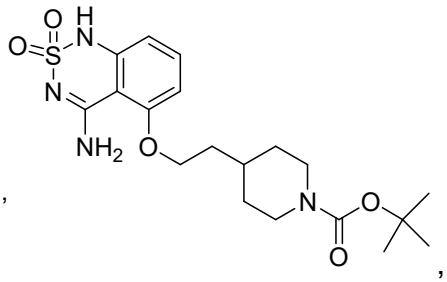
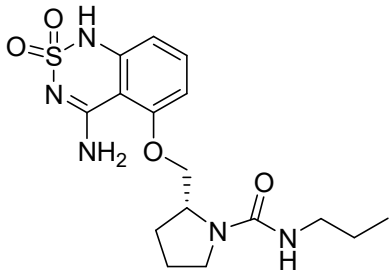
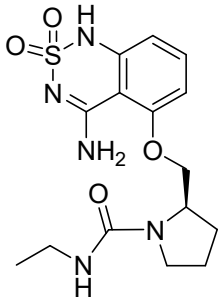
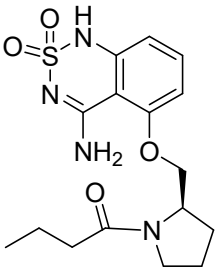
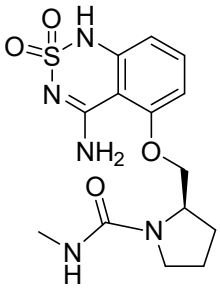
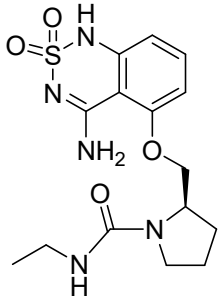
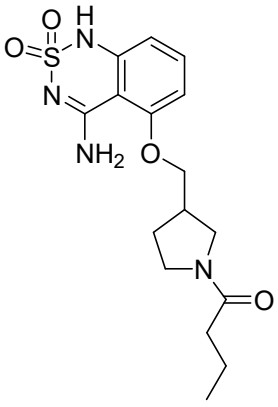
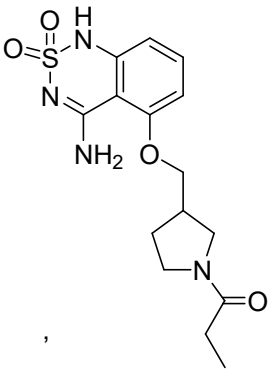
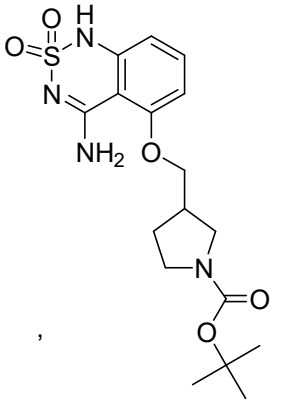

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

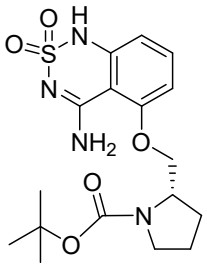
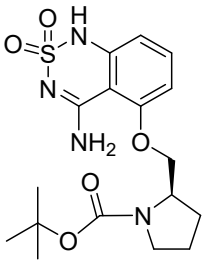
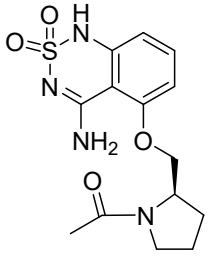
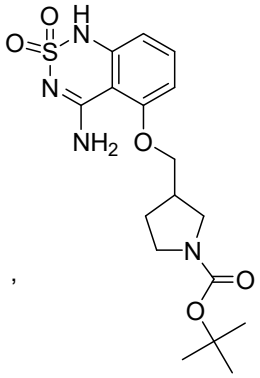
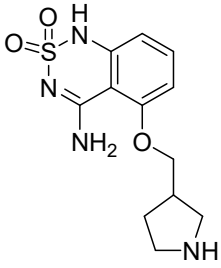
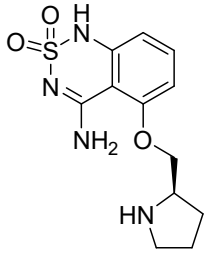
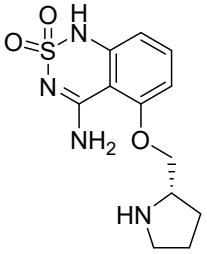
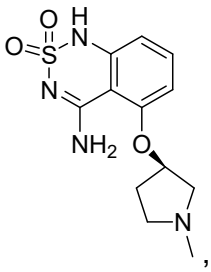
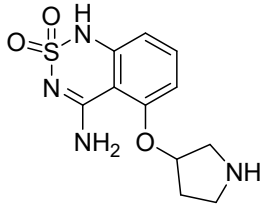
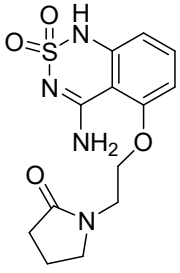
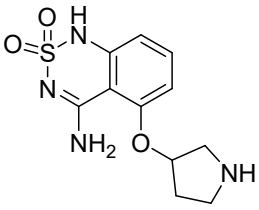
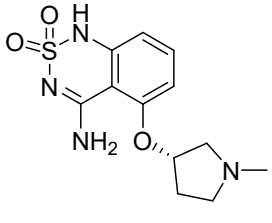
,

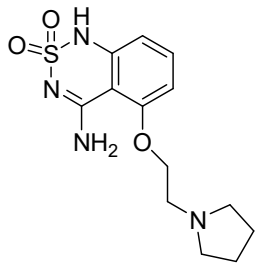
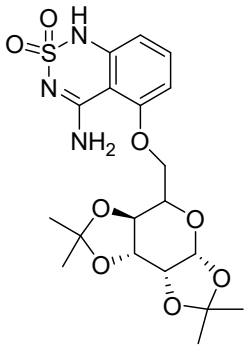
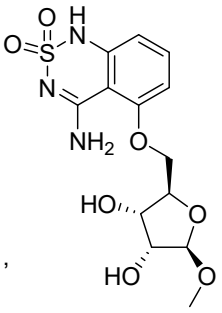
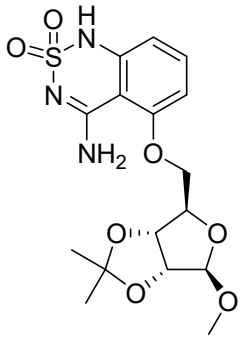
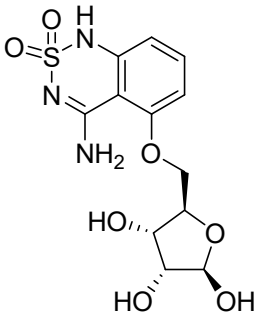
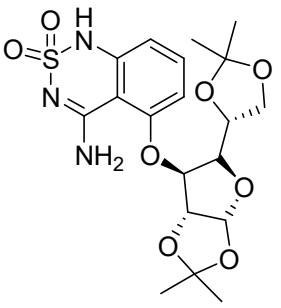
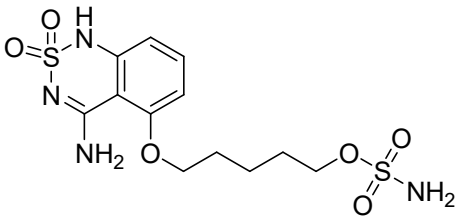
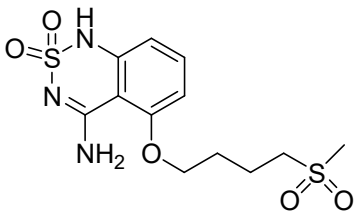
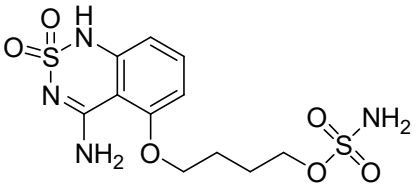
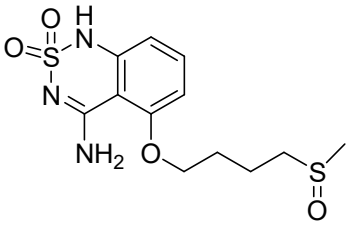
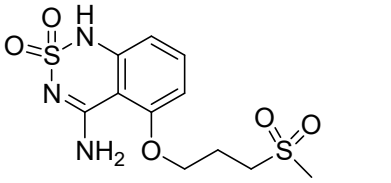
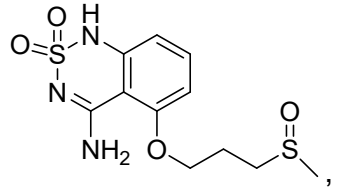

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

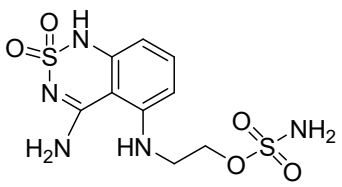
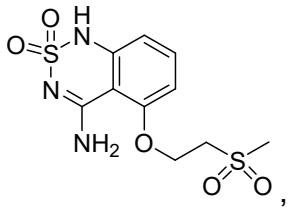
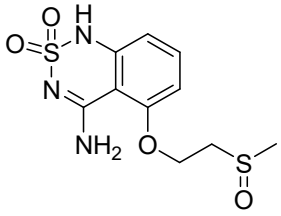
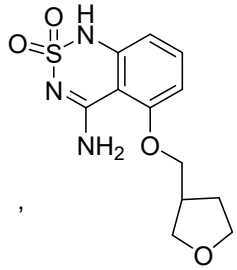
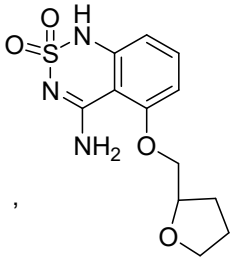
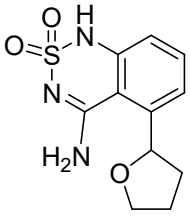
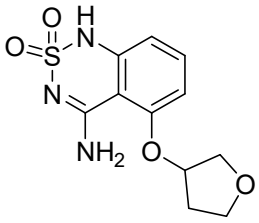
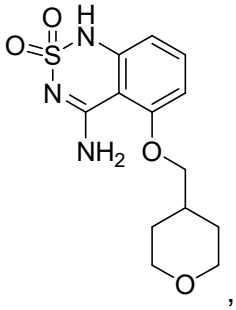
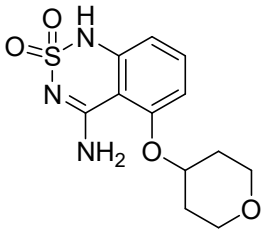
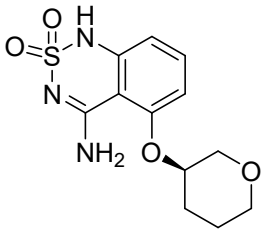
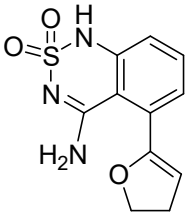
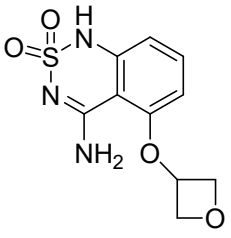
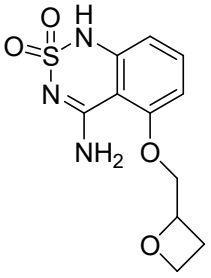

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

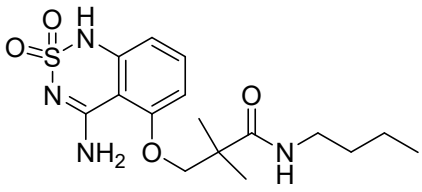
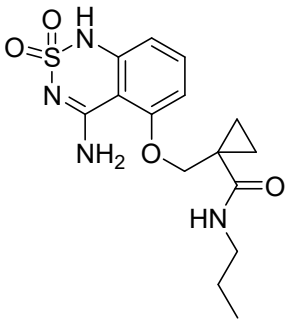
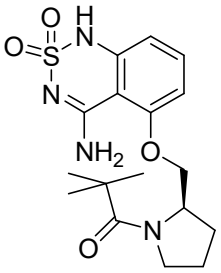
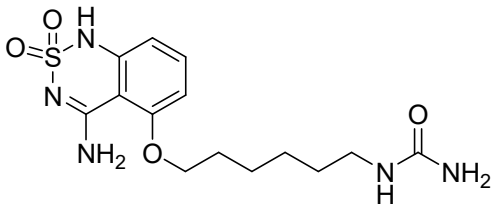
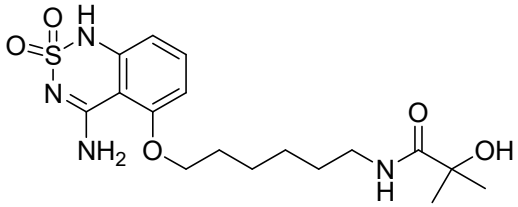
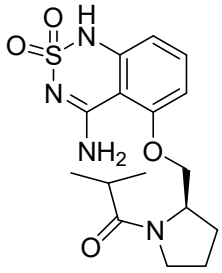
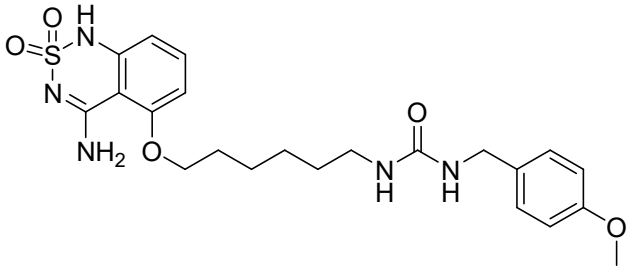
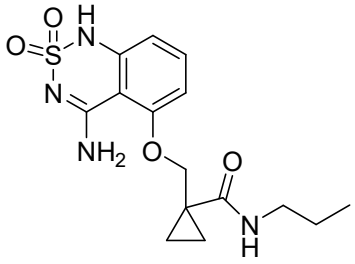
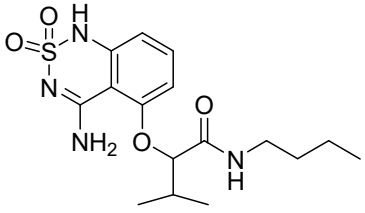
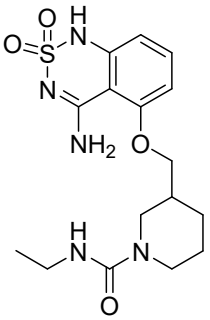
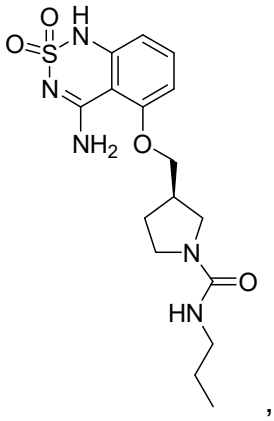

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

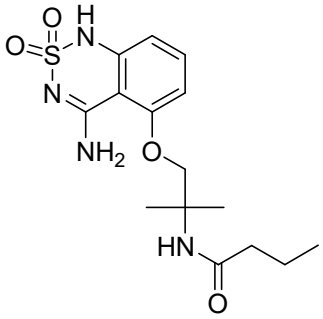
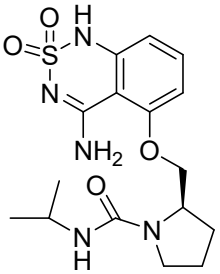
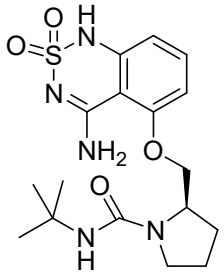
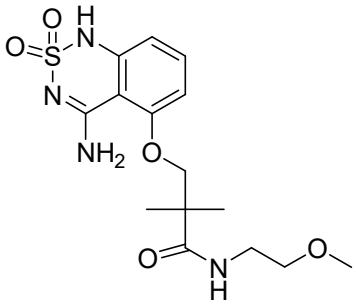
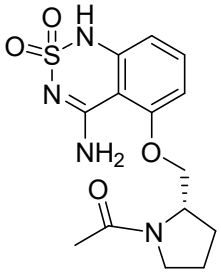
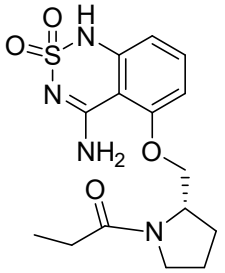
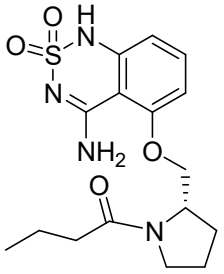
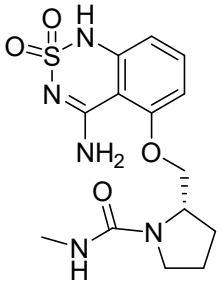
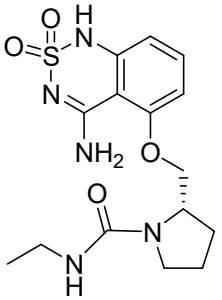
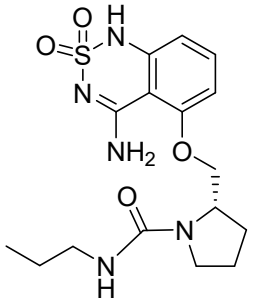
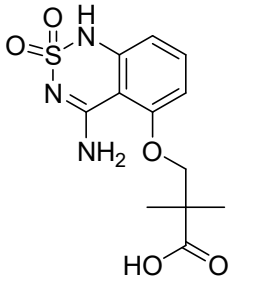
Petição 870210078946, de 26/08/2021, pág. 23/36


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

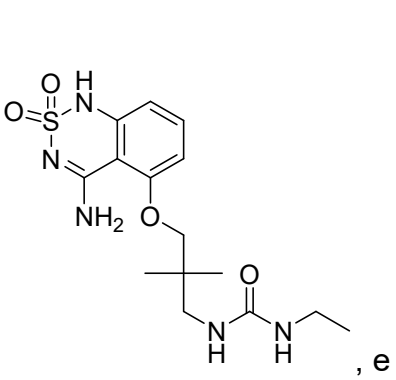
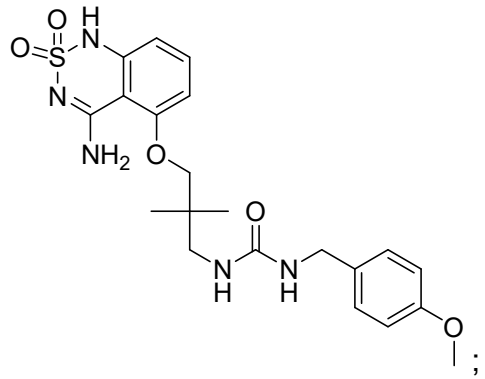
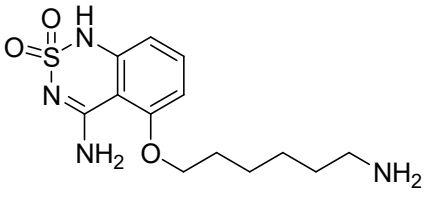
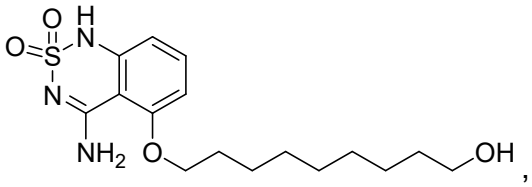

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

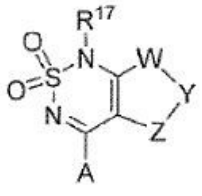

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

Petição 870210078946, de 26/08/2021, pág. 28/36


, e

;

, e

,

ou um tautômero, sal ou solvato do mesmo.

3. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula estrutural (IId):


(IId)

em que a)

W é -S-;

Y é -CR^{26}-;

Z é -$C(R^{27})$-; e

W e Y formam uma ligação simples com Y e Z formam uma ligação dupla com Y;

ou em que b)

W é -$C(R^{24})$-;

Y é -CR^{26}-;

Z é -S-; e

W e Y formam uma ligação dupla e Y e Z formam uma ligação simples;

A é -$NR^{9}R^{10}$;

cada R^9 e R^{10} é hidrogênio;

R^{17} é hidrogênio;

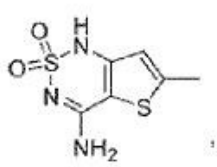
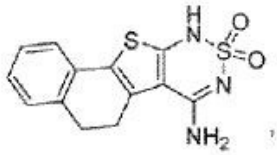
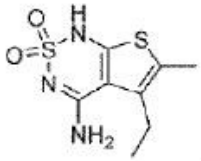
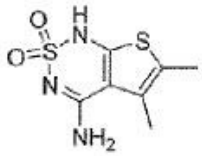
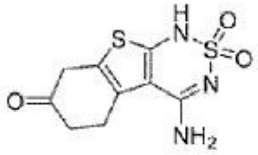
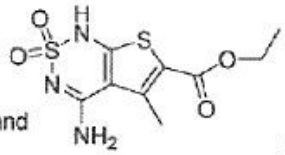
R^{24} é hidrogênio;

R^{26} é metila ou $-CO_2R^{31}$;

R^{27} é metila, etila ou alternativamente R^{26} e R^{27}, juntamente com os átomos aos quais eles são ligados, formam uma ciclohexila substituída com fenila oxo ou fundida;

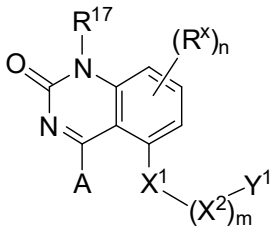
R^{31} é etila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por apresentar a fórmula estrutural selecionada do grupo consistindo de:


,

,

,

,

,
and

;

ou um tautômero, sal ou solvato do mesmo.

5. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula estrutural (IIIa1):



(IIIa1)

em que,

A é $-NH_2$;

R^{17} é hidrogênio;

X^1 é -O-;

X^2 é metileno;

m é 0 ou 1;

Y^1 é piperidinila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila, pirrolidinila ou oxetanila, ou

R^x é bromo, flúor ou cloro;

n é 0 ou 1.

6. Composição ingerível, caracterizada por compreender um composto do tipo definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um tautômero, sal, ou solvato do mesmo.

7. Composição ingerível de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de ser selecionada do grupo consistindo de produto alimentar ou de bebida, produto não comestível, uma composição farmacêutica, e combinações destes; ou em que a composição ingerível compreende

a) de cerca de 0,0001 ppm a cerca de 10 ppm do composto do tipo definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um tautômero, sal ou solvato do mesmo; ou

b) de cerca de 0,01 ppm a cerca de 100 ppm do composto do tipo definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um tautômero, sal ou solvato do mesmo; ou

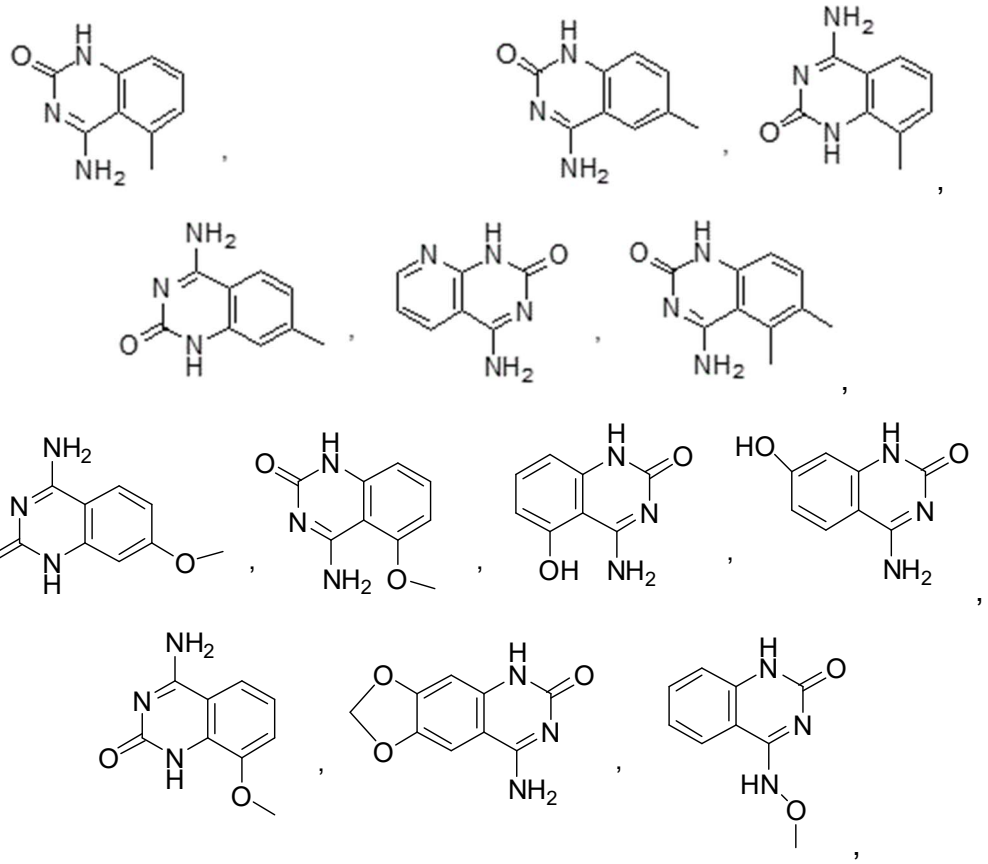
c) de cerca de 10 ppm a cerca de 100.000 ppm do composto do tipo definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um tautômero, sal ou solvato do mesmo; ou

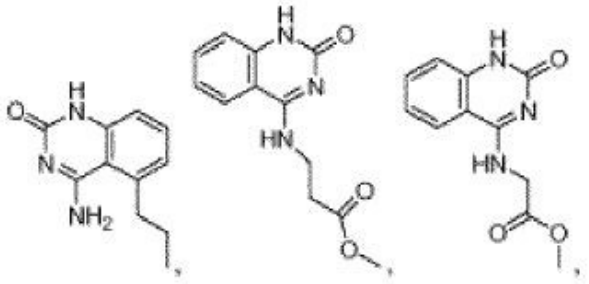
em que a composição ingerível adicionalmente compreende pelo menos uma entidade de gosto doce, em que opcionalmente a entidade de sabor doce é selecionada do grupo que consiste em sacarose, frutose, glicose, galactose, manose, lactose, tagatose, maltose, xarope de milho (incluindo xarope de milho com alto teor

de frutose), D-triptofano, glicina, eritritol, isomalte, lactitol, manitol, sorbitol, xilitol, maltodextrina, maltitol, isomalte, xarope de glicose hidrogenada (HGS), hidrolizado de amido hidrogenado (HSH), esteviosida, rebaudiosida A, outros glicosídeos com base em Stévia doce, carrelame, outros adoçantes com base em guanidina, sacarina, acesulfame-K, ciclamate, sucralose, alitame, mogrossida, neotame, aspartame, outros derivados de aspartame, e combinações destes; ou em que a composição ingerível é formulada dentro de um concentrado líquido ou sólido.

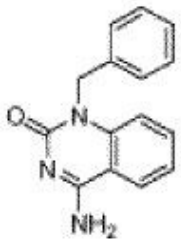
8. Método de realçar o sabor doce de uma composição ingerível, caracterizado pelo fato de que compreende contatar a composição ingerível ou precursores desta com o composto do tipo definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um tautômero, sal ou solvato do mesmo.

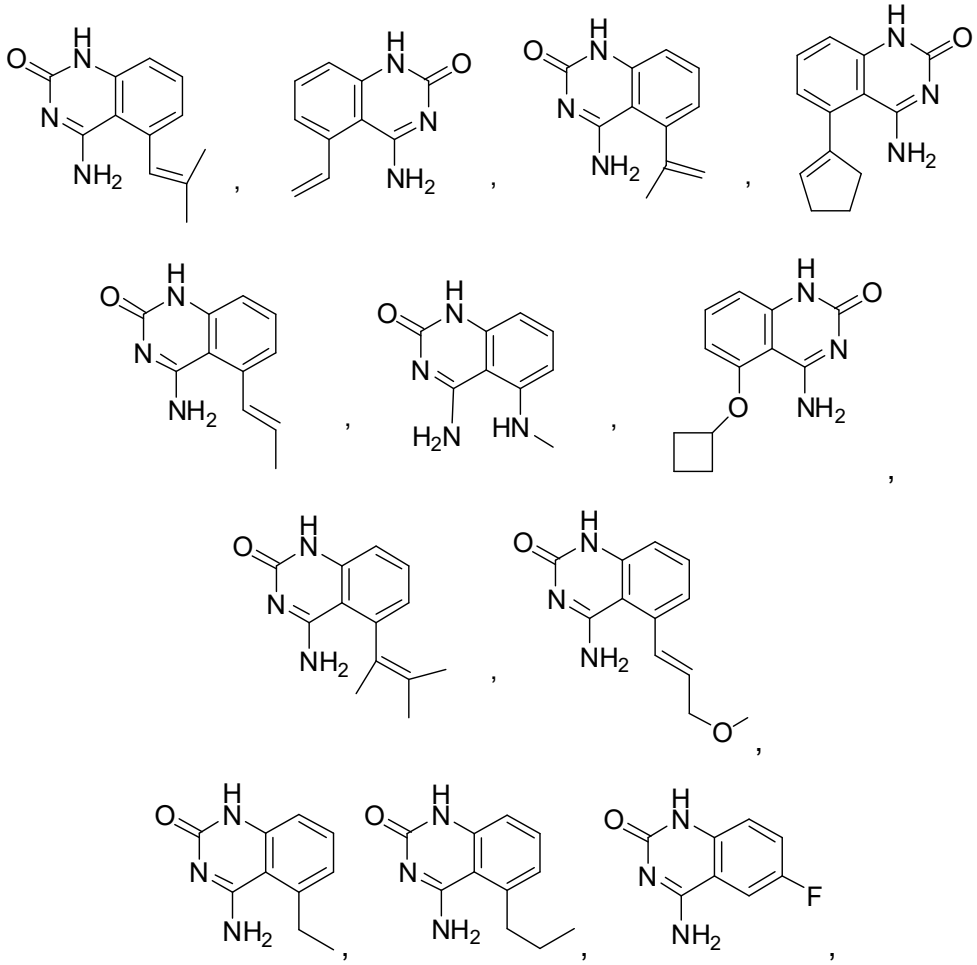
9. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula estrutural selecionada do grupo consistindo de:

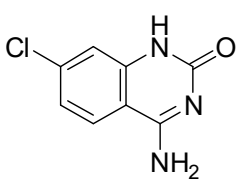
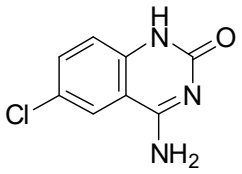
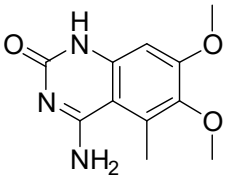
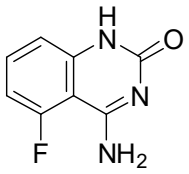
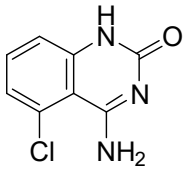
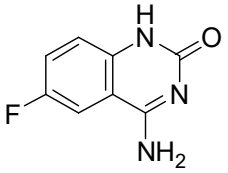
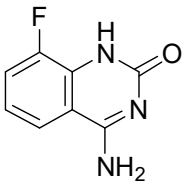
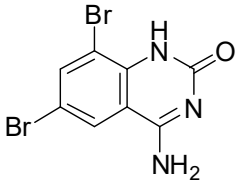
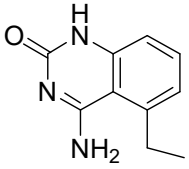
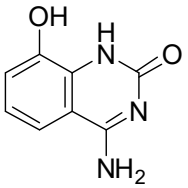
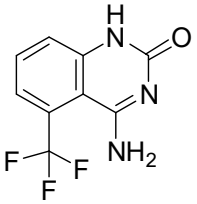
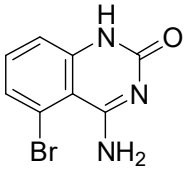
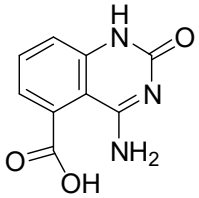
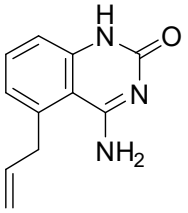
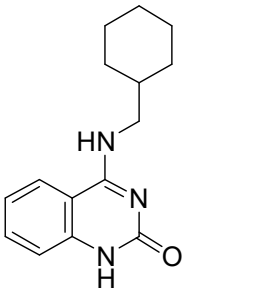
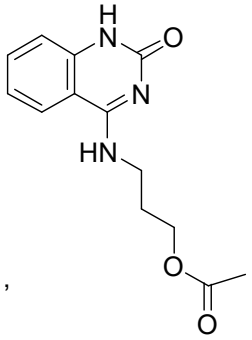
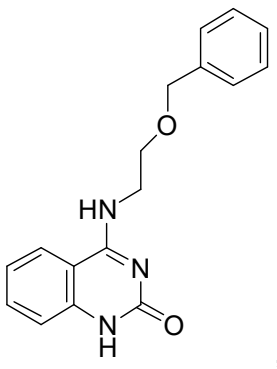


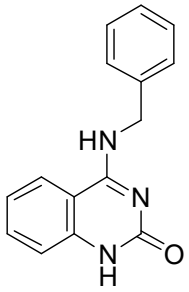
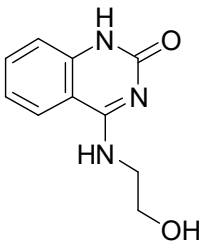
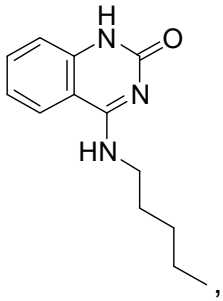
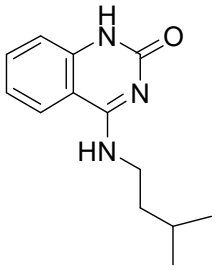
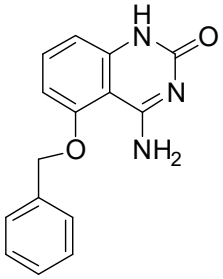
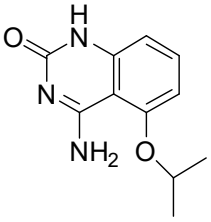
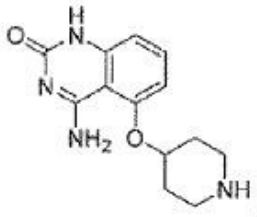
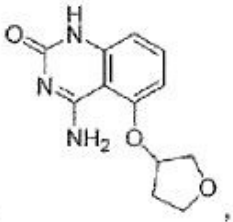
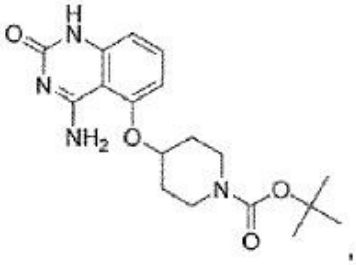
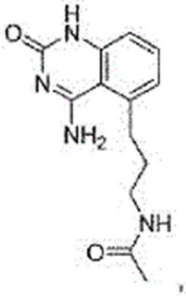
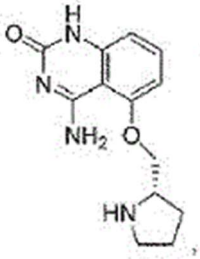
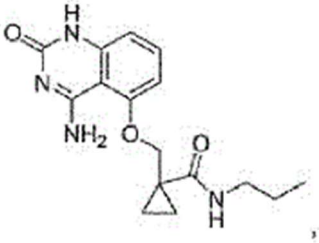
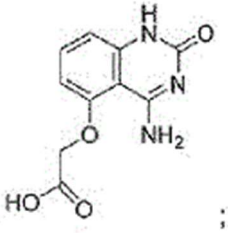
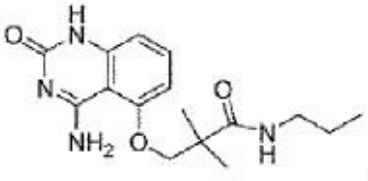
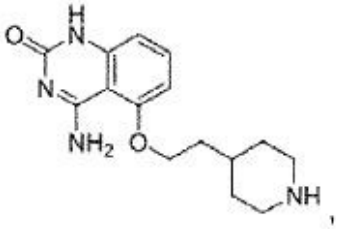
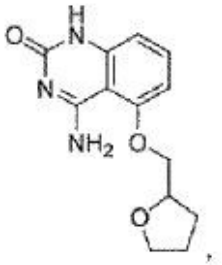


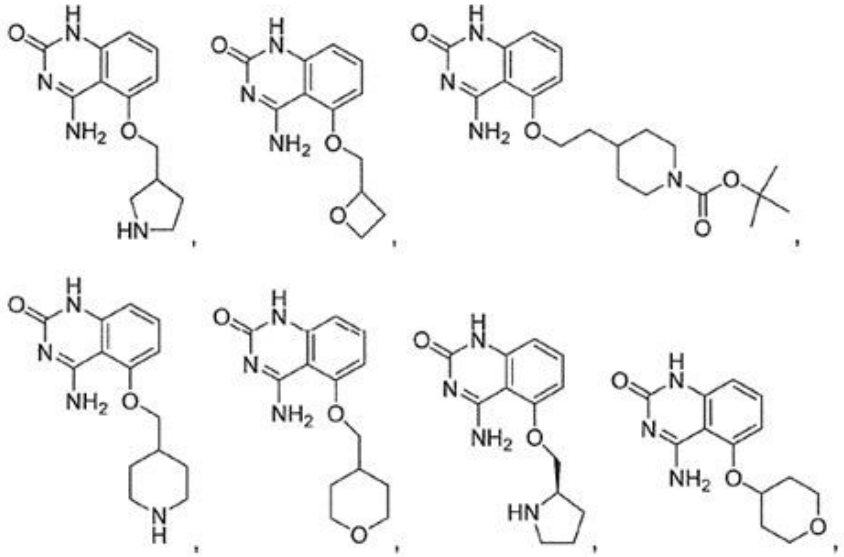
e





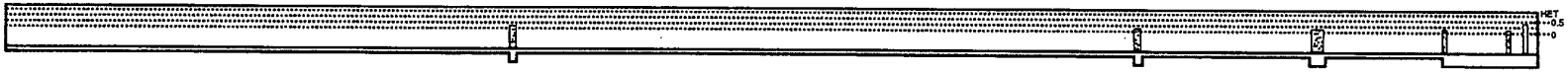

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, e

;

,

,

.



ou um tautômero, sal ou solvato do mesmo.

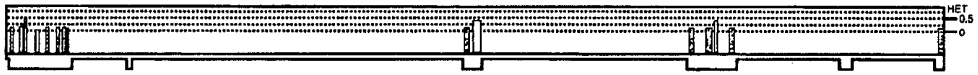
Modelo de gene (Transcrição de mRNA contig)	Rótulo contig.	Contig	mrna	Proteína	Orientação de mrna	Transcrição	Contagem snp
	Referência	NT 021937	NM_138697	NP 619642	forward	Filamento positivo 8, codificação	



Região	Posição Contig	mRNA pos	dbSNP rs# Feixe id	Heterozi-gosidade	Validação	3D	OMIM	Função	Alelo dbSNP	Resíduo de proteína	Codon pos	Aminoácido pos
exon_1	1152801	1						Códon de partida				1
exon_1	1152811	11	rs35375392	0.034				Não sinônimo	A	Tyr [Y]	2	4
				0.034				Referência contig	G	Cys [C]	2	4
exon_2	1168473	329	rs41278020	N.D				Não sinônimo	T	Val [V]	2	110
				N.D				Referência contig	C	Ala [A]	2	110
exon_3	1172598	1039	rs10864628	0.128		Yes		Não sinônimo	G	Glu [E]	1	347
				0.128		Yes		Referência contig	A	Lys [K]	1	347
	1172626	1067	rs41307749	N.D				Não sinônimo	G	Cys [C]	2	356
				N.D				Referência contig	C	Ser [S]	2	356
	1172673	1114	rs34160967	0.137				Não sinônimo	A	Thr [T]	1	372
				0.137				Referência contig	G	Ala [A]	1	372
exon_5	1174423	1520	rs35118458	0.059				Não sinônimo	A	Gln [Q]	2	507
				0.059				Referência contig	G	Arg [R]	2	507
exon_6	1176292	1807	rs41278022	N.D				Não sinônimo	T	Cys [C]	1	603
				N.D				Referência contig	C	Arg [R]	1	603
	1176759	2274	rs34857011	0.126				Sinônimo	A	Glu [E]	3	758
				0.126				Referência contig	G	Glu [E]	3	758

FIG. 1

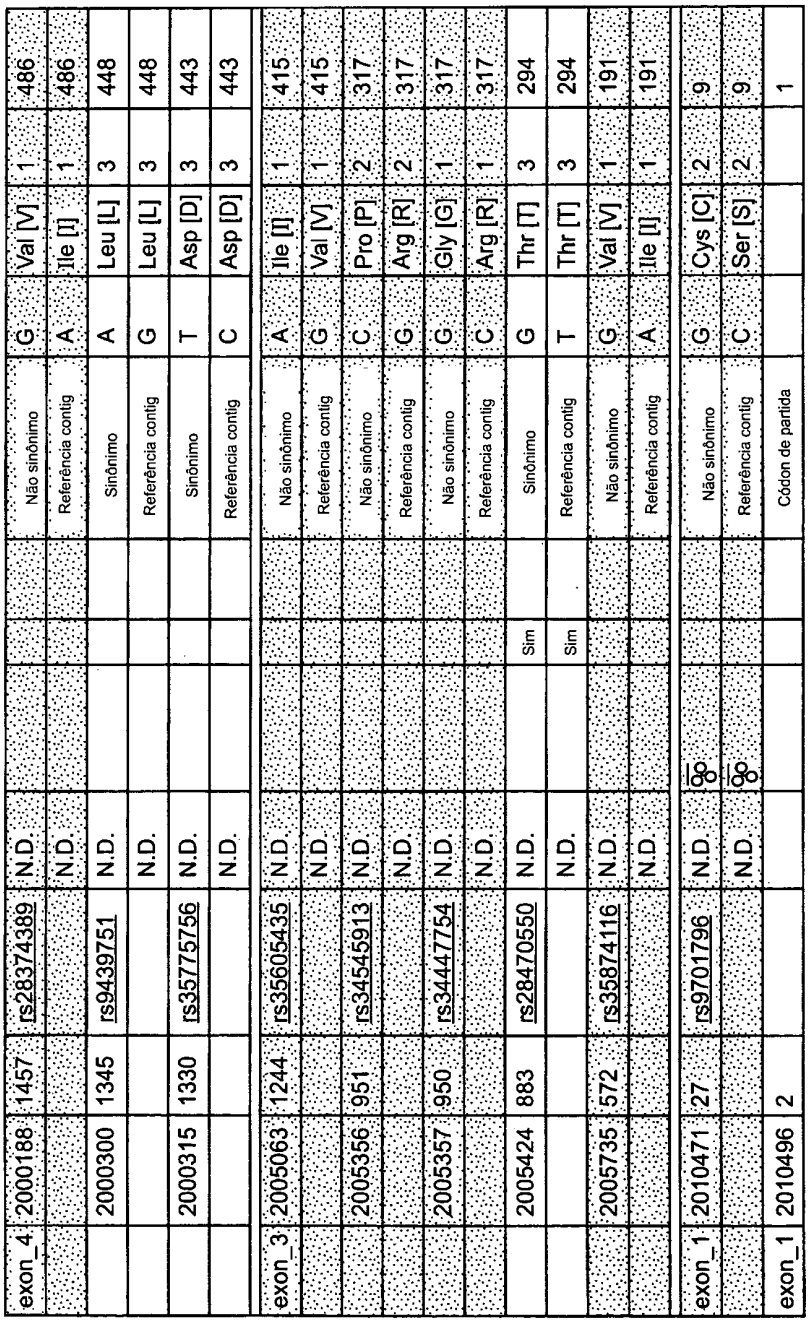
Modelo de gene (Transcrição de mRNA contig)	Rótulo contig.	Contig	mrna	Proteína	Orientação de mrna	Transcrição	Contagem snp
	Referência	NT 004610 NM_152232 NP 689418			Reverso	Filamento positivo 17, codificação	



Legenda Cores

Região	Posição Contig	mRNA pos	dbSNP rs# Feixe id	Heterozi-gosidade	Validação	3D	OMIM	Função	Alelo dbSNP	Resíduo de proteína	Codon pos	Aminoácido pos
exon_6	1990442	2514	rs9988418	0.074				Não sinônimo	A	Lys [K]	2	838
				0.074				Referência contig	G	Arg [R]	2	838
	1990585	2731	rs12075191	0.104				Sinônimo	T	Ile [I]	3	790
				0.104				Referência contig	C	Ile [I]	3	790
	1990636	2320	rs12033832	0.457				Sinônimo	T	Ser [S]	3	773
				0.457				Referência contig	C	Ser [S]	3	773
	1990843	2113	rs34542537	0.030				Sinônimo	T	Pro [P]	3	704
				0.030				Referência contig	C	Pro [P]	3	704
	1991007	1949	rs41273165	N.D.				Não sinônimo	A	Met [M]	1	650
				N.D.				Referência contig	G	Val [V]	1	650
	1991171	1785	rs41273167	N.D				Não sinônimo	C	Thr [T]	2	595
				N.D				Referência contig	T	Ile [I]	2	595
	1991235	1721	rs6662276	0.122				Não sinônimo	A	Thr [T]	1	574
				0.122				Referência contig	G	Ala [A]	1	574
	1991236	1720	rs11805253	N.D.				Sinônimo	T	Ala [A]	3	573
				N.D.				Referência contig	C	Ala [A]	3	573

FIG. 2A



exon_4	2000188	1457	rs28374389	N.D.				Não sinônimo	G	Val [V]	1	486	
				N.D.				Referência contig	A	Ile [I]	1	486	
	2000300	1345	rs9439751	N.D.				Sinônimo	A	Leu [L]	3	448	
				N.D.				Referência contig	G	Leu [L]	3	448	
	2000315	1330	rs35775756	N.D.				Sinônimo	T	Asp [D]	3	443	
				N.D.				Referência contig	C	Asp [D]	3	443	
exon_3	2005063	1244	rs35605435	N.D.				Não sinônimo	A	Ile [I]	1	415	
				N.D.				Referência contig	G	Val [V]	1	415	
	2005356	951	rs34545913	N.D.				Não sinônimo	C	Pro [P]	2	317	
				N.D.				Referência contig	G	Arg [R]	2	317	
	2005357	950	rs34447754	N.D.				Não sinônimo	G	Gly [G]	1	317	
				N.D.				Referência contig	C	Arg [R]	1	317	
	2005424	883	rs28470550	N.D.		Sim		Sinônimo	G	Thr [T]	3	294	
				N.D.		Sim		Referência contig	T	Thr [T]	3	294	
	2005735	572	rs35874116	N.D.				Não sinônimo	G	Val [V]	1	191	
				N.D.				Referência contig	A	Ile [I]	1	191	
exon_1	2010471	27	rs9701796	N.D.				Não sinônimo	G	Cys [C]	2	9	
				N.D.				Referência contig	C	Ser [S]	2	9	
exon_1	2010496	2						Códon de partida				1	

FIG. 2B

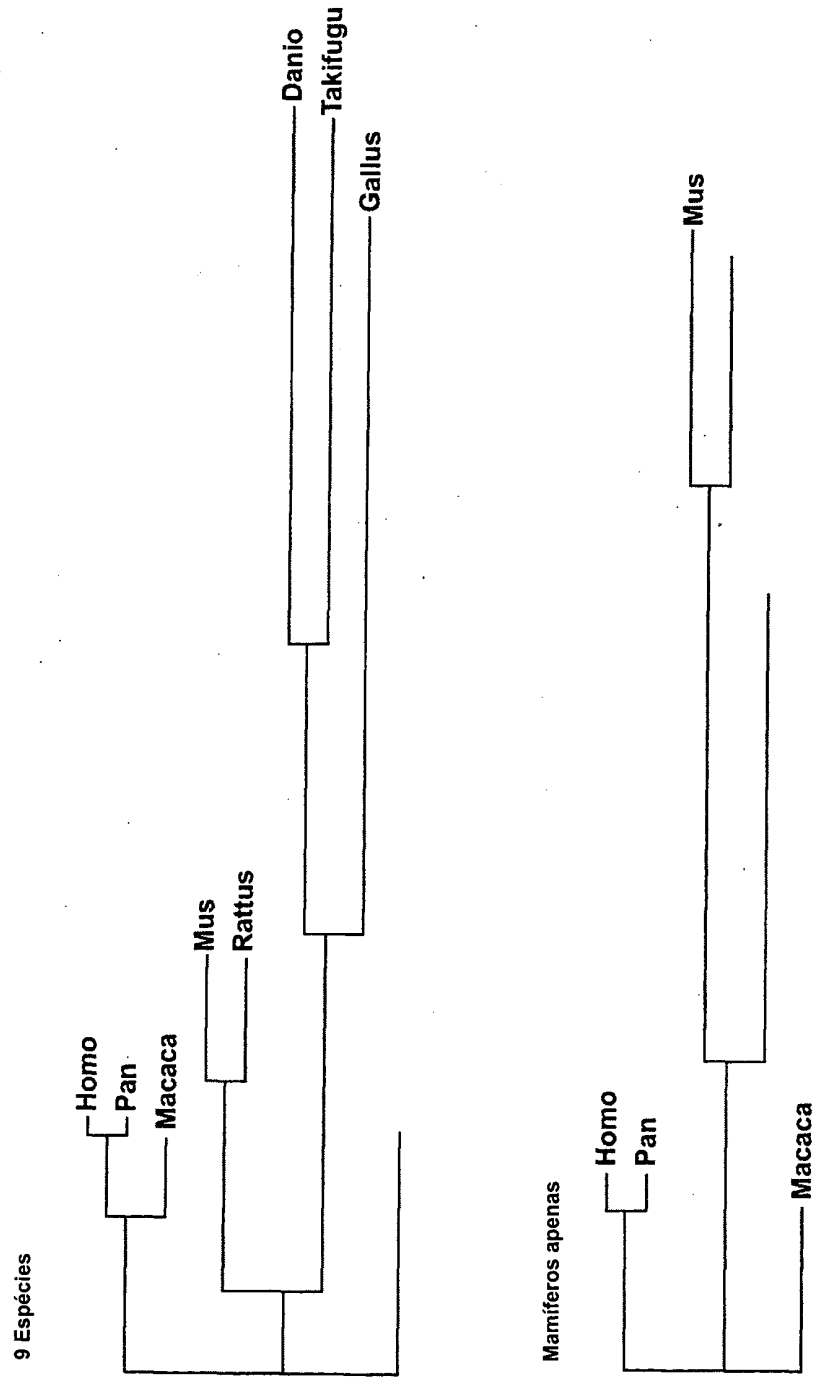

9 Espécies
Homo
Pan
Macaca
Mus
Rattus
Gallus
Takifugu
Danio
Mamíferos apenas
Homo
Pan
Macaca
Mus

FIG. 3

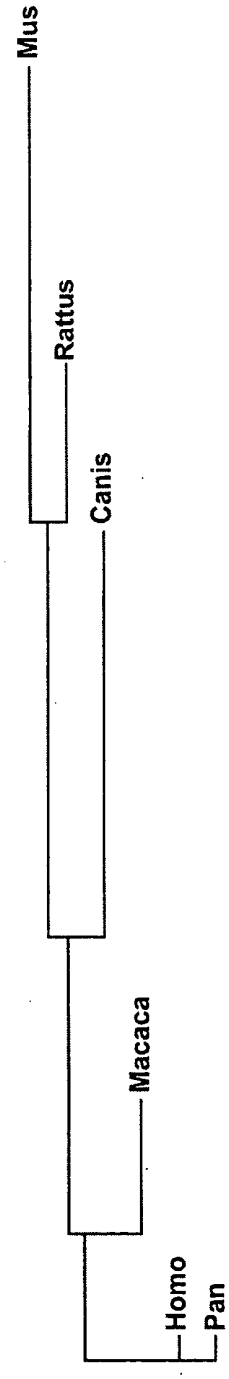


FIG. 4



FIG. 5

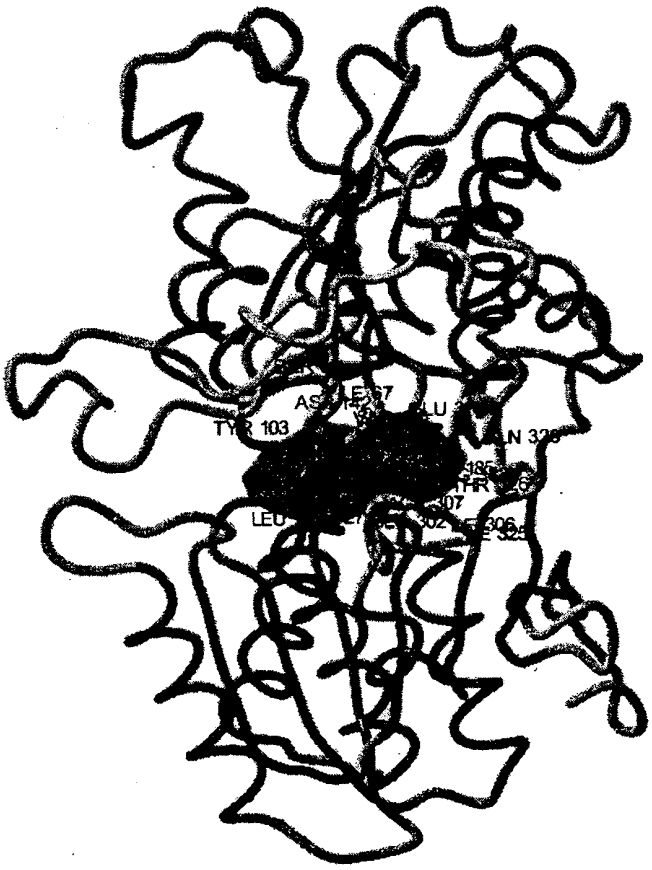


FIG. 6

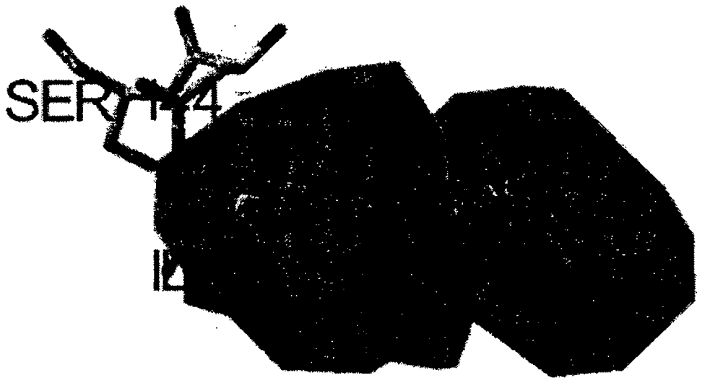


FIG. 7A

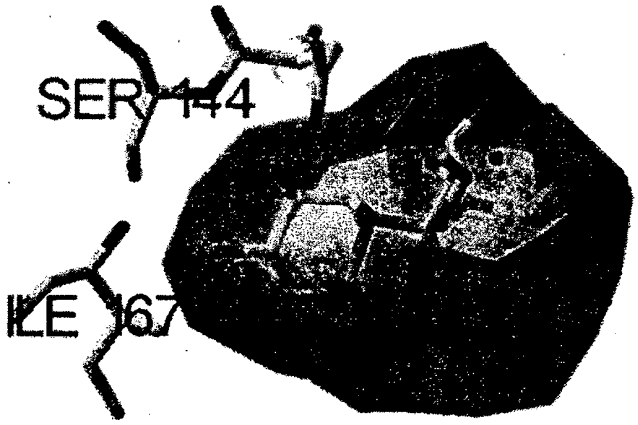


FIG. 7B

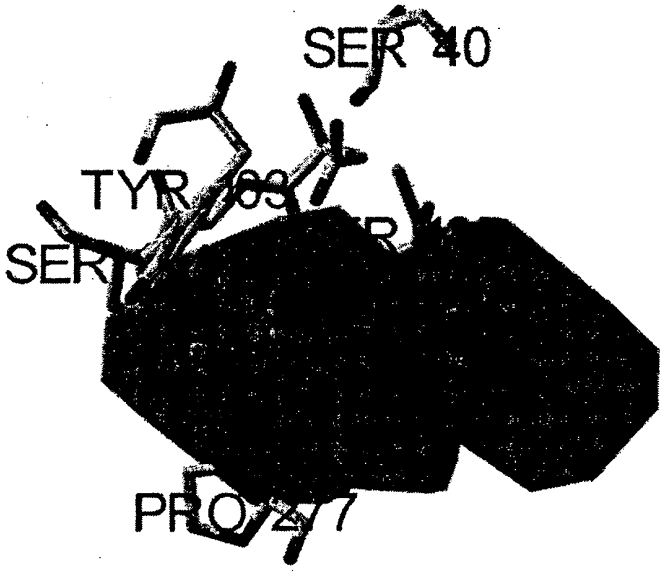


FIG. 8A

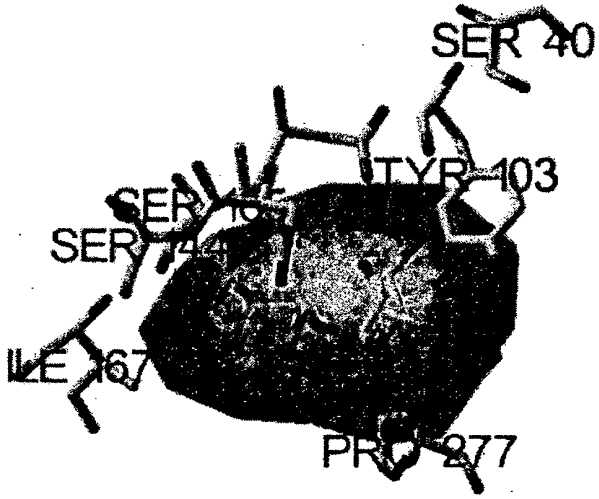


FIG. 8B

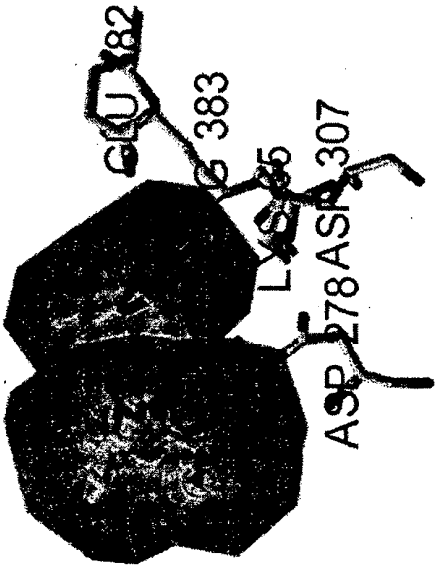


FIG. 9A

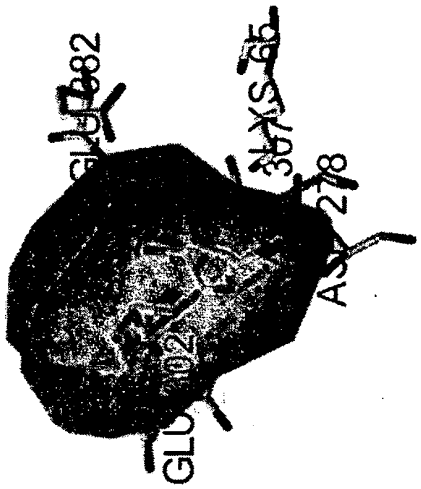


FIG. 9B

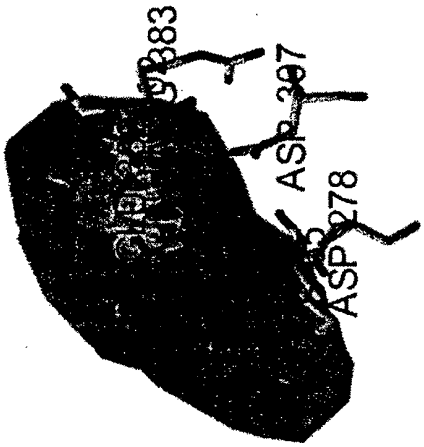


FIG. 9C

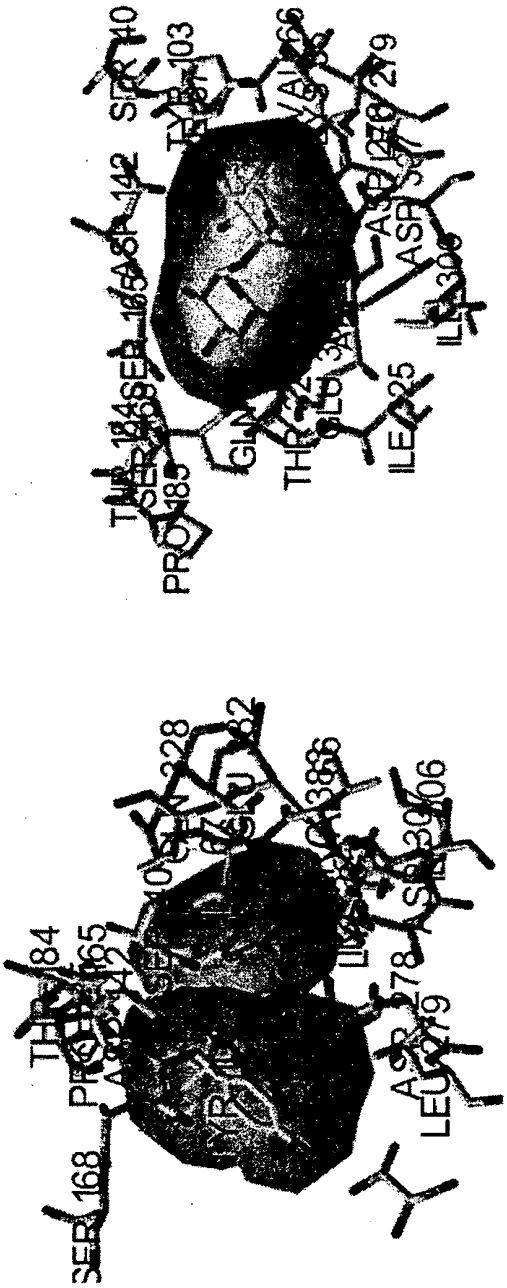


FIG. 10A

FIG. 10B

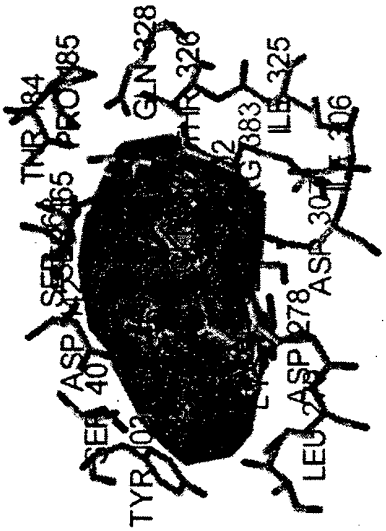


FIG. 10C

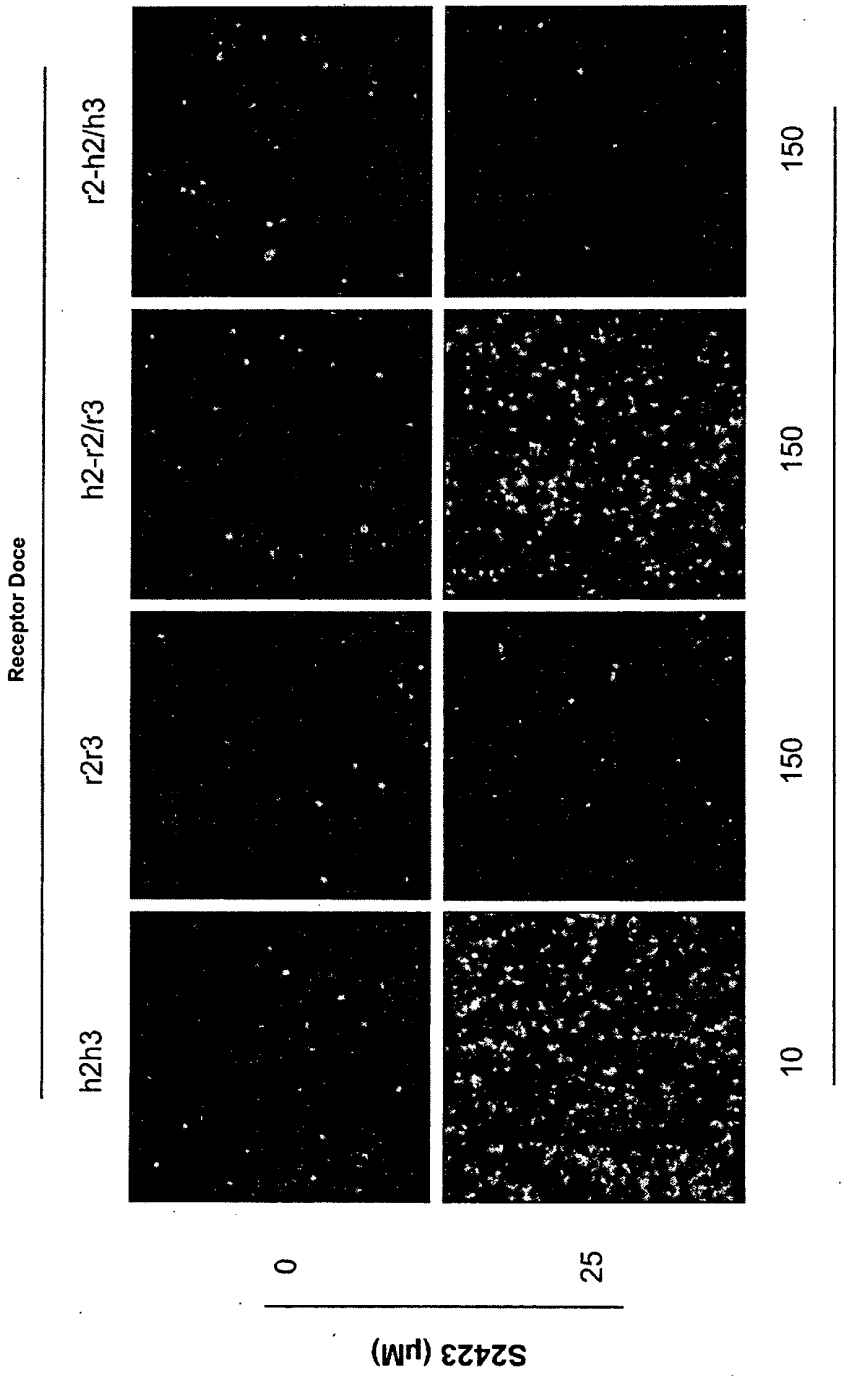

Receptor Doce
h2h3
r2r3
h2-r2/r3
r2-h2/h3
10
150
150
150
Sucralose (μM)
S2423 (μM)
0
25

FIG. 11

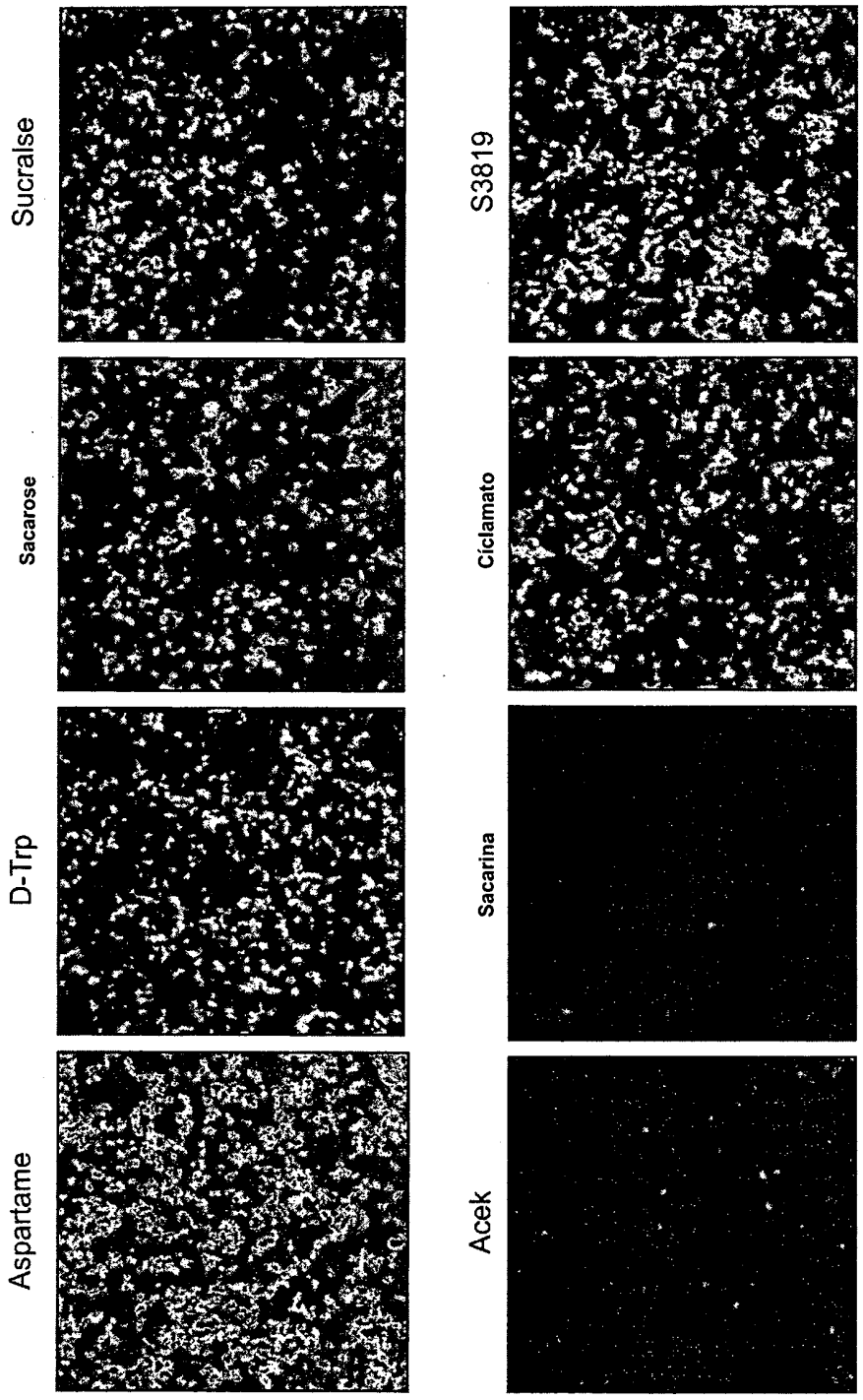

Aspartame
D-Trp
Sacarose
Sucralse
Acek
Sacarina
Ciclamato
S3819

FIG. 12