

(11) Número de Publicação: **PT 2772482 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 207/444 (2016.01) **A61K 31/4164**
(2016.01)

A61K 31/4178 (2016.01) **A61K 31/4196**
(2016.01)

A61K 31/4439 (2016.01) **A61K 31/444**
(2016.01)

A61K 31/454 (2016.01) **A61K 31/4545**
(2016.01)

A61K 31/46 (2016.01) **A61K 31/4725**
(2016.01)

A61K 31/496 (2016.01) **A61K 31/537** (2016.01)
A61K 31/5377 (2016.01) **A61K 31/5386**
(2016.01)

A61K 31/541 (2016.01) **A61K 31/553** (2016.01)
A61P 1/04 (2016.01) **A61P 9/10** (2016.01)

A61P 9/12 (2016.01) **A61P 17/14** (2016.01)
A61P 25/00 (2016.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2012.10.25**

(30) Prioridade(s): **2011.10.27 JP 2011236487**

(43) Data de publicação do pedido: **2014.09.03**

(45) Data e BPI da concessão: **2016.03.09**
108/2016

(73) Titular(es):

TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

24-1, TAKADA 3-CHOME TOSHIMA-KU TOKYO
170-8633 JP

(72) Inventor(es):

NAOKI MIYAKOSHI JP
TAKESHI KUWADA JP
MITSUKANE YOSHINAGA JP
TOMOKO ISHIZAKA JP
DAISUKE WAKASUGI JP

(74) Mandatário:

ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO
RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE AZOLE**

(57) Resumo:

APRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA AGENTES PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS, TAIS COMO DISTÚRBIO DO HUMOR, DISTÚRBIO DE ANSIEDADE, ESQUIZOFRENIA, DOENÇA DE ALZHEIMER, DOENÇA DE PARKINSON, COREIA DE HUNTINGTON, DISTÚRBIO ALIMENTAR, HIPERTENSÃO, DOENÇA GASTROINTESTINAL, TOXICODEPENDÊNCIA, EPILEPSIA, ENFARTE CEREBRAL, ISQUEMIA CEREBRAL, EDEMA CEREBRAL, TRAUMATISMO CRANIANO, INFLAMAÇÃO, DOENÇA RELACIONADA COM O SISTEMA IMUNITÁRIO, ALOPECIA, E OUTRAS. ESPECIFICAMENTE, A INVENÇÃO PROPORCIONA DERIVADOS DE AZOLE REPRESENTADOS PELA FÓRMULA GERAL (I), OU OS SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS QUE POSSUEM UMA AÇÃO ANTAGONISTA CONTRA O RECETOR V1B DA ARGININA-VASOPRESSINA (AVP):

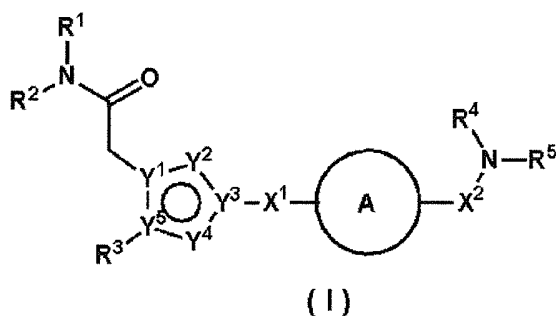
RESUMO

"DERIVADOS DE AZOLE"

Apresente invenção proporciona agentes para o tratamento ou prevenção de doenças, tais como distúrbio do humor, distúrbio de ansiedade, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coreia de Huntington, distúrbio alimentar, hipertensão, doença gastrointestinal, toxicodependência, epilepsia, enfarte cerebral, isquemia cerebral, edema cerebral, traumatismo craniano, inflamação, doença relacionada com o sistema imunitário, alopecia, e outras.

Especificamente, a invenção proporciona derivados de azole representados pela fórmula geral (I), ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis que possuem uma ação antagonista contra o recetor V1b da arginina-vasopressina (AVP):

[Quím. 1]



DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE AZOLE"

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a um composto com um esqueleto de azole que possui uma ação antagonista contra o recetor V1b da arginina-vasopressina (AVP) e a composições farmacêuticas compreendendo o composto como um ingrediente ativo, em particular, a agentes para o tratamento ou prevenção de doenças, tais como distúrbio de humor (incluindo depressão), distúrbio de ansiedade, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coreia de Huntington, distúrbios alimentares, hipertensão, doenças gastrointestinais, toxicod dependência, epilepsia, enfarte cerebral, isquemia cerebral, edema cerebral, traumatismo craniano, inflamação, doença relacionada com o sistema imunitário e alopecia.

ANTECEDENTES DA TÉCNICA

A arginina-vasopressina (AVP) é um péptido composto por nove aminoácidos que é biossintetizado principalmente no hipotálamo e intimamente envolvida como uma hormona pituitária posterior na regulação da osmolalidade plasmática, da pressão arterial e do volume de fluido corporal.

Os recetores de AVP foram até agora clonados em três subtipos, recetores V1a, V1b e V2, todos eles conhecidos como sensorrecetores sete-transmembranares. O recetor V2 está ligado a Gs para aumentar o nível de cAMP. O recetor V1a está ligado a Gq/11 para facilitar a resposta PI e aumentar o nível de Ca intracelular. O recetor V1a é expresso, por exemplo, no cérebro, fígado, glândula suprarrenal e musculatura lisa vascular, e está envolvido na ação vasoconstritora. Tal como está o recetor V1a, o recetor V1b também está ligado a Gq/11 para facilitar a resposta PI (ver Documentos Não de Patente 1 e 2). O recetor V1b é encontrado mais habitualmente na glândula pituitária (expressa em 90% ou mais de células secretoras ACTH do lobo anterior) e estima-se participar na secreção de ACTH mediada por AVP a partir da hipófise acima. Além da glândula pituitária, o recetor V1b está amplamente distribuído no cérebro e ocorre em grandes quantidades, não só no sistema de córtex límbico incluindo o hipocampo, amígdala e córtex entorrinal, mas também no córtex cerebral, no bulbo olfativo e dos núcleos da rafe que são os núcleos de origem da serotonina no sistema nervoso (ver Documentos Não de Patente 3 e 4).

Nos últimos anos, tem sido sugerido o envolvimento do recetor V1b no distúrbio de humor ou distúrbio de ansiedade e está a ser estudada a utilidade dos antagonistas do recetor V1b. Os ratinhos KO para o recetor V1b apresentam um comportamento agressivo reduzido (ver Documentos Não de Patente 5). Adicionalmente, a injeção de um antagonista do recetor V1b na área septal prolongou o tempo gasto nos braços abertos (ação do tipo ansiolítico) num teste de labirinto em cruz complexo (ver Documento Não de Patente 6). Nos últimos anos, foi criado um composto 1,3-di-hidro-2H-indol-2-ona administrável

periféricamente como um antagonista específico do recetor V1b (ver Documentos de Patente 1 a 3). Além disso, tem sido relatado que o composto 1,3-di-hidro-2H-indol-2-ona apresenta ação antidepressiva e ansiolítica, numa variedade de modelos animais (ver Documentos Não de Patente 7 e 8). O composto revelado no Documento de Patente 1 tem elevada afinidade para o recetor V1b (1×10^{-9} mol/L a 4×10^{-9} mol/L) sobre o qual atua seletivamente; este composto, no entanto, antagoniza AVP, AVP + CRF e aumenta a ACTH induzida pelo stresse de contenção.

Recentemente, foram identificados antagonistas do recetor V1b tendo estruturas diferentes do composto 1,3-di-hidro-2H-indol-2-ona e estes são derivados de quinazolin-4-ona (ver Documentos de Patente 4 e 10), derivados β -lactâmicos (ver Documentos de Patente 5 e 7), os derivados de azinona/diazinona (ver Documento de Patente 6), derivados de benzimidazolona (Documento de Patente 8), derivados de isoquinolinona (ver Documentos de Patente 9 e 10), derivados de piridopirimidin-4-ona (ver Documento de Patente 11), derivados de pirrolo[1,2-a]pirazina (ver Documento de Patente 12), derivados de pirazolo[1,2-a]pirazina (ver Documento de Patente 13), derivados de quinolina (ver Documento de Patente 14), derivados de tetra-hidroquinolina sulfonamida (ver Documento Não de Patente 9), derivados de tiazole (ver Documento Não de Patente 10), e derivados de sulfonamida (ver Documentos Não de Patente 11). Contudo, não foi feita qualquer referência aos compostos revelados na presente invenção que têm um esqueleto de azole.

LISTA DE CITAÇÕES

DOCUMENTOS DE PATENTE

Documento de Patente 1: WO2001/055130
Documento de Patente 2: WO2005/021534
Documento de Patente 3: WO2005/030755
Documento de Patente 4: WO2006/095014
Documento de Patente 5: WO2006/102308
Documento de Patente 6: WO2006/133242
Documento de Patente 7: WO2007/109098
Documento de Patente 8: WO2008/025736
Documento de patente 9: WO2008/033757
Documento de patente 10: WO2008/033764
Documento de patente 11: WO2009/017236
Documento de patente 12: WO2009/130231
Documento de patente 13: WO2009/130232
Documento de patente 14: WO2011/096461

DOCUMENTOS NÃO DE PATENTE

Documento Não de Patente 1: Sugimoto T, Kawashima G, J. Biol.Chem., 269, 27088-27092, 1994
Documento Não de Patente 2: Lolait S, Brownstein H, PNAS, 92, 6783-6787, 1995
Documento Não de Patente 3: Vaccari C, Ostrowski N, Endocrinology, 139, 5015-5033, 1998
Documento Não de Patente 4: Hernando F, Burbach J, Endocrinology, 142, 1659-1668, 2001

Documento Não de Patente 5: Wersinger SR, Toung WS, Mol.Psychiatry, 7, 975-984, 2002

Documento Não de Patente 6: Liebsch L, Engelmann H, Neurosci.Lett., 217, 101-104, 1996

Documento Não de Patente 7: Gal CS, Le Fur G, 300, JPET, 1122-1130, 2002

Documento Não de Patente 8: Griebel G, Soubrie P, PNAS, 99, 6370-6375, 2002

Documento Não de Patente 9: Jack D. Scott, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19, 21, 6018-6022, 2009

Documento Não de Patente 10: Chris A S, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21, 92-96, 2011

Documento Não de Patente 11: James B, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21, 3603-3607, 2011.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

PROBLEMA TÉCNICO

É um objetivo da presente invenção encontrar novos compostos tendo uma ação antagonista do recetor V1b e proporcionar agentes para o tratamento ou prevenção de doenças, tais como distúrbio do humor (incluindo depressão), distúrbio de ansiedade, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coreia de Huntington, distúrbios alimentares, hipertensão, doença gastrointestinal, toxicodependência, epilepsia, enfarte cerebral, isquemia cerebral, edema cerebral, traumatismo craniano, inflamação, doença relacionada com o sistema imunitário e alopecia.

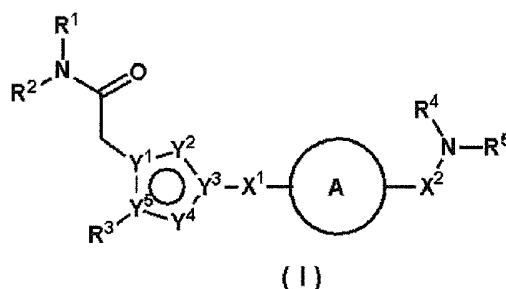
SOLUÇÃO PARA O PROBLEMA

Como um resultado de estudos diligentes, a presente requerente realizou novos compostos com um novo esqueleto de azole que têm uma ação antagonista do recetor V1b (os compostos são daqui em diante referidos como "derivados de azole") e isto conduziu à realização da presente invenção.

Assim, a presente invenção inclui as seguintes formas de realização:

- (1) Um derivado de azole representado pela Fórmula (I):

[Quím. 1]



[na Fórmula (I),

R¹ representa um átomo de hidrogénio, alquilo C₁₋₅ (o alquilo C₁₋₅ está opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo, átomos de halogéneo, ciano, cicloalquilo C₃₋₇ e alcoxilo C₁₋₅), cicloalquilo C₃₋₇ ou heterociclo saturado com 4 a 8 membros;

R² representa um átomo de hidrogénio ou alquilo C₁₋₅;

R³ representa arilo ou heteroarilo (o arilo e heteroarilo são opcionalmente substituídos com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de alcoxilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, átomos de halogéneo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, ciano, hidroxilo, difluorometoxilo e alquilsulfonilo C₁₋₅);

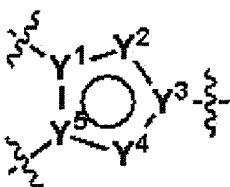
R⁴ e R⁵, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um átomo de hidrogénio, alquilo C₁₋₅ (o alquilo C₁₋₅ está opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo, átomos de halogéneo, ciano, cicloalquilo C₃₋₇ e alcoxilo C₁₋₅), cicloalquilo C₃₋₇, ou um heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros contendo um ou mais átomos de azoto, oxigénio ou enxofre no anel (o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros está opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo, alquilo C₁₋₅, alcoxilo C₁₋₅, átomos de halogéneo, ciano, alcanoóilo C₂₋₅ e trifluorometilo), ou

R⁴ e R⁵, juntamente com o átomo de azoto adjacente, formam um heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros contendo opcionalmente um ou mais de átomos de azoto, oxigénio ou enxofre no anel, para além do átomo de azoto adjacente (o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros está opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo, alquilo C₁₋₅ (o alquilo C₁₋₅ está opcionalmente substituído com um ou dois grupos hidroxilo), alcoxilo C₁₋₅, átomos de halogéneo, ciano, alcanoóilo C₂₋₅, oxo, aminocarbonilo, mono-alquil C₁₋₅aminocarbonilo, di-alquil C₁₋₅aminocarbonilo, trifluorometilo, amino, mono-alquil C₁₋₅ amino, di-alquil C₁₋₅amino e alcanoilamino C₂₋₅, e o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros, opcionalmente, tem um grupo

alquileno C₁₋₅ a reticular dois átomos de carbono diferentes no anel) ou forma 2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilo ou 7-oxa-2-azaespiro[3,5]non-2-ilo;

o anel de azole opcionalmente substituído, o qual é representado pela seguinte fórmula (α):

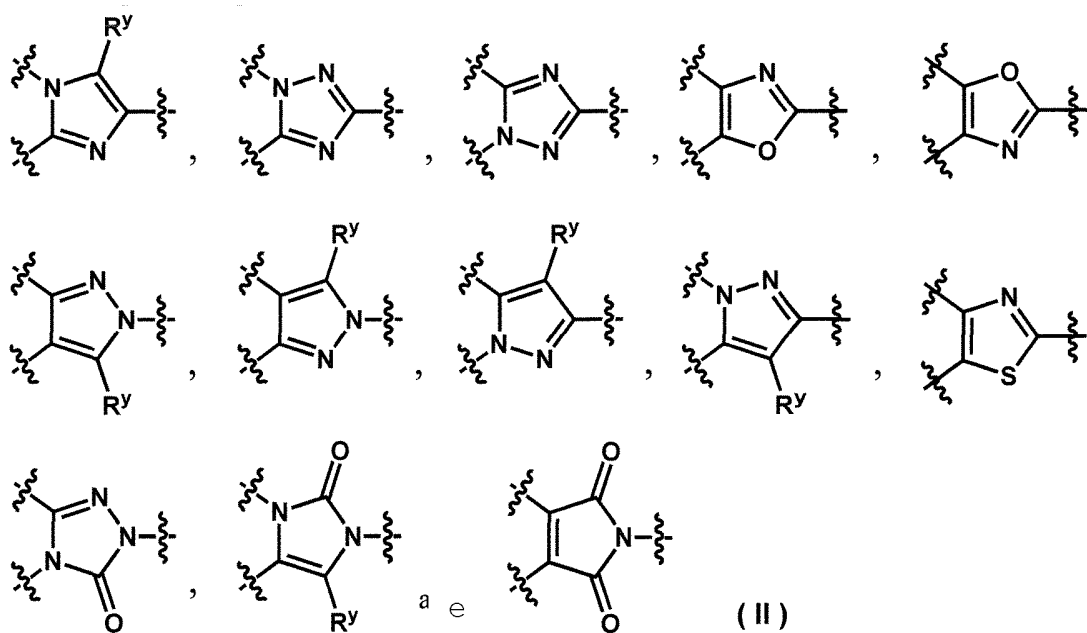
[Quím. 2]



(α)

tem qualquer uma das estruturas no seguinte grupo de fórmula (II):

[Quím. 3]



onde

R^y representa um átomo de hidrogénio ou alquilo C_{1-5} ;

X^1 e X^2 são tais que

- i) quando X^1 é uma ligação simples ou a fórmula $-CO-$, X^2 representa $-alquilenos C_{1-5}-$ ou $-O-alquilenos C_{1-5}-$; e
- ii) quando X^1 é a fórmula $-CONR^{x1}-$, X^2 representa uma ligação simples;

R^{x1} representa um átomo de hidrogénio ou alquilo C_{1-5} ; e

o anel A representa um anel benzeno, um heterociclo aromático de 6 membros (o anel de benzeno e o heterociclo aromático de 6 membros estão opcionalmente substituídos com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de átomos de halogéneo e alcoxilo C_{1-5}), um heterociclo saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 8 membros contendo um ou dois átomos de azoto (o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros está opcionalmente substituído com um oxo) ou cicloalcano C_{3-7} ou um sal farmacêuticamente aceitável do derivado de azole.

(2) O derivado de azole ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com a forma de realização (1), em que na fórmula (I) acima,

R⁴ e R⁵, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam cada um átomo de hidrogénio, alquilo C₁₋₅ (o alquilo C₁₋₅ está opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo, átomos de halogéneo, ciano, cicloalquilo C₃₋₇ e alcóxilo C₁₋₅), cicloalquilo C₃₋₇, ou um heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros contendo um ou mais átomos de azoto, oxigénio ou enxofre no anel (o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros está opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo, alquilo C₁₋₅, alcóxilo C₁₋₅, átomos de halogéneo, ciano, alcanoóilo C₂₋₅ e trifluorometilo), ou

R⁴ e R⁵, juntamente com o átomo de azoto adjacente, formam um heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros contendo opcionalmente um ou mais átomos de azoto, oxigénio ou enxofre no anel, para além do átomo de azoto adjacente (o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros está opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo, alquilo C₁₋₅ (o alquilo C₁₋₅ está opcionalmente substituído com um ou dois grupos hidroxilo), alcóxilo C₁₋₅, átomos de halogéneo, ciano, alcanoóilo C₂₋₅, oxo, aminocarbonilo, mono-alquil C₁₋₅ aminocarbonilo, di-alquil C₁₋₅ aminocarbonilo e trifluorometilo, e o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros, opcionalmente, tem um grupo alquileno C₁₋₅ a reticular dois átomos de carbono diferentes no anel) ou forma 2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilo ou 7-oxa-2-azaespiro[3,5]non-2-ilo.

(3) O derivado de azole ou um seu sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a forma de realização (1) ou (2), em que na fórmula (I) acima,

X¹ representa uma ligação simples;

X² representa -alquilenos C₁₋₅- ou -O-alquilenos C₁₋₅-; e

o anel A representa um anel de benzeno, um heterociclo aromático de 6 membros (o anel de benzeno e o heterociclo aromático de 6 membros estão opcionalmente substituídos com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de átomos de halogéneo e alcóxido C₁₋₅) ou um heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros contendo um ou dois átomos de azoto (o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros está opcionalmente substituído com um oxo).

(4) O derivado de azole ou um seu sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das formas de realização (1) a (3), em que, na fórmula (I) acima,

o anel A representa um anel de benzeno ou um heterociclo aromático de 6 membros (o anel de benzeno e o heterociclo aromático de 6 membros estão opcionalmente substituídos com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de átomos de halogéneo e alcóxido C₁₋₅).

(5) O derivado de azole ou um seu sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das formas de realização (1) a (4), em que, na fórmula (I) acima,

o anel A representa um anel de benzeno ou um anel de piridina (o anel de benzeno e o anel de piridina estão opcionalmente substituídos com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de átomos de halogéneo e alcoxilo C₁₋₅).

(6) O derivado de azole ou um seu sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das formas de realização (1) a (5), em que na fórmula (I) acima,

R¹ é um alquilo C₁₋₅;

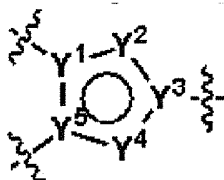
R² é um átomo de hidrogénio; e

R³ é fenilo ou piridilo (o fenilo e piridilo estão opcionalmente substituídos com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de alquilo C₁₋₅, alcoxilo C₁₋₅, átomos de halogéneo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo e alquil C₁₋₅ sulfonilo).

(7) O derivado de azole ou um seu sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das formas de realização (1) a (6), em que, na fórmula (I) acima,

o anel de azole opcionalmente substituído, que é representado pela seguinte fórmula (α):

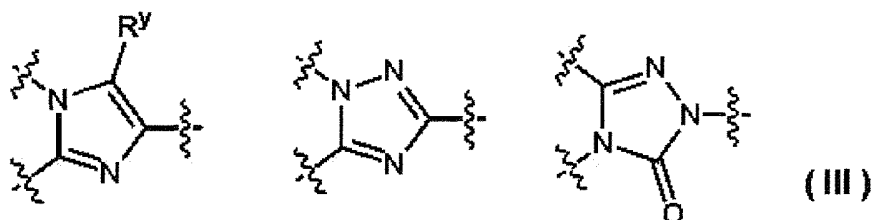
[Quím. 4]



(α)

tem qualquer uma das estruturas no seguinte grupo de fórmula (III):

[Quím. 5]



em que

R^y representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo.

(8) O derivado de azole ouum seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das formas de realização (1) a (7), em que na fórmula (I) acima,

X^1 é uma ligação simples;

X^2 é etileno ou metiletileno; e

R^4 e R^5 , juntamente com o átomo de azoto adjacente, formam um heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros contendo opcionalmente um ou mais átomos de azoto, oxigénio ou enxofre no

anel, para além do átomo de azoto adjacente (o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros está opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo, alquilo C₁₋₅ (o alquilo C₁₋₅ está opcionalmente substituído com um ou dois grupos hidroxilo), alcóxido C₁₋₅, átomos de halogéneo, ciano, alceno C₂₋₅ e trifluorometilo, e o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros opcionalmente tem um grupo alquilenos C₁₋₅ a reticular dois átomos de carbono diferentes no anel) ou forma 2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ilo.

(9) O derivado de azole ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das formas de realização (1) a (8), em que, na fórmula (I) acima,

R⁴ e R⁵, juntamente com o átomo de azoto adjacente, formam um heterociclo saturado com 5 ou 6 membros contendo opcionalmente um ou mais átomos de oxigénio no anel, para além do átomo de azoto adjacente (o heterociclo saturado de 6 membros está opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo e alquilo C₁₋₅ e o heterociclo saturado de 6 membros, opcionalmente, tem um grupo alquilenos C₁₋₅ a reticular dois átomos de carbono diferentes no anel) ou forma 2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ilo.

(10) Uma composição farmacêutica compreendendo o derivado azole ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das formas de realização (1) a (9) como um ingrediente ativo.

(11) Um agente para o tratamento ou a prevenção de distúrbios de humor, distúrbio de ansiedade, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coreia de Huntington, distúrbios alimentares, hipertensão, doenças gastrointestinais, toxicodependência, epilepsia, enfarte cerebral, isquemia cerebral, edema cerebral, traumatismo craniano, inflamação, doença relacionada com o sistema imunitário, ou alopecia, compreendendo o derivado de azole ou sal farmacêuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das formas de realização (1) a (9) como um ingrediente ativo.

EFEITOS VANTAJOSOS DAS INVENÇÃO

Tornou-se agora claro que os novos derivados de azole da presente invenção não só apresentam uma afinidade para o recetor V1b, como também exibem uma ação antagonista contra um estímulo para o recetor por um ligando fisiológico.

DESCRIÇÃO DE FORMAS DE REALIZAÇÃO

Os termos utilizados na especificação têm os seguintes significados.

A expressão "átomo de halogéneo" refere-se a um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo.

A expressão "alquilo C₁₋₅" refere-se a um grupo alquilo linear ou ramificado tendo 1 a 5 átomos de carbono e os seus exemplos incluem metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo e terc-pentilo.

A expressão "cicloalquilo C₃₋₇" pode ser exemplificada por um grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ou ciclo-heptilo.

A expressão "alcoxilo C₁₋₅" refere-se a um grupo alcoxilo linear ou ramificado tendo 1 a 5 átomos de carbono e os seus exemplos incluem metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, n-pentiloxilo, isopentiloxilo, neopentiloxilo e terc-pentiloxilo.

A expressão "alquil C₁₋₅ sulfonilo" refere-se a um grupo sulfonilo substituído com "alquilo C₁₋₅" definido acima e os seus exemplos incluem metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, neopentilsulfonilo e terc-pentilsulfonilo.

A expressão "alcanoílo C₂₋₅" refere-se a um grupo alcanoílo linear ou ramificado tendo 2 a 5 átomos de carbono e os seus exemplos incluem acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo e pivaloílo.

A expressão "alcanoil C₂₋₅ amino" refere-se a um grupo amino tendo um "alcanoílo C₂₋₅" definido acima como um substituinte e

os seus exemplos incluem acetilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino, valerilamino, isovalerilamino, e pivaloilamino.

A expressão "mono-alquil C₁₋₅ aminocarbonilo" refere-se a um grupo carbonilo substituído com um grupo amino tendo um grupo "alquilo C₁₋₅" definido acima como um substituinte e os seus exemplos incluem metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, N-butilaminocarbonilo, isobutilaminocarbonilo, sec-butilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, isopentilaminocarbonilo e neopentilaminocarbonilo.

A expressão "mono-alquil C₁₋₅ amino" refere-se a um grupo amino tendo um grupo "alquilo C₁₋₅" definido acima como um substituinte, e os seus exemplos incluem metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, isopentilamino e neopentilamino.

A expressão "di-alquil C₁₋₅ aminocarbonilo" refere-se a um grupo carbonilo substituído com um amino tendo dois grupos "alquilo C₁₋₅" acima definidos, idênticos ou diferentes, como substituintes e os seus exemplos incluem dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, di(n-propil)aminocarbonilo, di(isopropil)aminocarbonilo, etilmetilaminocarbonilo, metil(n-propil)aminocarbonilo e isopropil(metil)aminocarbonilo.

A expressão "di-alquil C₁₋₅ amino" refere-se a um grupo amino tendo dois grupos "alquilo C₁₋₅" acima definidos, idênticos ou

diferentes, como substituintes e os seus exemplos incluem dimetilamino, dietilamino, di(n-propil)amino, di(isopropil)amino, etilmetilamino, metil(n-propil)amino, e isopropil(metil)amino.

O termo "arilo" refere-se a um carbociclo aromático monocíclico ou bicíclico e os seus exemplos incluem fenilo, 1-naftilo e 2-naftilo.

O termo "heteroarilo" refere-se a um grupo aromático mono- ou bicíclico tendo 1 a 9 átomos de carbono e tendo também pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo consistindo de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e os seus exemplos incluem tienilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolilo, indolilo e benzofuranilo.

A expressão "heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros" pode ser exemplificado por oxetan-3-ilo, azetidin-1-ilo, 1-pirrolidinilo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 1-piperazinilo, morfolin-4-ilo, morfolin-3-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-3-ilo, azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, e azocan-1-ilo.

A expressão "heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros contendo um ou mais átomos de azoto, oxigénio ou enxofre no anel" pode ser exemplificado por oxetan-3-ilo, azetidin-1-ilo, 1-pirrolidinilo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 1-piperazinilo, morfolin-4-ilo, morfolin-3-ilo, tiomorfolin-4-

ilo, tiomorfolin-3-ilo, azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo e azocan-1-ilo.

A expressão "um heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros formado juntamente com o átomo de azoto adjacente e, opcionalmente, contendo um ou mais de átomos de azoto, oxigénio ou enxofre no anel, para além do átomo de azoto adjacente" pode ser exemplificado por azetidin-1-ilo, 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-piperazinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azocan-1-ilo, 5,6-di-hidropiridin-1(2H)-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo e 1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-ilo. O heterociclo em causa é, de um modo preferido, um heterociclo saturado com 5 ou 6 membros que é formado juntamente com o átomo de azoto adjacente e que pode opcionalmente conter um ou mais átomos de oxigénio no anel, para além do átomo de azoto adjacente, e os seus exemplos incluem 1-pirrolidinilo, piperidino, morfolin-4-ilo, 5,6-di-hidropiridin-1(2H)-ilo e 1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-ilo.

A expressão "alquilenos C_{1-5} " refere-se a um grupo divalente tendo um átomo de hidrogénio removido do "alquilo C_{1-5} " definido acima, e os seus exemplos incluem metileno, etileno, metilmetileno, trimetileno, metiletileno, propileno, tetrametileno, etiletileno, e pentametileno.

A expressão "heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros tendo um grupo alquilenos C_{1-5} a reticular dois átomos de carbono diferentes no anel" como referido relativamente a "heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros, formado juntamente com o átomo de azoto adjacente e, opcionalmente, contendo um ou mais átomos de azoto, oxigénio ou enxofre no

anel, para além do átomo de azoto adjacente" definido acima, pode ser exemplificado por 8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo (tropinilo), 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo e octa-hidroisoquinolin-2(1H)-ilo. São preferidos os 8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo (tropinilo), 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo e 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo. Exemplos de 8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo, que está substituído com hidroxilo incluem 3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo.

A expressão "heterociclo aromático de 6 membros" pode ser exemplificado por anéis de piridina e pirimidina.

A expressão "heterociclo saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 8 membros contendo um ou dois átomos de azoto" pode ser exemplificada pelos anéis de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, azepano, 1,4-diazepano, 1,2-dihidropiridina e 1,2,3,6-tetra-hidropiridina.

A expressão "cicloalcano C₃₋₇" pode ser exemplificada pelos anéis de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclo-hexano, ciclo-heptano.

Na presente invenção, R¹ é, de um modo preferido, alquilo C₁₋₅ e, de um modo mais preferido, isopropilo ou terc-butilo.

Na presente invenção, R² é, de um modo preferido, um átomo de hidrogénio.

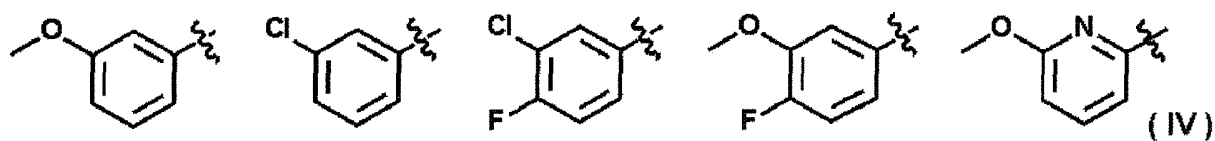
Na presente invenção, R^3 é, de um modo preferido, fenilo ou piridilo (o fenilo e piridilo estão opcionalmente substituídos com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo dealquilo C_{1-5} , alcoxilo C_{1-5} , átomos de halogéneo, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo e alquil C_{1-5} sulfonilo).

De um modo mais preferido, R^3 é fenilo (o fenilo está opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo dealquilo C_{1-5} , alcoxilo C_{1-5} , átomos de halogéneo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo e alquil C_{1-5} sulfonilo) ou piridilo (o piridilo está opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo dealquilo C_{1-5} , alcoxilo C_{1-5} , átomos de halogéneo, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo e trifluorometoxilo).

De um modo ainda mais preferido, R^3 é fenilo (o fenilo está opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo dealcoxilo C_{1-5} , átomo de cloro, átomo de flúor, ciano e alquil C_{1-5} sulfonilo) ou piridilo (o piridilo está opcionalmente substituído com alcoxilo C_{1-5}).

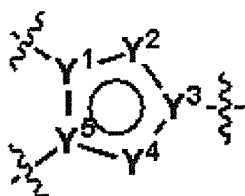
Num caso particularmente preferido, R^3 é um grupo representado por qualquer uma das estruturas no seguinte grupo de fórmula (IV).

[Quím. 6]



Numa forma de realização preferida da presente invenção, o anel azole opcionalmente substituído representado pela seguinte fórmula (α)

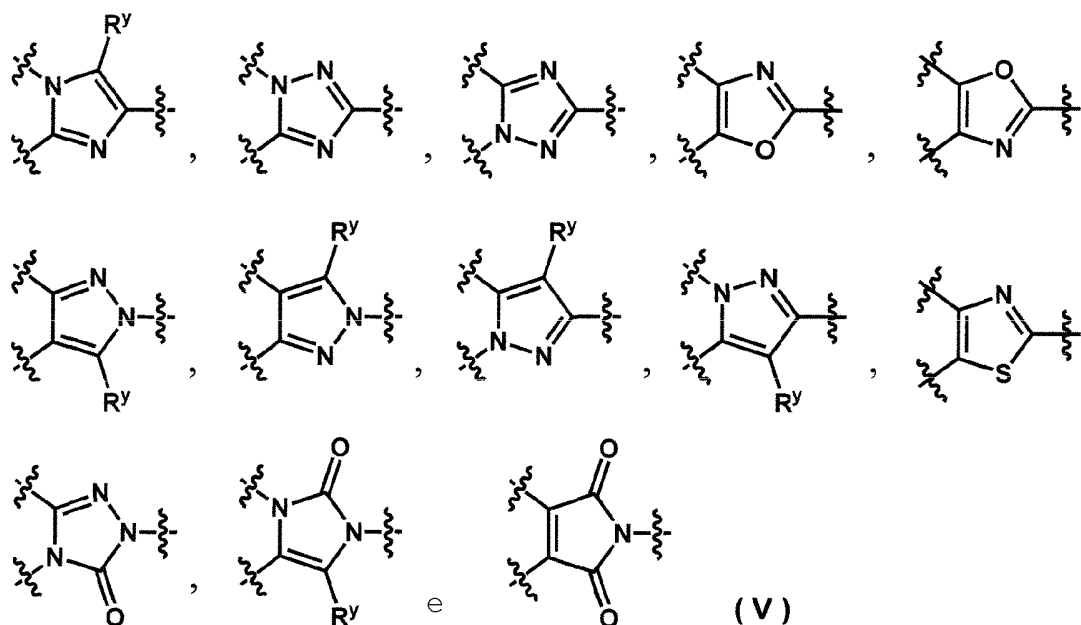
[Quím. 7]



(α)

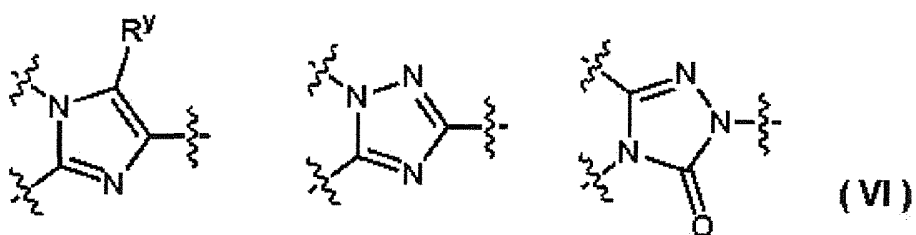
é um anel que é representado por qualquer uma das estruturas no seguinte grupo de fórmula (V).

[Quím. 8]



Numa outra forma de realização preferida, o anel azole opcionalmente substituído, representado pela fórmula (α) acima, é um anel que é representado por qualquer uma das estruturas no seguinte grupo de fórmula (VI).

[Quím. 9]



Na presente invenção, R^y é, de um modo preferido, um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo.

Na presente invenção, X^1 é, de um modo preferido, uma ligação simples.

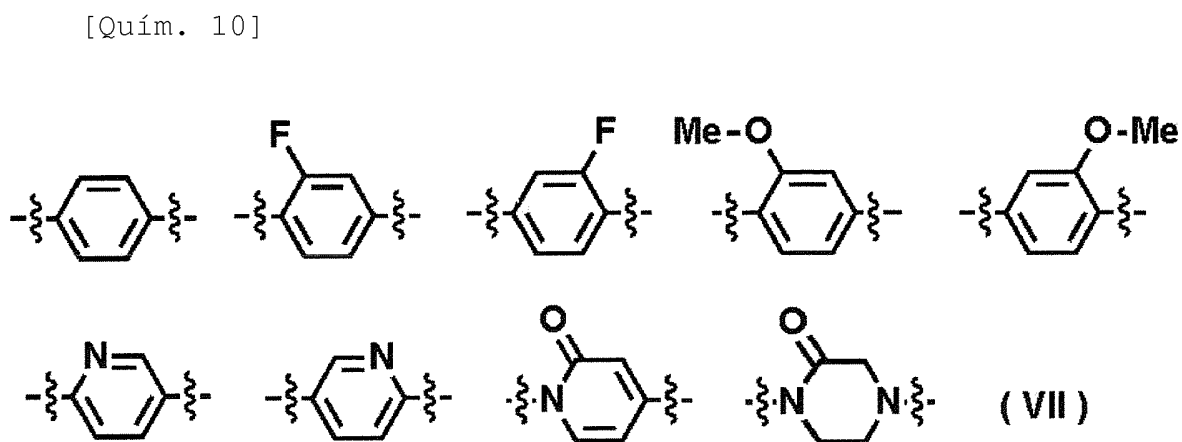
Na presente invenção, X^2 é, de um modo preferido, -alquilenos C_{1-5} - ou -O-alquilenos C_{1-5} -.

De um modo mais preferido, X^2 é -alquilenos C_{1-5} -.

De um modo ainda mais preferido, X^2 é etileno ou metiletileno.

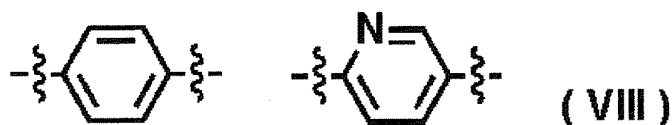
Na presente invenção, o anel A é, de um modo preferido, benzeno ou piridina (o anel de benzeno e a piridina estão opcionalmente substituídos com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de átomos de halogéneo e alcoxilo C_{1-5}) ou um heterociclo saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 8 membros tendo um ou dois átomos de azoto (o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros está opcionalmente substituído com um oxo).

De um modo mais preferido, o anel A é um anel representado por qualquer uma das estruturas no seguinte grupo de fórmula (VII).



De um modo ainda mais preferido, o anel A é um anel representado por qualquer uma das estruturas no seguinte grupo de fórmula (VIII).

[Quím. 11]



Na presente invenção, R^4 e R^5 de um modo preferido, juntamente com o átomo de azoto adjacente, formam um grupo heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros contendo opcionalmente um ou mais átomos de azoto, oxigénio ou enxofre no anel, para além do átomo de azoto adjacente (o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros está opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo, alquilo C_{1-5} (o alquilo C_{1-5} está opcionalmente substituído com um ou dois grupos hidroxilo), alcóxilo C_{1-5} , átomos de halogéneo, ciano, alcanoóilo C_{2-5} e trifluorometilo, e o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros opcionalmente tem um grupo alquileno C_{1-5} a reticular dois átomos de carbono diferentes no anel) ou forma 2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ilo.

De um modo mais preferido, R^4 e R^5 , juntamente com o átomo de azoto adjacente, formam um heterociclo saturado com 5 ou 6 membros contendo opcionalmente um ou mais átomos de oxigénio no anel, para além do átomo de azoto adjacente (o heterociclo saturado com 5 ou 6 membros está opcionalmente substituído com

um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo e alquilo C₁₋₅, e o heterociclo saturado de 6 membros opcionalmente tem um grupo alquilenos C₁₋₅ a reticular dois átomos de carbono diferentes no anel) ou forma 2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilo. Exemplos particularmente preferidos do anel que R⁴ e R⁵ formam juntamente com o átomo de azoto adjacente são 1-pirrolidinilo, piperidino, (em que o 1-pirrolidinilo e piperidino estão opcionalmente substituídos com um ou dois grupos hidroxilo), morfolin-4-ilo (em que a morfolina está opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquilo C₁₋₅, como em 3-metil-morfolin-4-ilo), 1,4-oxazepan-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo (tropinilo), 3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilo e 7-oxa-2-azaespiro[3,5]non-1-ilo.

De entre os compostos da presente invenção, podem ser listados como exemplos preferidos os seguintes:

2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-clorofenil)-4-(4-{2-[3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(2-propan-il)acetamida;

2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}fenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-idroxi-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-metoxipiperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-{4-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-metilpirrolidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-{4-[2-(3,5-dimetilmorfolin-4-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-clorofenil)-4-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-clorofenil)-4-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-clorofenil)-4-{6-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-3-il}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-metoxifenil)-5-metil-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(2-propan-il)acetamida;

2-[2-(3-metoxifenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-clorofenil)-4-{2-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)propil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-clorofenil)-3-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

N-terc-butil-2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida;

2-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

N-terc-butil-2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida;

2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

N-terc-butil-2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida;

2-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

N-terc-butil-2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida;

2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[3-{2-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[3-{3-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-metoxifenil)-3-4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)propil]fenil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(7-oxa-2-azaespiro[3.5]non-2-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[1-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[1-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-pirazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)propil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-fluoro-4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il)-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-(1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-4-(3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenil}-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

ou os sais farmaceuticamente aceitáveis destes compostos.

Os exemplos do "sal farmaceuticamente aceitável" incluem sais com ácidos inorgânicos, tais como ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico e ácido nítrico; sais com ácidos orgânicos, tais como ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido benzenossulfónico, ácido metanossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido etanossulfónico, ácido gluco-heptónico, ácido glucónico, ácido glutâmico, ácido glicólico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido galactárico e ácido naftaleno-2-sulfónico; os sais com um ou mais iões metálicos, tais como iões de lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, zinco e alumínio; e sais com aminas, tais como amónia, arginina, lisina, piperazina, colina, dietilamina, 4-fenilciclo-hexilamina, 2-aminoetanol e benztatina.

Os compostos da presente invenção também podem ocorrer na forma de vários solvatos. Do ponto de vista da aplicabilidade como medicamentos, os compostos podem também ocorrer sob a forma de hidratos.

Os compostos da presente invenção englobam todas as formas possíveis, incluindo os seus enantiómeros, diastereómeros, compostos de equilíbrio, as suas misturas em quaisquer proporções e racematos.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados em preparações farmacêuticas juntamente com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, excipientes ou diluentes. Exemplos do veículo, excipiente e diluente incluem água, lactose, dextrose, frutose, sacarose, sorbitol, manitol, polietilenoglicol, propilenoglicol, amido, goma, gelatina, alginato, silicato de cálcio, fosfato de cálcio, celulose, xarope de água, metilcelulose, polivinilpirrolidona, parahidroxibenzossorbato de alquilo, talco, estearato de magnésio, ácido esteárico, glicerina e vários óleos, tais como óleo de sésamo, azeite e óleo de soja.

O veículo, excipiente ou diluente acima mencionado está opcionalmente misturado com aditivos geralmente utilizados, tais como um agente de volume, um ligante, um desintegrante, um regulador de pH ou um solubilizador e podem ser preparados na forma de medicamentos orais ou parentéricos, tais como comprimido, pílula, cápsula, grânulo, pó, líquido, emulsão, suspensão, unguento, injeção ou emplastros cutâneos e fitas adesivas sensíveis à pressão, por tecnologia de preparação comum. Os compostos da presente invenção podem ser administrados

por via oral ou parentérica a doentes adultos numa dosagem unitária de 0,001 e 500 mg, uma ou várias vezes por dia. A dosagem pode ser ajustada de forma apropriada, dependendo, por exemplo, do tipo de doença a ser tratada e da idade, peso e sintomas do doente.

Os compostos da presente invenção podem incluir aqueles em que um ou mais átomos de hidrogénio, flúor, carbono, azoto, oxigénio e enxofre são substituídos pelos seus radioisótopos ou isótopos estáveis. Esses compostos marcados são úteis, por exemplo, para o estudo metabólico ou farmacocinético ou como ligandos de recetores de análise biológica.

Os compostos da presente invenção podem, por exemplo, ser produzidos de acordo com os métodos apresentados abaixo.

Os compostos representados pela Fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser produzidos por várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria. Por exemplo, podem ser produzidos pelos seguintes processos sintéticos aos quais a presente invenção não está de modo algum limitada.

A expressão "solventes inertes", como aqui utilizada, inclui, por exemplo, solventes aromáticos tais como benzeno, tolueno, xileno e piridina; solventes hidrocarbonetos tais como hexano, pentano e ciclo-hexano; solventes hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; solventes éteres, tais como tetra-hidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano e 1,4-dioxano; solventes ésteres tais como acetato de etilo e formato

de etilo; solventes alcoólicos tais como metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool terc-butílico, e etilenoglicol; solventes cetónicos tais como acetona e metiletilcetona; solventes amida tais como N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona e N,N-dimetilactamida; solventes sulfóxido tal como dimetilsulfóxido; solventes nitrilo tais como acetonitrilo e propionitrilo; água; bem como os solventes mistos homogéneos e heterogéneos dos mesmos. Estes solventes inertes podem ser escolhidos como adequado, dependendo de várias condições de reação conhecidas dos peritos na matéria.

O termo "bases", como aqui utilizado, inclui, por exemplo, hidretos de metais alcalinos ou de metais alcalinoterrosos, tais como hidreto de lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio e hidreto de cálcio; amidas de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos, tais como amida de lítio, amida de sódio, diisopropilamida de lítio, diciclo-hexilamida de lítio, hexametildisilazida de lítio, hexametildisilazida de sódio, e hexametildisilazida de potássio; alcóxidos inferiores de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos, tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio, e de potássio terc-butóxido de potássio; compostos de alquil-lítio, tais como butil-lítio, sec-butil-lítio, terc-butil-lítio, e metil-lítio; hidróxidos de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos, tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, e hidróxido de bário; carbonatos de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, e carbonato de cézio; hidrogenocarbonatos de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos, tais como hidrogenocarbonato de sódio e hidrogenocarbonato de potássio; aminas, tais como trietilamina, N-metilmorfolina, N,N-

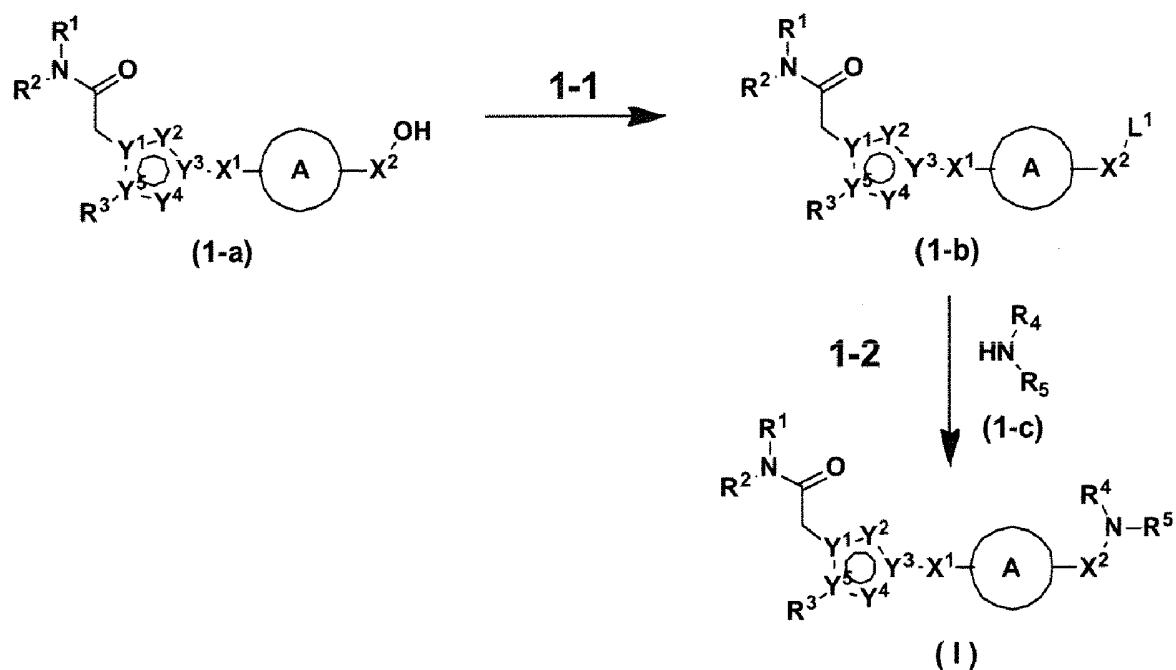
diisopropiletilamina, 1,8-diazabici-clo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0] non-5-eno (DBN) e N,N-dimetilanilina; e compostos heterocíclicos básicos, tais como piridina, imidazole, e 2,6-lutidina. Estas bases podem ser escolhidas como adequado, dependendo de várias condições de reação conhecidas dos peritos na matéria.

O termo "ácidos", como aqui utilizado inclui, por exemplo, ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, e ácido fosfórico, e ácidos orgânicos, tais como ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico e ácido acético. Estes ácidos podem ser escolhidos como adequado, dependendo de várias condições de reação conhecidas dos peritos na matéria.

Os compostos da presente invenção podem, por exemplo, ser produzidos de acordo com os métodos mostrados abaixo.

O composto representado pela Fórmula (I) pode ser produzido pelo processo de síntese apresentado no Esquema 1:

[Quím. 12]



Esquema 1

(em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 e A são tal como acima e L^1 representa um grupo abandonante; a expressão "grupo abandonante" significa um grupo p-toluenossulfoniloxilo, um grupo metanossulfoniloxilo, um átomo de halogéneo, etc.).

O composto representado pela Fórmula (I) pode ser obtido por conversão do grupo hidroxilo de um composto representado pela fórmula (I-a) num grupo abandonante comum, de modo a dar um composto representado pela fórmula (1-b) (Passo 1-1), o qual é então feito reagir com uma amina correspondente (1-c) (Passo 1-2). A reação no Passo 1-1 (conversão a um grupo abandonante) é realizada por, por exemplo, cloração, bromação, iodação, metanossulfonilação ou p-toluenossulfonilação.

Exemplos de cloração incluem um método de utilização de tetracloreto de carbono e trifenilfosfina, um método de

utilização de cloreto de tionilo ou oxicloreto de fósforo, e um método de introdução de um grupo abandonante, utilizando cloreto de p-toluenossulfonilo ou semelhante e, em seguida, a realização de substituição utilizando cloreto de lítio ou semelhante. Estas reações podem ser realizadas utilizando um solvente tais como tetra-hidrofurano, dioxano, diclorometano, clorofórmio, N,N-dimetilformamida, ou misturas destes solventes. Estas reações podem ser realizadas a -50 a 100° C.

Exemplos de bromação incluem um método de utilização de tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina. Esta reação pode ser realizada num solvente tais como tetra-hidrofurano, dioxano, diclorometano, clorofórmio, N,N-dimetilformamida, ou misturas destes solventes, a -50 a 50° C.

Exemplos do iodação incluem um método de utilização de iodo, trifenilfosfina e imidazole. Esta reação pode ser realizada utilizando um solvente tais como tetra-hidrofurano, dioxano, diclorometano, clorofórmio, N,N-dimetilformamida, ou misturas destes solventes sob condições de temperatura de -50 a 100° C.

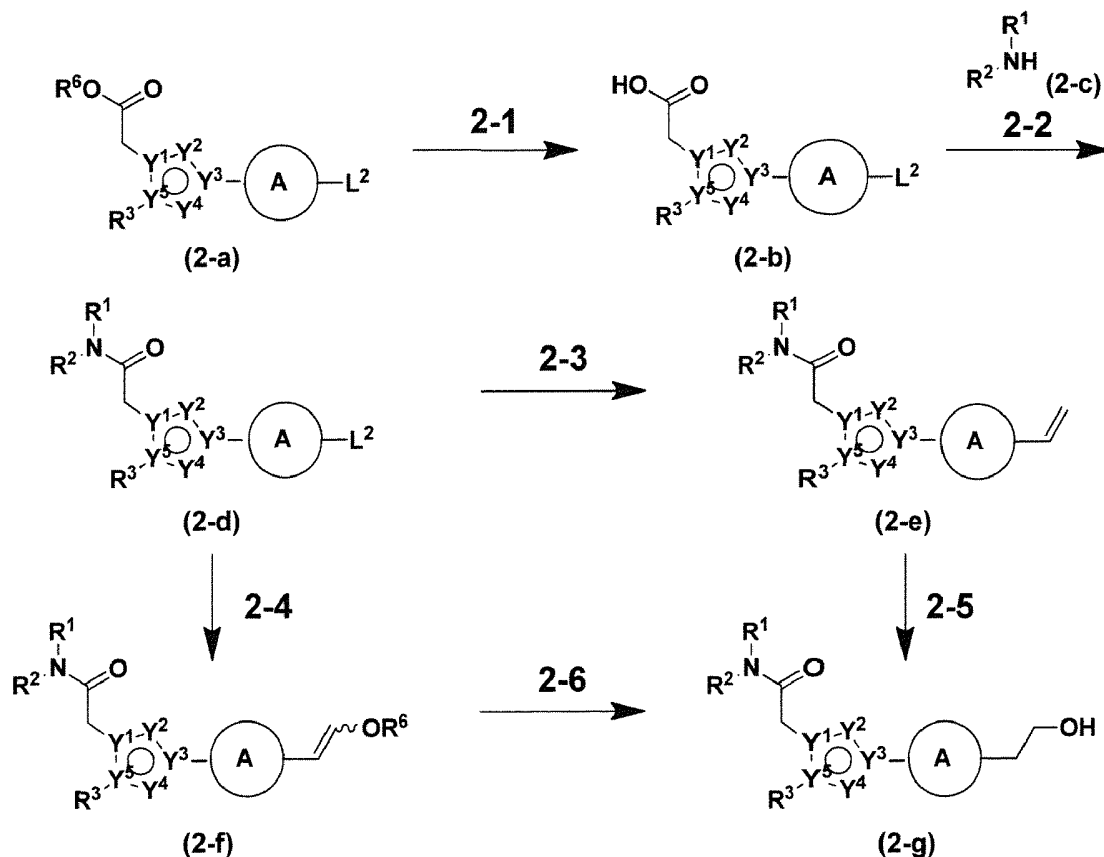
A metanossulfonilação e a p-toluenossulfonilação podem ser realizadas utilizando, por exemplo, cloreto de metanossulfonilo e cloreto de p-toluenossulfonilo, respectivamente. Estas reações podem ser realizadas na presença de uma base apropriada adicionada. Exemplos da base a ser adicionada incluem aminas orgânicas, tais como trietilamina e diisopropiletilamina; e bases inorgânicas tais como carbonato de potássio. As reações podem ser realizadas num solvente de reação tais como N,N-dimetilformamida, tetra-hidrofurano, dioxano, diclorometano,

clorofórmio, 1,2-dicloroetano, ou misturas destes solventes sob condições de temperatura de -50 a 50 ° C.

A reação no Passo 1-2 prossegue na ausência de um solvente, ou num solvente tal como tetra-hidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etanol, álcool isopropílico, ou misturas destes solventes sob condições de temperatura de desde temperatura ambiente até próximo do ponto de ebulição do solvente. A reação irá prosseguir mais suavemente na presença de iodeto de sódio ou iodeto de potássio, se tal for adicionado, em adição a uma base inorgânica, tais como carbonato de potássio ou carbonato de cézio, ou uma base orgânica, tais como trietilamina ou diisopropiletilamina.

De entre os compostos representados pela Fórmula (1-a) acima, um composto representado pela Fórmula (2-g) pode ser produzido pelo processo de síntese apresentado no Esquema 2:

[Quím. 13]



Esquema 2

(em que, R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 e A são tal como acima; R^6 representa um alquilo C_{1-5} ; L^2 representa um átomo de cloro, um átomo de bromo, um átomo de iodo ou um grupo trifluorometanossulfoniloxilo).

O composto representado pela Fórmula (2-b) pode ser preparado por hidrólise do composto representado pela Fórmula (2-a) (Passo 2-1). A reação no Passo 2-1 prossegue num solvente tal como água, metanol, etanol, ou uma mistura destes solventes, na presença de uma base tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio ou hidróxido de bário, sob condições de temperatura de desde próximo de $0^\circ C$ até próximo do ponto de ebulição do solvente.

O composto representado pela Fórmula (2-d) pode ser preparado submetendo o composto representado pela Fórmula (2-b) a reação de amidação com o composto representado pela Fórmula (2-c) (Passo 2 2). Aqui, a reação de amidação pode, por exemplo, ser realizada por um método utilizando um agente de desidratação-condensação. Exemplos do agente de desidratação-condensação incluem cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, diciclo-hexilcarbodiimida, difenilfofonilazida e carbonildiimidazole; se necessário, podem ser utilizados ativadores como exemplificado por 1-hidroxibenzotriazole e hidroxissuccinimida. Exemplos de solventes de reação incluem diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, tetra-hidrofurano, dioxano, tolueno, acetato de etilo e misturas destes solventes. A reação pode ser realizada utilizando uma base e exemplos da base incluem aminas orgânicas, tais como trietilamina e diisopropiletilamina, sais de ácidos orgânicos, tais como 2-etil-hexanoato de sódio e 2-etil-hexanoato de potássio, e bases inorgânicas, tal como carbonato de potássio. A reação pode ser realizada a desde -50° C até próximo do ponto de ebulição do solvente da reação.

O composto representado pela Fórmula (2-e) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (2-d) por meio da introdução de vinilo através de reação de acoplamento cruzado de Migita-Kosugi-Stille ou a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura (Passo 2-3). A revisão exaustiva da reação de acoplamento cruzado de Migita-Kosugi-Stille é encontrada em Angew. Chem.Int., Ed. 2004, 43, 4704-4734. A revisão exaustiva

da reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura é encontrada em Chem.Rev., 1995, 95, 2457-2483.

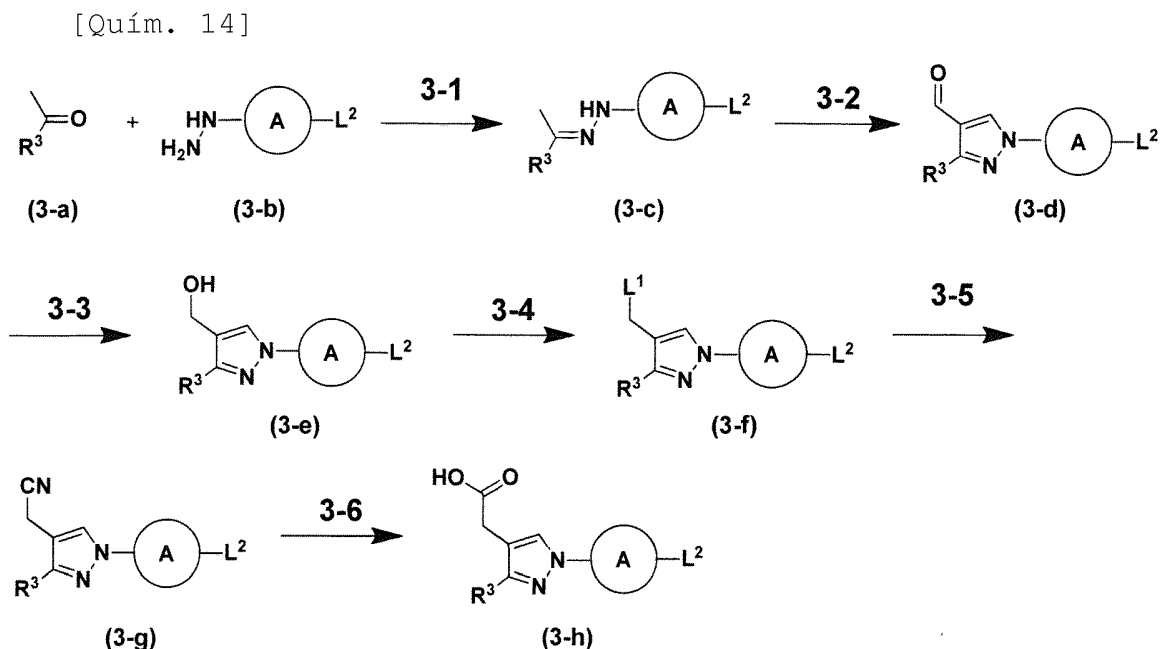
O composto representado pela Fórmula (2-g) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (2-e) por meio de hidroboração comum e subsequente reação de oxidação (Passo 2-5). A reação no Passo 2-5 prossegue em duas fases, em que a porção alceno do composto representado pela Fórmula (2-e) é hidroborado com, por exemplo, um complexo borano-tetra-hidrofurano, 9-borabíciclo[3.3.1]nonano, dissiamilborano, ou texilborano num solvente tal como tetra-hidrofurano, tolueno, acetonitrilo, ou misturas destes solventes, sob condições de temperatura de -10° C a próximo da temperatura ambiente e, subsequentemente, é utilizado peróxido de hidrogénio ou semelhante, na presença de uma base, tal como o peroxoborato de sódio (mono-hidrato ou tetra-hidrato) ou hidróxido de sódio. A revisão exaustiva da hidroboração é encontrada em J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 5694-5695 e J. Org. Chem., 1986, 51, 439-445.

O composto representado pela Fórmula (2-f) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (2-d) por meio da introdução de alcóxivinilo através da reação de acoplamento cruzado de Migita-Kosugi-Stille ou a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura (Passo 2-4). O passo 2-4 prossegue sob as mesmas condições de reação que as no Passo 2-3.

O composto representado pela Fórmula (2-g) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (2-f) por meio da sua conversão para um composto de formilo por reação de hidrólise num solvente hidratado na presença de um catalisador ácido e, em seguida, submetendo o composto de formilo resultante

a uma reação de redução com um agente redutor. A revisão exaustiva da reação de hidrólise é encontrada em *Protective Groups in Organic Synthesis*, Quarta Edição, John Wiley & Sons, INC. A revisão exaustiva da reação de redução é encontrada em *Comprehensive Organic Transformations*, Segunda Edição, 1999, John Wiley & Sons, INC. O agente de redução é um reagente que é capaz de converter um composto de formilo num composto alcoólico através de redução e estes podem ser exemplificados por boro-hidreto de lítio, boro-hidreto de sódio, boro-hidreto de cálcio, boro-hidreto de zinco, hidreto de alumínio e lítio, hidreto de alumínio e sódio, hidreto de diisobutilalumínio, etc.

De entre os compostos representados pela Fórmula (2-a) acima, um composto representado pela Fórmula (3-h) pode ser produzido pelo processo de síntese apresentado no Esquema 3:



Esquema 3

(em que, R^3 , L^1 , L^2 e A são tal como acima).

O composto representado pela Fórmula (3-c) pode ser obtido por reação de um composto cetona representado pela Fórmula (3-a) com um composto hidrazina representado pela Fórmula (3-b), na presença ou ausência de um catalisador ácido (Passo 3-1). Aqui, o composto cetona (3-a) e o composto de hidrazina (3-b) estão disponíveis como compostos comerciais ou compostos conhecidos; Alternativamente, podem ser compostos que são sintetizados a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria.

O composto representado pela Fórmula (3-d) pode ser obtido fazendo reagir o composto representado pela Fórmula (3-c) com cloreto de fosforilo, num solvente inerte ou de um modo sem solvente (Passo 2-3).

O composto representado pela Fórmula (3-e) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (3-d), por meio de reação com um agente de redução, num solvente inerte (Passo 3-3). A revisão exaustiva da reação de redução é encontrada em *Comprehensive Organic Transformations*, Segunda Edição, 1999, John Wiley & Sons, INC. O agente de redução é um reagente que é capaz de converter um composto de formilo num composto alcoólico através de redução e este pode ser exemplificado por boro-hidreto de lítio, boro-hidreto de sódio, boro-hidreto de cálcio, boro-hidreto de zinco, hidreto de alumínio e lítio, hidreto de alumínio e sódio, hidreto de diisobutilalumínio, etc.

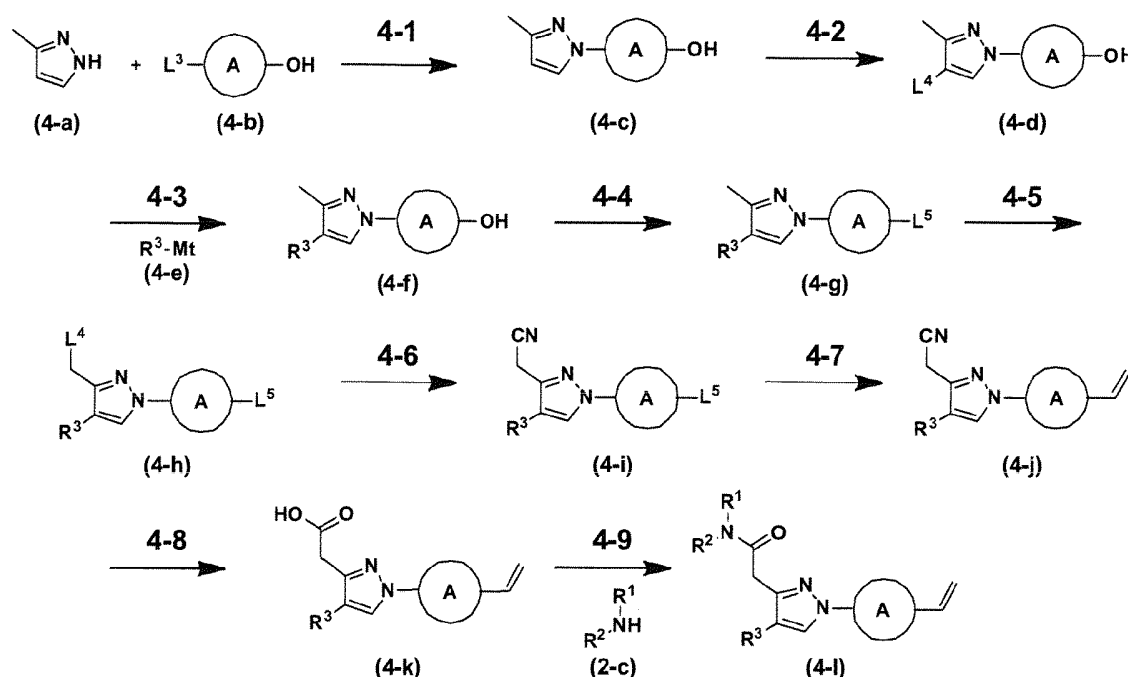
O composto alcoólico (3-e) pode ser convertido num composto (3-f) pela mesma técnica como no Passo 1-1 do Esquema 1 (passo 3-4).

O composto representado pela Fórmula (3-g) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (3-f) por meio de reação com um agente de introdução de cianeto num solvente inerte (Passo 3-5). Exemplos do agente de introdução de cianeto incluem cianeto de potássio e cianeto de sódio. A revisão exaustiva da reação de introdução de cianeto é encontrada em *Comprehensive Organic Transformations*, Segunda Edição, 1999, John Wiley & Sons, INC.

O composto representado pela Fórmula (3-h) pode ser obtido por hidrólise de um composto representado pela Fórmula (3-g) (Passo 3-6). A reação de hidrólise, nesta etapa, prossegue num solvente, tais como água, metanol, etanol ou misturas destes solventes, na presença de uma base, tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio ou hidróxido de bário, sob condições de temperatura de desde próximo de 0° C para próximo do ponto de ebulição do solvente. Alternativamente, a reação de hidrólise prossegue num solvente, tais como metanol ou etanol, ou misturas destes solventes, na presença de um ácido, tais como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, sob condições de temperatura de desde próximo de 0° C até próximo do ponto de ebulição do solvente. A revisão exaustiva da reação de hidrólise é encontrada em *Comprehensive Organic Transformations*, Segunda Edição, 1999, John Wiley & Sons, INC.

De entre os compostos representados pela fórmula acima (2-e), um composto representado pela Fórmula (4-1) pode ser produzido pelo processo de síntese apresentado no Esquema 4:

[Quím. 15]



Esquema 4

(em que, R¹, R², R³ e A são tal como acima; L³ representa um átomo de bromo ou um átomo de iodo; L⁴ representa um átomo de halogéneo, tais como um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo; L⁵ representa um átomo de cloro, um átomo de bromo, um átomo de iodo ou um grupo trifluorometanossulfoniloxilo; Mt representa um átomo de metal ou um grupo atômico metálico que são utilizados numa reação de acoplamento; exemplos do composto (4-e) incluem um reagente de magnésio, um reagente de zinco ou um reagente de boro tendo

ácido bórico ou um éster de ácido bórico a ele ligado, e um reagente de estanho).

O composto representado pela Fórmula (4-c) pode ser obtido pela reação de Ullmann entre o composto representado pela Fórmula (4-a) e o composto representado pela Fórmula (4-b) (Passo 4-1). Aqui, o composto representado pela Fórmula (4-b) está disponível como um composto comercial ou um composto conhecido; alternativamente, pode ser um composto que é sintetizado a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria. A revisão exaustiva da reação de Ullmann é encontrada em Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2003, 42, 5400-5449.

O composto representado pela Fórmula (4-d) pode ser obtido submetendo o composto (4-c) a uma reação de substituição eletrofílica com um agente de halogenação. Aqui, a reação de substituição eletrofílica prossegue num solvente inerte ou de uma maneira sem solvente na presença ou ausência de um ácido e na presença de um agente de halogenação, tais como cloro, bromo, iodo ou N-clorossuccinimida, N-bromossuccinimida ou N-iodossuccinimida, sob condições de temperatura de desde próximo de 0° C até próximo do ponto de ebulição do solvente (Passo 4-2). A revisão exaustiva da reação de substituição eletrofílica é encontrada em *Comprehensive Organic Transformations*, Segunda Edição, 1999, John Wiley & Sons, INC.

O composto representado pela Fórmula (4-f) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (4-d) e o composto representado pela Fórmula (4-e), através da reação de

acoplamento cruzado de Migita-Kosugi-Stille ou da reação de acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura (Passo 4-3).A revisão exaustiva da reação de acoplamento cruzado Migita-Kosugi-Stille é encontrada em *Angew. Chem. Int.*, Ed. 2004, 43, 4704-4734.A revisão exaustiva da reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura é encontrada em *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2457-2483.

O composto representado pela Fórmula (4-g) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (4-f), por meio de halogenação ou por trifluorometanossulfonilação do grupo hidroxilo do último composto (Passo 4-4).A revisão exaustiva da reação de halogenação ou de trifluorometanossulfonilação pode ser encontrada em *Comprehensive Organic Transformations*, Segunda Edição, 1999, John Wiley & Sons, INC.

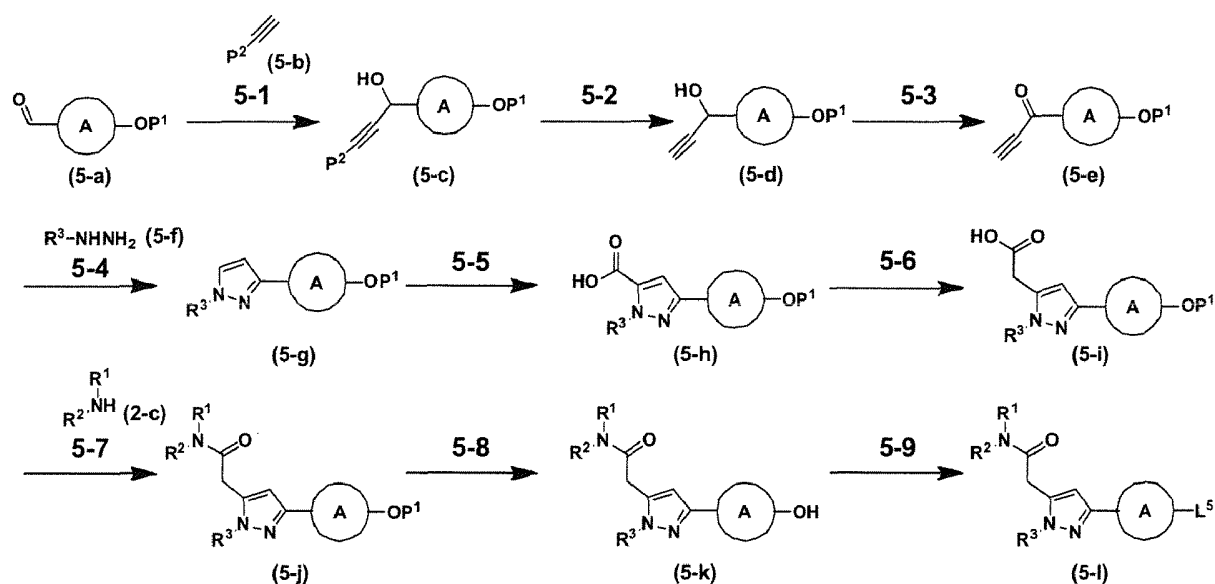
O composto representado pela Fórmula (4-h) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (4-g), por meio de submissão a uma reação de halogenação com um agente de halogenação, na presença de um iniciador de reação radicalar ou sob irradiação com luz (Passo 4-5).Aqui, o iniciador de reação radicalar pode ser exemplificado por azobisisobutironitrilo, peróxido de benzoílo ou semelhante. Exemplos do agente de halogenação incluem cloro, bromo, ou N-clorossuccinimida e N-bromossuccinimida.A revisão exaustiva da reação de halogenação pode ser encontrada em *Comprehensive Organic Transformations*, Segunda Edição, 1999, John Wiley & Sons, INC.

O composto halogenado (4-h) pode ser convertido num composto ciano (4-i) através da mesma técnica como no Passo 3-5 do Esquema 3 (Passo 4-6).O composto (4-i) pode ser convertido num composto (4-j), pela mesma técnica como no Passo 2-3 do

Esquema 2 (Passo 4-7). O composto (4-j) pode ser convertido num composto (4-k) pela mesma técnica como no Passo 3-6 do Esquema 3 (Passo 4-8). O composto (4-k) pode ser convertido num composto de amida (4-l) pela mesma técnica como no Passo 2-2 do Esquema 2 (Passo 4-9).

De entre os compostos representados pela fórmula acima (2-d), um composto representado pela Fórmula (5-1) pode ser produzido pelo processo de síntese apresentado no Esquema 5.

[Quím. 16]



Esquema 5

(em que R^1 , R^2 , R^3 , L^5 e A são tal como acima; P^1 representa um grupo protetor para grupos hidroxilo fenólicos, tais como um grupo metilo, um grupo metoximetilo, um grupo alilo, um grupo acetilo, um grupo éster de carbonato de metilo ou um grupo benzilo [ver Protective Groups in Organic Synthesis, Quarta Edição, John Wiley & Sons, INC.]; P^2 representa um grupo protetor

para grupos alcino terminais, tais como um grupo trimetilsililo, um grupo trietilsililo ou um grupo triisopropilsililo [ver Protective Groups in Organic Synthesis, Quarta Edição, John Wiley & Sons, INC.].

O composto representado pela Fórmula (5-c) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (5-a) e o composto representado pela Fórmula (5-b), por meio de reação de alcinilação num solvente inerte na presença de uma base (Passo 5-1). Aqui, o composto (5-a) e o composto (5-b) estão disponíveis como compostos comerciais ou compostos conhecidos; alternativamente, podem ser compostos que são sintetizados a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria. A base, tal como referido acima, pode ser exemplificada por amidas de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos, tais como diisopropilamida lítio e diciclohexilamida de lítio; alcóxidos inferiores de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos, tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio e terc-butoxido de potássio; compostos de alquil-lítio, tais como butil-lítio, sec-butil-lítio, terc-butil-lítio e metil-lítio; e reagentes de Grignard, tal como brometo de etilmagnésio.

O composto representado pela Fórmula (5-d) pode ser obtido por remoção do grupo de proteção P^2 no alcino terminal do composto (5-C), utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria [ver Protective Groups in Organic Synthesis, Quarta Edição, John Wiley & Sons, INC.] (Passo 5-2).

O composto representado pela Fórmula (5-e) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (5-d), por meio de submissão a reação de oxidação (Passo 5-3). O agente de oxidação para utilização na reação de oxidação pode ser exemplificado por dióxido de manganês, compostos de ácido crômico, tais como clorocromato de piridínio ou dicromato de piridínio, e um reagente de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-di-hidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona). O solvente da reação pode ser exemplificado por diclorometano e clorofórmio, com a temperatura de reação a variar desde 0° C até próximo do ponto de ebulição do solvente da reação. Em outro caso, a reação pode ser realizada utilizando IBX (1-óxido de 1-hidroxi-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona), por exemplo. Dimetilsulfóxido, por exemplo, pode ser utilizado como solvente da reação e a reação pode ser realizada diluindo-o ainda com um solvente que não participa na reação, tais como tetra-hidrofurano, diclorometano ou clorofórmio. A temperatura de reação pode variar desde 0° C a 40° C. Esta reação de oxidação não é particularmente limitada e, para além dos métodos acima descritos, pode ser realizada por qualquer método que possa oxidar o álcool a aldeído. Os exemplos incluem uma reação de dimetilsulfóxido com um agente de ativação (por exemplo, cloreto de oxalilo, N-clorossuccinimida, ou diciclo-hexilcarbodiimida) ou um método utilizando perrutenato(VII) de tetra-n-propilamônio e óxido de N-metilmorfolina. A revisão exaustiva da reação de oxidação sob consideração pode ser encontrada em Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformation*, WILEY-VCH, 1999, 604.

O composto representado pela Fórmula (5-g) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (5-e), por meio de submissão a uma reação de formação de anel pirazole através

de reação com um composto de hidrazina (5-f) (Passo 5-4). Aqui o composto de hidrazina (5-f) está disponível como um composto comercial ou um composto conhecido; alternativamente, pode ser um composto que é sintetizado a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria.

O composto representado pela Fórmula (5-h) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (5-g), através de uma reação de homologação com dióxido de carbono num solvente inerte na presença de uma base, tal como diisopropilamida de lítio (Passo 5-5).

O composto representado pela Fórmula (5-i) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (5-h), através de homologação pela reação de Arndt-Eistert (Passo 5-6). A revisão exaustiva da reação de Arndt-Eistert pode ser encontrada em Chem. Ber., 1927, 60, 1364.

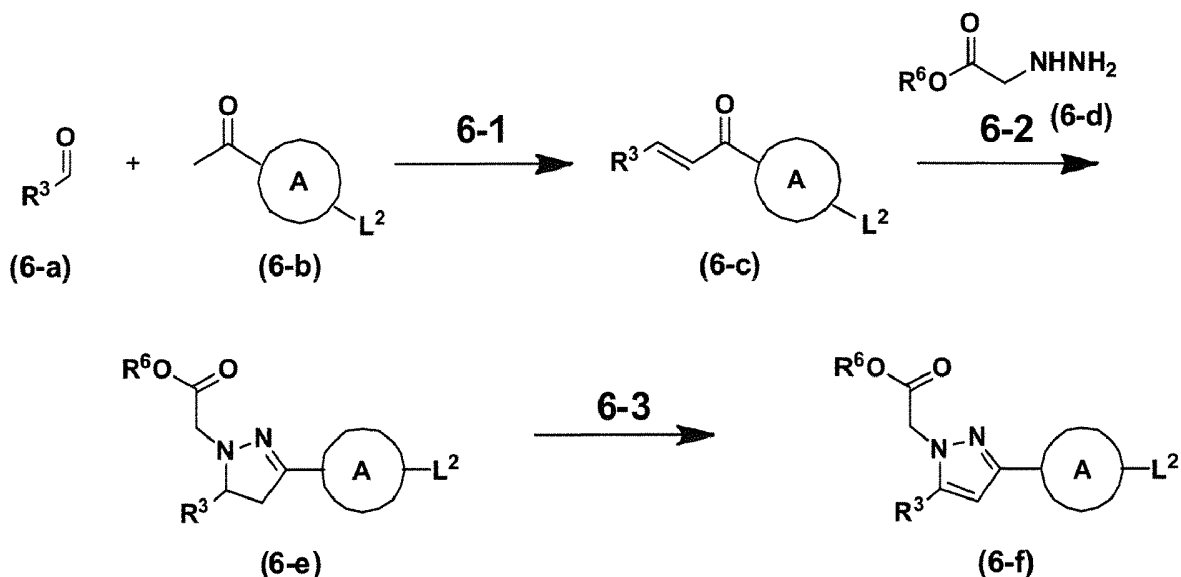
O composto (5-i) pode ser convertido num composto de amida (5-j) pela mesma técnica como no Passo 2-2 do Esquema 2 (Passo 5-7).

O grupo de proteção P^1 , no composto representado pela Fórmula (5-j), é então removido por várias técnicas de síntese orgânica conhecidas dos peritos na matéria (ver Protective Groups in Organic Synthesis, Quarta Edição, John Wiley & Sons, INC.), para se obter um composto representado pela Fórmula (5-k) pode ser obtido (Passo 5-8).

O composto representado pela Fórmula (5-k) pode ser convertido num composto representado pela Fórmula (5-l) através da mesma técnica como no Passo 4-4 do Esquema 4 (Passo 5-9).

De entre os compostos representados pela Fórmula (2-a) acima, um composto representado pela Fórmula (6-f) pode ser produzido pelo processo de síntese apresentado no Esquema 6.

[Quím.17]



Esquema 6

(em que, R^3 , R^6 , L^2 e A são tal como acima.)

O composto representado pela Fórmula (6-c) pode ser obtido pela reação aldólica entre o composto representado pela Fórmula (6-a) e o composto representado pela Fórmula (6-b) (Passo 6-1). A revisão exaustiva da reação aldólica pode ser encontrada em Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edição, 1999, John Wiley & Sons, Inc. Aqui, o composto representado pela

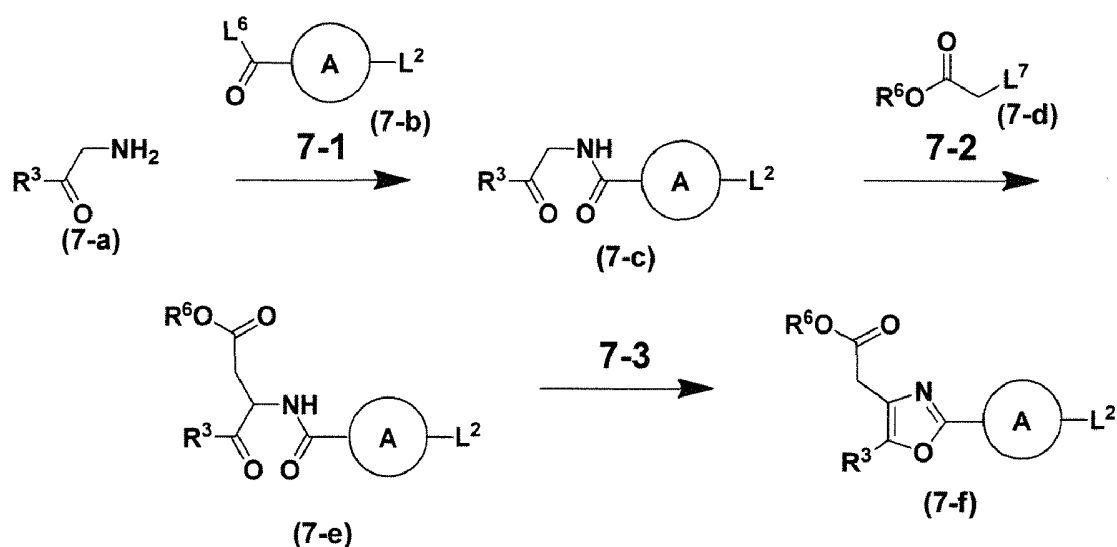
Fórmula (6-a) e o composto representado pela Fórmula (6-b) estão disponíveis como compostos comerciais ou compostos conhecidos; alternativamente, podem ser compostos que são sintetizados a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria.

O composto representado pela Fórmula (6-e) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (6-c) e o composto hidrazina representado pela Fórmula (6-d), por meio de uma reação de formação do anel di-hidropirazole baseado na reação entre os dois compostos num solvente inerte, na presença ou ausência de um catalisador ácido (Passo 6-2). Aqui, o composto de hidrazina (6-d) está disponível como um composto comercial ou um composto conhecido; alternativamente, pode ser um composto que é sintetizado a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria.

O composto representado pela Fórmula (6-f) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (6-e), por meio de reação de oxidação com um agente oxidante (Passo 6-3). O agente oxidante que pode ser utilizado é 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona, dióxido de manganês ou permanganato de potássio, por exemplo. Os solventes de reação exemplares incluem tolueno, diclorometano e clorofórmio, com a temperatura da reação a variar de 0° C até próximo do ponto de ebulição do solvente da reação.

De entre os compostos representados pela fórmula (2-a) acima, um composto representado pela Fórmula (7-f) pode ser produzido pelo processo de síntese apresentado no Esquema 7.

[Quím. 18]



Esquema 7

(em que, R^3 , R^6 , L^2 e A são tal como acima; L^6 representa um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um grupo hidroxilo; L^7 representa um átomo de cloro ou um átomo de bromo).

O composto representado pela Fórmula (7-c) pode ser produzido a partir do composto representado pela Fórmula (7-a) e um composto representado pela Fórmula (7-b), em que L^6 é um átomo de halogéneo através de reação de amidação entre os dois compostos num solvente inerte na presença ou ausência de uma base; alternativamente, o composto representado pela Fórmula (7-c) pode ser produzido a partir do composto representado pela Fórmula (7-a) e um composto representado pela Fórmula (7-b), em

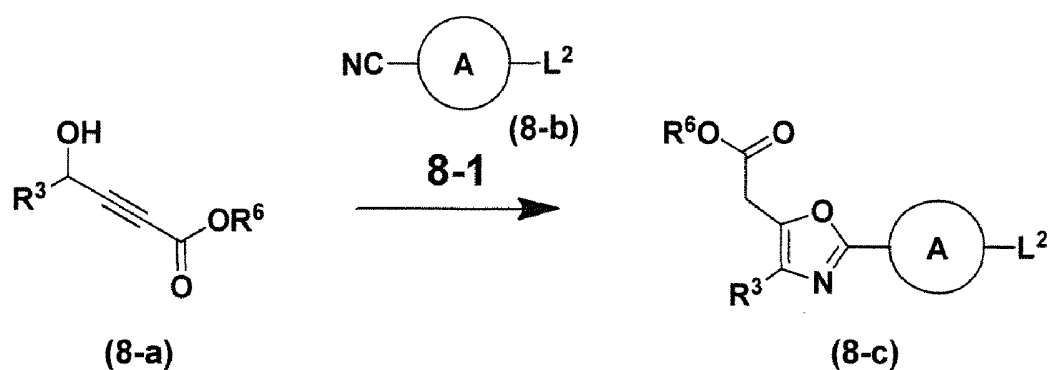
que L⁶ é um grupo hidroxilo, através de várias reações de amidação conhecidas dos peritos na matéria (Passo 7-1). O composto representado pela Fórmula (7-a) e o composto representado pela Fórmula (7-b) estão disponíveis como compostos comerciais ou compostos conhecidos; alternativamente, podem ser compostos que são sintetizados a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria. A reação de amidação do composto (7-b), em que L⁶ é um grupo hidroxilo pode ser exemplificado por uma reação de condensação num solvente inerte, na presença ou ausência de uma base, utilizando um agente de condensação, tais como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HBTU), N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC HCl), difenilfosforilazida (DPPA) ou carbonildiimidazole (CDI), ou por uma reação de condensação, de novo, num solvente inerte, na presença ou ausência de uma base, mas por meio de um anidrido de ácido misto, utilizando cloroformato de etilo, cloroformato de isobutilo, cloreto de trimetilacetilo, ou semelhantes. No caso da reação de amidação utilizando um agente de condensação, um aditivo, tal como 1-hidroxibenzotriazole (HOBt) ou hidroxissuccinimida (HOSu) podem ser utilizados dependendo da necessidade.

O composto representado pela Fórmula (7-e) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (7-c) e o composto representado pela Fórmula (7-d), por meio de reação de alquilação num solvente inerte na presença de uma base (Passo 7-2).

O composto representado pela Fórmula (7-f) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (7-e), através de reação de fecho do anel intramolecular num solvente inerte, na presença de cloreto de fosforilo (Passo 7-3).

De entre os compostos representados pela Fórmula (2-a), um composto representado pela Fórmula (8-c) pode ser produzido pelo processo de síntese apresentado no Esquema 8.

[Quím. 19]



Esquema 8

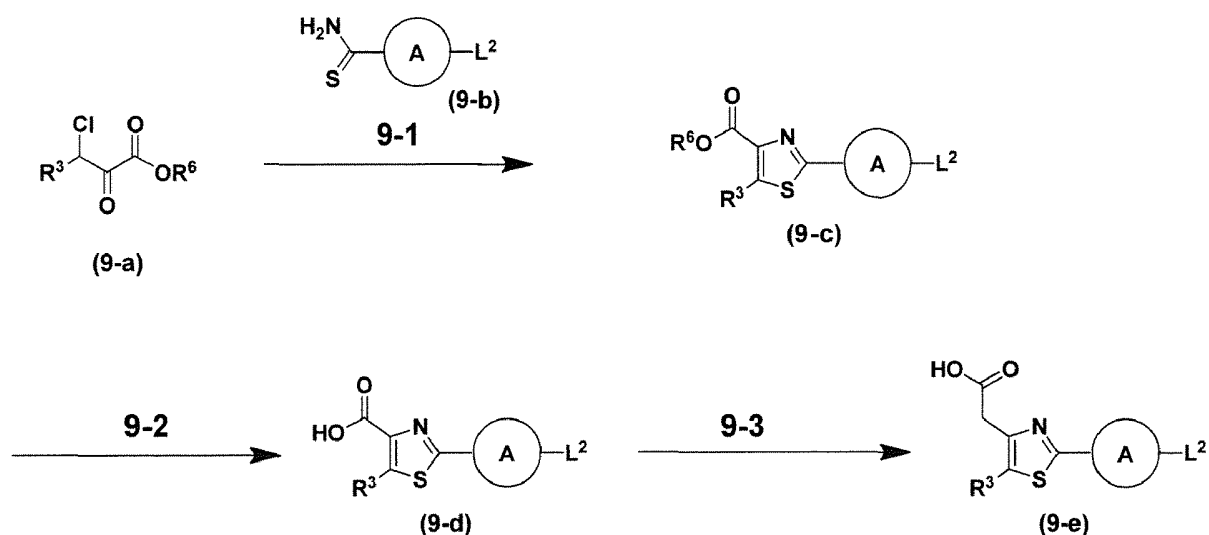
(em que R³, R⁶, L²e A são tal como acima.)

O composto representado por (8-c) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (8-a) e o composto representado pela Fórmula (8-b), por meio de uma reação de formação de anel oxazole, na presença de um ácido (8- Passo 1).Aqui, o ácido pode ser exemplificado por ácido clorídrico conc. e ácido sulfúrico. Aqui, o composto representado pela Fórmula (8-a) e o composto representado pela Fórmula (8-b) estão

disponíveis como compostos comerciais ou compostos conhecidos; alternativamente, podem ser compostos que são sintetizados a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria.

De entre os compostos representados pela Fórmula (2-b) acima, um composto representado pela Fórmula (9-e) pode ser produzido pelo processo de síntese apresentado no Esquema 9.

[Quím. 20]



Esquema 9

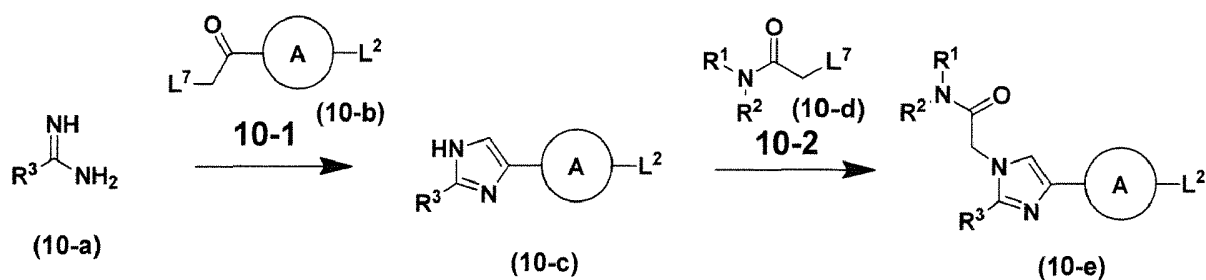
(em que R^3 , R^6 , L^2 e A são tal como acima.)

O composto representado pela Fórmula (9-c) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (9-a) e do composto representado pela Fórmula (9-b), por meio de reação de formação de um anel de tiazole, num solvente inerte (Passo 9-

1).Aqui, o composto representado pela Fórmula (9-a) e o composto representado pela Fórmula (9-b) podem estar disponíveis como compostos comerciais ou compostos conhecidos; alternativamente, podem ser compostos que são sintetizados a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria. O composto representado pela Fórmula (9-d) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (9-c) por meio da mesma técnica que no Passo 2-1, apresentado no Esquema 2.0 composto representado pela Fórmula (9-e) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (9-d) por meio da mesma técnica que no Passo 5-6, apresentado no Esquema 5.

De entre os compostos representados pela Fórmula (2-d) acima, um composto representado pela Fórmula (10-e) pode ser produzido pelo processo de síntese apresentado no Esquema 10.

[Quím. 21]



Esquema 10

(em que R¹, R², R³, L², L⁷ e A são tal como acima.)

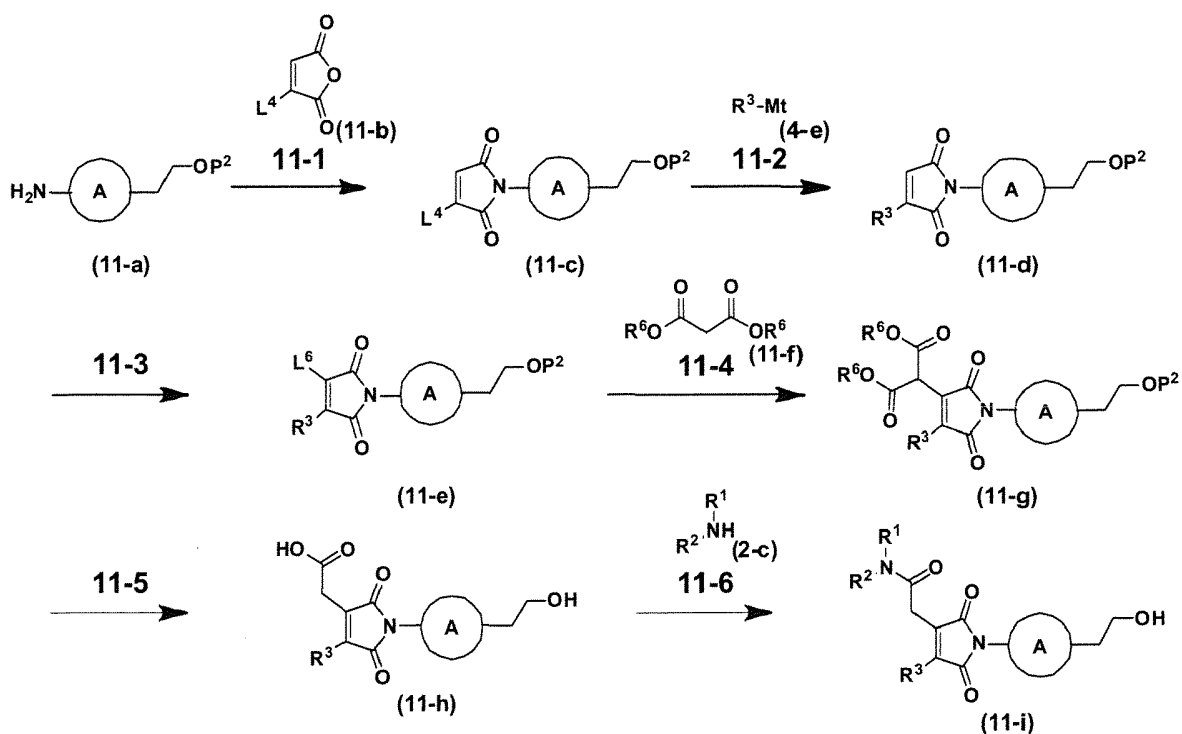
O composto representado por (10-C) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (10-a) e o composto

representado pela Fórmula (10-b), por meio de uma reação de formação de anel imidazole, num solvente inerte, na presença de uma base (Passo 10-1). Aqui, o composto representado pela Fórmula (10-a) e o composto representado pela Fórmula (10-b) estão disponíveis como compostos comerciais ou compostos conhecidos; alternativamente, podem ser compostos que são sintetizados a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria.

O composto representado pela Fórmula (10-e) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (10-c) e o composto representado pela Fórmula (10-d), através de uma reação de alquilação, num solvente inerte, na presença de uma base (passo 10-2).

De entre os compostos representados pela Fórmula (1-A) acima, um composto representado pela Fórmula (11-i) pode ser produzido pelo processo de síntese apresentado no Esquema 11.

[Quím. 22]



Esquema 11

(em que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , L^4 , Mt e A são tal como acima; P^2 representa um grupo protetor para um grupo hidroxilo, tais como um grupo metoximetilo, um grupo terc-butildimetilsililo, um grupo acetilo, um grupo benzilo, um grupo tetra-hidropiraniolo, ou um grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo [ver Protective Groups in Organic Synthesis, Quarta Edição, John Wiley & Sons, INC.] ou um átomo de hidrogénio).

O composto representado pela Fórmula (11-C) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (11-a) e o composto representado pela Fórmula (11-b), por meio de uma reação de ciclização, num solvente inerte ou sem solvente, na presença ou ausência de um ácido (Passo 11-1). Aqui, o composto representado pela Fórmula (11-a) e o composto representado pela Fórmula (11-b) estão disponíveis como compostos comerciais ou

compostos conhecidos; alternativamente, podem ser compostos que são sintetizados a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria.

O composto (11-c) pode ser convertido no composto representado pela Fórmula (11-d) por meio da mesma técnica como no passo 4-3 do Esquema 4 (Passo 11-2).

O composto (11-d) é, então, submetido a uma reação de halogenação com cloro, bromo, iodo ou N-clorossuccinimida, N-bromossuccinimida, N-iodossuccinimida, cloreto de tionilo ou semelhante, para o converter no composto (11-e) tendo um átomo de halogéneo introduzido no seu interior (Passo 11-3).

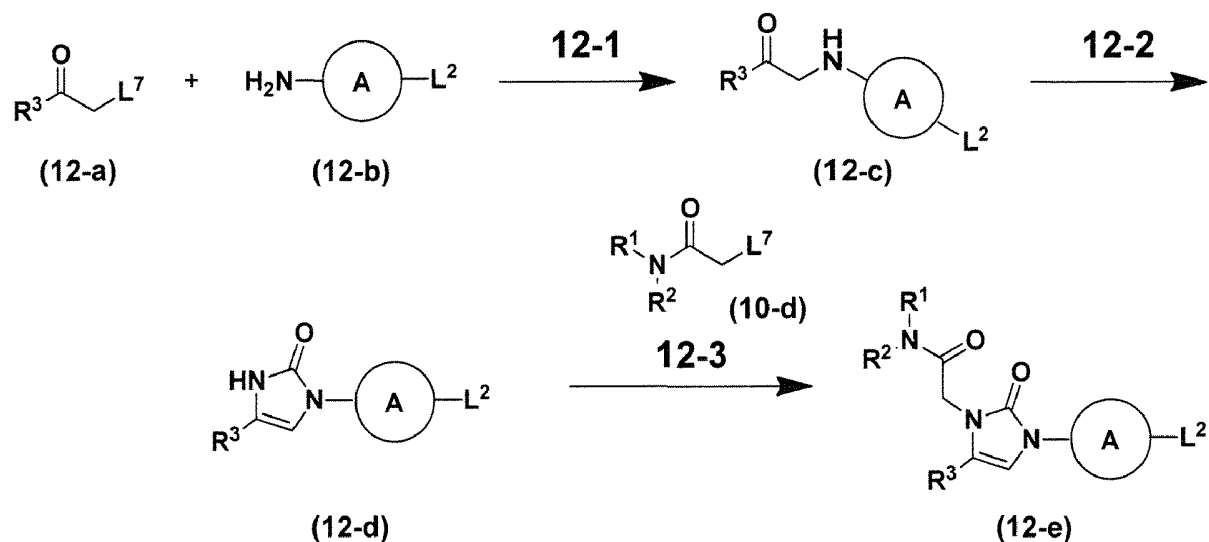
O composto representado pela Fórmula (11-g) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (11-e) e o composto representado pela Fórmula (11-f), através de uma reação de substituição nucleofílica, num solvente inerte, na presença de uma base, (Passo 11-4). Aqui, o composto representado pela Fórmula (11-F) está disponível como um composto comercial ou um composto conhecido; alternativamente, pode ser um composto como sintetizado a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria.

O composto representado pela Fórmula (11-h) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (11-g), por meio de hidrólise do éster, num solvente inerte, na presença de um ácido, seguido por subsequente reação de descarboxilação e a remoção do grupo de proteção P^2 (Passo 11-5).

O composto (11-h) pode ser convertido no composto de amida (11-i) com a mesma técnica como no Passo 2-2 do Esquema 2 (Passo 11-6).

D entre os compostos representados pela Fórmula (2-d) acima, um composto representado pela Fórmula (12-e) pode ser produzido pelo processo de síntese apresentado no Esquema 12.

[Quím. 23]



Esquema 12

(em que R^1 , R^2 , R^3 , L^2 , L^7 e A são tal como acima).

O composto representado por (12-C) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (12-a) e o composto representado pela Fórmula (12-b), por meio de uma reação de alquilação, num solvente inerte ou de uma maneira sem solvente, na presença de uma base (Passo 12-1). Aqui, o composto

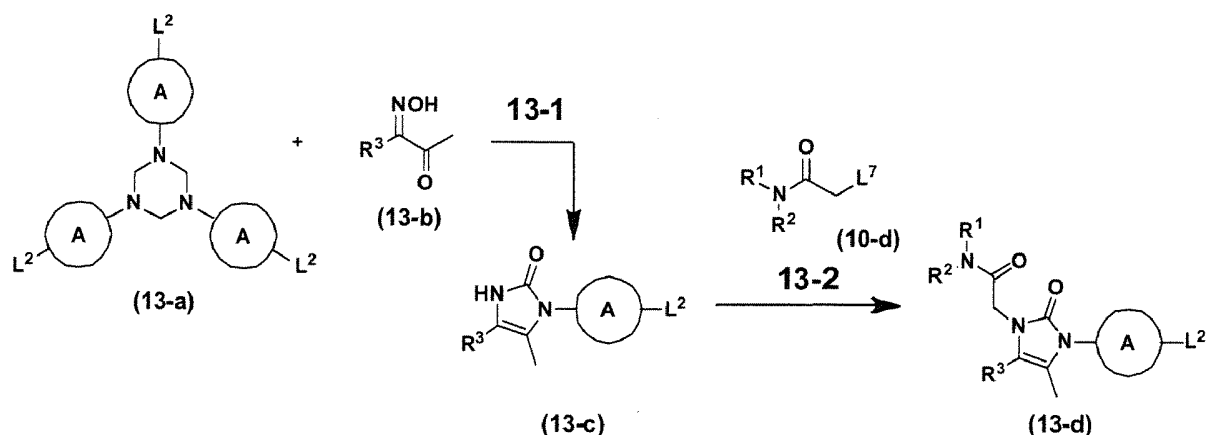
representado pela Fórmula (12-a) e o composto representado pela Fórmula (12-b) estão disponíveis como compostos comerciais ou compostos conhecidos; alternativamente, podem ser sintetizados como compostos a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria.

O composto representado pela Fórmula (12-d) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (12-c) e de cianato de potássio, cianeto de sódio ou semelhante, por meio de reação de fecho do anel, dentro ou na ausência de um solvente inerte, na presença ou ausência de um ácido (Passo 12-2).

O composto (12-d) pode ser convertido num composto de amida (12-e), com a mesma técnica que no Passo 10-2 do Esquema 10 (Passo 12-3).

De entre os compostos representados pela Fórmula (2-d) acima, um composto representado pela Fórmula (13-d) pode ser produzido pelo processo de síntese apresentado no Esquema 13.

[Quím. 24]



Esquema 13

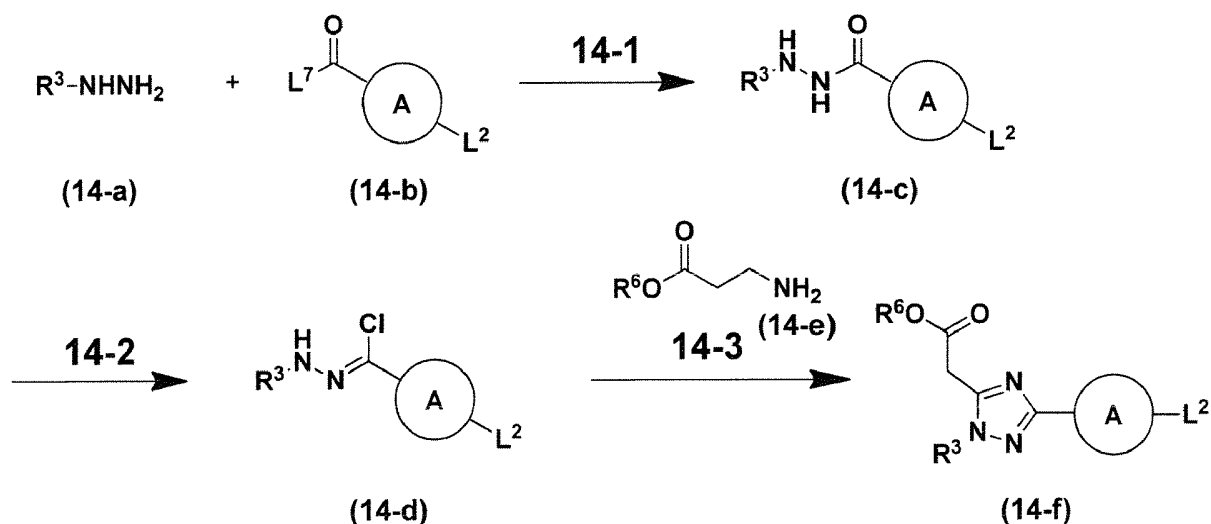
(em que R¹, R², R³, L², L⁷ e A são tal como acima).

O composto representado pela Fórmula (13-c) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (13-a) e o composto representado pela Fórmula (13-b), por reação num solvente inerte (Passo 13-1). Aqui, o composto representado pela Fórmula (13-a) e o composto representado pela Fórmula (13-b) estão disponíveis como compostos comerciais ou compostos conhecidos; alternativamente, podem ser sintetizados como compostos a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria.

O composto (13-c) pode ser convertido no composto (13-d), através da mesma técnica que no Passo 10-2 do Esquema 10 (Passo 13-2).

Entre os compostos representados pela Fórmula (2-a) acima, um composto representado pela Fórmula (14-f) pode ser produzido pelo processo de síntese apresentado no Esquema 14.

[Quím. 25]



Esquema 14

(em que R^3 , R^6 , L^2 , L^7 e A são tal como acima).

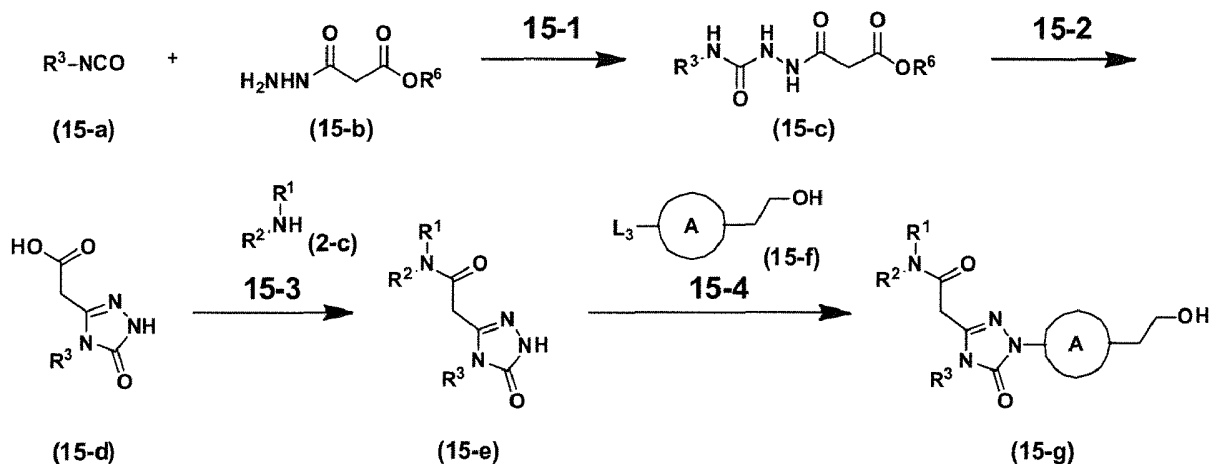
O composto representado pela Fórmula (14-c) pode ser obtido fazendo reagir o composto representado pela Fórmula (14-a) com um halogeneto de ácido, representado pela Fórmula (14-b) (Passo 14-1). A reação no Passo 14-1 prossegue num solvente, tais como clorofórmio, tolueno, tetra-hidrofurano, acetonitrilo ou misturas destes solventes, na presença de uma base, tais como trietilamina ou diisopropiletilamina, sob condições de temperatura de desde próximo de 0° C a próximo da temperatura ambiente. Aqui, o composto representado pela Fórmula (14-a) e o composto representado pela Fórmula (14-b) estão disponíveis como compostos comerciais ou compostos conhecidos; alternativamente, podem ser compostos que são sintetizados a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria.

O composto representado pela Fórmula (14-d) pode ser obtido por uma reação de halogenação do composto representado pela Fórmula (14-C) (Passo 14-2). Exemplos da reação de halogenação incluem um método utilizando tetracloreto de carbono e trifenilfosfina, e um método utilizando cloreto de tionilo ou oxicloreto de fósforo. Estas reações podem empregar solventes, tais como tetra-hidrofurano, dioxano, diclorometano, clorofórmio, N,N-dimetilformamida, ou misturas destes solventes. Estas reações podem ser realizadas à temperatura de - 50 a 100° C.

O composto representado pela Fórmula (14-f) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (14-d) e o composto de amina representado pela Fórmula (14-e), através de reação na presença de um agente oxidante (Passo 14-3). Exemplos do agente oxidante incluem carbonato de prata, peróxido de hidrogénio, hipoclorito de sódio, reagente de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-di-hidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona), etc.

De entre os compostos representados pela Fórmula (1-a) acima, um composto representado pela Fórmula (15-g) pode ser produzido pelo processo de síntese apresentado no Esquema 15.

[Quím. 26]



Esquema 15

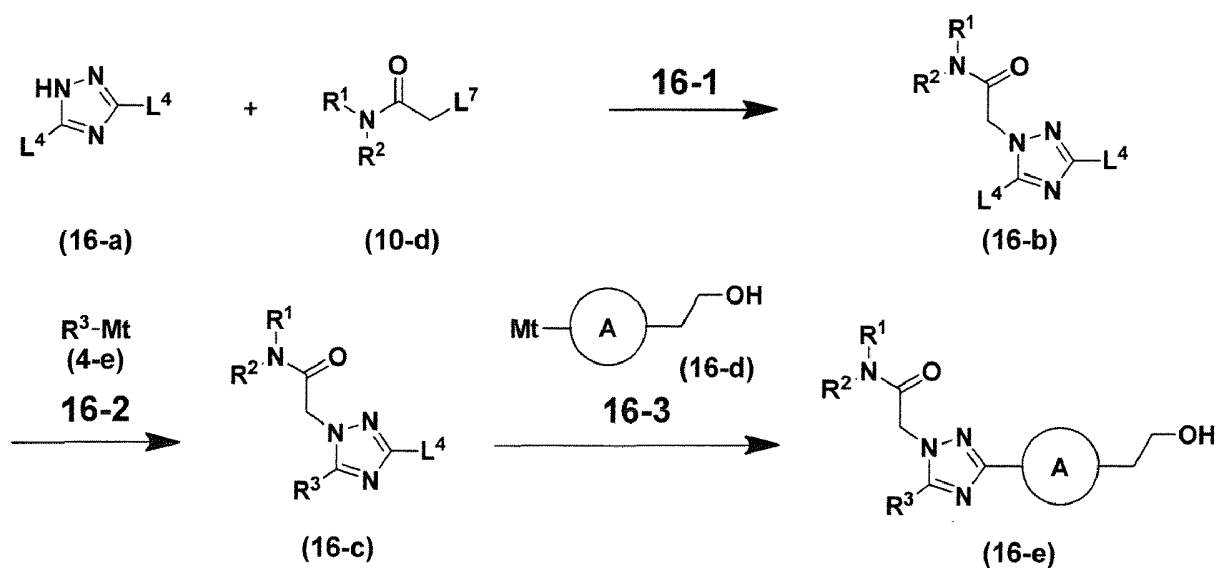
(em que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , L^3 e A são tal como acima).

O composto representado pela Fórmula (15-c) pode ser obtido a partir do derivado isocianato representado pela Fórmula (15-a) e o composto representado pela Fórmula (15-b), por meio de permitir, a este último, agir sobre o acima (Passo 15-1). A reação no Passo 15-1 prossegue num solvente, tais como clorofórmio, tolueno, tetra-hidrofurano, acetonitrilo ou misturas destes solventes, sob condições de temperatura desde uma temperatura próximo da temperatura ambiente até próximo do ponto de ebulição do solvente. Aqui, o composto representado pela Fórmula (15-a) e o composto representado pela Fórmula (15-b) estão disponíveis como compostos comerciais ou compostos conhecidos; alternativamente, podem ser compostos que são sintetizados a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria. O composto representado pela Fórmula (15-d) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (15-c), através de reação numa condição básica (Passo 15-2). A reação no Passo 15-2 prossegue num solvente, tais como

água, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, ou misturas destes solventes, na presença de uma base inorgânica, tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio ou hidróxido de bário, sob condições de temperatura de desde próximo da temperatura ambiente até próximo do ponto de ebulição do solvente. O composto representado pela Fórmula (15-e) pode ser obtido por uma reação de amidação do composto representado pela Fórmula (15-d) com uma amina (2-c) (Passo 15-3). Exemplos da reação de amidação que podem ser utilizados no passo 15-3 incluem um método que utiliza um agente de desidratação-condensação. Exemplos do agente de desidratação-condensação incluem cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, diciclo-hexilcarbodiimida, difenilfosfonilazida e carbonildiimidazole; se necessário, pode ser utilizado um agente de ativação, tais como 1-hidroxibenzotriazole ou hidroxissuccinimida. Exemplos do solvente de reação incluem diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, tetra-hidrofurano, dioxano, tolueno, acetato de etilo e misturas destes solventes. O processo pode ser realizado utilizando uma base, exemplos da qual incluem aminas orgânicas, tais como trietilamina e diisopropiletilamina; sais de ácidos orgânicos, tais como 2-etil-hexanoato de sódio e 2-etil-hexanoato de potássio; e bases inorgânicas, tal como carbonato de potássio. A reação pode ser realizada a uma temperatura variando desde -50° C até próximo do ponto de ebulição do solvente da reação. A conversão para o composto (15-g) pode ser obtida através da reação de Ullmann entre o composto (15-e) e o composto (15-f), com a mesma técnica como no Passo 4-1 do Esquema 4.

De entre os compostos representados pela Fórmula (1-a) acima, um composto representado pela Fórmula (16-e) pode ser preparado pelo processo de síntese apresentado no Esquema 16.

[Quím. 27]



Esquema 16

(em que R^1 , R^2 , R^3 , L^4 , L^7 , Mt e A são tal como acima).

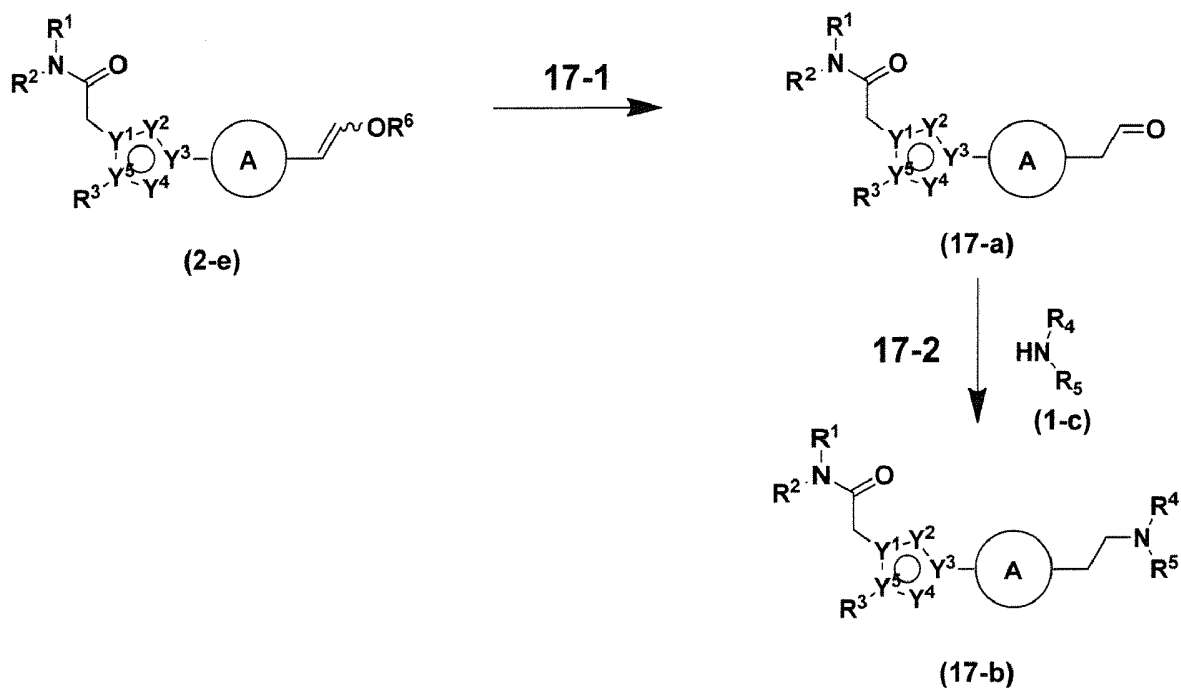
O composto representado pela Fórmula (16-b) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (16-a) e o composto representado pela Fórmula (10-d), por meio de reação de alquilação por meio da mesma técnica que no Passo 10-2 do Esquema 10. Aqui, o composto representado pela Fórmula (16-a) e o composto representado pela Fórmula (10-d) estão disponíveis como compostos comerciais ou compostos conhecidos; alternativamente, podem ser sintetizados como compostos a partir de compostos

comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria.

O composto (16-b) pode ser convertido no composto representado pela Fórmula (16-c) por meio da mesma técnica que no passo 4-3 do Esquema 4 (Passo 16-2). O composto representado pela Fórmula (16-e) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (16-c) e o composto representado pela Fórmula (16-d), por meio de reação de acoplamento, com a mesma técnica como no Passo 4-3 do Esquema 4 (Passo 16-3).

De entre os compostos representados pela Fórmula (I) acima, um composto representado pela Fórmula (17-b) pode ser preparado pelo processo de síntese apresentado no Esquema 17.

[Quím. 28]



Esquema 17

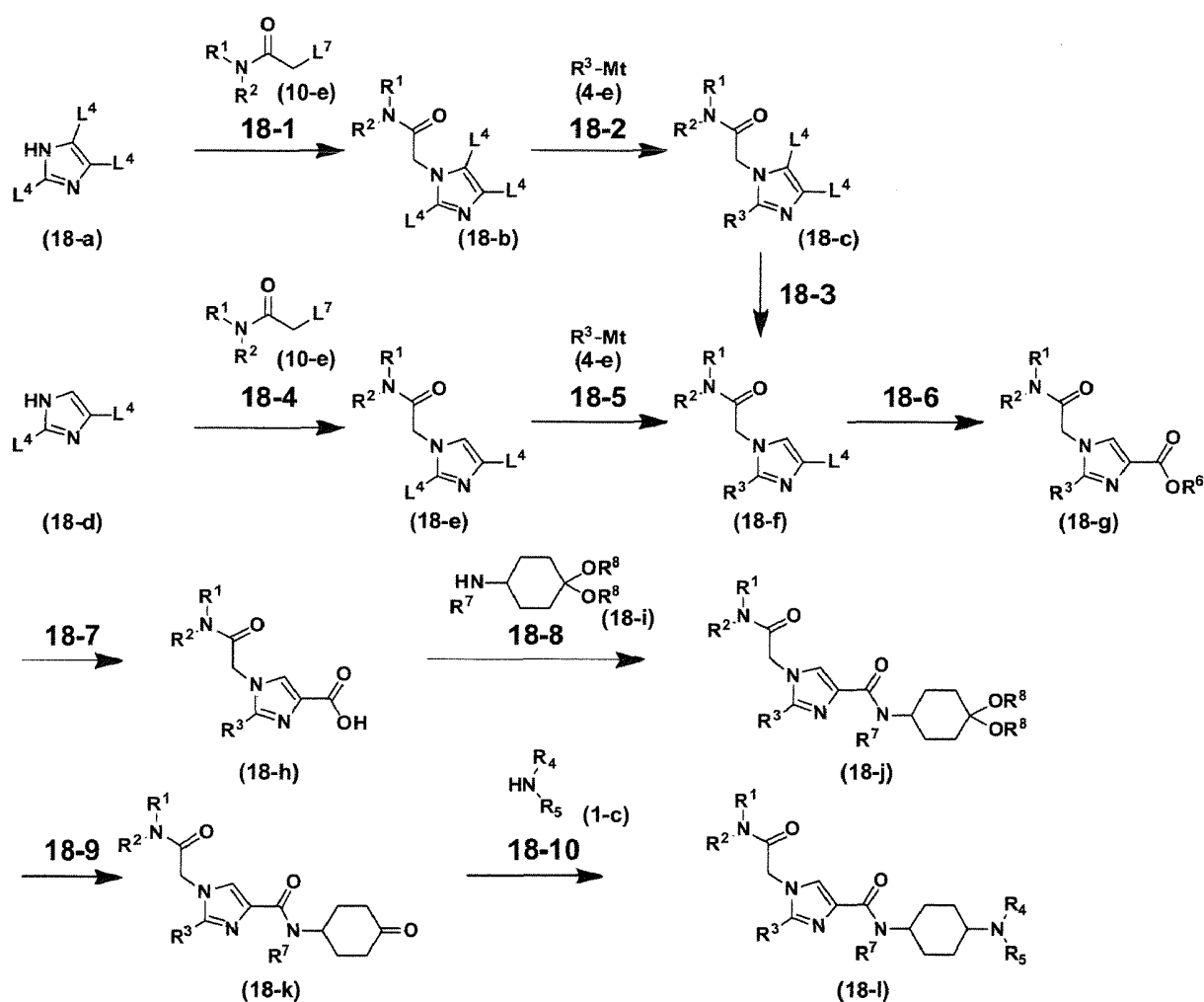
(em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 e A são tal como acima).

O composto representado pela Fórmula (17-a) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (2-f) por meio de reação de hidrólise, num solvente hidratado na presença de um catalisador ácido. A revisão exaustiva da reação de hidrólise é encontrada em *Protective Groups in Organic Synthesis*, Quarta Edição, John Wiley & Sons, INC. (Passo 17-1).

O composto representado pela Fórmula (17-b) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (17-a) e o composto representado pela fórmula (1-c), por meio de reação de aminação redutiva (Passo 17-2). A reação de aminação redutora é realizada por reação do aldeído (17-a) com uma amina (1-c) correspondente, para gerar um derivado de imina, o qual é, então, reduzido com um agente redutor, tal como, por exemplo, triacetoxiboro-hidreto de sódio. A reação prossegue num solvente inerte, tais como metanol, etanol, tetra-hidrofurano, diclorometano, clorofórmio, ou misturas destes solventes, na presença ou ausência de um catalisador ácido, sob condições de temperatura de desde -70°C até à temperatura ambiente. Alternativamente, a reação pode empregar hidrogénio gasoso com paládiosobrecarbono ou semelhante, a ser utilizado como um catalisador; alternativamente, a reação pode ser realizada utilizando outros reagentes, tais como boro-hidreto de boro, boro-hidreto de sódio e cianoboro-hidreto de sódio.

De entre os compostos representados pela Fórmula (I) acima, um composto representado pela fórmula (18-1) pode ser preparado pelo processo de síntese apresentado no Esquema 18.

[Quím. 29]



(em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L^4 , L^7 e A são tal como acima; R^7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo grupo alquilo C_{1-5} ; R^8 representa um grupo protetor para um grupo carbonilo, tais como um grupo metilo ou um grupo etilo; alternativamente, grupos

R⁸ adjacentes podem combinar-se para formar um anel [ver Protective Groups in Organic Synthesis, Quarta Edição, John Wiley & Sons, INC.]).

O composto (18-a) pode ser convertido no composto representado pela Fórmula (18-b), por meio da mesma técnica que no passo 10-2 do Esquema 10 (Passo 18-1). Aqui, o composto (18-a) está disponível como um composto comercial ou um composto conhecido; alternativamente, pode ser um composto como sintetizado a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria.

O composto representado pela Fórmula (18-b) pode ser convertido no composto representado pela Fórmula (18-c) por meio da mesma técnica que no passo 4-2 do Esquema 4 (Passo 18-2).

O composto representado pela Fórmula (18-f) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (18-c) por meio de reação de des-halogenação, num solvente inerte, na presença de uma base (Passo 18-3).

O composto representado pela Fórmula (18-d) pode ser convertido no composto representado pela Fórmula (18-e), por meio da mesma técnica que no passo 10-2 do Esquema 10 (Passo 18-4). Aqui, o composto representado pela Fórmula (18-d) está disponível como um composto comercial ou um composto conhecido; alternativamente, pode ser um composto como sintetizado a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria.

O composto representado pela Fórmula (18-e) pode ser convertido no composto representado pela Fórmula (18-f), por meio da mesma técnica que no passo 4-2 do Esquema 4 (Passo 18-5).

O composto representado pela Fórmula (18-g) pode ser produzido fazendo reagir o composto representado pela Fórmula (18-f) com monóxido de carbono e R^6OH , num solvente inerte, na presença ou ausência de uma base e na presença de um catalisador de paládio, opcionalmente utilizando um ligando para o catalisador de paládio (Passo 18-6) (ver *Comprehensive Organic Transformations*, Segunda Edição, 1999, John Wiley & Sons, INC.). Exemplos do catalisador de paládio aqui mencionado incluem acetato de paládio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paládio ((II), diclorobisacetonitrilo paládio (II) e tetraquistrifenilfosfinapaládio (0). Exemplos do ligando incluem trifenilfosfina, tributilfosfina, 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo (BINAP), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) e 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp).

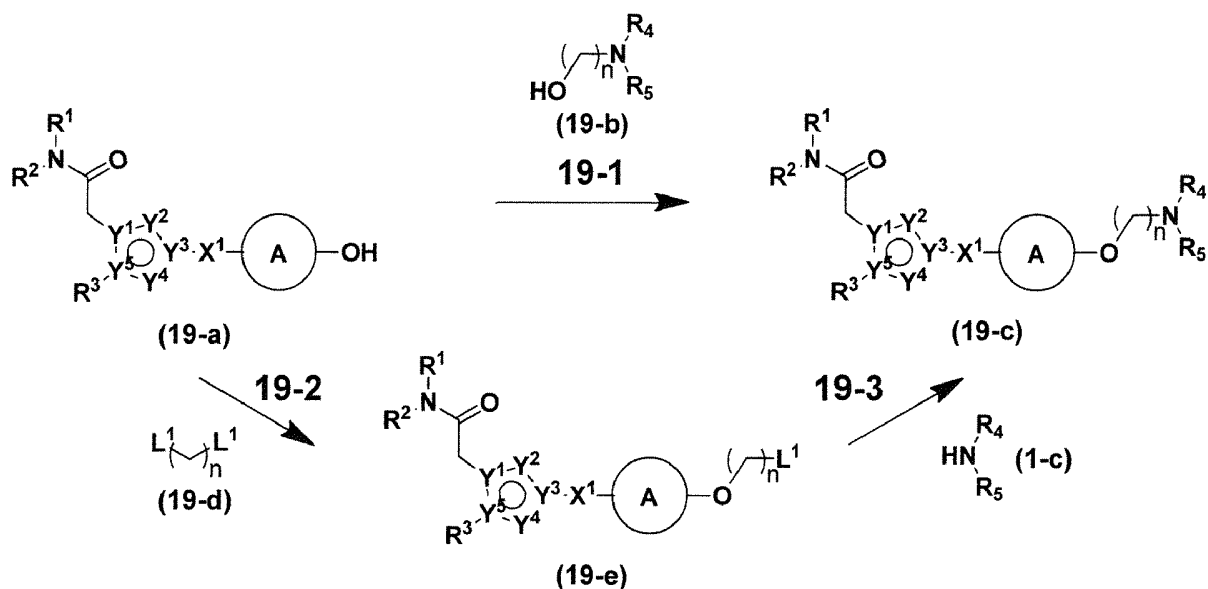
O composto representado pela Fórmula (18-g) pode ser convertido no composto representado pela Fórmula (18-h), por meio da mesma técnica que no passo 2-1 do Esquema 2 (Passo 18-7). O composto representado pela Fórmula (18-j) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (18-h) e o composto representado pela Fórmula (18-i), através de reação de amidação, com a mesma técnica como no Passo 2-2 do Esquema 2 (Passo 18-8).

O composto (18-k) pode ser produzido a partir do composto (18-j), por remoção dos grupos protetores R^8 para um grupo carbonilo, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria [ver Protective Groups in Organic Synthesis, Quarta Edição, John Wiley & Sons, INC.] (Passo 18-9).

O composto (18-k) pode ser convertido no composto representado pela fórmula (18-1), por meio da mesma técnica que no passo 17-2 do Esquema 17 (Passo 18-10).

De entre os compostos representados pela Fórmula (I) acima, um composto representado pela Fórmula (19-c) pode ser preparado pelo processo de síntese apresentado no Esquema 19.

[Quím. 30]



Esquema 19

(em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , L^1 , X^1 e A são tal como acima; n é um número inteiro de 1 a 5).

O composto representado pela Fórmula (19-c) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (19-a) e o composto representado pela Fórmula (19-b), por meio de reação sob as condições da reação de Mitsunobu (Passo 19-1). A revisão exaustiva da reação de Mitsunobu é encontrada em Synthesis 1981, 1-28; Chem.Asian J. 2007, 2, 1340-1355; Chem.Pharm. Bull.2003, 51 (4), 474-476.

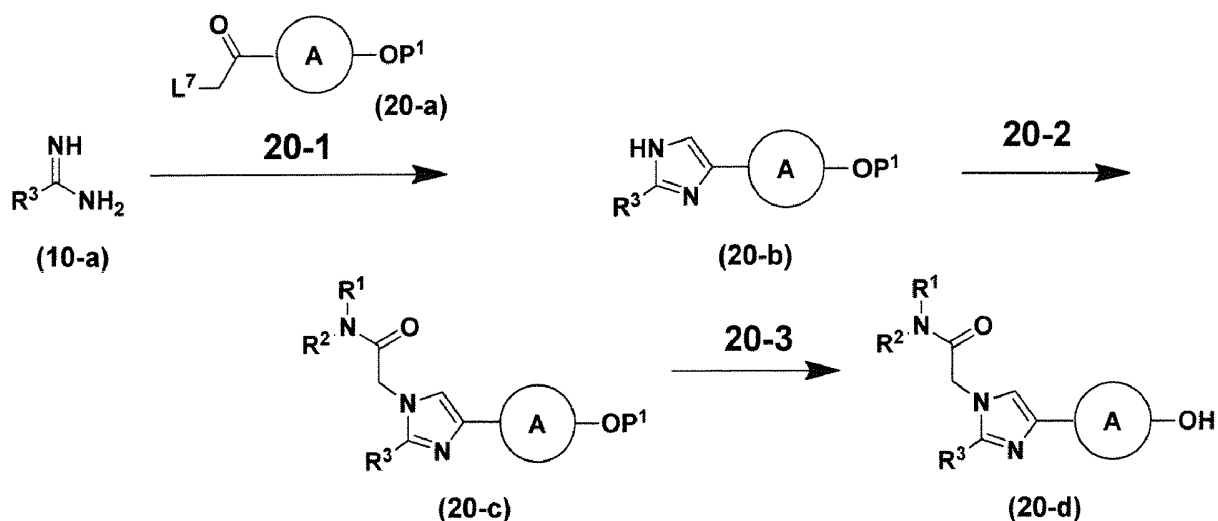
O composto representado pela Fórmula (19-e) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (19-a) e o composto representado pela Fórmula (19-d), por reação sob uma condição básica (Passo 19-2). A reação no Passo 19-2 prossegue num solvente tais como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetra-hidrofurano, acetonitrilo, etanol, álcool isopropílico ou misturas destes solventes, na presença de uma base inorgânica, tais como carbonato de potássio ou carbonato de cézio, ou de uma base orgânica, tais como trietilamina ou diisopropiletilamina, sob condições de temperatura de desde próximo de 0° C até próximo do ponto de ebulição do solvente.

O composto representado pela Fórmula (19-c) pode ser obtido fazendo reagir o composto representado pela Fórmula (19-e) com um composto da classe de amins que é representado pela fórmula (1-c) (Passo 19-3). A reação no Passo 19-3 prossegue sob as mesmas condições que as do Passo 1-2.

De entre os compostos representados pela Fórmula (19-a) acima, um composto representado pela Fórmula (20-d) pode

ser preparado pelo processo de síntese apresentado no Esquema 20.

[Quím. 31]



Esquema 20

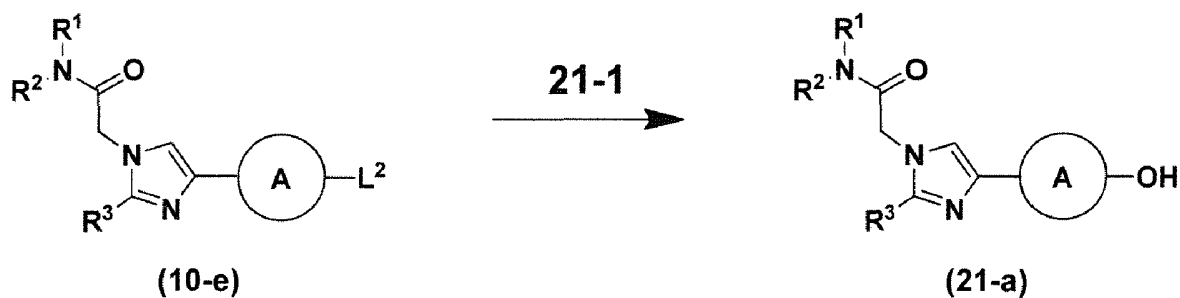
(em que R^1 , R^2 , R^3 , L^7 , P^1 e A são tal como acima).

O composto representado pela Fórmula (10-a) pode ser convertido no composto representado pela Fórmula (20-b), por meio da mesma técnica que no passo 10-1 do Esquema 10 (Passo 20-1). O composto representado pela Fórmula (20-b) pode ser convertido no composto representado pela Fórmula (20-c), por meio da mesma técnica que no passo 10-2 do Esquema 10 (Passo 20-2). O composto representado pela Fórmula (20-c) pode ser convertido no composto representado pela Fórmula (20-d) por meio da mesma técnica que no passo 5-8 do Esquema 5 (Passo 20-3).

De entre os compostos representados pela Fórmula (19-A) acima, um composto representado pela Fórmula (21-a) pode

ser preparado pelo processo de síntese apresentado no Esquema 21.

[Quím. 32]



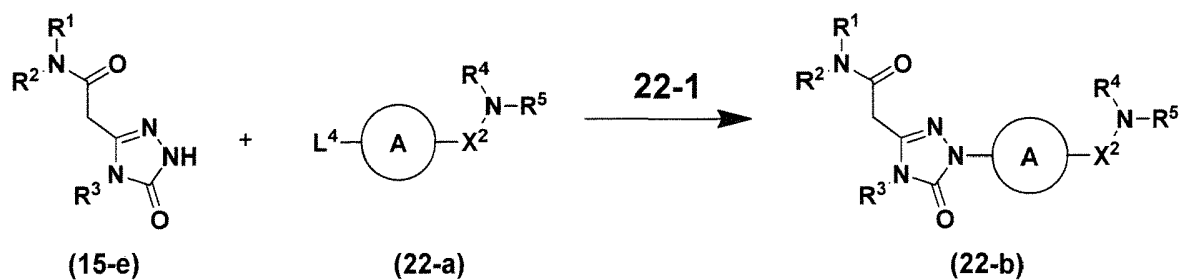
Esquema 21

(em que R^1 , R^2 , R^3 , L^2 e A são tal como acima).

O composto representado pela Fórmula (21-a) pode ser obtido, primeiro, por preparação de um derivado de ácido borónico a partir do composto representado pela Fórmula (10-e) e, em seguida, a hidroxilação do derivado com um perácido (Passo 21-1). Este passo pode ser realizado em conformidade com o método descrito em WO 2006/021886.

De entre os compostos representados pela Fórmula (I) acima, um composto representado pela Fórmula (22-b) pode ser preparado pelo processo de síntese apresentado no Esquema 22.

[Quím. 33]



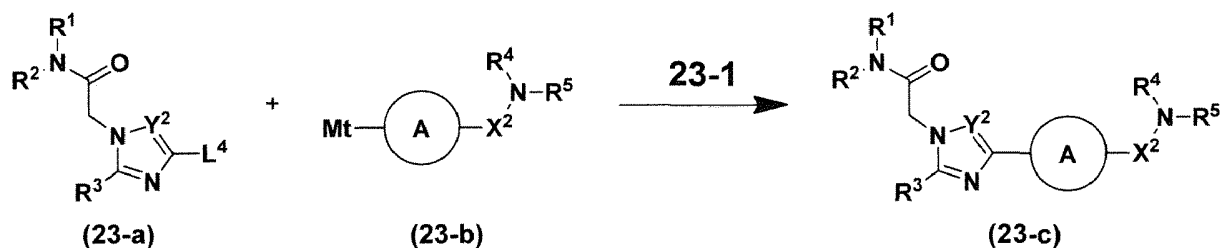
Esquema 22

(em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, L⁴, X² e A são tal como acima).

O composto representado pela Fórmula (22-b) pode ser obtido fazendo reagir o composto representado pela Fórmula (15-e) com o composto representado pela Fórmula (22-a) (Passo 22-1). A reação no Passo 22-1 prossegue sob as mesmas condições que as do Passo 15-4.

De entre os compostos representados pela Fórmula (I) acima, um composto representado pela Fórmula (23-c) pode ser preparado pelo processo de síntese apresentado no Esquema 23.

[Quím. 34]



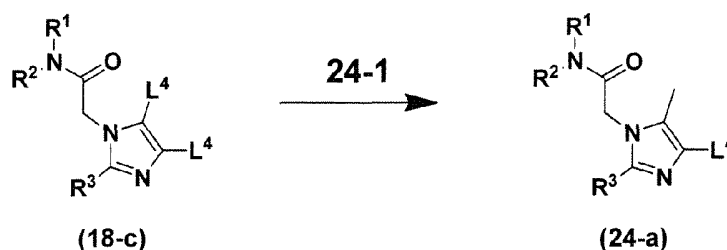
Esquema 23

(em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, L⁴, X², Y², Mt e A são tal como acima).

O composto representado pela Fórmula (23-c) pode ser obtido fazendo reagir o composto representado pela Fórmula (23-a) com o composto representado pela Fórmula (23-b) (Passo 23-1). A reação no Passo 23-1 prossegue sob as mesmas condições que as do Passo 4-3.

De entre os compostos representados pela Fórmula (23-a) acima, um composto representado pela Fórmula (24-a) pode ser preparado pelo processo de síntese apresentado no Esquema 24.

[Quím. 35]



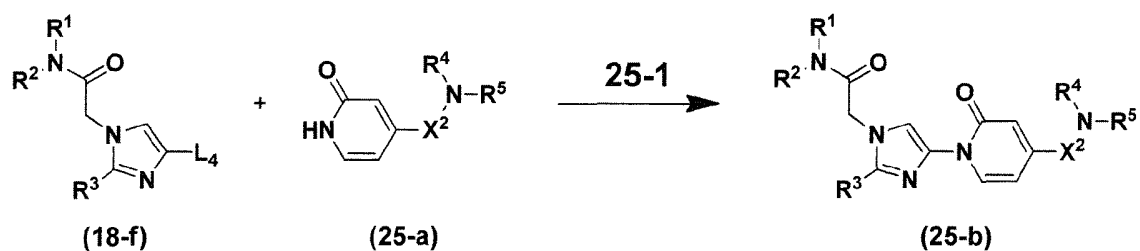
Esquema 24

(em que R^1 , R^2 , R^3 e L^4 são tal como acima).

O composto representado pela Fórmula (24-a) pode ser obtido fazendo reagir o composto representado pela Fórmula (18-c) com um agente de metilação, tal como iodeto de metilo, na presença de uma base (Passo 24-1).

De entre os compostos representados pela Fórmula (I) acima, um composto representado pela Fórmula (25-b) pode ser preparado pelo processo de síntese apresentado no Esquema 25.

[Quím. 36]



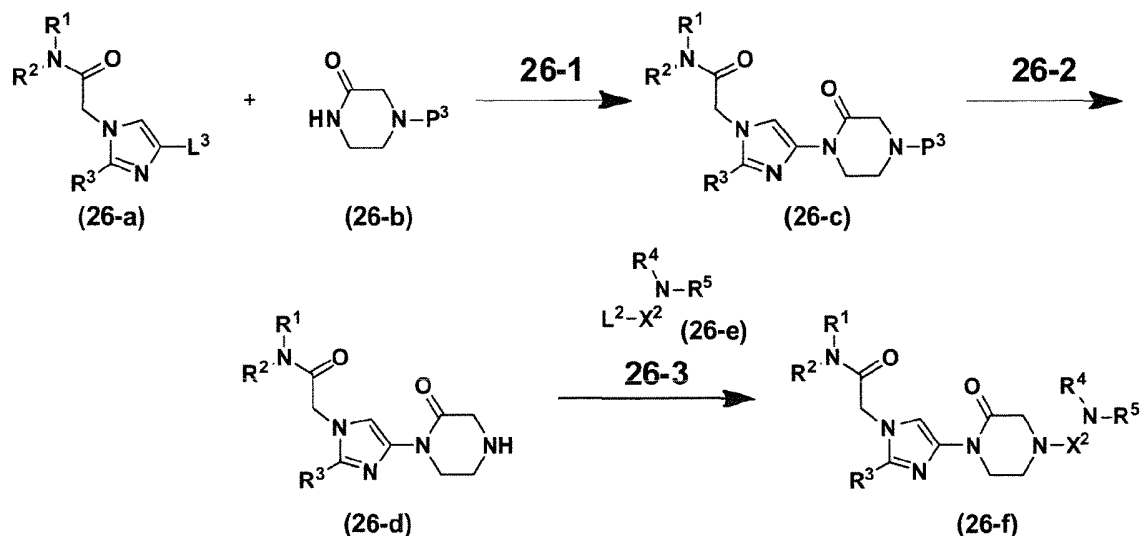
Esquema 25

(em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L^4 e X^2 são tal como acima).

O composto representado pela Fórmula (25-b) pode ser obtido fazendo reagir o composto representado pela Fórmula (18-f) com o composto representado pela Fórmula (25-a) (Passo 25-1). A reação no Passo 25-1 prossegue sob as mesmas condições que as do Passo 4-1.

De entre os compostos representados pela Fórmula (I) acima, um composto representado pela Fórmula (26-f) pode ser preparado pelo processo de síntese apresentado no Esquema 26.

[Quím. 37]



Esquema 26

(em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L^4 e X^2 são tal como acima; P^3 representa um grupo protetor para os grupos amino, tais como um grupo benziloxicarbonilo, um grupo aliloxicarbonilo, um grupo terc-butilcarbonilo ou um grupo p-toluenossulfonilo [ver Protective Groups in Organic Synthesis, Quarta Edição, John Wiley & Sons, INC.]).

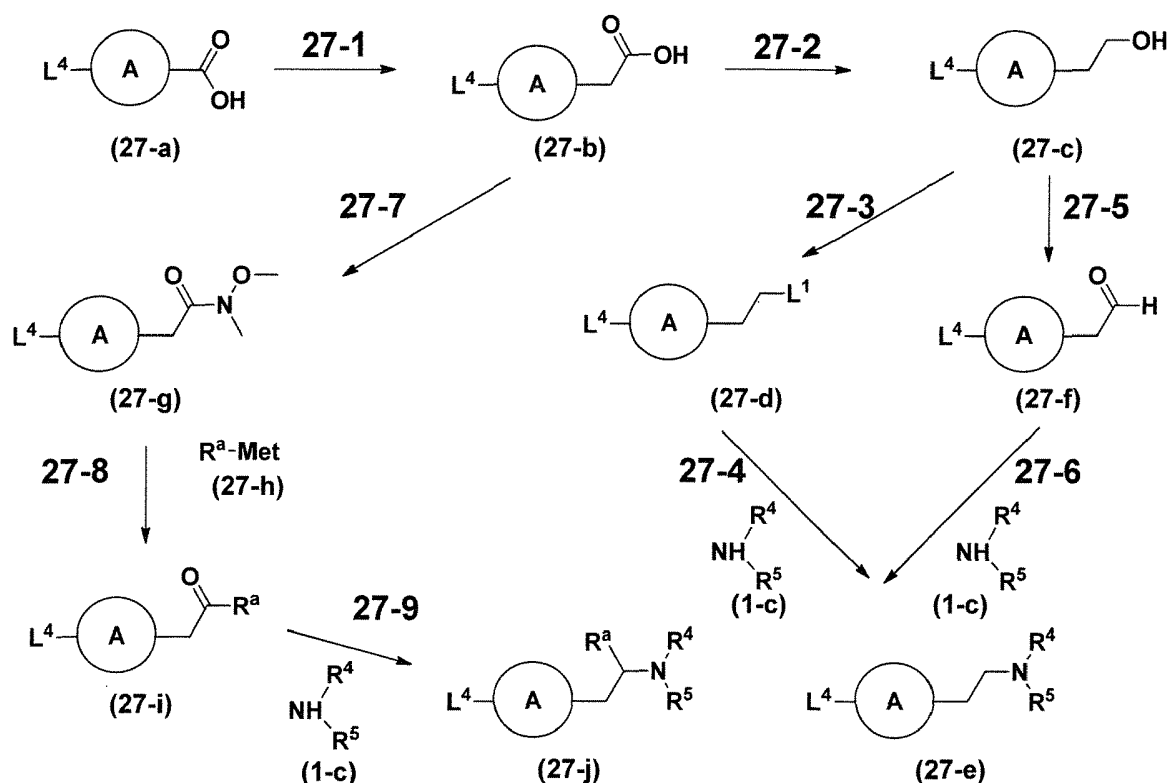
O composto representado pela Fórmula (26-c) pode ser obtido fazendo reagir o composto representado pela Fórmula (26-a) com o composto representado pela Fórmula (26-b) (Passo 26-1). A reação no Passo 26-1 prossegue sob as mesmas condições que as do Passo 4-1. Aqui, o composto representado pela Fórmula (26-b) está disponível como um composto comercial ou um composto conhecido; alternativamente, pode ser um composto tal como sintetizado a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria.

O composto representado pela Fórmula (26-d) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (26-c) por meio de remoção do grupo de proteção P³, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidas dos peritos na matéria [ver Protective Groups in Organic Synthesis, Quarta Edição, John Wiley & Sons, INC.] (Passo 26-2).

O composto representado pela Fórmula (26-f) pode ser obtido fazendo reagir o composto representado pela Fórmula (26-d) com o composto representado pela Fórmula (26-e) (Passo 26-3). A reação no Passo 26-3 prossegue sob as mesmas condições que as do Passo 1-2.

De entre os compostos representados pela Fórmula (22-a), os compostos representados pela Fórmula (27-e) e Fórmula (27-j) pode ser preparado pelo processo de síntese apresentado no Esquema 27.

[Quím. 38]



Esquema 27

(em que R⁴, R⁵, R⁷, L¹, L⁴ e A são tal como acima; Met representa um metal tal como - MgBr, MgCl, ou-Li; e R^a representa um grupo metilo ou etilo).

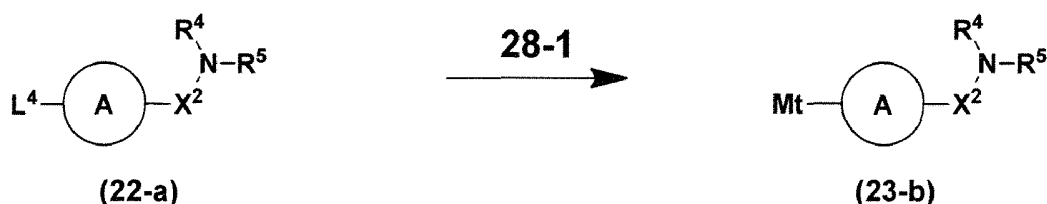
O composto representado pela Fórmula (27-b) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (27-a) através de homologação pela reação Arndt-Eistert (Passo 27-1). A revisão exaustiva da reação Arndt-Eistert pode ser encontrada em Chem.Ber., 1927, 60, 1364. Aqui, o composto (27-a) está disponível como um composto comercial ou um composto conhecido; alternativamente, pode ser um composto tal como sintetizado a partir de compostos comerciais ou compostos conhecidos, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria. O composto representado pela Fórmula (27-c)

pode ser obtido por redução do composto representado pela Fórmula (27-b) (Passo 27-2). A reação de redução no Passo 27-2 prossegue num solvente, tais como tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter diisopropílico ou misturas destes solventes, na presença de um agente redutor, tais como um complexo de borano-THF ou o hidreto de alumínio e lítio, sob condições de temperatura de desde -78° C até próximo da temperatura ambiente. O composto representado pela Fórmula (27-e) pode ser preparado a partir do composto representado pela Fórmula (27-c) por meio de conversão do grupo hidroxilo num grupo de saída (Passo 27-3) e, em seguida, permitindo que uma amina (1-c) atue sobre o composto resultante (Passo 27-4). O composto representado pela Fórmula (27-e) também pode ser obtido por oxidação do grupo hidroxilo do composto representado pela Fórmula (27-c) num grupo aldeído, por meio de uma reação de oxidação comum (Passo 27-5) e, em seguida, realização de uma reação de aminação redutiva com a amina (1-c) (Passo 27-6). O Passo 27-3, o Passo 27-4 e o Passo 27-6 prosseguem sob as mesmas condições de reação como aquelas para o Passo 1-1, Passo 1-2 e Passo 17-2, respetivamente. O composto representado pela Fórmula (27-j) pode ser obtido por conversão do composto representado pela Fórmula (27-b) numa amida de Weinreb (Passo 27-7), depois, permitindo que um reagente organometálico correspondente (por exemplo, um reagente de Grignard ou um reagente de organolítio) atue sobre a amida de modo a que seja convertida numa forma cetónica (27-i) (Passo 27-8) e, depois disto, submetendo a forma cetónica a uma reação de aminação redutiva com a amina (1-c) (Passo 27-9). A reação, na etapa 27-7, prossegue na presença de N,O-dimetil-hidroxilamina, sob as mesmas condições de amidação como aquelas no Passo 2-2. A reação, no Passo 27-8, é uma em que o composto representado pela Fórmula (27-h) (um reagente

metálico, tais como um reagente de Grignard ou um reagente de organolítio) é deixado atuar, num solvente, tais como tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter diisopropílico ou misturas destes solventes, sob condições de temperatura de desde -78° C até próximo da temperatura ambiente.

O composto representado pela Fórmula (23-b) pode ser preparado pelo processo de síntese apresentado no Esquema 28.

[Quím. 39]



Esquema 28

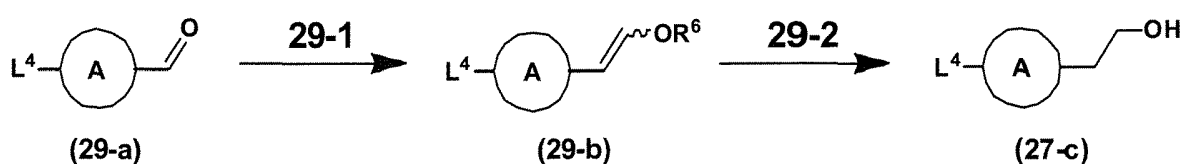
(em que R^4 , R^5 , L^4 , X^2 , Mt e A são tal como acima).

O composto representado pela Fórmula (23-b) acima pode ser sintetizado a partir do composto representado pela Fórmula (22-a), através de uma reação de permuta de metal, na presença ou ausência de um catalisador de metal de transição e na presença ou ausência de uma base (Passo 28-1). Aqui, a "reação de permuta de metal" pode ser exemplificada por uma reação total que (22-a) é tratado com pinacolato borano ou bispinacol diborano, num solvente inerte, na presença de um catalisador de paládio, opcionalmente utilizando um ligando para o catalisador de paládio, na presença de uma base, tais como acetato de potássio ou trietilamina (ver Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edição, 1999, John Wiley & Sons, INC.).

Exemplos do catalisador de paládio aqui mencionado incluem acetato de paládio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II), diclorobisacetonitrilo paládio (II) e tetraquistrifenilfosfinapaládio (0). Exemplos do ligando incluem trifenilfosfina, tributilfosfina, 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)fer-roceno (dppf) e 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp). Outro exemplo da reação de permuta de metal que pode ser dado é um em que (22-a) é convertido a um reagente de Grignard, um reagente de organolítio ou semelhante, num solvente inerte, utilizando várias técnicas de síntese orgânica conhecidos dos peritos na matéria e, depois disto, o reagente é tratado com trimetilborato, trietilborato, tri-isopropilborato ou semelhante.

O composto representado pela Fórmula (27-C) pode ser preparado pelo processo de síntese apresentado no Esquema 29.

[Quím. 40]



Esquema 29

(em que R⁶, L⁴ e A são tal como acima).

O composto representado pela Fórmula (29-b) pode ser obtido a partir do composto representado pela Fórmula (29-a) através de homologação pela reação de Wittig (Passo 29-1). A revisão exaustiva da reação de Wittig pode ser encontrado em

Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edição, 1999, John Wiley & Sons, Inc.

O composto (29-b) pode ser convertido no composto representado pela Fórmula (27-c) por meio da mesma técnica que no passo 2-6 do Esquema 2 (Passo 29-2).

EXEMPLOS

A presente invenção será agora descrita em mais detalhe pelos Exemplos de Referência, Exemplos e Exemplos de Teste, os quais não pretendem, de modo algum, limitar a presente invenção e podem ser modificados sem afastamento do âmbito da presente invenção.

Nos Exemplos de Referência e Exemplos, o "separador de fases" no pós-tratamento é um ISOLUTE (marca registrada) Phase Separator da Biotage Inc. Na purificação por cromatografia em coluna, para "cartucho SNAP KP-NH", foi utilizado o cartucho SNAP KP-NH da Biotage Inc., para "cartucho SNAP KP-Sil", foi utilizado o cartucho SNAP KP-Sil da Biotage Inc., para "cartucho SNAP HP-Sil" foi utilizado o cartucho SNAP HP-Sil da Biotage Inc. e para "Chromatorex (marca registrada) NH" foi utilizado Chromatorex (marca registrada) NH da Fuji Silysia Chemical Ltd. Na purificação por cromatografia em camada fina preparativa (PTLC), foi utilizada Sílica Gel 60F₂₅₄, 20 cm x 20 cm, da Merck. Na purificação por "cromatografia de coluna de fase inversa", foi utilizada Waters prep SunFire C18 OBD, 5,0 µM, φ 30 x 50 mm ou YMC-Actus Triart C18, 5,0 µm, φ 30 x 50 mm.

Os dados descritos nos Exemplos de Referência e Exemplos abaixo foram obtidos por determinação com os seguintes instrumentos:

Espetrómetro de RMN: JNM-ECA 600 (600 MHz, JEOL Ltd.), JNM-ECA 500 (500 MHz, JEOL Ltd.), UNITYNOVA 300 (300 MHz, Varian, Inc.) ou GEMINI 2000/200 (200 MHz, Varian, Inc.);

EspectrómetroMS: LCMS-2010EV (Shimadzu Corporation) ou Platform LC (Micromass, Ltd.).

Nos Exemplos de Referência e Exemplos a seguir, cromatografia líquida de elevado desempenho-espectrometria de massa (LCMS) foi realizada sob as seguintes condições de determinação:

Condição 1

Instrumento: Platform LC (Micromass, Ltd.) e Agilent 1100 (Agilent Technologies, Inc.);

Coluna: Sunfire, C18 2,5 μ m, ϕ 4,6 x 50 mm (Waters Corporation);

Solvente: Solução A, água contendo 0,1% de ácido trifluoroacético; Solução B, acetonitrilo contendo 0,1% de ácido trifluoroacético;

Gradiente: 0 min (Solução A/Solução B = 90/10), 0,5 min (Solução A/Solução B = 90/10), 5,5 min (Solução A/Solução B = 20/80), 6,0 min (Solução A/Solução B = 1/99) e 6,3 min (solução A/solução B = 1/99);

Caudal: 1 mL/min, Detecção: 254 nm; e

Ionização: ionização por eletropulverização (ESI).

Condição 2-1

Instrumento: Agilent 2900 e Agilent 6150;

Coluna: Waters Acquity CSH C18, 1,7 μm , ϕ 2,1 x 50 mm;

Solvente: Solução A, água contendo 0,1% de ácido fórmico;
Solução B, acetonitrilo contendo 0,1% de ácido fórmico;

Gradiente: 0 min (Solução A/Solução B = 80/20), 1,2-1,4 min
(Solução A/Solução B = 1/99); e

Caudal: 0,8 mL/min, Detecção: 254 nm.

Condição 2-2

Instrumento, coluna e solvente são os mesmos que aqueles na
Condição 2-1;

Gradiente e taxa de fluxo: 0,8 mL/min durante 0 min
(Solução A/Solução B = 95/5), 1,20 min (Solução A/Solução B =
50/50) e 1,0 mL/min para 1,38 min (Solução A/solução B = 3/97);
e

Detecção: 254 nm.

Nos Exemplos de Referência e Exemplos abaixo, os compostos foram denominados utilizando ACD/Name (ACD/Labs 12.01, Advanced Chemistry Development Inc.).

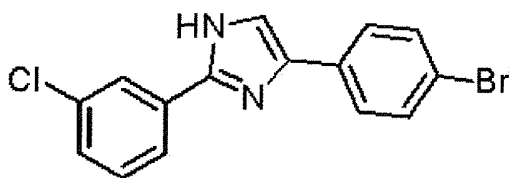
Os termos e os nomes dos reagentes nos Exemplos são indicados pelas seguintes abreviaturas:

Solução salina (solução salina saturada), MeOH (metanol), MgSO_4 (sulfato de magnésio anidro), K_2CO_3 (carbonato de potássio), Na_2CO_3 (carbonato de sódio), Na_2SO_4 (Sulfato de sódio anidro), NaHCO_3 (hidrogenocarbonato de sódio), NaOH (hidróxido de sódio), KOH (hidróxido de potássio), HCl (ácido clorídrico), IPE (éter diisopropílico), THF (tetra-hidrofurano), DMF (N,N-dimetilformamida), Et_2O (éter dietílico), EtOH (etanol), NH_4OH (amônia aquosa a 25 a 28%), EtOAc (acetato de etilo), CHCl_3 (clorofórmio), DMSO (dimetilsulfóxido), MeCN (acetonitrilo), n-hexano (n-hexano), Et_3N (tri-etilamina), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (diisopropiletilamina), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ [Tetraquistrifenilfosfina-paládio (0)], HATU [O-(7-azabenzotri-azol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio], DPPA (difenilfosfo-ri-lazida), BH_3 THF (complexo de borano-tetra-hidrofurano), $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (tetra-hidrato de perborato de sódio), 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonano), IBX (1-hidroxi-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona 1-óxido), BBr_3 (tribrometo de boro), MsCl (cloreto de metanossulfonilo), TMSCH_2N_2 (trimetilsilildiazometano), n-BuLi (n-butil-lítio), EDC-HCl [cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida], HOBT. H_2O (1-hidroxibenzo-triazole mono-hidratado), Cs_2CO_3 (carbonato de césio), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ [dicloreto debis(trifenilfosfina)paládio (II)], NaBH_4 (boro-hidreto de sódio), Na_2SO_3 (sulfito de sódio), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ {complexo de dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroce-no]paládio

(II)/diclorometano (1:1)}, AcOK (acetato de potássio), Boc (terc-butoxicarbonilo), NBS (N-bromosuccinimida), NIS (N-iodosuccinimida), Tf_2O (anidrido do ácido trifluorometanossulfônico), NH_4Cl (cloreto de amônio) e TBDPS (terc-butildifenilsililo).

Exemplo de Referência P-A01: Síntese de 4-(4-bromofenil)-2-(3-clorofenil)-1H-imidazole

[Quím. 41]

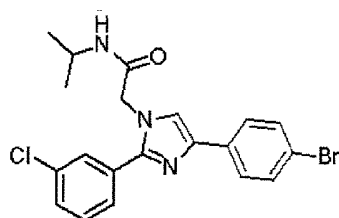


Uma mistura de 3-cloro-benzamidina (3,53 g), NaHCO_3 (7,67 g), THF (35 mL) e água (14 mL) foi submetida a refluxo. Sob refluxo continuado, foi adicionada uma solução de 2,4'-dibromoacetofenona (5,23 g) em THF (14 mL) e a mistura resultante foi submetida a refluxo durante 2 horas. Depois de deixar a mistura arrefecer, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e foi adicionada água para extração com CHCl_3 . Depois de se secar a camada orgânica com Na_2SO_4 , o exsiccante foi removido por filtração e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Chromatorex NH; fase móvel: EtOAc/n-hexano = 0/100 - 50/50; v/v), para se obter o composto do título (4,18 g como um sólido amarelo).

MS (ESI pos.) m/z: 333, 335 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A02: Síntese de 2-[4-(4-bromofenil)-2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 42]

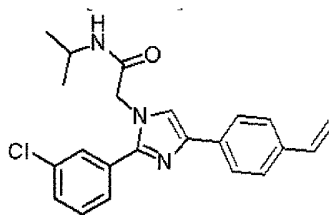


Uma mistura do composto obtido no Exemplo de Referência P-A01 (4,18 g), 2-bromo-N-isopropilacetamida (3,39 g), K_2CO_3 (3,46 g) e DMF (84 mL) foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Foi adicionada água e o sólido que precipitou após a adição de IPE foi recuperado por filtração, para se obter o composto do título (4,14 g como um sólido castanho pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 432, 434 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A03: Síntese de 2-[2-(3-clorofenil)-4-(4-etenilfenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 43]

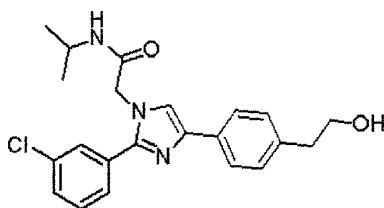


Uma mistura do composto obtido no Exemplo de Referência P-A02 (1,03 g), tributil(vinil)estanho (0,76 mL), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (274 mg) e tolueno (20 mL) foi agitada a uma temperatura externa de 100° C. Foram novamente adicionados tributil(vinil)estanho (0,76 mL) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (274 mg) e a mistura foi agitada, a uma temperatura externa de 100° C, durante 7 horas. Depois de deixar a mistura arrefecer, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (Chromatorex NH; fase móvel: n-hexano/ CHCl_3 = 90/10 - 50/50; v/v), para se obter o composto do título (660 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 380 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-A04: Síntese do 2-{2-(3-clorofenil)-4-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 44]

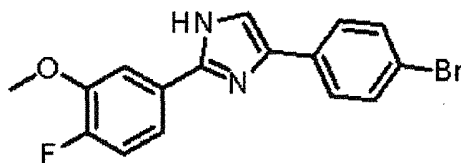


A uma solução em THF (20 mL) do composto obtido no Exemplo de Referência P-A03(658 mg), foi adicionado uma de solução BH3.THF-THF 1,09 mol/L (2,38 mL), gota a gota, sob um banho de gelo e depois de se agitar a mistura durante uma hora sob arrefecimento com gelo, foram adicionados água (26 mL) e NaBO₃.4H₂O (1,20 g) e a mistura foi agitada durante 6 horas sob arrefecimento com gelo. Após a adição de Na₂SO₃, o solvente orgânico foi removido por destilação sob pressão reduzida e a extração foi realizada com CHCl₃. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com um solvente misto (EtOAc/n-hexano = 1/6; v/v); o sólido foi recuperado por filtração, para se obter o composto do título (536 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 398 ([M+H]⁺).

Exemplo de Referência P-A05: Síntese de 4-(4-bromofenil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazole

[Quím. 45]



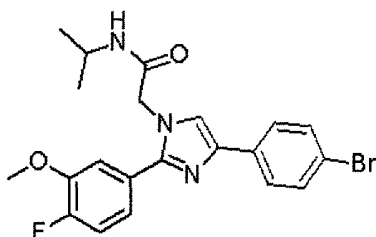
A partir de 4-fluoro-3-metoxibenzamidina (8,00 g) e 2,4'-dibromoacetofenona (10,8 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A01, para se obter o

composto do título (13,3 g como um produto amorfo amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 347, 349 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A06: Síntese de 2-[4-(4-bromofenil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 46]

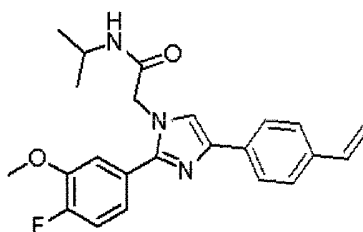


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A05(13,3 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A02, para se obter o composto do título (14,7 g como um sólido vermelho pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 446, 448 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A07: Síntese de 2-[4-(4-etenilfenil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 47]

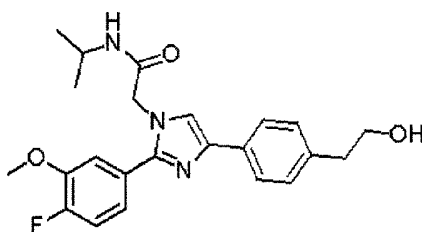


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A06(5,00 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A03, para se obter o composto do título (3,06 g sob a forma de um produto amorfo amarelo claro).

MS (ESI pos.)m/z: 394 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A08: Síntese de 2-{2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-[4-(2-hidroxi-etil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 48]

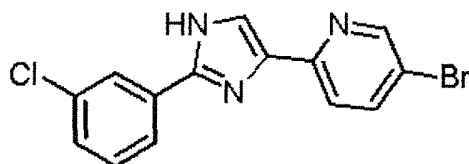


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A07(3,06 g), foi aplicado o mesmo procedimento como na Referência P-A04, para se obter o composto do título (3,20 g como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 412 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A09: Síntese de 5-bromo-2-[2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-4-il]piridina

[Quím. 49]

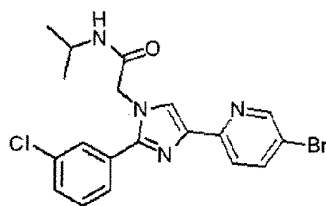


A partir de 3-cloro-benzamidina (1,65 g) e 2-bromo-1-(5-bromopiridin-2-il)etanona (2,97 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A01, para se obter o composto do título (2,65 g, como um produto amorfo castanho avermelhado).

MS (ESI pos.)m/z: 334, 336 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A10: Síntese de 2-[4-(5-bromopiridin-2-il)-2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 50]

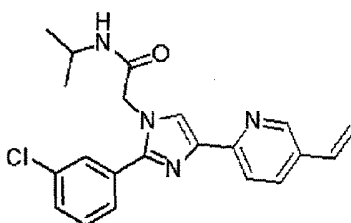


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A09(2,64 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A02, para se obter o composto do título (2,54 g como um sólido castanho avermelhado pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 433, 435 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A11: 2-[2-(3-clorofenil)-4-(2-il-5-etenilpiridin)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 51]

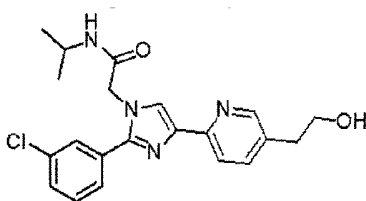


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A10(1,50 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A03, para se obter o composto do título (768 mg, como um sólido cor de laranja).

MS (ESI pos.)m/z: 381 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A12: Síntese do 2-{2-(3-clorofenil)-4-[5-(2-hidroxietil)piridin-2-il]-1H-imidazol-1-il}-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 52]

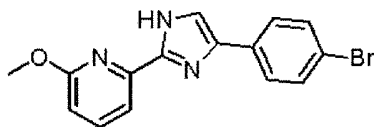


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A11(760 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A04, para se obter o composto do título (362 mg, como um sólido castanho claro).

MS (ESI pos.)m/z: 399 ([M+H]⁺).

Exemplo de Referência P-A13: Síntese de 2-[4-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-6-metoxipiridina

[Quím. 53]

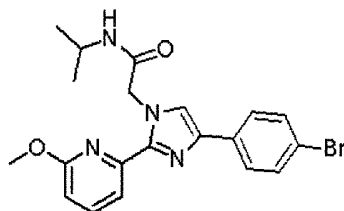


A partir de cloridrato de 6-metoxipicolinimidamida (3,00 g) e 2,4'-dibromoacetofenona (4,45 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A01, para se obter o composto do título (2,23 g, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 330, 332 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A14: Síntese de 2-[4-(4-bromofenil-2-(6-metoxipiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 54]

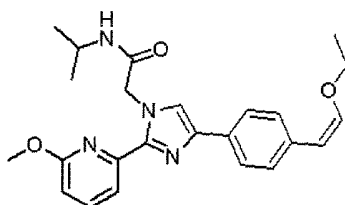


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A13 (2,23 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A02, para se obter o composto do título (2,85 g, como um sólido cor de rosa pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 429, 431 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A15: Síntese de 2-[4-{4-[(Z)-2-etoxietenil]fenil}-2-(6-metoxipiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 55]

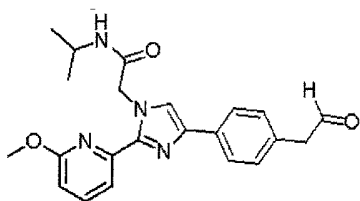


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A14 (500 mg) e (Z)-1-etoxi-2-(tributilestanil)etano (0,47 mL), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A03, para se obter o composto em epígrafe (180 mg, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 421 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A16: Síntese de 2-{2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-[4-(2-oxoetil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 56]

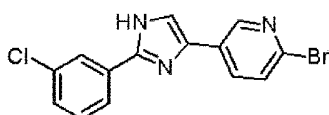


Uma mistura do composto obtido no Exemplo de Referência P-A15 (180 mg), uma solução aquosa de HCl a 1 M (2 mL) e THF (10 mL) foi submetida a refluxo, durante a noite, a uma temperatura externa de 80° C. Depois de deixar a mistura arrefecer, foi adicionado novamente uma solução aquosa de HCl a 1 M (2 mL) e a mistura foi submetida a refluxo, durante 6 horas, a uma temperatura externa de 80° C. Depois de deixar a mistura arrefecer, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida; subsequentemente, o resíduo foi neutralizado com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, seguido por extração com CHCl₃. A camada orgânica foi filtrada com Phase Separator e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (180 mg, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 393 ([M+H]⁺).

Exemplo de Referência P-A17: Síntese de 2-bromo-5- [2- (3-clorofenil) -1H-imidazol-4-il] piridina

[Quím. 57]

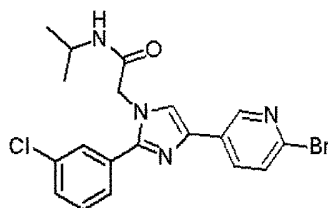


A partir de 3-clorobenzamidina (4,00 g) e 2-bromo-1-(6-bromopirid-3-il)etanona (7,29 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A01, para se obter o composto do título (4,02 g, como um pó).

MS (ESI pos.) m/z: 334, 336 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A18: Síntese de 2-[4-(6-bromopiridin-3-il)-2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 58]

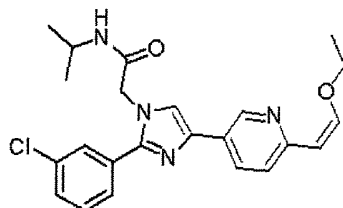


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A17 (3,52 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A02, para se obter o composto do título (4,11 g, como um pó).

MS (ESI pos.) m/z: 433, 435 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A19: Síntese de 2-[2-(3-clorofenil)-4-{6-[(Z)-2-etoxietenil]piridin-3-il}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 59]

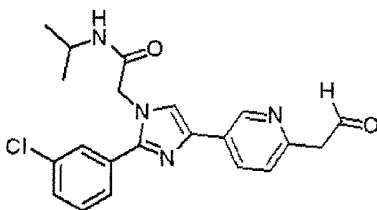


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A18(2,04 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A15, para se obter o composto do título (863 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 425 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A20: Síntese do 2-{2-(3-clorofenil)-4-[6-(2-oxoetil)piridin-3-il]-1H-imidazol-1-il-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 60]

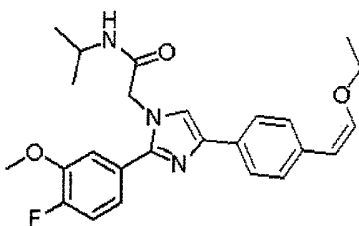


A partirdo composto obtido no Exemplo de Referência P-A19(211 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A16, para se obter o composto do título (290 mg como um óleo vermelho).

MS (ESI pos.)m/z: 397 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A21: Síntese de 2-[4-{4-[(Z)-2-etoxietenil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 61]

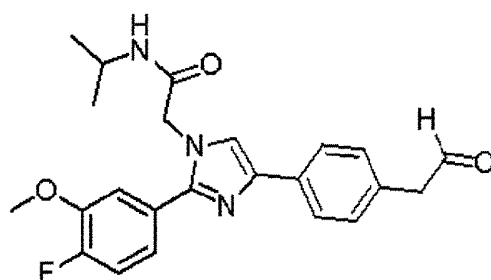


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A06(2,00 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A15, para se obter o composto do título (1,12 g como um sólido incolor.)

MS (ESI pos.)m/z: 438 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A22: Síntese do 2-{2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-[4-(2-oxoetil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(propan-2-il) acetamida

[Quím. 62]

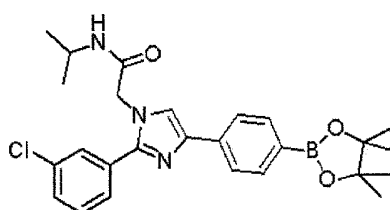


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A21(1,12 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A16, para se obter o composto do título (1,00 g como um sólido amarelo).

MS (ESI pos.)m/z: 410 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A23: Síntese de 2-{2-(3-clorofenil)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 63]



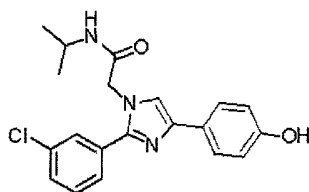
Uma mistura do composto obtido no Exemplo de Referência P-A02(500 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (381 mg), $PdCl_2(Dppf).CH_2Cl_2$ (95 mg), AcOK (342 mg) e DMSO (8 mL) foi agitada a uma temperatura externa de 100° C durante 1,5 hora, sob uma atmosfera de azoto. Depois de deixar a

mistura arrefecer, foi adicionado água e IPE e após continuação da agitação durante algum tempo, o sólido precipitado foi recuperado por filtração, para se obter o composto do título (610 mg, como um sólido cinzento-escuro).

MS (ESI pos.) m/z: 480 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A24: Síntese de 2-[2-(3-clorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 64]

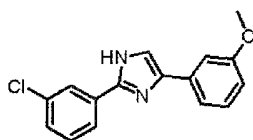


A uma solução em EtOH (2 mL) do composto obtido no Exemplo de Referência P-A23 (255 mg), foi adicionada uma solução aquosa de H_2O_2 a 30% (2 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante um dia. Foi adicionada água para extração com $CHCl_3$. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e seca sobre Na_2SO_4 ; subsequentemente, o exsiccante foi removido por filtração e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Cartucho SNAP KP-Sil 25g; fase móvel: $CHCl_3/MeOH = 99/1 - 95/5$; v/v). O produto purificado foi lavado com Et_2O , para se obter o composto do título (123 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 370 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A25: Síntese de 2-(3-clorofenil)-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazole

[Quím. 65]

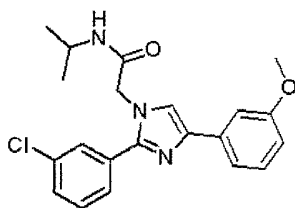


A partir de 3-cloro-benzamidina (943 mg) e brometo de 3'-metoxifenacilo (1,03 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A01, para se obter o composto do título (760 mg, como um sólido cor de rosa pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 285 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A26: Síntese de 2-[2-(3-clorofenil)-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 66]

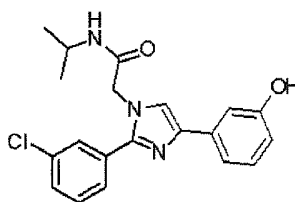


A partir do composto (760 mg) obtido no Exemplo de Referência P-A25, foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A02, para se obter o composto do título (910 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z : 384 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A27: Síntese de 2-[2-(3-clorofenil)-4-(3-hidroxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 67]



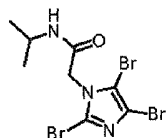
Para uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-A26 (910 mg) em CHCl_3 (10 mL), foi adicionado, gota a gota, BBr_3 /N-hexano a 1 M (6,0 mL) num banho de gelo, sob uma atmosfera de azoto e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante um dia. Num banho de gelo com sal, foi gradualmente adicionada uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 . Depois de se adicionar EtOAc e IPE, a mistura foi agitada,

durante algum tempo, à temperatura ambiente. O sólido precipitado foi recuperado por filtração, para se obter o composto do título (658 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z : 370 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A28: Síntese de N-(propan-2-il)-2-(2,4,5-tribromo-1H-imidazol-1-il)acetamida

[Quím. 68]

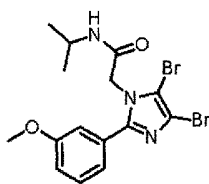


A partir de 2,4,5-tribromoimidazole (3,00 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A02, para se obter o composto do título (2,65 g como um sólido vermelho pálido).

MS (ESI pos.) m/z : 402 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A29: Síntese de 2-[4,5-dibromo-2-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il) acetamida

[Quím. 69]

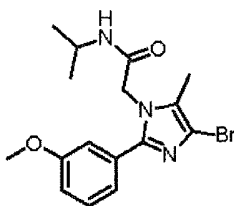


Uma mistura do composto obtido no Exemplo de Referência P-A28 (2,00 g), ácido 3-metoxifenilborônico (790 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (572 mg), uma solução aquosa de Na_2CO_3 (4,95 mL) e uma mistura de solventes (50 mL, tolueno/MeOH = 5/1; v/v) foi agitada a uma temperatura externa de 60° C durante 4 horas. Depois de ser deixada arrefecer, a mistura foi diluída com CHCl_3 e lavou-se com água. Depois de ter sido seca sobre MgSO_4 , a camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (forma OH neutra) (fase móvel: $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ = 95/5 - 70/30; v/v), para se obter o composto do título (1,05 g como um óleo incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 430 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-A30: Síntese de 2-[4-bromo-2-(3-metoxifenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 70]



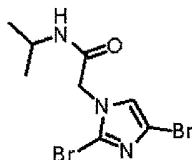
Para uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-A29 (300 mg) em THF (7,0 mL), foi adicionado $n\text{BuLi}/n\text{-hexano}$ a 2,66 M (0,37 mL), a -78° C e a mistura foi agitada durante 10 minutos. Depois de se adicionar iodeto de

metilo (0,087 mL), a mistura foi agitada durante 30 minutos adicionais. A reação foi terminada com MeOH e após diluição com EtOAc, a mistura reacional foi lavada com água e solução salina saturada. Depois de ter sido seca sobre MgSO_4 , a camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (forma OH) (fase móvel: $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc} = 97/3 - 90/10$; v/v), para se obter o composto do título (86 mg como um óleo amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 366 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-A31: Síntese de 2-(2,4-dibromo-1H-imidazol-1-il)-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 71]



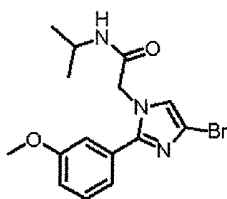
A partir de 2,4-dibromo-1H-imidazole (2,36 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A02, para se obter o composto do título (2,65 g como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 324 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A31, foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A29, para se obter os compostos seguintes.

Exemplo de Referência P-A32: 2-[4-bromo-2-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il) acetamida

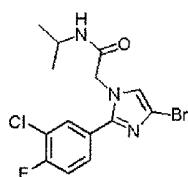
[Quím. 72]



MS (ESI pos.)m/z: 352 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A33: 2-[4-bromo-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il-2-bromo-4]-N-(propan-2-il)acetamida

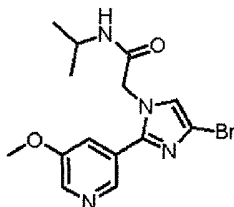
[Quím. 73]



MS (ESI pos.)m/z: 374 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A34: 2-[4-bromo-2-(5-metoxipiridin-3-il)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

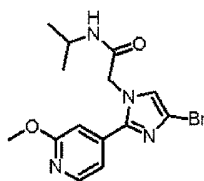
[Quím. 74]



MS (ESI pos.)m/z: 353 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A35: 2-[4-bromo-2-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

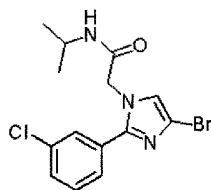
[Quím. 75]



MS (ESI pos.)m/z: 353 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A36: 2-[4-bromo-2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

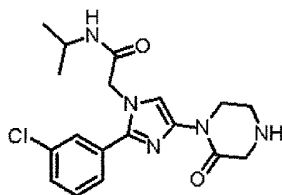
[Quím. 76]



MS (ESI pos.)m/z: 356 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A37: Síntese de 2-[2- 3-clorofenil)-4-(2-oxopiperazin-1-il)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 77]



Uma mistura do composto obtido no Exemplo de Referência P-A36 (300 mg) em 1,4-dioxano (6,0 mL), 1-Boc-3-oxopiperazina (177 mg), iodeto de cobre (160 mg), fosfato de tripotássio (357 mg) e trans-N,N'-bismetil-1,2-ciclo-hexanodiamina (0,13 mL) foi agitada, durante a noite, a uma temperatura externa de 90° C, sob um fluxo de azoto. Depois de deixar a mistura arrefecer, foi adicionado amônia aquosa a 20% e a extração foi conduzida com tolueno (contendo EtOAc a 10%); após secagem sobre Na₂SO₄, o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Cartucho SNAP KP-NH 28g; fase móvel: n-hexano/CHCl₃= 80/20 - 0/100;

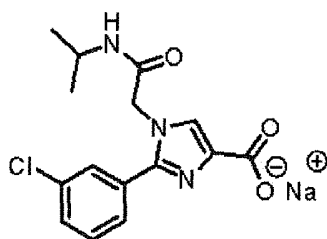
v/v), para se obter um produto purificado (206 mg, como um sólido incolor).

A uma solução deste produto purificado (192 mg) em 1,4-dioxano (6,0 mL), foi adicionado HCl a 4 M/EtOAc (0,5 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante dois dias. Depois de o solvente ter sido removido por destilação sob pressão reduzida, o resíduo foi neutralizado com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ num banho de gelo e o sólido precipitado foi recuperado por filtração, para se obter o composto do título (100 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 376 ([M+H]⁺).

Exemplo de Referência P-A38: Síntese de 2-(3-clorofenil)-1-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-1H-imidazol-4-carboxilato de sódio

[Quím. 78]



Uma mistura do composto obtido no Exemplo de Referência P-A36 (2,52 g), Pd(PPh₃)₄ (816 mg), K₂CO₃ (1,47 g) e uma mistura de solventes (35 mL, DMF/EtOH = 2/1; v/v) foi agitada, a uma temperatura externa de 100° C, durante 17 horas, sob uma

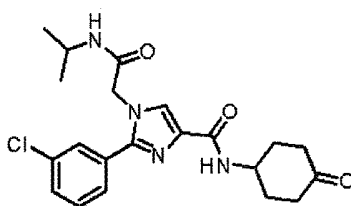
atmosfera de monóxido de carbono. A mistura reacional foi filtrada através de Celite (marca registrada) e o filtrado foi extraído com EtOAc; depois de ser seca sobre MgSO_4 , a camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (forma OH) (fase móvel: $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc} = 90/10 - 50/50$; v/v), para se obterum produto purificado (435 mg, como um sólido amarelo pálido).

A uma suspensão deste produto purificado (300 mg) em THF (4,5 mL), foi adicionada uma solução aquosa de NaOH a 1M (0,9 mL) e a mistura foi aquecida, sob refluxo, durante 5 horas. A concentração subsequente, sob pressão reduzida, deu o composto do título (307 mg, como um sólido incolor).

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm); 1,06 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 3,79-3,88 (1H, m), 4,62 (2H, s), 7,31 (1H, s), 7,42-7,47 (2H, m), 7,59-7,64 (1 H, m), 7,69-7,72 (1H, m), 8,22 (1H, d, $J = 7,4$ Hz).

Exemplo de Referência P-A39: Síntese de 2-(3-clorofenil)-N-(4-oxociclo-hexil)-1-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-1H-imidazol-4-carboxamida

[Quím. 79]



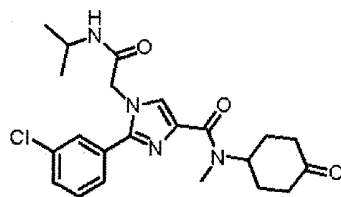
Para uma solução em CHCl_3 (4,0 mL) do composto obtido no Exemplo de Referência P-A38 (201 mg) e 1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-ilamina (92 mg), foram adicionados HOBt. H_2O (108 mg) e EDC-HCl (135 mg) e a mistura foi agitada durante a noite. Após a adição de água e realização de extração com CHCl_3 , o extrato foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (forma OH) (fase móvel: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 100/0 - 95/5; v/v), para se obter um produto purificado (237 mg, como um sólido incolor).

Uma mistura deste produto purificado (237 mg), THF (3,5 mL) e uma solução aquosa de HCl a 2 M (3,5 mL) foi submetida a refluxo durante a noite. Após a adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 , o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e foi adicionado água para extração com CHCl_3 . O solvente foi então removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (194 mg, como um produto amorfo incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 417 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-A40: Síntese de 2-(3-clorofenil)-N-metil-N-(4-oxociclo-hexil)-1-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-1H-imidazole-4-carboxamida

[Quím. 80]

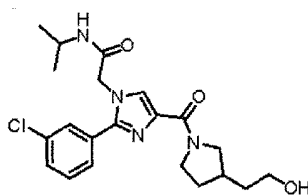


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A38 (206 mg) e 4-(metilamino)ciclo-hexanona 2,2-dimetiltrimetileno cetal (165 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A39, para se obter o composto do título (213 mg, como um óleo amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 431 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A41: Síntese 2-[2-(3-clorofenil)-4-{[3-(2-hidroxietil)pirrolidin-1-il]carbonil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 81]



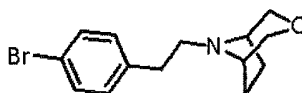
Para uma solução em CHCl_3 (4,0 mL) do composto obtido no Exemplo de Referência P-A38 (206 mg) e 3-pirrolidina etanol (0,08 mL), foram adicionados HOBt. H_2O (110 mg) e EDC-HCl (138 mg) e a mistura foi agitada durante a noite. Após a adição de água para extração com CHCl_3 , o extrato foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (forma OH) (fase móvel:

$\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0 - 95/5; \text{ v/v}$), para se obter o composto do título (156 mg, como um produto amorfo incolor).

MS (ESI pos.) m/z : 419 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-A42: Síntese de 8-[2-(4-bromofenil)etil]-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano

[Quím. 82]



A uma solução de 2-(4-bromofenil)etanol (1,50 g) em CHCl_3 (10 mL), foram adicionados Et_3N (1,30 mL) e MsCl (0,64 mL), sequencialmente, sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Após adição de água, sob arrefecimento com gelo, foi realizada extração com CHCl_3 . A camada orgânica foi filtrada com Phase Separator e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.

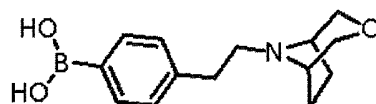
Uma mistura do resíduo resultante (2,40 g, como um óleo amarelo pálido), 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (904 mg), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,0 mL) e MeCN (10 mL) foi agitada, a uma temperatura externa de 95°C , durante 4 dias. Depois de deixar a mistura arrefecer, foi adicionada água para extração com CHCl_3 . A camada orgânica foi filtrada com Phase Separator e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (cartucho de SNAP HP-Sil 50g; fase

móvel: EtOAc/MeOH = 99/1 - 90/10; v/v), para se obter o composto do título (1,47 g, como um sólido castanho claro).

MS (ESI pos.) m/z: 296, 298 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A43: Síntese de ácido {4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)etil]fenil}borônico

[Quím. 83]

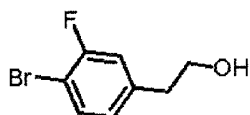


Para uma solução em THF (8,0 mL) do composto obtido no Exemplo de Referência P-A42 (800 mg), foi adicionado n-BuLi/n-hexano a 2,64 M (1,2 mL), a -78°C , sob uma atmosfera de azoto e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Após a adição de borato de tri-isopropilo (0,74 mL), a mistura foi agitada durante 2 horas, num banho de gelo. Após neutralização com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 , a mistura foi extraída com EtOAc. Após a secagem da camada orgânica sobre Na_2SO_4 , o exsiccante foi removido por filtração e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi lavado com IPE (contendo 10% de AcOEt), para se obter o composto do título (190 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 262 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A44: Síntese de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)etanol

[Quím. 84]

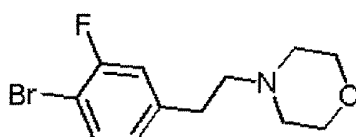


A uma solução de ácido 4-bromo-3-fluorofenilacético (3,45 g) em THF (70 mL), foi adicionado $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ a 1,08 M (20,5 mL), sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante 1,5 horas. Sob arrefecimento com gelo, foi adicionado MeOH até que não existir formação de espuma no sistema e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida; ao resíduo resultante, foi adicionado água para extração com CHCl_3 e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (forma OH) (fase móvel: $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc} = 95/5$; v/v), para se obter o composto do título (2,74 g, como um óleo amarelo).

MS (ESI pos.) m/z: 218, 220 (M^+).

Exemplo de Referência P-A45: Síntese de 4-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil]morfolina

[Quím. 85]

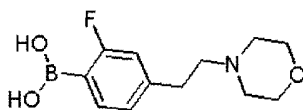


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A44 (500 mg) e morfolina (0,6 mL), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A42, para se obter o composto do título (564 mg, como um óleo castanho pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 288, 290 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A46: Síntese de ácido {2-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}borônico

[Quím. 86]

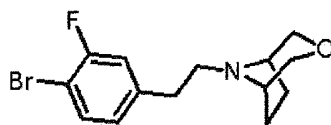


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A45 (785 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A43, para se obter o composto do título (493 mg, como um sólido amarelo).

MS (ESI pos.) m/z: 254 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A47: Síntese de 8-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil]-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano

[Quím. 87]

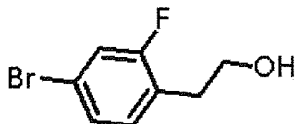


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A44 (543 mg) e 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (421 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A42, para se obter o composto do título (207 mg, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 314, 316 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A48: Síntese de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)etanol

[Quím. 88]

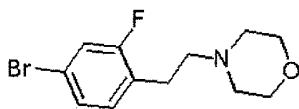


A partir de ácido 4-bromo-2-fluorofenilacético (2,46 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A44, para se obter o composto do título (1,93 g, como um óleo incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 218, 220 (M^+).

Exemplo de Referência P-A49: Síntese de 4-[2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil]morfolina

[Quím. 89]

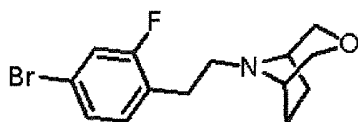


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A48 (500 mg) e morfolina (0,20 mL), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A42, para se obter o composto do título (315 mg, como um óleo castanho pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 288, 290 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A50: Síntese de 8-[2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil]-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano

[Quím. 90]

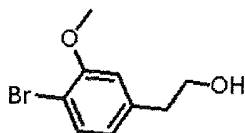


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A48 (500 mg) e 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (194 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A42, para se obter o composto do título (330 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 314, 316 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A51: Síntese de 2-(4-bromo-3-metoxifenil)etanol

[Quím. 91]

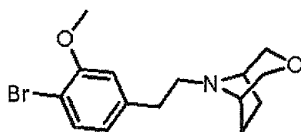


A partir de ácido 4-bromo-3-metoxifenilacético (1,20 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A44, para se obter o composto do título (941 mg, como um óleo amarelo).

MS (ESI pos.) m/z: 227, 229 ($[M-H]^+$).

Exemplo de Referência P-A52: Síntese de 8-[2-(4-bromo-3-metoxifenil)etil]-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano

[Quím. 92]

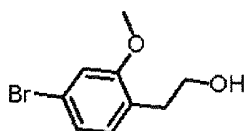


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A51 (308 mg) e 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (226 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A42, para se obter o composto do título (401 mg, como um óleo amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 326, 328 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A53: Síntese de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)etanol

[Quím. 93]

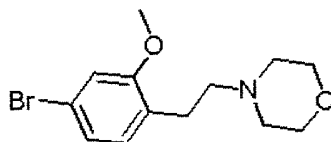


A partir do ácido 2-(4-bromo-2-metoxifenil)acético (1,02 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A44, para se obter o composto do título (828 mg, como um óleo amarelo).

MS (ESI pos.)m/z: 231 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A54: Síntese de 4-[2-(4-bromo-2-metoxifenil)etil]morfolina

[Quím. 94]

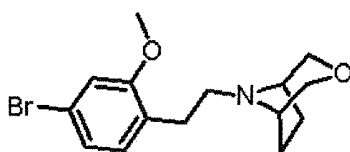


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A53(500 mg) e morfolina (0,6 mL), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A42,para se obter o composto do título (586 mg,como um óleo amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 300, 302 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A55: Síntese de 8-[2-(4-bromo-2-metoxifenil)etil]-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1] octano

[Quím. 95]

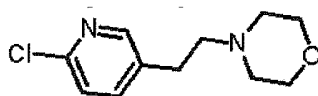


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A53 (100 mg) e 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (146 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A42,para se obter o composto do título(147 mg, como um óleo castanho pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 326, 328 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A56: Síntese de 4-[2-(6-cloropiridin-3-il)etil]morfolina

[Quím. 96]

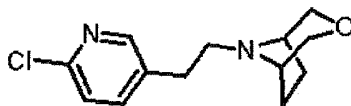


A partir de 2-(6-cloropiridin-3-il)etanol (900 mg) e morfolina (0,32 mL), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A42, para se obter o composto do título (518 mg, como um produto amorfo de cor laranja escuro).

MS (ESI pos.)m/z: 227 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A57: Síntese de 8-[2-(6-cloropiridin-3-il)etil]-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano

[Quím. 97]

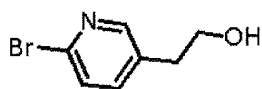


A partir de 2-(6-cloropiridin-3-il)etanol (400 mg) e 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (310 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A42, para se obter o composto do título (280 mg, como um sólido castanho claro).

MS (ESI pos.)m/z: 253 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A58: Síntese de 2-(6-bromopiridin-3-il)etanol

[Quím. 98]



A uma suspensão de cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio (6,63 g) em THF (25 mL), foi adicionado nBuLi/n-hexano a 2,66 M (7,28 mL), gota a gota, sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante uma hora. À mistura agitada foi adicionada uma suspensão de 6-bromonicotinaldeído (3,00 g) em THF (10 mL) e a mistura foi agitada durante uma hora. À mistura reacional, foi adicionado água para extração com EtOAc e, em seguida, a camada orgânica foi lavada com solução salina saturada. Após a secagem da camada orgânica sobre MgSO_4 , o exsiccante foi removido por filtração e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (forma OH) (fase móvel: n-hexano/EtOAc = 90/10 - 70/30; v/v), para se obter um produto purificado (1,98 g, como um óleo amarelo pálido).

Uma solução em MeCN- H_2O (10:1) do produto purificado resultante (2,28 g) foi adicionado, gota a gota, para HCl a 4 M/1,4-dioxano e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente durante 2 horas. Após ser concentrado, a mistura reacional foi diluída com CHCl_3 e lavou-se com água. Após a secagem da camada orgânica sobre MgSO_4 , o exsiccante foi removido por filtração e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.

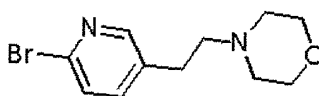
Após a adição de MeOH (35 mL) ao resíduo resultante, foi adicionado NaBH_4 (636 mg), sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante uma hora. Após ser concentrado, a mistura reacional foi diluída com CHCl_3 e lavou-se com água. Após a secagem

da camada orgânica sobre MgSO_4 , o exsiccante foi removido por filtração e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (forma OH) (fase móvel: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 97/3 - 93/7$; v/v), para se obter o composto do título (1,25 g, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 202 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-A59: Síntese de 4-[2-(6-bromopiridin-3-il)etil]morfolina

[Quím. 99]

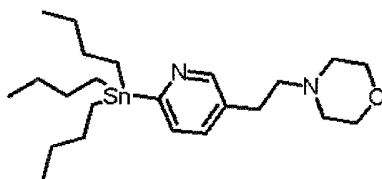


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A58 (1,00 g) e morfolina (0,25 mL), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A42, para se obter o composto do título (537 mg, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 271, 273 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-A60: Síntese de 4-{2-[6-(tributilestanil)piridin-3-il]etil}morfolina

[Quím. 100]

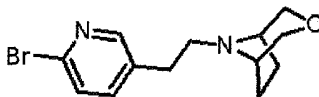


Para uma solução em THF (12 mL) do composto obtido no Exemplo de Referência P-A58 (600 mg), foi adicionado de n-BuLi/n-hexano a 2,6 M (1,05 mL), gota a gota, a -78°C e a mistura foi agitada imediatamente por uma hora. À mistura agitada, foi adicionado cloreto de tributil-estanho (0,74 mL), gota a gota e a mistura foi agitada à medida que a sua temperatura foi aumentada até à temperatura ambiente. Foi adicionada água para extração com EtOAc. Depois de se lavar a camada orgânica com solução salina saturada e secagem da mesma sobre Na_2SO_4 , o exsiccante foi removido por filtração e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (766 mg, como um produto amorfo cor de laranja pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 481 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-A61: Síntese de 8-[2-(6-bromopiridin-3-il)etil]-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano

[Quím. 101]

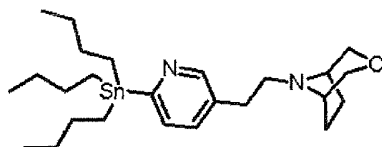


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A58 (1,00 g) e 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (490 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A42, para se obter o intitulado composto (838 mg, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 297, 299 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A62: Síntese de 8-{2-[6-(tributylestanil)piridin-3-il]etil}-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano

[Quím. 102]

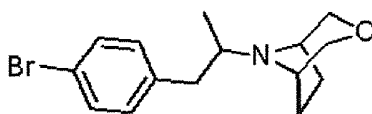


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A61 (200 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A60, para se obter o composto do título (245 mg, como um óleo castanho pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 509 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A63: Síntese de 8-[1-(4-bromofenil)propan-2-il]-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano

[Quím. 103]

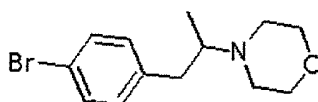


Uma solução de 4-bromofenilacetona (1,00 g) e 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (560 mg) em MeOH/AcOH (10:1,15 mL) foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos e, depois, foi adicionado o complexo de borano e 2-picolina (1,00 g) e a mistura foi agitada, a uma temperatura externa de 60° C, durante 8 horas. Depois de deixar a mistura reacional arrefecer, foi adicionada a uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ para neutralização, sob arrefecimento com gelo e foi realizada extração com CHCl₃. A camada orgânica foi filtrada com Phase Separator e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (cartucho de SNAP HP-Sil 25g; fase móvel: CHCl₃/MeOH = 99/1 - 90/10; v/v), para se obter o composto do título (418 mg, como um óleo amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 310, 312 ([M+H]⁺).

Exemplo de Referência P-A64: Síntese de 4-[1-(4-bromofenil)propan-2-il]morfolina

[Quím. 104]

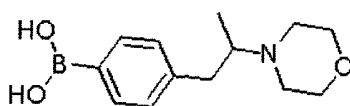


A partir de 4-bromofenilacetona (2,00 g) e morfolina (1,64 mL), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A63, para se obter o composto do título (755 mg, como um óleo incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 284, 286 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A65: Síntese de ácido {4-[2-(morfolin-4-il)propil]fenil}borônico

[Quím. 105]

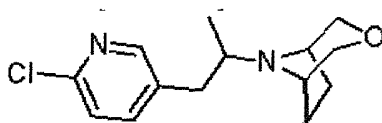


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A64 (1,61 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A43, para se obter o composto do título (1,09 g, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 250 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A66: Síntese de 8-[1-(6-cloropiridin-3-il)propan-2-il]-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano

[Quím. 106]

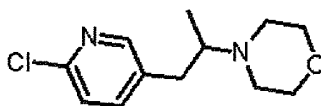


A partir de (6-cloropiridin-3-il)propan-2-ona (235 mg) e 3-oxa-8-azabicclo[3.2.1]octano (165 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A63, para se obter o composto do título (166 mg, como um óleo amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z : 267 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A67: Síntese de 4-[1-(6-cloropiridin-3-il)propan-2-il]morfolina

[Quím. 107]

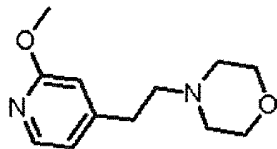


A partir de (6-cloro-piridin-3-il)propan-2-ona (200 mg) e morfolina (0,21 mL), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A63, para se obter o composto do título (216 mg, como um óleo de cor amarela pálida).

MS (ESI pos.) m/z : 241 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-A68: Síntese de 4-[2-(2-metoxipiridin-4-il)etil]morfolina

[Quím. 108]

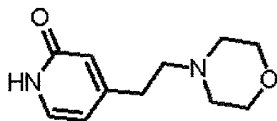


A partir de (2-metoxipiridin-4-il)etanol (1,30 g) e morfolina (1,3 mL), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A42, para se obter o composto do título (1,39 g, como um sólido incolor) .

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 2,47-2,54 (4H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,73-2,77 (2H, m), 3,71-3,75 (4H, m), 3,93 (3H, s), 6,60 (1H, s), 6,72-6,76 (1H, m), 8,06 (1H, d, $J = 5,4$ Hz) .

Exemplo de Referência P-A69: Síntese de 4-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2(1H)-ona

[Quím. 109]



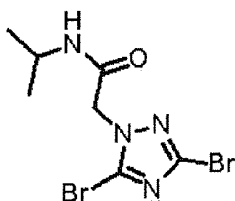
Para uma solução em THF (2,8 mL) do composto obtido no Exemplo de Referência PA68 (300 mg), foi adicionada uma solução aquosa de HCl a 6 M (5,6 mL), gota a gota. A mistura foi agitada, a 60° C, durante 6 horas. Depois de remoção do solvente por destilação sob pressão reduzida, foi realizada, duas vezes, destilação azeotrópica com tolueno. O resíduo resultante

foi lavado com EtOAc e os sólidos foram recuperados por filtração, para se obter o composto do título (375 mg, como um sólido incolor).

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm); 3,00-3,14 (4H, m), 3,30-3,39 (2H, m), 3,45 (2H, d, $J = 12,4$ Hz), 3,76-3,83 (2H, m), 3,97 (2H, d, $J = 12,4$ Hz), 6,77 (1H, s), 6,89-6,96 (1H, m), 8,13 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 11,24-11,37 (1H, m).

Exemplo de Referência P-B01: Síntese de 2-(3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 110]



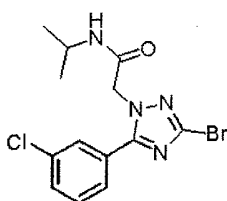
A partir de 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazole (1,00 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A02, para se obter o composto do título (1,06 g como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z : 325, 327 ($[M+H]^+$).

A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-B01, foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A29 para sintetizar os compostos seguintes.

Exemplo de Referência P-B02: 2-[3-bromo-5-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

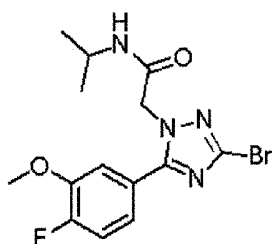
[Quím. 111]



MS (ESI pos.)m/z: 357, 359 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-B03: 2-[3-bromo-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

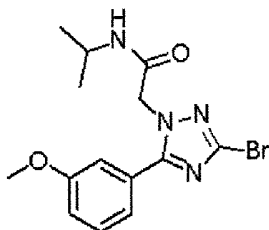
[Quím. 112]



MS (ESI pos.)m/z: 371 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-B04: 2-[3-bromo-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

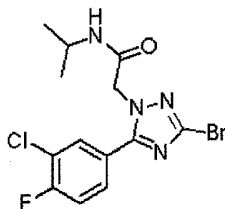
[Quím. 113]



MS (ESI pos.)m/z: 353, 355 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-B05: 2-[3-bromo-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

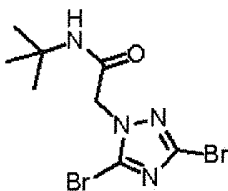
[Quím. 114]



RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,18-1,23 (6H, m), 4,10-4,17 (1H, m), 4,76 (2H, s), 5,86-5,93 (1H, m), 7,31 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 7,63-7,67 (1H, m), 7,90 (1H, dd, $J = 6,6, 2,1$ Hz).

Exemplo de Referência P-B06: Síntese de N-terc-butil-2-(3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida

[Quím. 115]



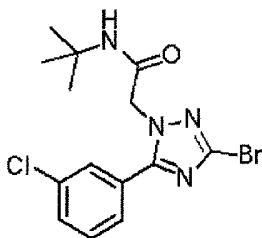
A partir de 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazole (5,0 g) e 2-bromo-N-terc-butilacetamida (5,14 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A02, para se obter o composto do título (5,4 g, como um sólido incolor).

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm); 1,27 (9H, s), 4,81 (2H, s), 8,03 (1H, s).

A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-B06, foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A29 para sintetizar os compostos seguintes.

Exemplo de Referência P-B07: 2-[3-bromo-5-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-terc-butilacetamida

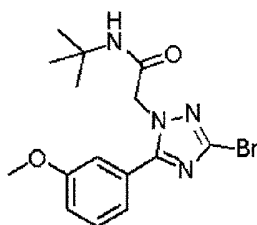
[Quím. 116]



RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,36-1,39 (9H, m), 4,73 (2H, s), 5,88-5,95 (1H, m), 7,45-7,49 (1H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,58-7,62 (1H, m), 7,74-7,77 (1H, m).

Exemplo de Referência P-B08: 2-[3-bromo-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-terc-butilacetamida

[Quím. 117]

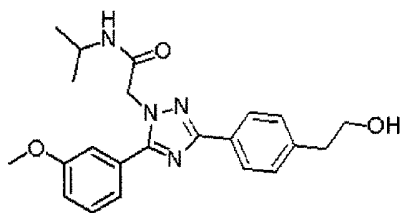


RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,32-1,40 (9H, m), 3,86 (3H, s), 4,74 (2H, s), 5,97-6,06 (1H, m), 7,06-7,11 (1H, m), 7,22-7,25 (1H, m), 7,39-7,44 (1H, m), 7,52-7,58 (1H, m).

A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-B04, foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A29 para sintetizar o composto seguinte.

Exemplo de Referência P-B09: 2-{3-[4-(2-hidroxietil)fenil]-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N-(propan-2-il)acetamida

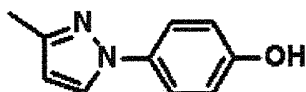
[Quím. 118]



MS (ESI pos.)m/z: 395 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C01: Síntese de 4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenol

[Quím. 119]

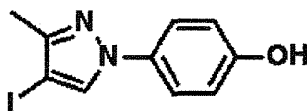


Uma suspensão de 3-metilpirazole (3,0 g), 4-iodofenol (6,3 g), iodeto de cobre (350 mg), carbonato de potássio (2,1 g) e trans-N,N'-bismetil-1,2-ciclo-hexanodiamina (1,0 g) em tolueno (18 mL) foi agitada, a uma temperatura externa de 100° C, durante 60 horas, sob um fluxo de azoto. Depois de deixar a mistura reacional arrefecer, foi adicionado EtOAc e após remoção por filtração do material insolúvel, a camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada. Após a secagem da camada orgânica sobre $MgSO_4$, o exsicante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Cartucho SNAP KP-Sil; fase móvel: n-hexano/EtOAc = 80/20 - 40/60; v/v); após a lavagem do composto resultante com IPE, os sólidos foram recuperados por filtração, para se obter o composto do título (2,7 g, como um sólido vermelho pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 175 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C02: Síntese de 4-(4-iodo-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenol

[Quím. 120]

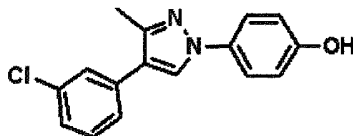


A uma solução em DMF do composto obtido no Exemplo de Referência P-C01 (2,7 g), foi adicionado NIS (5,9 g) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 4 horas. Foi adicionado EtOAc à mistura reacional e depois de lavar com solução aquosa de Na_2SO_3 , água e solução salina saturada, a camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 ; subsequentemente, o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Cartucho SNAP KP-Sil; fase móvel: n-hexano/EtOAc = 90/10 - 60/40; v/v), para se obter o composto do título (2,1 g, como um sólido amarelo pálido sólido).

MS (ESI pos.)m/z: 301 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C03: Síntese de 4-[4-(3-clorofenil)-1H-pirazol-1-il-3-metil-]fenol

[Quím. 121]

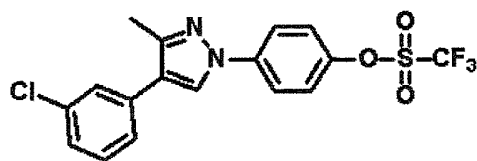


Uma mistura do composto obtido no Exemplo de Referência P-C02 (2,1 g), ácido (3-clorofenil)borónico (1,6 g), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (800 mg), solução aquosa de NaHCO_3 (2 M, 34 mL) e EtOH (70 mL) foi aquecida, sob refluxo, durante 2 horas, sob uma atmosfera de azoto. Depois de deixar a mistura arrefecer, EtOH foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi submetido a extração com CHCl_3 . A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e foi seca sobre MgSO_4 ; subsequentemente, o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (Cartucho SNAP KP-NH; fase móvel: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 98/2 - 90/10$; v/v), para se obter o composto do título (2,0 g, como um sólido castanho claro).

MS (ESI pos.) m/z : 285 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-C04: Síntese de trifluorometanossulfonato de 4-[4-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]fenilo

[Quím. 122]

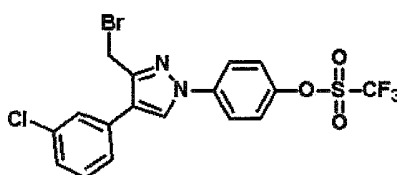


Para uma solução em CHCl_3 (16 mL) do composto obtido no Exemplo de Referência P-C03 (900 mg), foi adicionado Et_3N (0,80 mL) e Tf_2O (0,67 mL), sob um banho de gelo e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 17 horas. A mistura reacional foi lavada com ácido clorídrico (1 M), uma solução aquosa de NaHCO_3 (1 M) e solução salina saturada; após secagem sobre MgSO_4 , o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. A camada orgânica foi filtrada com Phase Separator e o solvente foi subsequentemente removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (Cartucho SNAP HP-Sil; fase móvel: n-hexano/ EtOAc = 90/10 - 70/30; v/v), para se obter o composto do título (1,1 g, como um óleo amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z : 417 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-C05: Síntese de trifluorometanossulfonato de 4-[3-(bromometil)-4-(3-clorofenil)-1H-pirazol-1-il] fenilo

[Quím. 123]

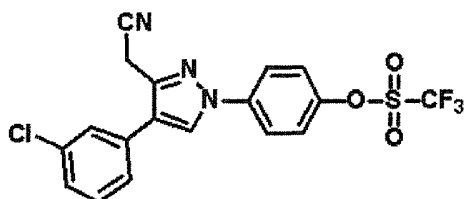


Para uma solução em CHCl_3 do composto obtido no Exemplo de Referência P-C04 (1,1 g), foi adicionado NBS (530 mg) e peróxido de benzoílo (87 mg) e a mistura foi aquecida, sob refluxo, durante 60 horas. A mistura reacional foi lavada com água e solução salina saturada e foi seca sobre MgSO_4 ; depois disso, o exsicante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,3 g, como um óleo amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z : 495 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-C06: Síntese de trifluorometanossulfonato de 4-[4-(3-clorofenil)-3-(cianometil)-1H-pirazol-1-il]fenilo

[Quím. 124]



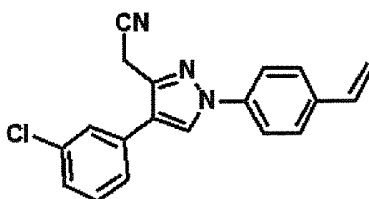
A uma solução em DMSO (13 mL) do composto obtido no Exemplo de Referência P-C05 (1,3 g), foi adicionado cianeto de sódio (200 mg) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 3 horas. Após a adição de EtOAc à mistura reacional, lavou-se com água e solução salina saturada e foi seca sobre MgSO_4 ; subsequentemente, o exsicante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (Cartucho

SNAP HP-Sil; fase móvel: n-hexano/AcOEt = 90/10-60/40, v/v), para se obter o composto do título (460 mg, como um óleo amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 442 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C07: Síntese de [4-(3-clorofenil)-1-(4-etenilfenil)-1H-pirazol-3-il]acetonitrilo

[Quím. 125]

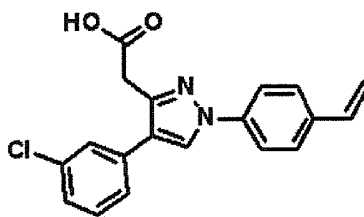


A partir de Exemplo de Referência P-C06 (460 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A03, para se obter o composto do título (140 mg, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 320 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C08: Síntese do ácido [4-(3-clorofenil)-1-(4-etenilfenil)-1H-pirazol-3-il]acético

[Quím. 126]

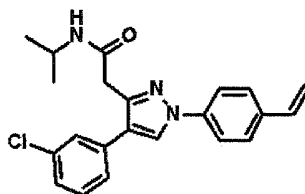


A uma solução em EtOH (4 mL) do composto obtido no Exemplo de Referência P-C07(140 mg), foi adicionada uma solução aquosa de NaOH (2,5 M, 4 mL) e a mistura foi aquecida, sob refluxo, durante 3 horas. Depois de deixar a mistura reacional arrefecer, foi adicionado ácido clorídrico (1 M) e após acerto do pH a 4, foi adicionado EtOAc para separar a camada orgânica. A camada orgânica resultante foi lavada com solução salina saturada e foi seca sobre MgSO_4 ; subsequentemente, o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (148 mg, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z : 339 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-C09: Síntese de 2-[4-(3-clorofenil)-1-(4-etenilfenil)-1H-pirazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 127]

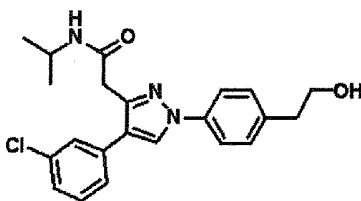


A uma solução em THF (4 mL) do composto obtido no Exemplo de Referência P-C08 (148 mg), HOBT.H₂O (100 mg) e isopropilamina (0,06 mL), foi adicionado EDC-HCl (130 mg), sob um fluxo de azoto e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 17 horas. Depois de adicionar CHCl₃ à mistura reacional, esta foi lavada com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl, água e solução salina saturada e foi seca sobre MgSO₄; subsequentemente, o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (cartucho de SNAP HP-Sil 50g; fase móvel: n-hexano/EtOAc = 50/50 - 20/80; v/v), para se obter o composto do título (130 mg, como um incolor sólido).

MS (ESI pos.) m/z: 380 ([M+H]⁺).

Exemplo de Referência P-C10: Síntese de 2-{4-(3-clorofenil)-1-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1H-pirazol-3-il}-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 128]



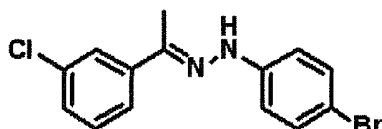
A partir de Exemplo de Referência P-C09 (130 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-

A04, para se obter o composto do título (120 mg, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 398 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C11: Síntese de (2E)-1-(4-bromofenil)-2-[1-(3-clorofenil)etilideno]hidrazina

[Quím. 129]

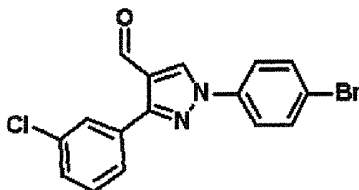


Para uma suspensão em EtOH (18 mL) de 1-(3-clorofenil)etanona (1,0 g) e cloridrato de (4-bromofenil)hidrazina (1,6 g), foi adicionado ácido acético (0,36 mL) e a mistura foi agitada a uma temperatura externa de 100° C, durante 3 horas. Após a adição de EtOAc à mistura reacional, foi neutralizada com uma solução aquosa de NaHCO₃ e a camada orgânica foi subsequentemente separada. A camada orgânica resultante foi neutralizada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e a camada orgânica foi separada. Após secagem da fase orgânica resultante sobre MgSO₄, o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (3,0 g, como um óleo castanho pálido).

MS (ESI neg.) m/z: 323 ($[M]^+$).

Exemplo de Referência P-C12: Síntese de 1-(4-bromofenil)-3-(3-clorofenil)-1H-pirazole-4-carbaldeído

[Quím. 130]

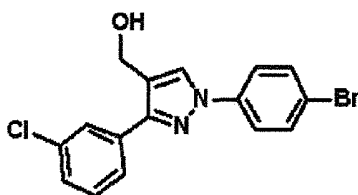


Para uma solução de oxicloreto de fósforo (1,8 mL) em DMF (3 mL), foi adicionada uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-C11 (2,1 g) em DMF (6 mL), sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada, a uma temperatura externa de 80° C, durante 3 horas. Após arrefecimento com gelo, a mistura reacional foi adicionada, gota a gota, a uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e o sólido precipitado foi recuperado por filtração e seco, para se obter o composto do título (2,3 g como um sólido castanho claro).

RMN de ¹H (600 MHz, CHCl₃) δ(ppm); 7,42-7,48 (2H, m), 7,63-7,67 (2H, m), 7,67-7,71 (2H, m), 7,72-7,77 (1H, m), 7,85-7,89 (1H, m), 8,52 (1H, s), 10,05 (1H, s).

Exemplo de Referência P-C13: Síntese de 1-(4-bromofenil)-3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]metanol

[Quím. 131]

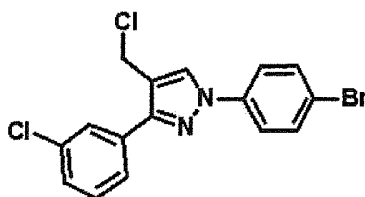


A uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-C12 (2,3 g) em MeOH (32 mL), foi adicionado NaBH₄ (540 mg) em pequenas porções, sob arrefecimento com gelo e a mistura foi subsequentemente agitada, à temperatura ambiente, durante uma hora. Após a adição de ácido clorídrico (2 M, 60 mL) à mistura reacional, o MeOH foi removido por destilação sob pressão reduzida. Depois de se extrair a camada aquosa com EtOAc, a camada orgânica resultante foi lavada com solução salina saturada e foi seca sobre MgSO₄; subsequentemente, o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (2,4 g como um produto amorfo castanho).

MS (ESI pos.) m/z: 363 ([M+H]⁺).

Exemplo de Referência P-C14: Síntese de 1-(4-bromofenil)-4-(clorometil)-3-(3-clorofenil)-1H-pirazole

[Quím. 132]

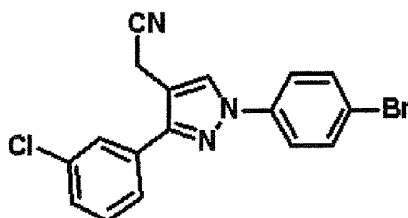


Para uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-C13 (2,4 g) em CHCl_3 (32 mL), foi adicionado cloreto de tionilo (0,92 mL) e a mistura foi aquecida, sob refluxo, durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (2,5 g, como um produto amorfo castanho).

MS (ESI pos.) m/z: 381 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-C15: Síntese de [1-(4-bromofenil)-3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]acetonitrilo

[Quím. 133]

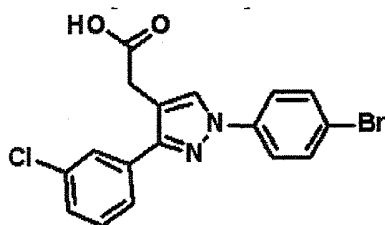


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C14 (2,5 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-C06, para se obter o composto do título (1,5 g, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 372 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-C16: Síntese do ácido [1-(4-bromofenil)-3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]acético

[Quím. 134]

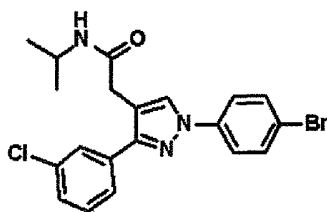


A uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-C15 (1,5 g) em dioxano (16 mL), foi adicionado ácido clorídrico (6 M, 8 mL) e a mistura foi aquecida, sob refluxo, durante 48 horas. Depois de fornecimento adicional de uma solução de HCl-dioxano (4 M, 8 mL), a mistura foi aquecida, sob refluxo, durante 72 horas. À mistura reacional, foi adicionado EtOAc e a camada orgânica foi separada; subsequentemente, a camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e foi seca sobre MgSO_4 ; de seguida, o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,6 g como um sólido castanho claro).

MS (ESI neg.) m/z : 389 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Exemplo de Referência P-C17: Síntese de 2-[1-(4-bromofenil)-3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 135]

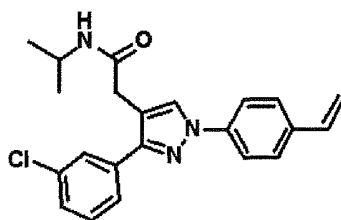


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C16(1,4 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-C09, para se obter o composto do título (1,1 g como um sólido castanho claro).

MS (ESI pos.)m/z: 432 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C18: Síntese de 2-[3-(3-clorofenil)-1-(4-etenilfenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 136]

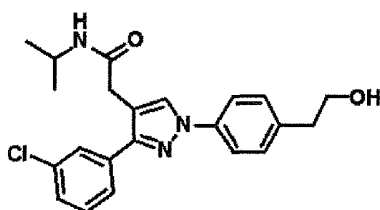


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C17(1,6 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A03, para se obter o composto do título (1,4 g, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 380 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C19: Síntese do 2-{3-(3-clorofenil)-1-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1H-pirazol-4-il-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 137]

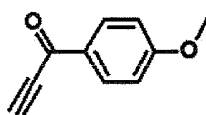


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C18(1,1 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A04, para se obter o composto do título (1,1 g, como um produto amorfo castanho claro).

MS (ESI pos.)m/z: 420 ($[M+Na]^+$).

Exemplo de Referência P-C20: Síntese de 1-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ona

[Quím. 138]



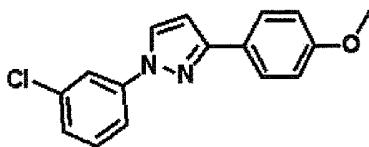
Para uma solução de 1-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ol(12 g) em $CHCl_3$ (160 mL), foi adicionado dióxido de manganês (85 g) e a

mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. O material insolúvel foi removido por filtração através de Celite (marca registrada) e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida; em seguida, o resíduo resultante foi lavado com n-hexano, sob agitação, para se obter o composto do título (7,8 g, como um sólido amarelo).

MS (ESI pos.) m/z: 161 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C21: Síntese de 1-(3-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazole

[Quím. 139]



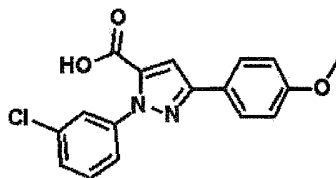
A uma suspensão do composto obtido no Exemplo de Referência P-C19 (3,0 g) e (3-clorofenil)hidrazina (3,4 g) em MeOH (120 mL), foi adicionado ácido clorídrico conc. (1,8 mL) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 26 horas, em seguida agitada, a uma temperatura externa de 60° C, durante 2 horas. Após concentração da mistura reacional sob pressão reduzida, foi adicionado EtOAc ao resíduo resultante e a mistura foi lavada com água e solução salina saturada. Após secagem da camada orgânica sobre $MgSO_4$, o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida; em

seguida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Cartucho SNAP HP-Sil50g; fase móvel: n-hexano/EtOAc = 100/0 - 85/15; v/v), para se obter o composto do título (2,8 g, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 285 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C22: Síntese de ácido 1-(3-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazole-5-carboxílico

[Quím. 140]



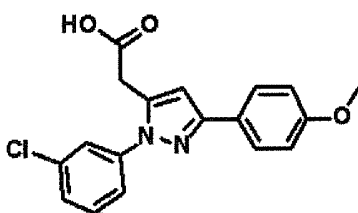
A uma solução de diisopropilamina (870 mg) em THF (40 mL), foi adicionado, gota a gota, n-BuLi a 2,6 M em hexano (3,3 mL), sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante 10 minutos. Após o arrefecimento da mistura reacional para -60° C, foi adicionada uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-C21 (2,2 g) em THF (10 mL) e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura reacional foi adicionada, gota a gota, através de uma cânula, a uma mistura de gelo seco com Et₂Se e a mistura foi agitada durante a noite. Após a adição de água e EtOAc à mistura reacional, esta foi submetida a extração com

uma solução aquosa de NaOH a 1 M. A camada aquosa resultante foi ajustada a pH = 4 com ácido clorídrico a 1 M e submetida a extração com EtOAc. Após a secagem da camada orgânica sobre MgSO_4 , o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,2 g, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 329 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-C23: Síntese de ácido [1-(3-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]acético

[Quím. 141]



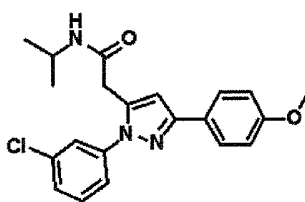
Para uma suspensão do composto obtido no Exemplo de Referência P-C22 (1,5 g) em CHCl_3 (45 mL), foi adicionado cloreto de oxalilo (0,78 mL) e DMF (uma gota), num banho de gelo e a mistura foi agitada durante uma hora. Após concentração da mistura reacional, foi adicionada uma mistura líquida de THF/MeCN (1/1; v/v, 45 mL) ao resíduo resultante e a 0° C, foi também adicionado TMSCH_2N_2 (solução em Et_2O a 2 mol/L, 4,5 mL) e a mistura foi agitada durante uma hora. Depois de se concentrar a mistura agitada, foi adicionada uma mistura líquida de 1,4-dioxano/água (1/1; v/v, 45 mL) e, após adição de acetato de prata (230 mg), a mistura foi agitada, a 60° C, durante uma

hora. Depois de se concentrar a mistura agitada, foi adicionada uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante uma hora. Após filtração da mistura reacional através de Celite (marca registrada), o filtrado foi diluído com adição de EtOAc; de seguida, a camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e foi seca sobre MgSO_4 ; subsequentemente, o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,6 g, como um sólido castanho claro).

MS (ESI pos.) m/z: 343 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-C24: Síntese de 2-[1-(3-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 142]

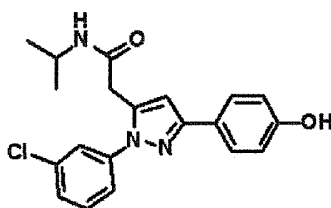


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C23 (1,6 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-C09, para se obter o composto do título (780 mg, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 384 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-C25: Síntese de 2-[1-(3-clorofenil)-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 143]

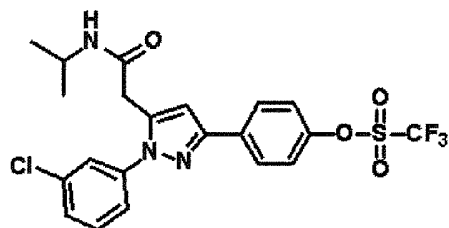


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C24 (780 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A27, para se obter o composto do título (750 mg, como um sólido castanho claro).

MS (ESI pos.) m/z: 370 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C26: Síntese de trifluorometanossulfonato de 4-{1-(3-clorofenil)-5-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-1H-pirazol-3-il}fenilo

[Quím. 144]

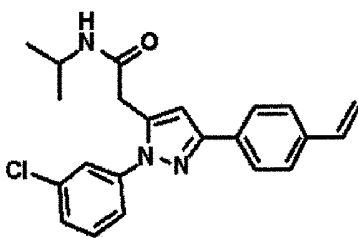


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C25(750 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-C04, para se obter o composto do título (270 mg como um óleo amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 502 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C27: Síntese de 2-[1-(3-clorofenil)-3-(4-etenilfenil)-1H-pirazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 145]

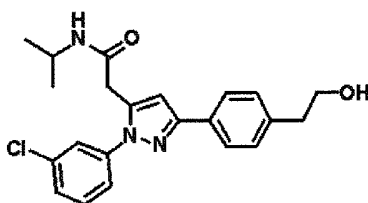


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C26(270 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A03, para se obter o composto do título (75 mg, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 380 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C28: Síntese de ácido 2-{1-(3-clorofenil)-3-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1H-pirazol-5-il}-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 146]

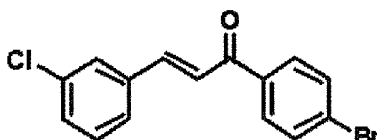


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C27(75 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A04, para se obter o composto do título (79 mg, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 398 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C29: Síntese de (2E)-1-(4-bromofenil)-3-(3-clorofenil)prop-2-en-1-ona

[Quím. 147]

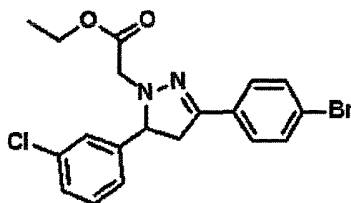


A uma solução de 3-clorobenzaldeído (3,0 g) e 1-(4-bromofenil)etanona (4,5 g) em MeOH (125 mL), foi adicionado metóxido de sódio (1,2 g) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 60 horas. Foi adicionado ácido clorídrico diluído (0,5 M, 125 mL) à mistura reacional e o sólido precipitado foi recuperado por filtração e seco, para se obter o composto do título (6,8 g como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 321 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C30: Síntese de acetato de [3-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo

[Quím. 148]



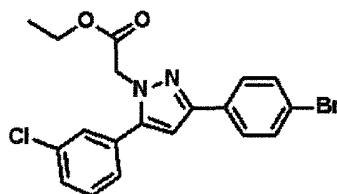
Uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-C29 (4,4 g) e cloridrato de 2-hidrazinilacetato de etilo (2,2 g) em EtOH (70 mL) foi aquecida, sob refluxo, durante 4 horas. Após concentração da mistura reacional sob pressão reduzida, esta foi agitada, a uma temperatura externa de 60° C, durante 2 horas. Após concentração da mistura reacional sob pressão reduzida, foi adicionado EtOAc ao resíduo resultante e a mistura foi lavada com água e solução salina saturada. Após a secagem da camada orgânica sobre MgSO₄, o exsiccante foi removido

por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (5,7 g como um óleo amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z : 421 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C31: Síntese de [3-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo

[Quím. 149]

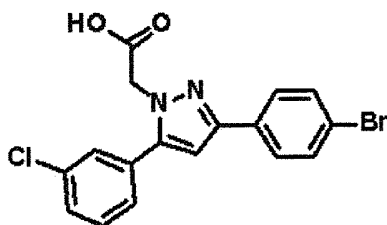


A uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-C30 (5,7 g) em tolueno (130 mL), foi adicionado 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (5,2 g) e a mistura foi agitada, a uma temperatura exterior de 100° C, durante uma hora. Após filtração da mistura reacional, o filtrado foi diluído por adição de EtOAc e foi lavado com água e solução salina saturada. Após a secagem da camada orgânica sobre $MgSO_4$, o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida; em seguida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel em etapas sequenciais (Cartucho SNAP KP-NH; fase móvel: n-hexano/EtOAc = 90/10 - 70/30; v/v, e Cartucho SNAP HP-Sil 50g; fase móvel: n-hexano/EtOAc = 80/20 - 70/30; v/v), para se obter o composto do título (3,6 g como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 419 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C32: Síntese de ácido [3-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]acético

[Quím. 150]

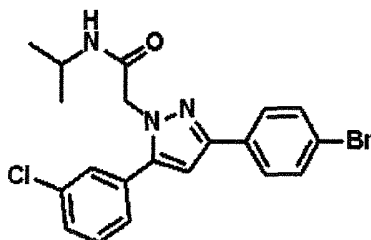


A uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-C31 (3,6 g) em THF (40 mL), foi adicionada uma solução aquosa de NaOH (2,5 M, 8 mL) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Foi adicionado ácido clorídrico (2,0 M) à mistura reacional, para ajuste do pH a 4 e a extração foi conduzida com EtOAc. Após a secagem da camada orgânica sobre $MgSO_4$, o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (3,3 g, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 391 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C33: Síntese de 2-[3-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 151]

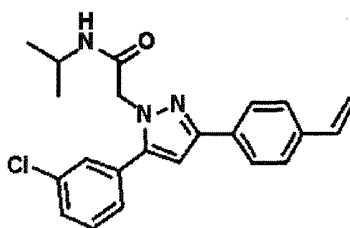


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C32(3,3 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-C09, para se obter o composto do título (3,1 g, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 432 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C34: Síntese de 2-[5-(3-clorofenil)-3-(4-etenilfenil)-1H-pirazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 152]

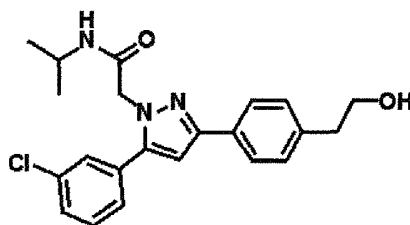


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C33(3,1 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A03, para se obter o composto do título (1,3 g, como um sólido castanho claro).

MS (ESI pos.)m/z: 380 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C35: Síntese de 2-{5-(3-clorofenil)-3-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1H-pirazol-1-il}-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 153]

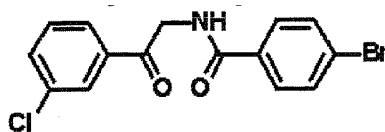


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C34(1,3 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A04, para se obter o composto do título (1,4 g, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 398 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C36: Síntese de 4-bromo-N-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]benzamida

[Quím. 154]

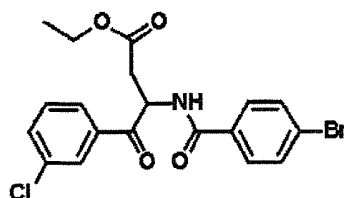


Para uma solução de 2-amino-1-(3-clorofenil)etanona (2,0 g) em CHCl_3 (24 mL), foram adicionados uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (48 mL) e cloreto de 4-bromobenzoílo (3,2 g), sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante 2 horas. A camada orgânica foi separada e seca sobre MgSO_4 ; subsequentemente, o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (3,2 g, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 352 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-C37: Síntese de 3-[(4-bromo-benzoil)amino]-4-(3-clorofenil)-4-oxobutanoato de etilo

[Quím. 155]



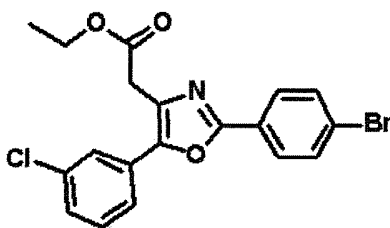
A uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-C36 (1,1 g) em DMF (10 mL), foi adicionado hidreto de sódio (160 mg), a -50°C e a mistura foi agitada durante 30 minutos; subsequentemente, foi adicionado éster etílico do ácido 2-bromoacético (0,39 mL) e a mistura foi agitada durante 30 minutos, sob arrefecimento com gelo. Após adição de água à mistura reacional, diluiu-se com adição de EtOAc. A camada orgânica foi separada e posteriormente lavada com solução salina

saturada. Após a secagem da camada orgânica sobre MgSO_4 , o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida; o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel em etapas sequenciais (Cartucho SNAP HP-Sil; fase móvel: n-hexano/EtOAc/ CHCl_3 = 80/20/3 - 70/30/3; v/v/v), para se obter o composto do título (460 mg, como um óleo amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 438 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-C38: Síntese de [2-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]acetato de etilo

[Quím. 156]



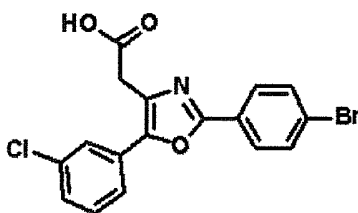
A uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-C37 (460 mg) em DMF (10 mL), foi adicionado oxicloreto de fósforo (0,39 mL), sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante 4 horas. A mistura reacional foi adicionada a uma mistura de EtOAc e água gelada. A camada orgânica foi separada e posteriormente lavada com solução salina saturada. Após a secagem da camada orgânica sobre MgSO_4 , o exsiccante foi removido por

filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (441 mg, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 420 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C39: Síntese de ácido [2-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]acético

[Quím. 157]

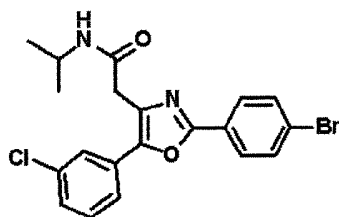


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C38 (3,2 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-C32, para se obter o composto do título (3,0 g como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 392 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C40: Síntese de 2-[2-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 158]

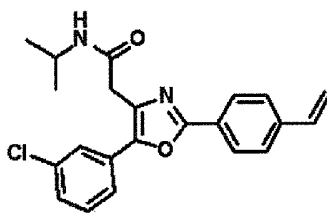


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C39(3,0 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-C09, para se obter o composto do título (2,3 g, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 433 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C41: Síntese de 2-[5-(3-clorofenil)-2-(4-etenilfenil)-1,3-oxazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 159]

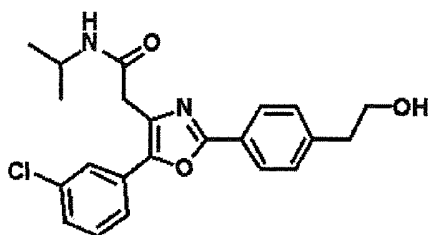


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C40(2,3 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A03, para se obter o composto do título (1,3 g, como um sólido castanho claro).

MS (ESI pos.)m/z: 381 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C42: Síntese de 2-{5-(3-clorofenil)-2-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 160]

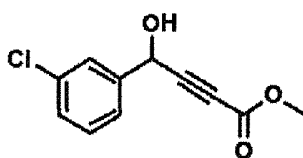


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C41(1,3 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A04, para se obter o composto do título (1,3 g, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 399 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C43: Síntese do 4-(3-clorofenil)-4-hidroxibut-2-inoato de metilo

[Quím. 161]

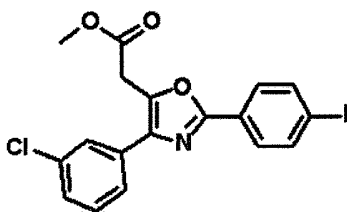


A uma solução de propargilato de metilo (3,6 g) em THF (100 mL), foi adicionado n -BuLi (2,7 M, 16 mL), a -78°C e após agitação da mistura durante 30 minutos, foi adicionado, gota a gota, uma solução de 3-clorobenzaldeído (4,0 g) em THF (20 mL). Após agitação de 1 hora, foi adicionado ácido acético (20 mL) e a mistura reacional foi subsequentemente lavada com água. Depois de extrair a camada aquosa com EtOAc, a camada orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e solução salina saturada. Após a secagem da camada orgânica sobre MgSO_4 , o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida; o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (cartucho SNAP HP-Sil; fase móvel: n -hexano/EtOAc = 90/10 - 70/30; v/v), para se obter o composto do título (4,6 g, como um vermelho pálido óleo).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3 -d) δ (ppm); 2,43-2,52 (1H, m), 3,79 (3H, s) 5,55 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,29-7,35 (2H, m) 7,36-7,42 (1H, m), 7,47-7,57 (1H, m).

Exemplo de Referência P-C44: Síntese de [4-(3-clorofenil)-2-(4-iodofenil)-1,3-oxazol-5-il]acetato de metilo

[Quím. 162]

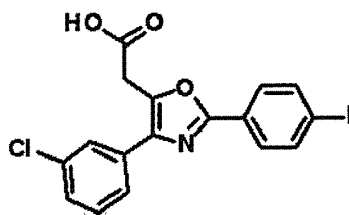


A uma mistura do composto obtido no Exemplo de Referência P-C43 (4,4 g) e 4-iodobenzonitrilo (4,5 g), foi adicionado ácido sulfúrico conc. (2,1 mL), sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 3 horas. Depois de adicionar CHCl_3 à mistura reacional, esta foi lavada com água e solução salina saturada. Após a secagem da camada orgânica sobre MgSO_4 , o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida; o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (cartucho SNAP HP-Sil; fase móvel: n-hexano/EtOAc = 95/5 - 80/20; v/v), para se obter o composto do título (2,3 g, como um vermelho pálido óleo).

MS (ESI pos.) m/z: 454 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-C45: Síntese de ácido [4-(3-clorofenil)-2-(4-iodofenil)-1,3-oxazol-5-il]acético

[Quím. 163]

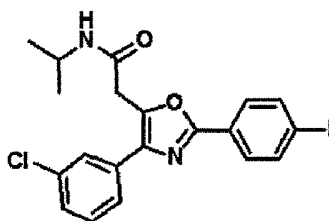


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C44 (3,5 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-C32, para se obter o composto do título (3,3 g, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 440 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C46: Síntese de 3-clorofenil)-2-(4-iodofenil)-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 164]

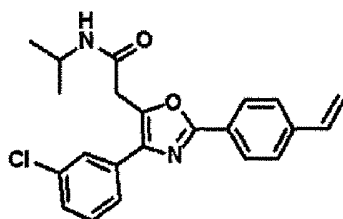


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C45(3,3 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-C09, para se obter o composto do título (3,1 g, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 481 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C47: Síntese de 2-[4-(3-clorofenil)-2-(4-etenilfenil)-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 165]

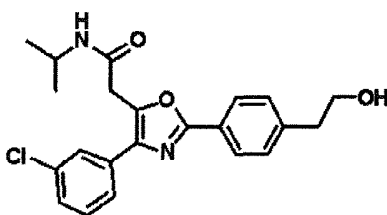


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C46(3,1 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A03, para se obter o composto do título (1,6 g, como um sólido castanho claro).

MS (ESI pos.)m/z: 381 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C48: Síntese de 2-{4-(3-clorofenil)-2-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1,3-oxazol-5-il}-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 166]



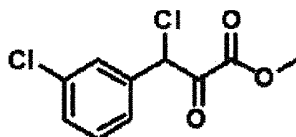
A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C47(1,6 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de

Referência P-A04, para se obter o composto do título (1,7 g como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 399 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C49: Síntese de 3-cloro-3-(3-clorofenil)-2-oxopropanoato de metilo

[Quím. 167]

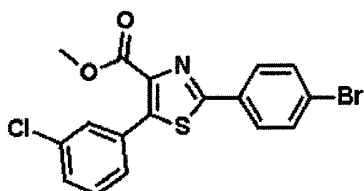


A uma solução de 3-clorobenzaldeído (10 g) e 3,3-dicloro-2-oxopropanoato de metilo (9,6 mL) em éter terc-butilmetílico (70 mL), foi adicionado metóxido de sódio (4,8 g), sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada, a 70° C, durante 17 horas. Após a adição de EtOAc à mistura reacional, esta foi lavada com água e solução salina saturada. Após a secagem da camada orgânica sobre $MgSO_4$, o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (18 g, como um óleo de cor castanha).

MS (ESI neg.) m/z: 245 ($[M-H]^-$).

Exemplo de Referência P-C50: Síntese de 2-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1,3-tiazole-4-carboxilato de metilo

[Quím. 168]

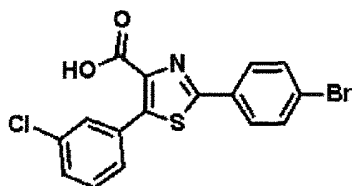


A uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-C49 (7,0 g) em MeOH (150 mL), foi adicionado 4-bromobenzotioamida (6,1 g) e a mistura foi agitada, a 70° C, durante 2 horas. Depois de deixar a mistura arrefecer, o sólido precipitado foi recuperado por filtração, para se obter o composto do título (4,9 g, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 408 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C51: Síntese de ácido 2-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1,3-tiazole-4-carboxílico

[Quím. 169]



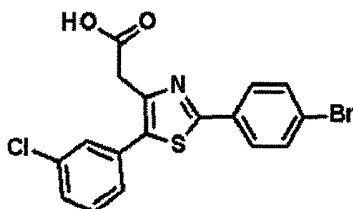
A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C50 (4,9 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de

Referência P-C32, para se obter o composto do título (4,7 g, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 394 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C52: Síntese de ácido [2-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]acético

[Quím. 170]

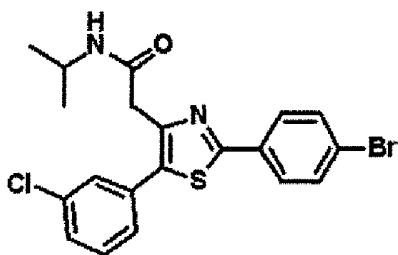


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C51 (210 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-C23, para se obter o composto do título (220 mg, como um sólido castanho claro).

MS (ESI pos.) m/z: 408 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C53: Síntese de 2-[2-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 171]

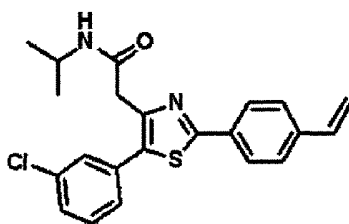


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C52(220 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-C09, para se obter o composto do título (85 mg, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 449 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C54: Síntese de 2-[5-(3-clorofenil)-2-(4-etenilfenil)-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 172]

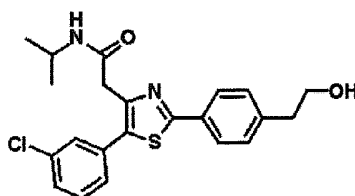


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C53(1,9 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A03, para se obter o composto do título (820 mg, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 397 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C55: Síntese de 2-{5-(3-clorofenil)-2-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 173]

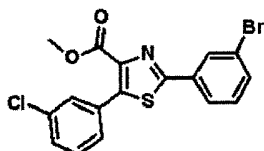


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C54(820 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A04, para se obter o composto do título (830 mg, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 415 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C56: Síntese de 2-(3-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-tiazol-4-carboxilato de metilo

[Quím. 174]

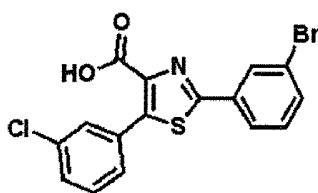


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C49(7,0 g) e 3-bromobenzotioamida (4,9 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-C50, para se obter o composto do título (4,1 g, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 408 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C57: Síntese de ácido 2-(3-bromo-fenil)-5-(3-clorofenil)-tiazole-4-carboxílico

[Quím. 175]

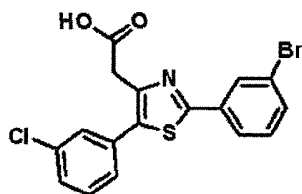


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C56(4,1 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-C32, para se obter o composto do título (3,9 g, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 394 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C58: Síntese de ácido 2-(2-(3-bromo-fenil)-5-(3-clorofenil)tiazol-4-il)acético

[Quím. 176]

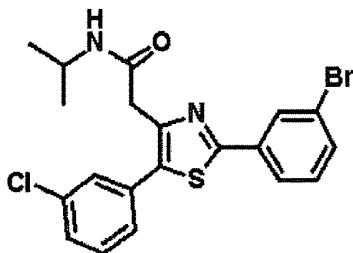


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C57(3,9 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-C23, para se obter o composto do título (4,1 g, como um sólido castanho claro).

MS (ESI pos.)m/z: 408 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C59: Síntese de 2-(2-(3-bromofenil)-5-(3-clorofenil)tiazol-4-il)-N-isopropilacetamida

[Quím. 177]

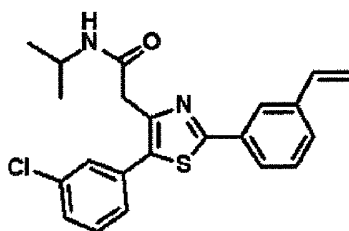


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C58(4,1 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-C09, para se obter o composto do título (2,3 g, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 449 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C60: Síntese de 2-(5-(3-clorofenil)-2-(3-vinilfenil)thiazol-4-il)-N-isopropilacetamida

[Quím. 178]

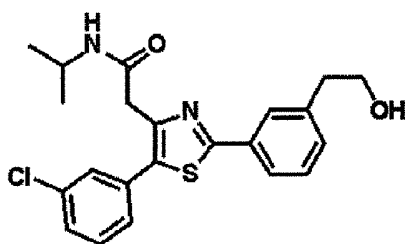


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C59(2,3 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A03, para se obter o composto do título (650 mg, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 397 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C61: Síntese de 2-(5-(3-clorofenil)-2-(3-(2-hidroxietil)fenil)thiazol-4-il)-N-isopropilacetamida

[Quím. 179]

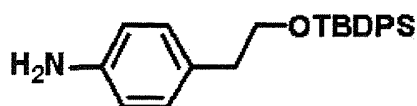


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C60 (650 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A04, para se obter o composto do título (660 mg, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 415 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C62: Síntese de 4-(2-{{terc-butil(difenil)silil}oxi}etil)anilina

[Quím. 180]

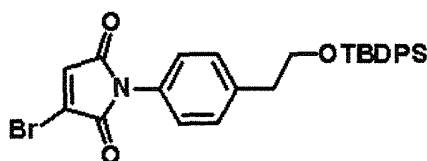


A uma solução de 2-(4-aminofenil)etanol (1,0 g) e iPr_2NEt (1,5 mL) em DMF (15 mL), foi adicionado terc-butil(cloro)difenilsilano (2,1 mL) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente temperatura, durante 17 horas. Após a adição de EtOAc à mistura reacional, esta foi lavada com água e solução salina saturada. Após a secagem da camada orgânica sobre $MgSO_4$, o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida; o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (cartucho SNAP HP-Sil; fase móvel: n-hexano/EtOAc = 90/10 - 70/30; v/v), para se obter o composto do título (2,1 g, como um óleo amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 376 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C63: Síntese de 3-bromo-1-[4-(2-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}etil)fenil]-1H-pirrole-2,5-diona

[Quím. 181]

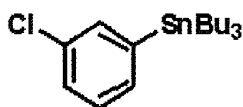


A uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-C62 (5,0 g) em ácido acético (45 mL), foi adicionado 3-bromofurano-2,5-diona (2,6 g) e a mistura foi agitada, a 80° C, durante quatro horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (cartucho SNAP HP-Sil; fase móvel: n-hexano/EtOAc = 95/5 - 85/15; v/v), para se obter o composto do título (4,5 g, como um óleo castanho pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 534, 536 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C64: Síntese de tributil(3-clorofenil)estano

[Quím. 182]

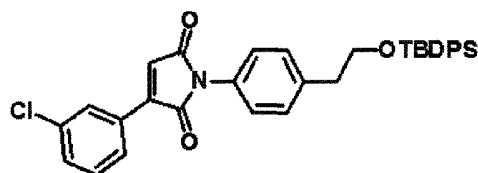


A uma solução de brometo de (3-clorofenil)magnésio em THF (0,5 M, 30 mL), foi adicionado cloreto de tributilestanho (4,3 mL), sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 5 horas. Uma solução de cloreto de amônio aquoso saturado e EtOAc foram adicionados à mistura reacional e a camada orgânica foi separada. Após secagem da fase orgânica resultante sobre MgSO_4 , o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida; o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (cartucho SNAP HP-Sil; fase móvel: n-hexano), para se obter o composto do título (5,6 g como um óleo incolor).

RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ (ppm); 0,82-0,92 (34H, m), 0,97-1,13 (24H, m), 1,32 (24H, dq, $J = 14,7, 7,4$ Hz), 1,43-1,63 (27H, m), 7,20-7,27 (12H, m), 7,28-7,32 (3H, m), 7,39 (3H, d, $J = 2,1$ Hz)

Exemplo de Referência P-C65: Síntese de 1-[4-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi}etil)fenil]-3-(3-clorofenil)-1H-pirrole-2,5-diona

[Quím. 183]



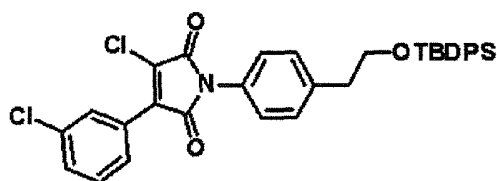
A uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-C63 (2,0 g) e do composto obtido no Exemplo de Referência P-C64 (2,3 g) em dioxano (18 mL), foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (430 mg) e

a mistura foi agitada, a 100° C, durante 17 horas. Após filtração da mistura reacional através de Celite (marca registrada), o filtrado foi diluído com a adição de tEtOAc; subsequentemente, a camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e foi seca sobre MgSO₄; o exsiccante foi então separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (cartucho SNAP HP-Sil; fase móvel: n-hexano/EtOAc = 90/10 - 70/30; v/v), para se obter o composto do título (1,0 g, como um óleo vermelho pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 588 ([M+Na]⁺).

Exemplo de Referência P-C66: Síntese de 1-[4-(2-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}etil)fenil)-3-cloro-4-(3-clorofenil)-1H-pirrole-2,5-diona

[Quím. 184]



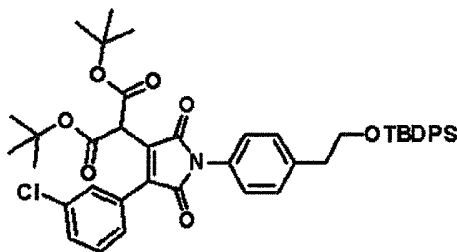
A uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-C65 (900 mg) em cloreto de tionilo (8,0 mL), foi adicionado piridina (0,26 mL) e a mistura foi agitada, a 60° C, durante uma hora. Após concentração da mistura reacional sob pressão reduzida, foi adicionado tolueno e a matéria insolúvel foi

removida por filtração, com o filtrado resultante tendo sido concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (cartucho SNAP HP-Sil; fase móvel: n-hexano/EtOAc = 90/10 - 80/20; v/v), para se obter o composto do título (630 mg, como um produto amorfo amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 622 ($[M+Na]^+$).

Exemplo de Referência P-C67: Síntese de {1-[4-(2-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}etil)fenil]-4-(3-clorofenil)-2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il}propanodioato de di-terc-butilo

[Quím. 185]



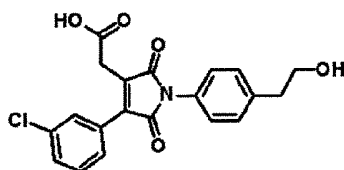
A uma solução de malonato de di-terc-butilo (480 mg) em THF (5,0 mL), foi adicionado hidreto de sódio (88 mg), sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante 30 minutos; subsequentemente, uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-C66 (630 mg) em THF (5,0 mL) foi adicionada, gota a gota. Depois de 1 h de agitação à temperatura ambiente, foram adicionados $CHCl_3$ e água, à mistura reacional. A camada orgânica foi separada e seca sobre $MgSO_4$; subsequentemente, o exsiccante foi removido por filtração e o

filtrado foi concentrado sob pressão reduzida.O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (cartucho SNAP HP-Sil; fase móvel: n-hexano/EtOAc = 90/10 - 80/20; v/v), para se obter o composto do título (770 mg como um óleo amarelo pálido).

MS (ESI neg.) m/z: 778 ($[M-H]^-$).

Exemplo de Referência P-C68: Síntese de ácido {4-(3-cloro-fenil)-1-[4-(2-hidroxietil)fenil]-2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il}acético

[Quím. 186]

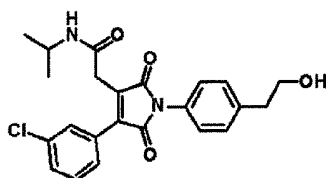


Para uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-C67 (669 mg) em $CHCl_3$ (4,50 mL), foi adicionado ácido trifluoroacético (4,50 mL) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 17 horas. A mistura reacional foi concentrada, para se obter o composto do título como um produto em bruto (535 mg, como um óleo amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 386 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C69: Síntese de 2-{4-(3-clorofenil)-1-[4-(2-hidroxietil)fenil]-2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 187]

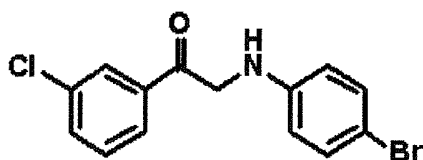


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C68(49 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-C09, para se obter o composto do título (16 mg, como um óleo amarelo pálido).

MS (ESI pos.)m/z: 427 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C70: Síntese de 2-((4-bromo-fenil)amino)-1-(3-clorofenil)etanona

[Quím. 188]



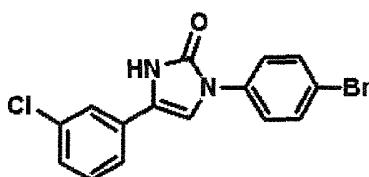
Uma suspensão de brometo de 3-clorofenacilo (3,0 g), 4-bromoanilina (2,2 g) e NaHCO_3 (1,1 g), em MeCN (30 mL), foi agitada, primeiro, à temperatura ambiente, durante 14 horas, em

seguida, a uma temperatura externa de 60° C, durante 4 horas. Depois de deixar a mistura reacional arrefecer, foram adicionados água e EtOAc para separação de fase, seguido por lavagem com solução salina. A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc e a camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄; subsequentemente, o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Para os sólidos resultantes, foi adicionado n-hexano e a mistura foi agitada, a uma temperatura externa de 60° C, durante uma hora. Depois de deixar a mistura arrefecer, os sólidos foram recuperados por filtração e foram secos, para se obter o composto do título (3,5 g, como um sólido castanho claro).

MS (ESI pos.) m/z: 324, 326 ([M+H]⁺).

Exemplo de Referência P-C71: Síntese de 1-(4-bromofenil)-4-(3-clorofenil)-1,3-di-hidro-2H-imidazol-2-ona

[Quím. 189]



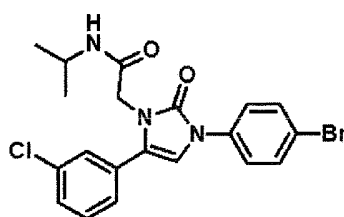
Para o composto obtido no Exemplo de Referência P-C70 (4,1 g) e cianeto de potássio (17 g), foi adicionado ácido acético (115 mL) e a mistura foi agitada, a uma temperatura externa de 60° C, durante 2 horas. Depois de deixar a mistura reacional

arrefecer, foi adicionada água e os sólidos resultantes foram recuperados por filtração e foram secos, para se obter o título do composto (4,8 g, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 351 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C72: Síntese de 2-[3-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 190]

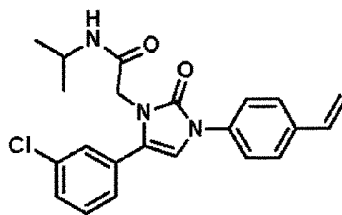


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C71(1,7 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A02, para se obter o composto do título (1,7 g, como um sólido castanho claro).

MS (ESI pos.)m/z: 448, 450 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C73: Síntese de 2-[5-(3-clorofenil)-3-(4-etenilfenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 191]

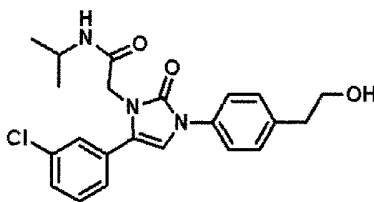


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C72(1,7 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A03,para se obter o título do composto (0,69 g, como um sólido castanho claro).

MS (ESI pos.)m/z: 396 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C74: Síntese de 2-{5-(3-clorofenil)-3-[4-(2-hidroxietil)fenil]-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-imidazol-1-il}-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 192]

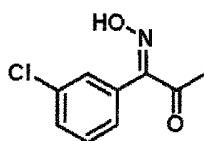


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C73(0,69 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A04,para se obter o composto do título (0,24 g, como um sólido castanho claro).

MS (ESI pos.)m/z: 414 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C75: Síntese de (1E)-1-(3-clorofenil)-1-(hidroxi-imino)propan-2-ona

[Quím. 193]

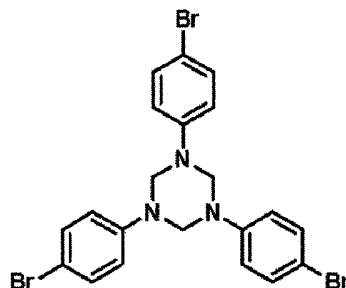


A uma solução de 3-clorofenilacetona (5,0 g) em EtOH (100 mL), foi adicionada uma solução de etóxido de sódio-EtOH a 20% (14 mL), foi gradualmente adicionado nitrito de isoamilo (5,9 mL), sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante 2 horas, sob arrefecimento com gelo. À mistura da reação, foram adicionados éter dietílico e água para a separação de fases. Depois de ter sido ajustada a camada aquosa para cerca de pH 3 com ácido clorídrico aquoso a 1 M, a extração foi conduzida com EtOAc, seguida por lavagem com solução salina saturada. Após a secagem da camada orgânica sobre Na_2SO_4 , o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (Cartucho SNAP KP-NH 55g; fase móvel: $CHCl_3/MeOH = 100/0 - 95/5$; v/v), para se obter o composto do título (4,2 g, como um sólido incolor).

MS (ESI neg.) m/z: 196 ($[M-H]^-$).

Exemplo de Referência P-C76: Síntese de 1,3,5-tris(4-bromofenil)-1,3,5-triazinano

[Quím. 194]

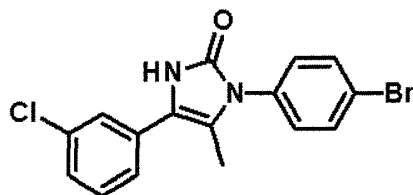


A 4-bromoanilina (5,0 g) e paraformaldeído (1,2 g), foi adicionado tolueno (50 mL) e a mistura foi agitada, a uma temperatura externa de 110° C, durante 2 horas. Depois de deixar a mistura reacional arrefecer, concentrou-se sob pressão reduzida. Depois de se adicionar EtOAc e aquecimento sob refluxo, durante 30 minutos, a mistura reacional foi deixada arrefecer e os sólidos resultantes foram recuperados por filtração e secos, para se obter o composto do título (1,8 g, como um sólido incolor). O licor mãe foi concentrado sob pressão reduzida e, após adição de um solvente misto de hexano/EtOAc (6/1; v/v), a mistura foi agitada, a 60° C, durante 30 minutos; de seguida, a mistura reacional foi deixada a arrefecer e agitada, à temperatura ambiente, durante 16 horas. Os sólidos resultantes foram recuperados por filtração e secos, para se obter o composto do título (2,2 g, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 550, 552 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C77: Síntese de 1-(4-bromofenil)-4-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-di-hidro-2H-imidazol-2-ona

[Quím. 195]

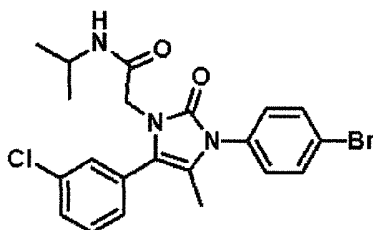


Ao composto obtido no Exemplo de Referência P-C75 (2,0 g), bem como ao composto obtido no Exemplo de Referência P-C76 (1,9 g), foi adicionado EtOH (60 mL) e a mistura foi agitada, a uma temperatura externa de 100° C, durante 16 horas. Depois de deixar a mistura arrefecer, esta foi concentrada sob pressão reduzida e foi adicionado EtOH (15 mL), seguido por agitação da mistura, a uma temperatura externa de 100° C, durante 30 horas. Depois de deixar a mistura arrefecer, os sólidos resultantes foram recuperados por filtração, lavados com EtOH frio e secos, para se obter o composto do título (1,4 g, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 363 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C78: Síntese de 2-[3-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-4-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 196]

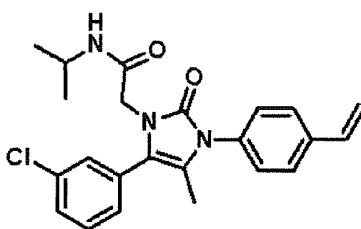


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C77(0,70 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A02, para se obter o composto do título (0,94 g, como um sólido castanho claro).

MS (ESI pos.)m/z: 462, 464 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C79: Síntese de 2-[5-(3-clorofenil)-3-(4-etenilfenil)-4-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 197]

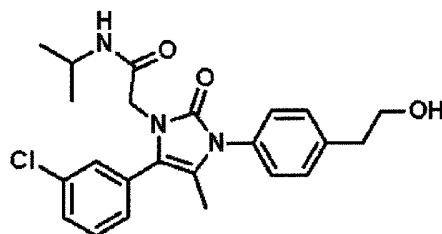


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C78(0,42 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A03, para se obter o composto do título (0,29 g, como um sólido castanho claro).

MS (ESI pos.)m/z: 410 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C80: Síntese de 2-{5-(3-clorofenil)-3-[4-(2-hidroxietil)fenil]-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il}-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 198]

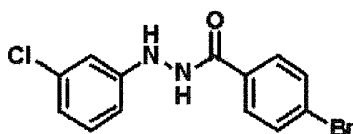


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C79(0,29 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A04, para se obter o composto do título (0,11 g, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 428 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C81: Síntese de 4-bromo-N'-(3-clorofenil)benzo-hidrazida

[Quím. 199]

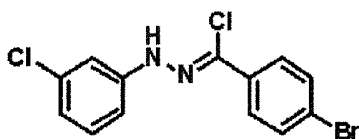


A uma solução de (3-clorofenil)hidrazina (5,0 g) e Et₃N (8,6 mL) em CHCl₃(80 mL), foi adicionada uma suspensão de cloreto de 4-bromobenzoílo (6,1 g) em CHCl₃(40 mL), num banho de gelo e a mistura foi agitada durante a noite, à temperatura ambiente. À mistura reacional foram adicionados água (100 mL) e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (30 mL), num banho de gelo e, após separação da camada orgânica, a camada aquosa foi extraída duas vezes com CHCl₃. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi lavado com IPE (80 mL), sob agitação e recolhido por filtração, para se obter o composto do título (6,3 g, como um sólido rosa pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 327 ([M+H]⁺).

Exemplo de Referência P-C82: Síntese de cloreto de 4-bromo-N-(3-clorofenil)benzenocarbo-hidrazonoílo

[Quím. 200]



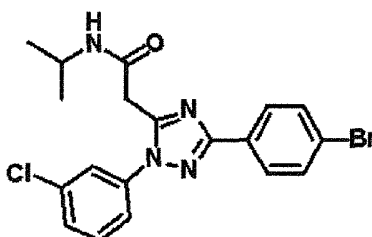
A uma suspensão do composto obtido no Exemplo de Referência P-C81 (2,0 g) em MeCN (40 mL), foram adicionados trifenilfosfina (1,9 g) e tetracloreto de carbono (1,1 g) e a mistura foi agitada durante a noite, à temperatura ambiente. Após aquecimento da mistura reacional a 40° C, esta foi deixada arrefecer e, após adição de trifenilfosfina (1,6 g) e tetracloreto de carbono

(0,6 mL), a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 24 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (cartucho SNAP HP-Sil 50g; fase móvel: n-hexano/EtOAc = 95/5 - 80/20; v/v), para se obter o composto do título (1,9 g, como um sólido incolor).

MS (ESI neg.) m/z: 341, 343 ($[M-H]^-$).

Exemplo de Referência P-C83: Síntese de 2-[3-(4-bromofenil)-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 201]



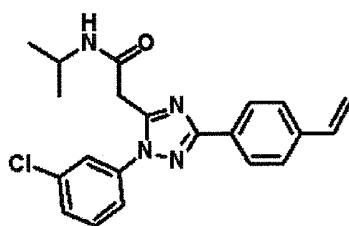
A uma suspensão do composto obtido no Exemplo de Referência P-C82 (1,1 g) em MeCN (55 mL), foram adicionados Et₃N (1,1 mL) e cloridrato de 3-amino-N-(propan-2-il)propanamida (0,64 g) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e, após adição de MeCN (50 mL) e carbonato de prata (1,3 g) ao resíduo resultante, a mistura foi agitada sob proteção a luz, primeiro, a 50° C, durante 4 horas, em seguida, a 60° C, durante 4 horas. Depois de deixar a mistura arrefecer, foi adicionado

carbonato de prata (0,44 g) e a mistura foi agitada, a 60° C, durante 4 horas. Depois de deixar a mistura reacional arrefecer, esta foi concentrada sob pressão reduzida; subsequentemente, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Cartucho HP SNAP-Sil25g; fase móvel: n-hexano/EtOAc = 88/12 - 0/100; v/v) e o composto resultante foi lavado com IPE; os sólidos foram recuperados por filtração, para se obter o composto do título (990 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 433 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C84: Síntese de 2-[1-(3-clorofenil)-3-(4-etenilfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 202]

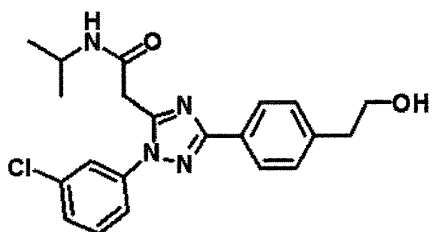


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C83 (282 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A03, para se obter o composto do título (65 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 381 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-C85: Síntese de 2-{1-(3-clorofenil)-3-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-5-il}-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 203]

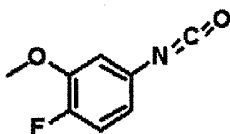


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-C84(65 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-A04, para se obter o composto do título (57 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 399 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-D01: Síntese de 1-fluoro-4-isocianato-2-metoxibenzeno

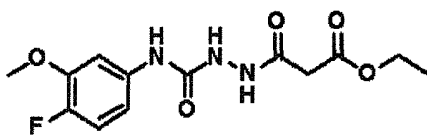
[Quím. 204]



A uma solução de 4-fluoro-3-metoxianilina (3,0 g) em tolueno (60 mL), foi adicionado trifosgênio (4,5 g), sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante a noite, a 110° C. A mistura reacional foi concentrada, para se obter o composto do título como um produto em bruto (óleo púrpura escura).

Exemplo de Referência P-D02: Síntese de 3-{2-[(4-fluoro-3-metoxifenil)carbamoil]hidrazinil}-3-oxopropanoato de etilo

[Quím. 205]

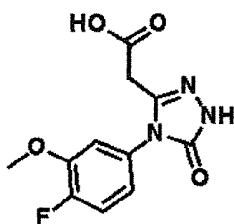


A uma solução de acetato de 3-hidrazinil-3-oxopropanoato de etilo (3,2 g) em THF (80 mL), foi adicionado o produto em bruto obtido no Exemplo de Referência P-D01 (3,7 g), sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante a noite, à temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (cartucho SNAP HP-Sil 100g; fase móvel: CHCl₃/MeOH = 99/1 - 80/20; v/v), para se obter o composto do título (3,8 g, como um sólido púrpura pálido).

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 1,12-1,22 (3H, m), 3,27-3,32 (4H, m), 3,75 (3H, s) 4,02-4,14 (2H, m), 6,82-6,95 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 11,4, 8,9 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,1, 2,3 Hz) 8,22 (1H, sl) 8,64 (1 H, sl) 9,87 (1H, sl).

Exemplo de Referência P-D03: Síntese de ácido [4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acético

[Quím. 206]

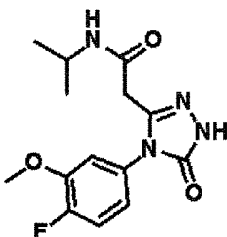


Uma solução aquosa do composto obtido no Exemplo de Referência P-D02 (3,7 g) em NaOH a3,0 M (30 mL) foi agitada, a 120° C, durante 3 dias. Depois de deixar a mistura reacional arrefecer, foi adicionado ácido clorídrico conc. para um ajuste a pH = 1 e a mistura foi agitada, a 0° C, durante uma hora. Os sólidos resultantes foram recuperados por filtração, lavados com água e, subsequentemente, foram secos, para se obter o composto do título (2,9 g como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 268 ([M+H]⁺).

Exemplo de Referência P-D04: Síntese de 2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 207]

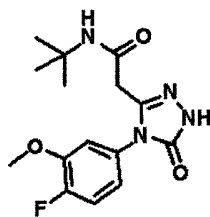


A uma suspensão do composto obtido no Exemplo de Referência P-D03 (800 mg) em DMF (8 mL), foram adicionados HOBt.H₂O (590 mg) e EDC.HCl (740 mg), à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 15 minutos. Após a adição de isopropilamina (0,60 mL) à mistura reacional, esta foi agitada, a 50° C, durante 3 horas. Depois de deixar a mistura reacional arrefecer, foram adicionados água e CHCl₃, sob arrefecimento com gelo e a camada orgânica foi subsequentemente separada. A camada orgânica resultante foi filtrada com Phase Separator e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (cartucho SNAP HP-Sil 25g; fase móvel: CHCl₃/ MeOH = 99/1 - 85/15; v/v), para se obter o composto do título (400 mg como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 309 ([M+H]⁺).

Exemplo de Referência P-D05: Síntese de N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il] acetamida

[Quím. 208]

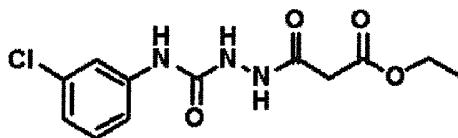


Uma mistura do composto obtido no Exemplo de Referência P-D03(100 mg), terc-butilamina (0,08 mL), HATU (210 mg), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,13 mL) e THF (1,5 mL) foi agitada, à temperatura ambiente, durante 5 horas. À mistura da reação, foram adicionados uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (20 mL) e CHCl_3 para separação de fases; subsequentemente, a camada aquosa foi extraída com CHCl_3 (20 mL x 3 vezes). A camada orgânica combinada foi seca sobre MgSO_4 , subsequentemente, o exsicante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Cartucho SNAP KP-Sil; fase móvel: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ = 99/1/0,1-95/5/0,5; v/v/v), para se obter o composto do título (65 mg, como um produto amorfo de cor púrpura pálida).

MS (ESI pos.) m/z : 323 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-D06: Síntese de 3-{2-[(3-clorofenil)carbamoil]hidrazinil}-3-oxopropanoato

[Quím. 209]

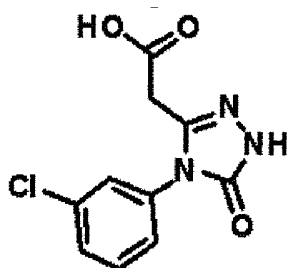


A partir de 1-cloro-3-isocianatobenzeno (5,0 mL) e 3-hidrazi-nil-3-oxopropanoato de etilo (6,0 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-D02, para se obter o composto do título (12 g, como um sólido castanho pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 300 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-D07: Síntese de ácido de [4-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acético

[Quím. 210]

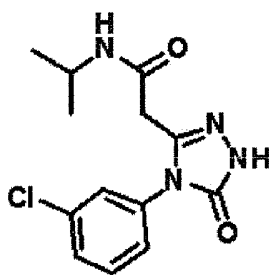


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-D06 (3,0 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-D03, para se obter o composto do título (1,2 g, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 254 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-D08: Síntese de 2-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 211]

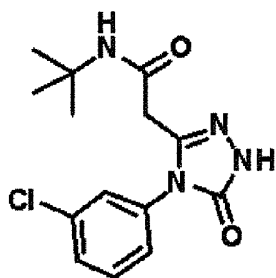


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-D07(1,0 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-D04, para se obter o composto do título (960 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 295 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-D09: Síntese de N-terc-butil-2-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida

[Quím. 212]

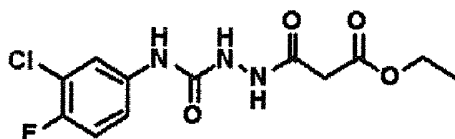


Uma mistura do composto obtido no Exemplo de Referência P-D07 (400 mg), terc-butilamina (0,26 mL), HATU (900mg), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,81 mL) e DMF (10 mL) foi agitada durante a noite, à temperatura ambiente e deixada em repouso, à temperatura ambiente, durante 5 dias. Após adição de ácido clorídrico a 1 M (40 mL) e EtOAc (20 mL) para separação de fases, a camada aquosa foi extraída com EtOAc (20 mL x 5 vezes). A camada orgânica combinada foi lavada com ácido clorídrico a 1 M (30 mL), água (30 mL) e solução salina saturada, seguido por concentração sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (cartucho SNAP HP-Sil 25g; fase móvel: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 99/1 - 90/10; v/v), os sólidos resultantes foram lavados com um solvente misto de EtOAc e n-hexano ($\text{EtOAc}/\text{n-hexano}$ = 1/1; v/v), sob agitação e recolhidos por filtração, para se obter o composto do título (310 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z : 309 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-D10: Síntese de 3-{2-[(3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]hidrazinil}-3-oxopropanoato de etilo

[Quím. 213]

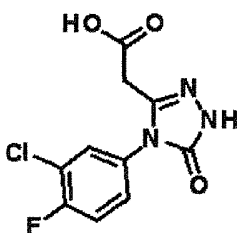


A partir de 2-cloro-1-fluoro-4-isocianatobenzeno (11 g) e acetato de 3-hidrazinil-3-oxopropanoato de etilo (9,4 g), aplicou-se o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-D02, para se obter o composto do título (15 g, como um sólido incolor).

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm); 1,16 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,26 (2H, s), 4,07 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 7,17-7,46 (2 H, m), 7,63-7,84 (1 H, m), 8,39 (1H, sl), 8,84, 9,90 (1H, sl) (1H, sl).

Exemplo de Referência P-D11: Síntese de ácido [4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acético

[Quím. 214]



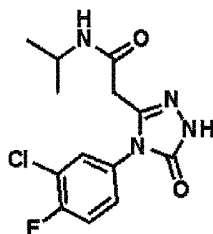
Uma solução aquosa do composto obtido no Exemplo de Referência P-D10 (650 mg) em NaOH a 3,0 M (14 mL) foi agitada, a 120° C, durante 2 horas. Depois de deixar a mistura reacional arrefecer, lavou-se com Et₂O. Para a camada aquosa, foi adicionado ácido clorídrico conc. para um ajuste a pH = 1 e a

mistura foi subsequentemente agitada, a 0° C, durante 30 minutos. Os sólidos resultantes foram recuperados por filtração, lavados com água e, subsequentemente, foram secos, para se obter o composto do título (400 mg, como um sólido cor de laranja pálido).

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm); 3,60 (2H, s), 7,36-7,45 (1H, m), 7,56 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 7,67 (1H, dd, $J = 6,6, 2,9$ Hz), 11,87 (1H, s), 12,52-12,89 (1H, m).

Exemplo de Referência P-D12: Síntese de 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 215]

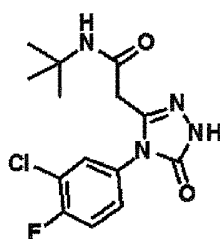


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-D07 (3,0 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-D04, para se obter o composto do título (2,5 g, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z : 313 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo de Referência P-D13: Síntese de N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida

[Quím. 216]

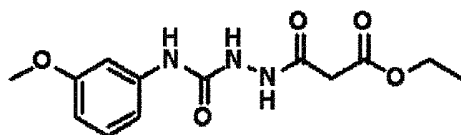


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-D07(1,8 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-D05, para se obter o composto do título (1,3, g como um sólido incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 327 ([M+H]⁺).

Exemplo de Referência P-D14: Síntese de 3-{2-[(3-metoxifenil)carbamoil]hidrazinil}-3-oxopropanoato de etilo

[Quím. 217]



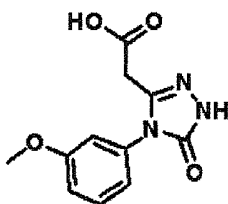
A partir de 1-isocianato-3-metoxibenzeno (5,0 g) e acetato de 3-hidrazinil-3-oxopropanoato de etilo (4,4 g), foi aplicado o

mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-D02, para se obter o composto do título (8,5 g, como um produto amorfo incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 296 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-D15: Síntese de ácido [4-(3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acético

[Quím. 218]

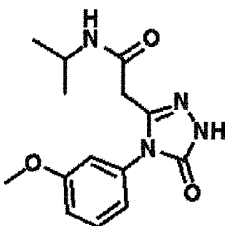


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-D14 (8,4 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-D03, para se obter o composto do título (3,8 g, como um sólido amarelo pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 250 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-D16: Síntese de 2-[4-(3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 219]

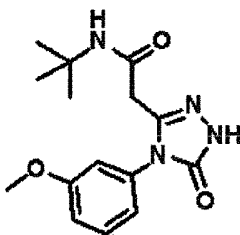


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-D15(800 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-D04, para se obter o composto do título (720 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 291 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-D17: Síntese de N-terc-butil-2-[4-(3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida

[Quím. 220]

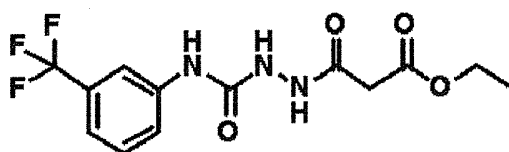


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-D15(400 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-D09, para se obter o composto do título (370 mg, como um produto amorfo incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 305 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-D18: Síntese de 3-oxo-3-(2-{[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}hidrazinil)propanoato de etilo

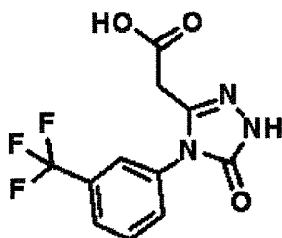
[Quím. 221]



A partir de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benzeno (5,0 g) e 3-hidrazinil-3-oxopropanoato de etilo (3,9 g), aplicou-se o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-D02, para se obter o composto do título (7,0 g, como um produto amorfo incolor).

Exemplo de Referência P-D19: Síntese de ácido {5-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}acético

[Quím. 222]

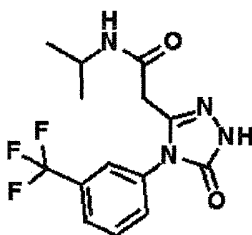


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-D06(6,8 g), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-D03,para se obter o composto do título (1,5 g, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 288 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-D20: Síntese de 2-{5-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 223]

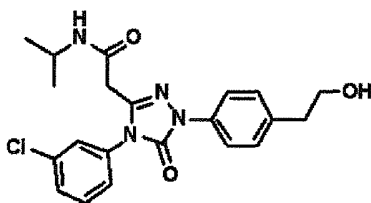


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-D07(800 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-D04,para se obter o composto do título (520 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 329 ($[M+H]^+$).

Exemplo de Referência P-D21: Síntese de 2-{4-(3-clorofenil)-1-[4-(2-hidroxietil)fenil]-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 224]

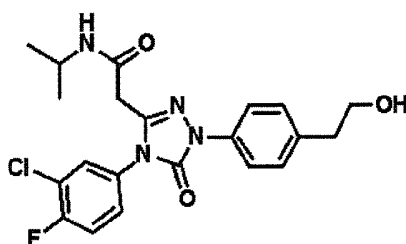


Uma suspensão do composto obtido no Referência Exemplo P-D08 (2,8 g), 2-(4-bromofenil)etanol (1,4 mL), iodeto de cobre (1,8 g), fosfato tripotássico (4,0 g) e trans-N,N'-bismetil-1,2-ciclo-hexanodiamina (1,5 mL) em 1,4-dioxano (70 mL) foi agitada, a uma temperatura externa de 100° C, durante 4 horas, sob um fluxo de azoto. Depois de deixar a mistura arrefecer, foram adicionados solução aquosa de amônia a 20% e CHCl₃ para separar a camada orgânica, com a camada aquosa sendo posteriormente extraída duas vezes com CHCl₃. A camada orgânica combinada foi lavada com água e solução aquosa de amônia a 20% e, subsequentemente, seca sobre MgSO₄; depois disso, o exsiccante foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Cartucho de Sílica REVELERIS 80g; fase móvel: n-hexano/CHCl₃/MeOH = 50/50/0 - 0/100/0 - 0/90/10; v/v/v). O produto purificado em bruto resultante foi lavado com uma mistura de solventes de EtOAc e n-hexano (EtOAc/n-hexano = 1/1, v/v), sob agitação, para se obter o composto do título (2,5 g, como um sólido cinzento pálido).

MS (ESI pos.) m/z: 415 ([M+H]⁺).

Exemplo de Referência P-D22: Síntese de 2-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(4-(2-hidroxietil)fenil)-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-isopropilacetamida

[Quím. 225]

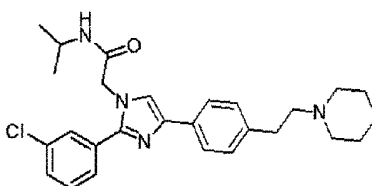


A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-D12(500 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo de Referência P-D21, para se obter o composto do título (430 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 433 ($[M+H]^+$).

Exemplo A-01: Síntese de 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil-1H-imidazol-1-il]}-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 226]



Para uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-A04(533 mg) em CHCl_3 (11 mL), foi adicionado Et_3N (0,28 mL) e após a adição de MsCl (0,12 mL), sob arrefecimento com gelo, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas e meia. Foi adicionada água sob arrefecimento com gelo, a extração foi conduzida com CHCl_3 e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (OH) (fase móvel: $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc} = 70/30$; v/v), para se obter uma forma mesilada (414 mg, como um sólido incolor).

Uma mistura da forma de mesilada obtida (102 mg), piperidina (0,042 mL), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,073 mL) e MeCN (2,0 mL) foi submetida a micro-ondas para uma reação ($100^\circ\text{C} \times 1,5\text{ h}$). A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna de fase inversa (fase móvel: MeCN com 0,1% de TFA / $\text{H}_2\text{O} = 10/90 - 90/10$; v/v). As frações foram neutralizadas com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 , extraídas com CHCl_3 e filtradas com Phase Separator. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (65 mg, como um sólido incolor).

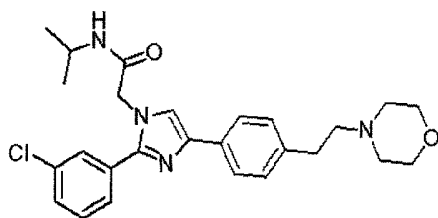
MS (ESI pos.) m/z : 465 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,12 (6H, d, $J = 6,4\text{ Hz}$), 1,43-1,51 (2H, m), 1,60-1,67 (4H, m), 2,48 (4H, sl), 2,55-2,62 (2H, m), 2,80-2,87 (2H, m), 4,09-4,19 (1H, m), 4,65 (2H, s), 5,33-5,40 (1H, m), 7,23-7,26 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,38-7,47 (3H, m), 7,67 (1H, s), 7,74-7,78 (2H, m).

A partir do Exemplo de Referência P-A04, Exemplo de Referência P-A08 e Exemplo de Referência P-A12, foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo A-01, para sintetizar os seguintes compostos:

Exemplo A-02: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 227]

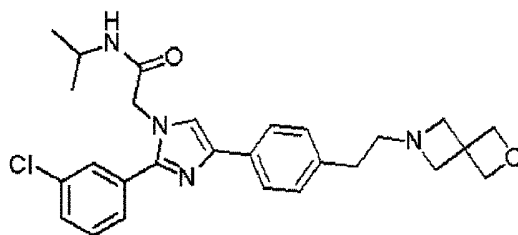


MS (ESI pos.)m/z: 467 ([M+H]⁺).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,12 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,54 (4H, sl), 2,59-2,67 (2H, m), 2,79-2,87 (2H, m), 3,75 (4H, sl), 4,15 (1H, dt, J = 7,9, 6,8 Hz), 4,65 (2H, s), 5,37 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,24-7,26 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,38-7,48 (3H, m), 7,65-7,68 (1H, m), 7,75-7,79 (2H, m).

Exemplo A-03: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 228]

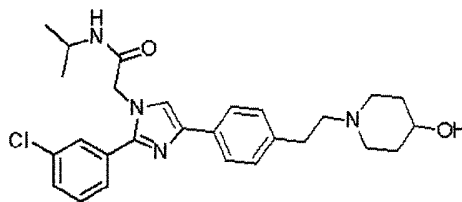


MS (ESI pos.)m/z: 479 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,12 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,63-2,66 (4H, m), 3,34 (4H, s), 4,11-4,18 (1H, m), 4,64 (2H, s), 4,73 (4H, s), 5,38 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,20-7,23 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,38-7,47 (3H, m), 7,66-7,68 (1H, m), 7,74-7,78 (2H, m).

Exemplo A-04: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 229]



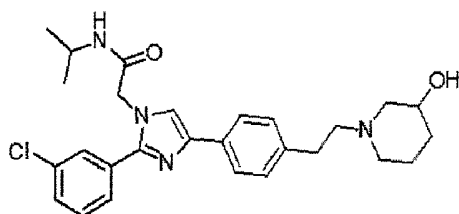
MS (ESI pos.)m/z: 481 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,12 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,61-1,67 (2H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 2,19-2,27 (2H, m), 2,58-2,64 (2H, m), 2,80-2,91 (4H, m), 3,72 (1H, sl), 4,11-4,19 (1H, m), 4,64 (2H, s), 5,39 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,23-7,26 (2H,

m), 7,28 (1H, s), 7,38-7,47 (3H, m), 7,66 (1H, s), 7,74-7,78 (2H, m).

Exemplos A-05: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 230]

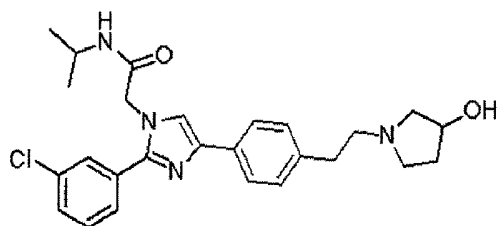


MS (ESI pos.)m/z: 481 ([M+H]⁺).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,12 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,50-1,59 (3H, m), 1,77-1,86 (1H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 2,50-2,67 (5H, m), 2,78-2,84 (2H, m), 3,84 (1H, sl), 4,11-4,19 (1H, m), 4,65 (2H, s), 5,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,22-7,25 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,38-7,47 (3H, m), 7,66-7,68 (1H, m), 7,75-7,79 (2H, m).

Exemplo A-06: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 231]

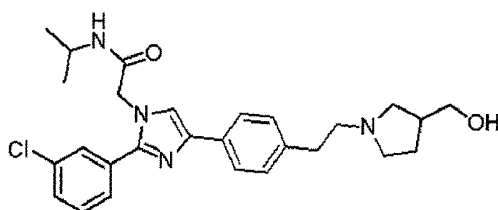


MS (ESI pos.)m/z: 467 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,12 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,73-1,80 (1H, m), 2,16-2,24 (1H, m), 2,32-2,38 (1H, m), 2,57 (1H, dd, $J = 10,1, 5,0$ Hz), 2,71-2,79 (3H, m), 2,82-2,88 (2H, m), 2,94-2,99 (1H, m), 4,11-4,19 (1H, m), 4,33-4,37 (1H, m), 4,65 (2H, s), 5,39 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,24-7,26 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,38-7,47 (3H, m), 7,65-7,68 (1H, m), 7,75-7,79 (2H, m).

Exemplo A-07: 2-[2-(3-clorofenil)-4-(4-{2-[3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 232]

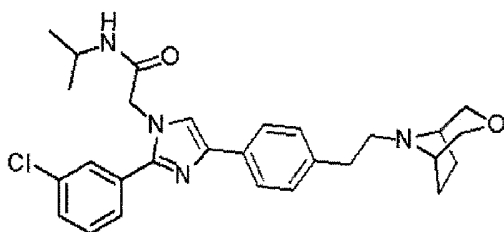


MS (ESI pos.)m/z: 481 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,12 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,67-1,75 (1H, m), 1,98-2,05 (1H, m), 2,32-2,38 (2H, m), 2,53-2,58 (1H, m), 2,67-2,75 (3H, m), 2,81-2,86 (2H, m), 2,89-2,95 (1H, m), 3,53 (1H, dd, $J = 9,9, 4,8$ Hz), 3,69 (1H, dd, $J = 10,1, 4,1$ Hz), 4,10-4,19 (1H, m), 4,64 (2H, s), 5,42 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,23-7,26 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,38-7,46 (3H, m), 7,65-7,67 (1H, m), 7,75-7,79 (2H, m).

Exemplo A-08: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 233]

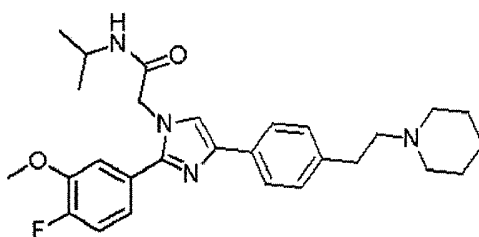


MS (ESI pos.) m/z : 493 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,12 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,85-1,95 (4H, m), 2,51-2,57 (2H, m), 2,78-2,84 (2H, m), 3,10 (2H, s), 3,53 (2H, dd, $J = 10,3, 1,7$ Hz), 3,74 (2H, d, $J = 10,3$ Hz), 4,11-4,20 (1H, m), 4,65 (2H, s), 5,37 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,25-7,28 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,38-7,47 (3H, m), 7,67 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 7,75-7,79 (2H, m).

Exemplo A-09: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 234]

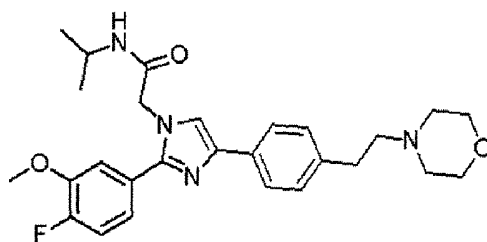


MS (ESI pos.)m/z: 479 ([M+H]⁺).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,04-1,17 (6H, m), 1,39-1,72 (7H, m), 2,39-2,94 (7H, m), 3,93 (3H, s), 4,07-4,21 (1H, m), 4,64 (2H, s), 5,35-5,46 (1H, m), 7,01-7,10 (1H, m), 7,12-7,19 (1H, m), 7,21-7,35 (4H, m), 7,69-7,82 (2H, m).

Exemplo A-10: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 235]

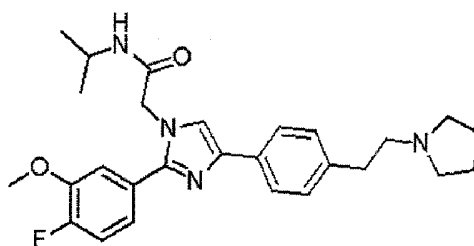


MS (ESI pos.)m/z: 481 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,11 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,47-2,57 (4H, m), 2,58-2,67 (2H, m), 2,75-2,89 (2H, m), 3,68-3,83 (4H, m), 3,93 (3H, s), 4,08-4,21 (1H, m), 4,64 (2H, s), 5,40 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,03-7,10 (1H, m), 7,12-7,20 (1H, m), 7,20-7,34 (4H, m), 7,73-7,82 (2H, m).

Exemplo A-11: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 236]



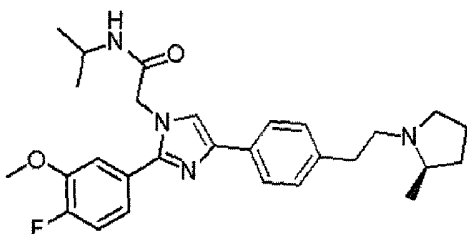
MS (ESI pos.)m/z: 465 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,12 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,92 (4H, sl), 2,46-3,21 (8H, m), 3,94 (3H, s), 4,07-4,21

(1H, m), 4,64 (2H, s), 5,41 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,00-7,10 (1H, m), 7,16 (1H, dd, J = 11,0, 8,3 Hz), 7,22-7,31 (4 H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,3 Hz).

Exemplo A-12: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}fenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 237]

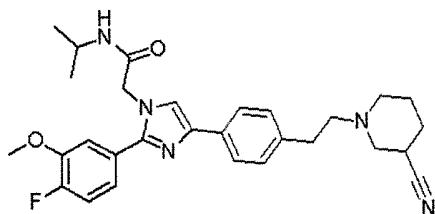


MS (ESI pos.)m/z: 479 ([M+H]⁺).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,11 (9H, d, J = 6,4 Hz), 1,45 (1H, sl), 1,66-1,87 (2H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 2,13-2,25 (1H, m), 2,27-2,40 (2H, m), 2,79-2,94 (2H, m), 2,98-3,10 (1H, m), 3,19-3,32 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,09-4,20 (1H, m), 4,65 (2H, s), 5,40 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,02-7,10 (2H, m), 7,16 (2H, dd, J = 10,8, 8,5 Hz), 7,21-7,34 (4H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,3 Hz).

Exemplo A-13: 2-[4-{4-[2-(3-cianopiperidin-1-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 238]

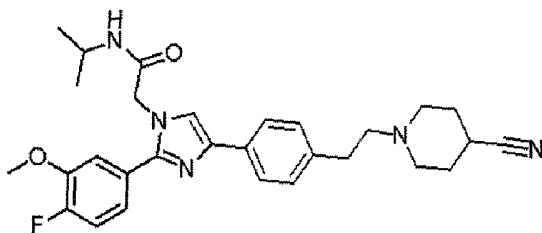


MS (ESI pos.)m/z: 504 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,12 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,56-1,76 (2H, m), 1,78-1,96 (2H, m), 2,38 (1H, sl), 2,56 (1H, sl), 2,61-2,69 (3H, m), 2,74-2,90 (4H, m), 3,94 (3H, s), 4,07-4,20 (1H, m), 4,64 (2H, s), 5,40 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,02-7,10 (1H, m), 7,16 (1H, dd, $J = 10,8, 8,5$ Hz), 7,22-7,33 (4H, m), 7,78 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

Exemplo A-14: 2-[4-{4-[2-(4-cianopiperidin-1-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 239]

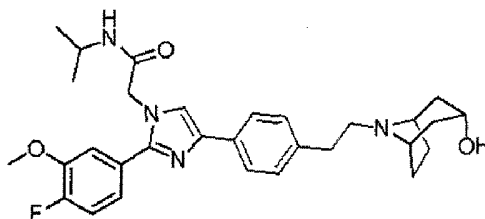


MS (ESI pos.)m/z: 504 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,12 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,84-2,02 (4H, m), 2,42 (2H, sl), 2,58-2,78 (5H, m), 2,78-2,86 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,08-4,20 (1H, m), 4,64 (2H, s), 5,40 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,99-7,10 (1H, m), 7,16 (1H, dd, $J = 11,0, 8,3$ Hz), 7,22-7,34 (4H, m), 7,77 (2H, d, $J = 7,8$ Hz).

Exemplo A-15: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-hidroxi-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 240]

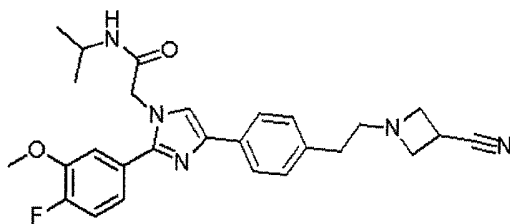


MS (ESI pos.)m/z: 521 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,12 (6H, d, $J = 6,5$ Hz), 1,18-1,33 (1H, m), 1,63-1,74 (2H, m), 1,89-2,01 (2H, m), 2,03-2,20 (4H, m), 2,54-2,68 (2H, m), 2,78-2,89 (2H, m), 3,22-3,31 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,05-4,10 (1H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 4,65 (2H, s), 5,35-5,46 (1H, m), 7,02-7,09 (1H, m), 7,17 (1H, dd, $J = 10,9, 8,2$ Hz), 7,23-7,33 (4H, m), 7,78 (2H, d, $J = 8,4$ Hz).

Exemplo A-16: 2-[4-{4-[2-(3-cianoazetidín-1-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 241]

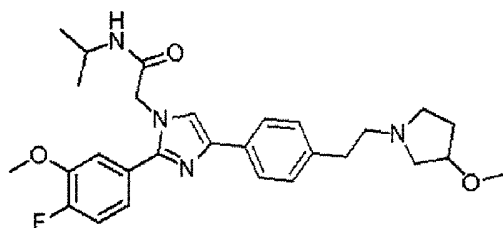


MS (ESI pos.)m/z: 476 ([M+H]⁺).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,13 (6H, d, J = 6,5 Hz), 2,63-2,79 (4H, m), 3,21-3,32 (3H, m), 3,55-3,63 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,09-4,22 (1H, m), 4,65 (2H, s), 5,37-5,45 (1H, m), 7,04-7,10 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 10,7, 8,4 Hz), 7,20-7,33 (4H, m), 7,79 (2H, d, J = 8,0 Hz).

Exemplo A-17: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-metoxipirrolidín-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 242]

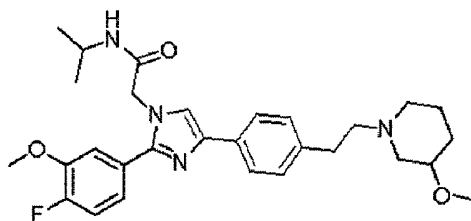


MS (ESI pos.)m/z: 495 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,11 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,27-1,37 (1H, m), 1,73-1,85 (1H, m), 1,94 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 2,08-2,25 (2H, m), 2,55-2,67 (2H, m), 2,68-2,77 (1H, m), 2,78-2,89 (2H, m), 2,97 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 3,29-3,42 (3 H, m), 3,93 (3H, s), 4,09-4,19 (1H, m), 4,64 (2H, s), 5,41 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,03-7,10 (1H, m), 7,16 (1H, dd, $J = 10,7, 8,3$ Hz), 7,24 (2H, s), 7,28-7,32 (2H, m), 7,77 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

Exemplo A-18: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-metoxipiperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 243]

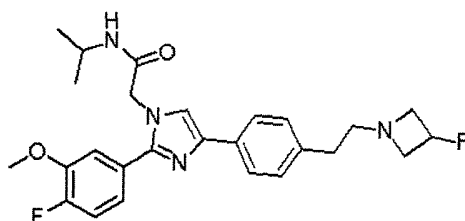


MS (ESI pos.)m/z: 509 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,12 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,85 (2H, sl), 2,04-2,15 (1H, m), 2,46-2,57 (1H, m), 2,63-2,81 (5H, m), 2,82-2,92 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,94 (5H, s), 4,10-4,19 (1H, m), 4,64 (2H, s), 5,40 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,03-7,10 (1H, m), 7,16 (2H, dd, $J = 10,7, 8,3$ Hz), 7,25 (2H, sl), 7,29 (1H, dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz), 7,77 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

Exemplo A-19: 2-[4-{4-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 244]

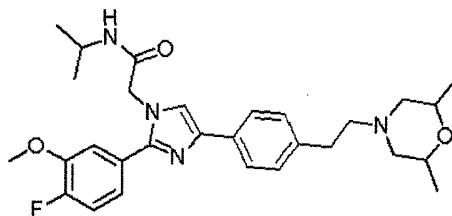


MS (ESI pos.) m/z : 469 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,12 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,60-2,81 (4H, m), 3,06-3,19 (2H, m), 3,60-3,74 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,09-4,20 (1H, m), 4,64 (2H, s), 5,02-5,20 (1H, m), 5,40 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,02-7,10 (1H, m), 7,16 (1H, dd, $J = 10,7, 8,3$ Hz), 7,20-7,33 (4H, m), 7,77 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

Exemplo A-20: 2-[4-{4-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 245]

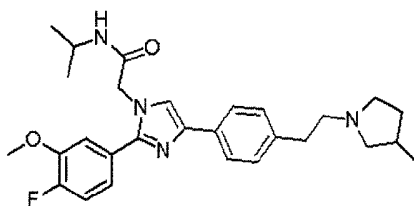


MS (ESI pos.)m/z: 509 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,12 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,18 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,81 (2H, t, $J = 10,7$ Hz), 2,55-2,65 (2H, m), 2,83 (4H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,66-3,77 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,10-4,20 (1H, m), 4,64 (2H, s), 5,40 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,02-7,09 (1H, m), 7,16 (1H, dd, $J = 10,7, 8,3$ Hz), 7,22-7,27 (3H, m), 7,28-7,32 (1H, m), 7,77 (2H, d, $J = 7,8$ Hz).

Exemplo A-21: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-metilpirrolidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 246]

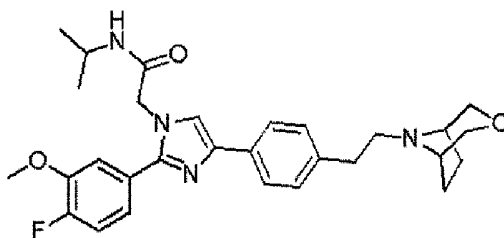


MS (ESI pos.)m/z: 479 ([M+H]⁺).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,11 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,94 (2H, d, J = 10,3 Hz), 2,24 (2H, sl), 2,56-2,67 (2H, m), 2,79-2,90 (4H, m), 3,24 (1H, sl), 3,35 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,08-4,22 (1H, m), 4,64 (2H, s), 5,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,02-7,07 (1H, m), 7,16 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 7,22-7,31 (4H, m), 7,77 (2H, d, J = 8,3 Hz).

Exemplo A-22: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 247]

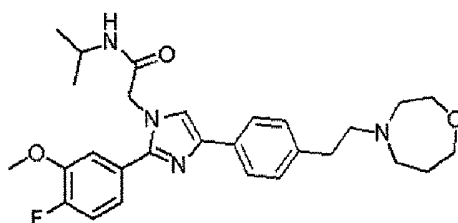


MS (ESI pos.)m/z: 507 ([M+H]⁺).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ(ppm); 1,12 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,82-2,00 (4H, m), 2,49-2,60 (2H, m), 2,77-2,88 (2H, m), 3,06-3,17 (2H, m), 3,49-3,58 (2H, m), 3,69-3,81 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,07-4,24 (1H, m), 4,65 (2H, s), 5,36-5,48 (1H, m), 7,01-7,11 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 11,0, 8,3 Hz), 7,24-7,29 (3H, m), 7,30 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,3 Hz).

Exemplo A-23: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 248]

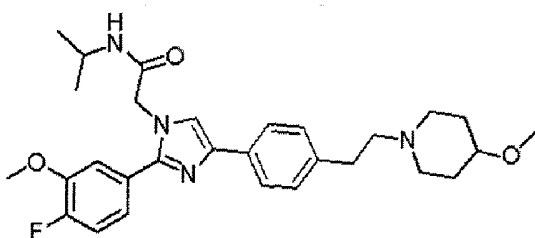


MS (ESI pos.)m/z: 495 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,12 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,92 (2H, quin, $J = 5,8$ Hz), 2,73-2,87 (8H, m), 3,72-3,78 (2H, m), 3,82 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,94 (3H, s), 4,08-4,19 (1H, m), 4,64 (2H, s), 5,40 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,01-7,10 (1H, m), 7,16 (1H, dd, $J = 10,7, 8,3$ Hz), 7,21-7,34 (4H, m), 7,77 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

Exemplo A-24: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 249]

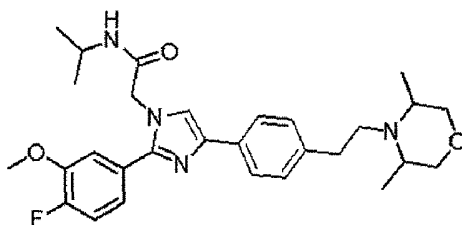


MS (ESI pos.)m/z: 509 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,04 (3H, s), 1,11 (6 H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,37 (1H, td, $J = 12,5, 6,0$ Hz), 1,97-2,14 (2H, m), 2,23-2,35 (1H, m), 2,52 (1H, sl), 2,61-2,98 (8H, m), 3,93 (3H, s), 4,08-4,20 (1H, m), 4,64 (2H, s), 5,41 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,02-7,11 (1H, m), 7,16 (1H, dd, $J = 10,7, 8,3$ Hz), 7,21-7,33 (4H, m), 7,77 (2H, d, $J = 7,8$ Hz).

Exemplo A-25: 2-[4-{4-[2-(3,5-dimetilmorfolin-4-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 250]

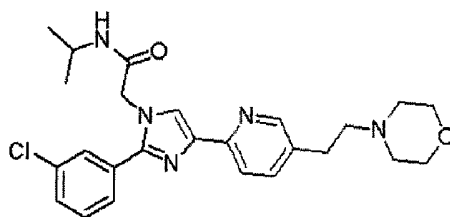


MS (ESI pos.)m/z: 509 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,02-1,10 (6H, m), 1,13 (6 H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,50-2,58 (1H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 2,80-2,99 (4H, m), 3,40-3,46 (2H, m), 3,68-3,75 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,11-4,20 (1H, m), 4,66 (2H, s), 5,37-5,44 (1H, m), 7,05-7,10 (1H, m), 7,14-7,20 (1H, m), 7,21-7,33 (4H, m), 7,79 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

Exemplo A-26: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 251]

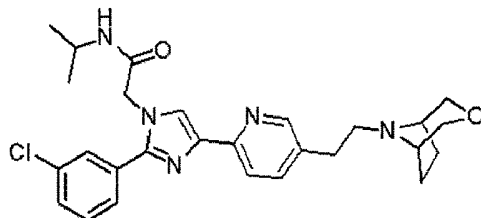


MS (ESI pos.) m/z : 468 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm); 1,04-1,07 (6H, m), 3,07-3,20 (4H, m), 3,39-3,46 (2H, m), 3,47-3,53 (2H, m), 3,77-3,87 (3H, m), 3,97-4,03 (2H, m), 4,82 (2H, s), 7,55-7,59 (1H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 7,63-7,66 (1H, m), 7,69-7,71 (1H, m), 7,91-8,22 (3H, m), 8,26-8,35 (1H, m), 8,50-8,61 (1H, m).

Exemplo A-27: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 252]

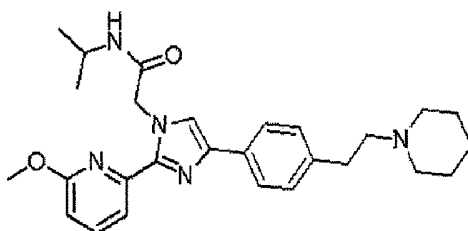


MS (ESI pos.)m/z: 494 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm); 1,05 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,02-2,06 (2H, m), 2,18-2,23 (2H, m), 3,27 (4H, s), 3,71 (2H, d, $J = 11,1$ Hz), 3,79-3,86 (1H, m), 4,01-4,06 (2H, m), 4,13-4,19 (2H, m), 4,85 (2H, s), 7,57-7,62 (1H, m), 7,62-7,68 (2H, m), 7,72 (1H, s), 8,10-8,24 (2H, m), 8,29-8,37 (1H, m), 8,58-8,65 (1H, m).

Exemplo A-28: Síntese de 2-[2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 253]



Para uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência P-A16 (90 mg) em CHCl_3 (4 mL), foram adicionados

piperidina (0,06 mL) e ácido acético (0,06 mL) e a mistura foi agitada durante algum tempo à temperatura ambiente; subsequentemente, foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (136 mg) e a mistura foi imediatamente submetida a agitação que continuou durante a noite. A mistura, num banho de gelo, foi, em seguida, neutralizada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e extraída com CHCl_3 . A camada orgânica foi filtrada com Phase Separator e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (cartucho SNAP HP-Sil 10g; fase móvel: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99/1 - 90/10$; v/v). O produto purificado foi lavado com um solvente misto ($\text{EtOAc}/n\text{-hexano} = 1/6$; v/v) e os sólidos foram recuperados por filtração, para se obter o composto do título (20 mg, como um sólido incolor).

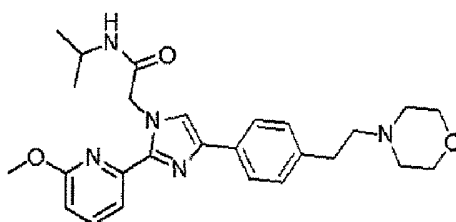
MS (ESI pos.) m/z: 462 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 0,99 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,42-1,51 (2H, m), 1,61-1,68 (4H, m), 2,44-2,54 (4H, m), 2,56-2,63 (2H, m), 2,82-2,88 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,03-4,11 (1H, m), 5,28 (2H, s), 5,57-5,64 (1H, m), 6,72-6,78 (1H, m), 7,24-7,28 (3H, m), 7,68-7,73 (1H, m), 7,79 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,95-7,99 (1H, m).

A partir dos compostos obtidos no Exemplo de Referência P-A16, Exemplo de Referência P-A20 e Exemplo de Referência P-A22, foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo A-28, para se obter os seguintes compostos:

Exemplo A-29: 2-[2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 254]

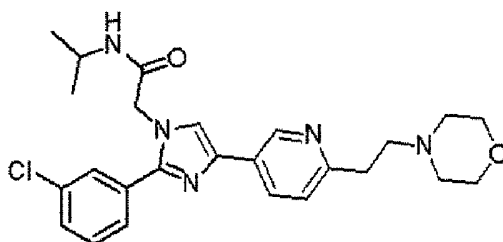


MS (ESI pos.)m/z: 464 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 0,99 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,51-2,58 (4H, m), 2,61-2,66 (2H, m), 2,82-2,87 (2H, m), 3,73-3,79 (4H, m), 3,95 (3H, s), 4,03-4,11 (1H, m), 5,28 (2H, s), 5,60-5,65 (1H, m), 6,75 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,25-7,29 (3H, m), 7,68-7,74 (1H, m), 7,80 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,95-7,99 (1H, m).

Exemplo A-30: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{6-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-3-il}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 255]

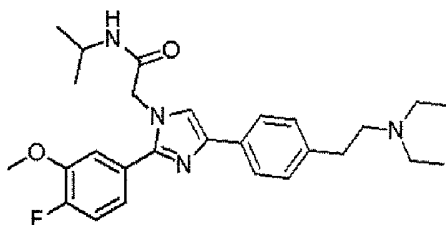


MS (ESI pos.)m/z: 468 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,14 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,55 (4H, sl), 2,77-2,82 (2H, m), 3,00-3,04 (2H, m), 3,73 (4H, t, $J = 4,6$ Hz), 4,11-4,20 (1H, m), 4,65 (2H, s), 5,36 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,37 (1H, s), 7,40-7,49 (3H, m), 7,65 (1H, s), 8,11 (1H, dd, $J = 8,0, 2,1$ Hz), 8,92 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

Exemplo A-31: 2-[4-{4-[2-(dietilamino)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 256]

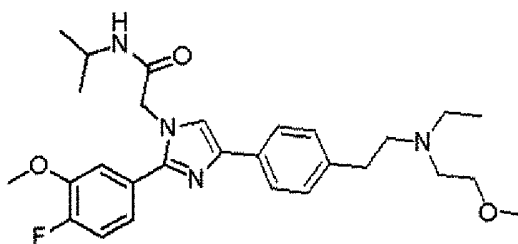


MS (ESI pos.)m/z: 467 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,09 (6 H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,12 (6 H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,59-2,67 (4H, m), 2,70-2,83 (4H, m), 3,94 (3H, s), 4,11-4,20 (1H, m), 4,65 (2H, s), 5,38-5,45 (1H, m), 7,04-7,09 (1H, m), 7,17 (1H, dd, $J = 11,1, 8,3$ Hz), 7,22-7,34 (4H, m), 7,78 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

Exemplo A-32: 2-[4-(4-{2-[etil(2-metoxietil)amino]etil}fenil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 257]

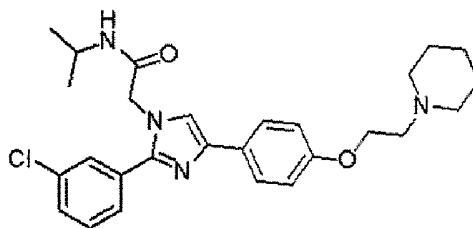


MS (ESI pos.)m/z: 497 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,08 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,12 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,64-2,83 (8H, m), 3,38 (3H, s), 3,47-3,54 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,11-4,21 (1H, m), 4,65 (2H, s), 5,39-5,44 (1H, m), 7,04-7,10 (1H, m), 7,13-7,19 (1H, m), 7,23-7,28 (3H, m), 7,28-7,33 (1H, m), 7,78 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

Exemplo A-33: Síntese de 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 258]



Uma mistura do composto obtido no Exemplo de Referência P-A24 (60 mg), 1-piperidina-etanol (0,06 mL), cianometilenotributilfosforano (94 mg) e tolueno (2,0 mL) foi agitada, a uma temperatura externa de 90° C, durante 4 horas, sob uma atmosfera de azoto. Depois de deixar a mistura arrefecer, foram adicionalmente adicionados 1-piperidina-etanol (0,03 mL) e cianometilenotributilfosforano (47 mg) e a mistura foi agitada, a uma temperatura externa de 90° C, durante 6 horas. Depois de deixar a mistura arrefecer, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (Cartucho SNAP KP-Sil de 25g: fase móvel: CHCl₃/MeOH = 98/2 - 90/10; v/v). O produto grosseiramente refinado resultante foi lavado com Et₂O, para se obter o composto do título (39 mg, como um sólido incolor).

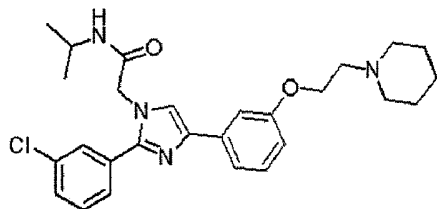
MS (ESI pos.) m/z: 481 ([M+H]⁺).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,13 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,44-1,50 (2H, m), 1,60-1,67 (4H, m), 2,48-2,59 (4H, m), 2,76-2,83 (2H, m), 4,11-4,20 (3H, m), 4,65 (2H, s), 5,36-5,42 (1H, m), 6,94-6,99 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38-7,47 (3H, m), 7,66-7,69 (1H, m), 7,75-7,80 (2H, m).

A partir de Exemplo de Referência P-A27, foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo A-33 para sintetizar os compostos seguintes.

Exemplo A-34: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{3-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 259]

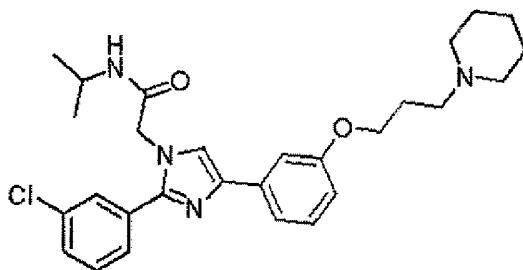


MS (ESI pos.)m/z: 481 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,13 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,41-1,50 (2H, m), 1,61-1,67 (4H, m), 2,37-2,61 (4H, m), 2,79-2,85 (2H, m), 4,12-4,23 (3H, m), 4,66 (2H, s), 5,37-5,42 (1H, m), 6,84-6,88 (1H, m), 7,29-7,34 (2H, m), 7,40-7,48 (5H, m), 7,67-7,70 (1H, m).

Exemplo A-35: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{3-[3-(piperidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 260]

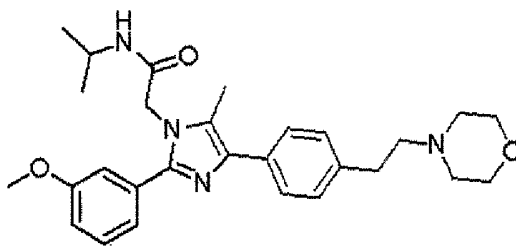


MS (ESI pos.)m/z: 495 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,13 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,43-1,50 (2H, m), 1,63-1,71 (4H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,35-2,63 (6H, m), 4,08-4,12 (2H, m), 4,13-4,21 (1H, m), 4,66 (2H, s), 5,37-5,42 (1H, m), 6,83-6,87 (1H, m), 7,29-7,34 (2H, m), 7,38-7,49 (5H, m), 7,67-7,70 (1H, m).

Exemplo A-36: Síntese de 2-[2-(3-metoxifenil)-5-metil-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 261]



Uma mistura do composto obtido no Exemplo de Referência P-A30 (86 mg), ácido 4-(2-morfolinoetil)fenilborônico (166 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (54 mg), solução aquosa de Na_2CO_3 a 2 M (0,24 mL) e um solvente misto (2,5 mL; tolueno/MeOH = 5/3; v/v) foi agitada, a uma temperatura externa de 100° C, durante 17 horas. Depois de deixar a mistura arrefecer, foram adicionalmente adicionados ácido 4-(2-morfolinoetil)fenilborônico (83 mg) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (27 mg) e a mistura foi agitada, a uma temperatura externa de 100° C, durante 5 horas. Depois de deixar a mistura arrefecer, diluiu-se com CHCl_3 e lavou-se com água. A camada orgânica foi seca sobre

MgSO₄e, subsequentemente, concentrada sob pressão reduzida.O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (forma OH neutro) (fase móvel: CHCl₃/MeOH = 97/3 - 90/10; v/v) e foi lavado com IPE,para se obter o composto do título (12 mg, como um sólido incolor).

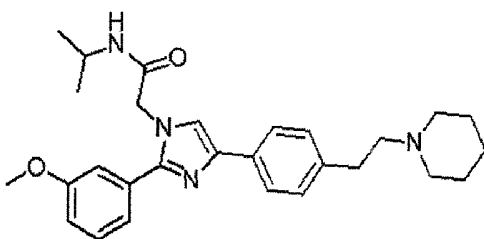
MS (ESI pos.)m/z: 477 ([M+H]⁺).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ(ppm); 1,13 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,43 (3H, s), 2,48-2,58 (4H, m), 2,59-2,69 (2H, m), 2,79-2,90 (2H, m), 3,69-3,77 (4H, m), 3,83 (3H, s), 4,13-4,23 (1H, m), 4,60 (2H, s), 5,32-5,41 (1H, m), 6,92-7,16 (3H, m), 7,21-7,30 (2H, m), 7,31-7,41 (1H, m), 7,59-7,71 (2H, m).

A partir dos compostos obtidos no Exemplo de Referência P-A32, Exemplo de Referência P-A33, Exemplo de Referência P-A34, Exemplo de Referência P-A35, Exemplo de Referência P-A36, Exemplo de Referência P-A43, Exemplo de Referência P-A46 e Exemplo de Referência PA65, foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo A-36 para sintetizar os seguintes compostos:

Exemplo A-37: 2-[2-(3-metoxifenil)-4-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 262]

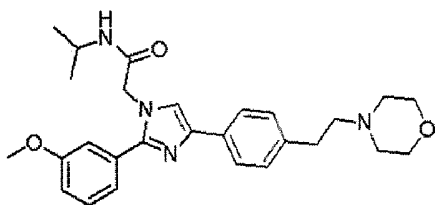


MS (ESI pos.)m/z: 461 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,09 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,45 (1H, sl), 1,53-1,67 (5H, m), 2,39-2,53 (4H, m), 2,52-2,62 (2H, m), 2,73-2,90 (2H, m), 3,71-3,89 (3H, m), 4,04-4,20 (1H, m), 4,66 (2H, s), 5,40 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,95-7,02 (1H, m), 7,07-7,20 (2H, m), 7,18-7,29 (3H, m), 7,32-7,41 (1H, m), 7,67-7,84 (2H, m).

Exemplo A-38: 2-[2-(3-metoxifenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 263]



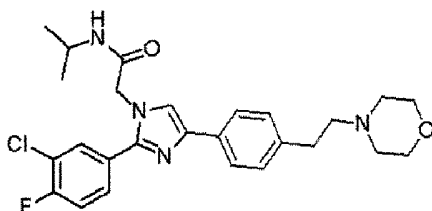
MS (ESI pos.)m/z: 463 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,11 (6 H, s), 2,54 (4H, sl), 2,58-2,67 (2H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 3,70-3,79 (4H, m), 3,85 (3H, s), 4,06-4,20 (1H, m), 4,67 (2H, s), 5,40 (1H, d, $J =$

7,8 Hz), 6,93-7,03 (1H, m), 7,09-7,19 (2H, m), 7,22-7,29 (3H, m), 7,32-7,42 (1H, m), 7,71-7,87 (2H, m).

Exemplo A-39: 2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 264]

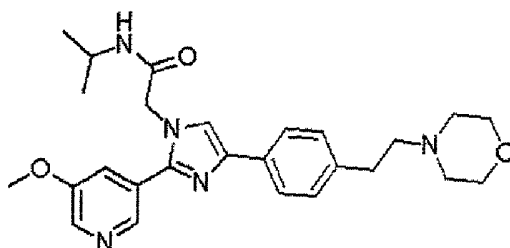


MS (ESI pos.)m/z: 485 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,13 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,54 (4H, sl), 2,59-2,68 (2H, m), 2,76-2,89 (2H, m), 3,67-3,81 (4H, m), 4,09-4,22 (1H, m), 4,62 (2H, s), 5,37 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,14-7,34 (4H, m), 7,40-7,51 (1H, m), 7,63-7,84 (3H, m).

Exemplo A-40: 2-[2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 265]

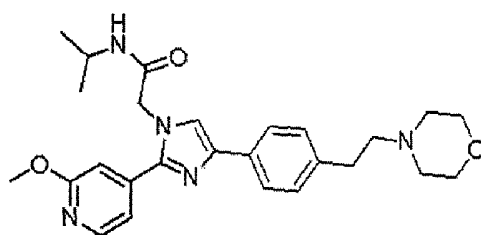


MS (ESI pos.)m/z: 464 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,12 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,54 (4H, sl), 2,58-2,66 (2H, m), 2,78-2,90 (2H, m), 3,71-3,78 (4H, m), 3,91 (3H, s), 4,08-4,20 (1H, m), 4,66 (2H, s), 5,39 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,21-7,29 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,47-7,52 (1H, m), 7,74-7,80 (2H, m), 8,36-8,45 (2H, m).

Exemplo A-41: 2-[2-(2-metoxipiridin-4-il)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 266]



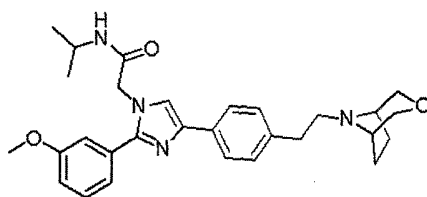
MS (ESI pos.)m/z: 464 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,11 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,54 (4H, sl), 2,59-2,65 (2H, m), 2,80-2,89 (2H, m), 3,71-

3,78 (4H, m), 3,98 (3H, s), 4,10-4,20 (1H, m), 4,70 (2H, s), 5,35 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,98 (1H, s), 7,12-7,17 (1H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 5,0 Hz).

Exemplo A-42: 2-[2-(3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 267]

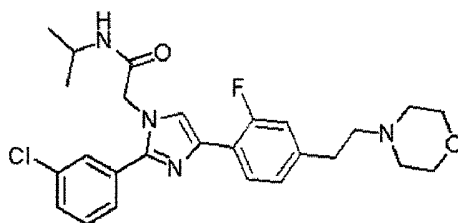


MS (ESI pos.)m/z: 489 ([M+H]⁺).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,11 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,84-1,97 (4H, m), 2,51-2,59 (2H, m), 2,79-2,85 (2H, m), 3,11 (2H, s), 3,53 (2H, d, J = 9,1 Hz), 3,75 (2H, d, J = 10,3 Hz), 3,86 (3H, s), 4,10-4,20 (1H, m), 4,68 (2H, s), 5,36-5,43 (1H, m), 6,97-7,04 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,16-7,20 (1H, m), 7,23-7,30 (3 H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,79 (2H, d, J = 7,8 Hz).

Exemplo A-43: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{2-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 268]

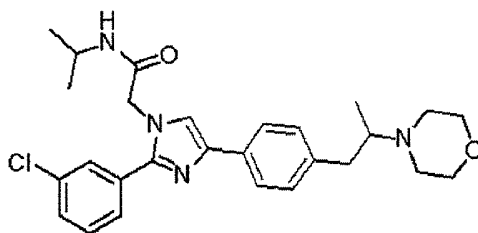


MS (ESI pos.)m/z: 485 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,12 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,53 (4H, sl), 2,60-2,65 (2H, m), 2,80-2,85 (2H, m), 3,74 (4H, t, $J = 4,5$ Hz), 4,10-4,19 (1H, m), 4,65 (2H, s), 5,42 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,99 (1H, dd, $J = 12,2, 1,4$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz), 7,38-7,50 (4H, m), 7,66-7,69 (1H, m), 8,15 (1H, t, $J = 8,1$ Hz).

Exemplo A-44: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)propil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 269]

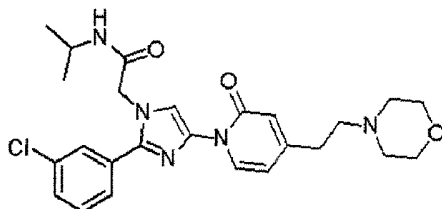


MS (ESI pos.)m/z: 481 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 0,98 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,12 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,42-2,48 (1H, m), 2,59-2,65 (4H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 2,99-3,05 (1H, m), 3,71-3,77 (4H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 4,65 (2H, s), 5,38 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,22 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,38-7,47 (3H, m), 7,67 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 7,75-7,79 (2H, m).

Exemplo A-45: Síntese de 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 270]



Uma mistura do composto obtido no Exemplo de Referência P-A36(481 mg), o composto obtido no Exemplo de Referência P-A69, iodeto de cobre (52 mg), fosfato tripotássico (516 mg) e 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (98 mg), em DMF (8,0 mL), foi agitada, a uma temperatura externa de 100° C, durante 2 dias. Depois de deixar a mistura arrefecer, foi purificada por cromatografia em coluna de fase inversa (fase móvel: TFA a 0,1% em MeCN/H₂O = 10/90 - 90/10; v/v). As frações foram neutralizadas com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, foi extraída com CHCl₃ e filtrada com Phase Separator. O solvente foi removido por destilação sob

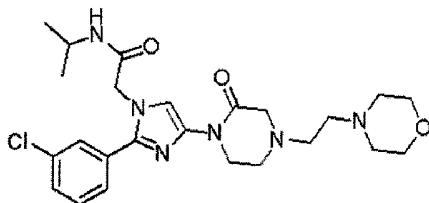
pressão reduzida, para se obter o composto do título (155 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 484 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,13 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,32-2,90 (8H, m), 3,73 (4H, sl), 4,05-4,22 (1H, m), 4,65 (2H, s), 5,49 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,25 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,49 (1H, s), 7,36-7,51 (3H, m), 7,66 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 8,03 (1H, s), 8,54 (1H, d, $J = 7,0$ Hz).

Exemplo A-46: Síntese de 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]-2-oxopiperazin-1-il}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 271]



Uma mistura do composto obtido no Exemplo de Referência P-A37 (100 mg), 4-(2-cloroetil)morfolina (52 mg), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,14 mL) e MeCN (2,0 mL) foi agitada durante a noite, a uma temperatura externa de 100° C. Depois de deixar a mistura arrefecer, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (cartucho SNAP HP-Sil 10g; fase móvel: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 98/2 - 90/10$; v/v); e após lavagem com um solvente

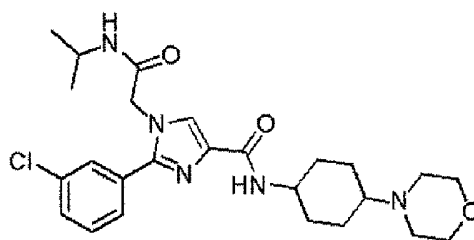
misto (EtOAc/n-hexano = 1/6; v/v), os sólidos foram recuperados por filtração, para se obter o composto do título (25 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 489 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,13 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,52 (4H, sl), 2,55-2,60 (2H, m), 2,63-2,68 (2H, m), 2,87-2,92 (2H, m), 3,40 (2H, s), 3,69-3,77 (4H, m), 4,07-4,18 (3H, m), 4,61 (2H, s), 5,37-5,43 (1H, m), 7,37-7,43 (3H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 7,69 (1H, s).

Exemplo A-47: Síntese de 2-(3-clorofenil)-N-[4-(morfolin-4-il)ciclo-hexil]-1-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-1H-imidazole-4-carboxamida

[Quím. 272]



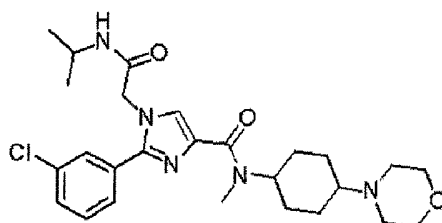
A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A39 (61 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo A-28, para se obter o composto do título (45 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 488 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,14 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,23-1,61 (3H, m), 1,64-1,77 (4H, m), 1,85-2,03 (2H, m), 2,12-2,21 (1H, m), 2,47-2,61 (4H, m), 3,73 (4H, sl), 4,09-4,22 (2H, m), 4,56-4,62 (2H, m), 5,27-5,35 (1H, m), 7,39-7,50 (3H, m), 7,59-7,66 (2H, m).

Exemplo A-48: Síntese de 2-(3-clorofenil)-N-metil-N-[4-(morfolin-4-il)ciclo-hexil]-1-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-1H-imidazole-4-carboxamida

[Quím. 273]



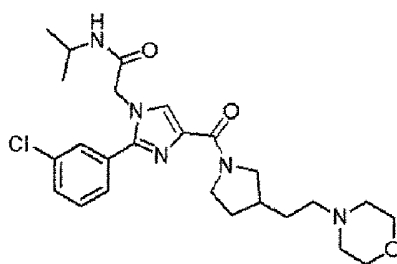
A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A40(105 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo A-28, para se obter o composto do título (56 mg, como um sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z : 502 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,14 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,36-1,69 (6H, m), 1,84-2,19 (4H, m), 2,45 (2H, sl), 2,57 (2H, sl), 2,93-3,05 (1H, m), 3,36 (1H, sl), 3,67-3,79 (4H, m), 4,08-4,18 (1H, m), 4,63 (2H, d, $J = 12,0$ Hz), 7,37-7,49 (3H, m), 7,58-7,66 (2H, m).

Exemplo A-49: Síntese de 2-[2-(3-clorofenil)-4-({3-[2-(morfolin-4-il)etil]pirrolidin-1-il}carbonil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 274]



A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-A41(98 mg), foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo A-01, para se obter o composto de título (50 mg como um produto amorfo incolor).

MS (ESI pos.)m/z: 488 ($[M+H]^+$).

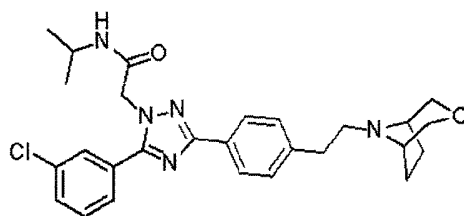
RMN de ^1H (600 MHz, CHCl_3) δ (ppm); 1,13 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,50-1,72 (5 H, m), 2,04-2,30 (2H, m), 2,35-2,52 (4H, m), 3,19-3,63 (1H, m), 3,66-3,84 (5H, m), 3,86-4,00 (1H, m), 4,08-4,17 (1H, m), 4,30-4,46 (1H, m), 4,63 (2H, s), 5,65-5,78 (1H, m), 7,37-7,50 (3H, m), 7,64 (1H, s), 7,71 (1H, s).

A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-B02, juntamente com o composto obtido no Exemplo de Referência P-A43, ácido 4-(2-morfolinoetil)fenilborônico e éster pinacólico do ácido 4-(4-metil-1-piperazinilmetil)benzenoborônico, foi

aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo A-36, para sintetizar os seguintes compostos:

Exemplo B-01: 2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 275]

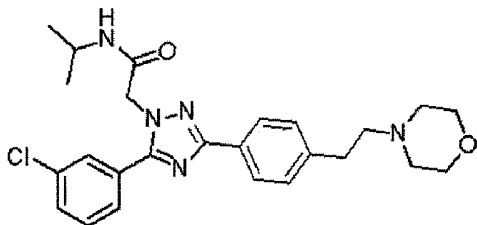


MS (ESI pos.)m/z: 494 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,17 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,85-1,97 (4H, m), 2,54-2,60 (2H, m), 2,83-2,88 (2H, m), 3,11 (2H, sl), 3,54 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,75 (2H, d, $J = 10,3$ Hz), 4,11-4,18 (1H, m), 4,85 (2H, s), 6,15-6,20 (1H, m), 7,34 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,46-7,50 (1H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,55-7,58 (1H, m), 7,78-7,80 (1H, m), 8,09 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

Exemplo B-02: 2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 276]

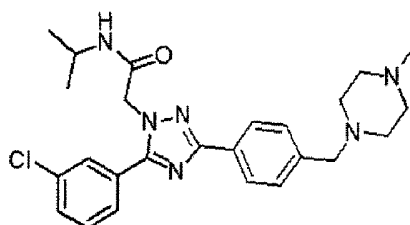


MS (ESI pos.)m/z: 468 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,16 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,52-2,57 (4H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 2,85-2,90 (2H, m), 3,75 (4H, t, $J = 4,5$ Hz), 4,11-4,17 (1H, m), 4,85 (2H, s), 6,14-6,19 (1H, m), 7,31-7,34 (2H, m), 7,46-7,50 (1H, m), 7,51-7,53 (1H, m), 7,54-7,57 (1H, m), 7,77-7,79 (1H, m), 8,08 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

Exemplo B-03: 2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 277]

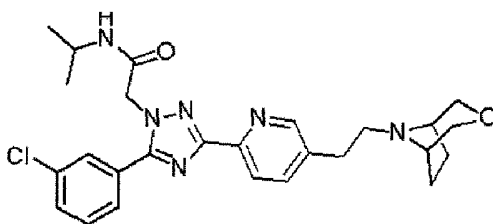


MS (ESI pos.)m/z: 467 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm); 1,08 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,15 (3H, s), 3,50 (2H, s), 3,81-3,88 (1H, m), 4,93 (2H, s), 7,40 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,58-7,62 (1H, m), 7,63-7,66 (1H, m), 7,76-7,79 (1H, m), 7,83-7,85 (1H, m), 7,98 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,34 (1H, d, J = 7,4 Hz).

Exemplo B-04: Síntese de 2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 278]



Uma mistura do composto obtido no Exemplo de Referência P-A62(99 mg), o composto obtido no Exemplo de Referência P-B04(70 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg) e DMF (3,0 mL) foi agitada, a uma temperatura externa de 95° C, durante 3 horas, sob uma atmosfera de azoto. Depois de deixar a mistura arrefecer, foi ainda adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg) e a mistura foi agitada, a uma temperatura externa de 95° C, durante 4 horas. Depois de deixar a mistura arrefecer, foi ainda adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg) e a mistura foi agitada, a uma temperatura externa de 95° C, durante 2 dias. Depois de deixar a mistura arrefecer, foram adicionados água e uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e a extração foi realizada com CHCl_3 . A camada orgânica foi filtrada com Phase

Separator e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (cartucho SNAP HP-Sil 50g; fase móvel: CHCl₃/MeOH = 98/2 - 85/15; v/v). O produto purificado foi lavado com Et₂O, para se obter o composto do título (27 mg, como um sólido incolor).

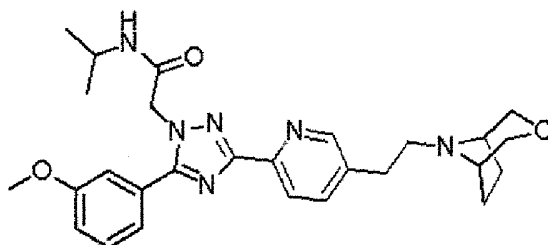
MS (ESI pos.) m/z: 495 ([M+H]⁺).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,16 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,86-1,94 (4H, m), 2,55-2,60 (2H, m), 2,82-2,87 (2H, m), 3,08 (2H, sl), 3,53 (2H, d, J = 9,1 Hz), 3,72 (2H, d, J = 10,3 Hz), 4,11-4,18 (1H, m), 4,92 (2H, s), 5,96-6,02 (1H, m), 7,46-7,51 (1H, m), 7,52-7,55 (1H, m), 7,62-7,66 (1H, m), 7,70-7,74 (1H, m), 7,86-7,89 (1H, m), 8,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,66 (1H, d, J = 1,7 Hz).

A partir dos compostos obtidos no Exemplo de Referência P-A60, Exemplo de Referência P-A62, Exemplo de Referência P-B02, Exemplo de Referência P-B03, Exemplo de Referência P-B04, Exemplo de Referência P-B05, Exemplo de Referência P-B07 e Exemplo de Referência P-B08, foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo B-04, para sintetizar os compostos seguintes.

Exemplo B-05: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 279]

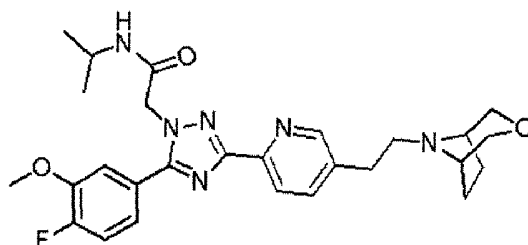


MS (ESI pos.)m/z: 491 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,14 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,91 (4H, sl), 2,49-2,61 (2H, m), 2,84 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,08 (2H, sl), 3,52 (2H, d, $J = 10,7$ Hz), 3,71 (2H, d, $J = 9,9$ Hz), 3,88 (3H, s), 4,07-4,19 (1H, m), 4,93 (2H, s), 6,03 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 7,02-7,12 (1H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 7,39-7,49 (1H, m), 7,71 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,66 (1H, s).

Exemplo B-06: 2-[5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 280]

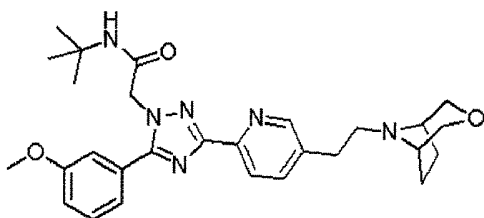


MS (ESI pos.)m/z: 509 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,16 (6H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,83-1,97 (4H, m), 2,51-2,61 (2H, m), 2,81-2,88 (2H, m), 3,08 (2H, sl), 3,53 (2H, d, $J = 9,9$ Hz), 3,71 (2H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,98 (3H, s), 4,09-4,18 (1H, m), 4,91 (2H, s), 6,02-6,12 (1H, m), 7,23 (1H, dd, $J = 10,7, 8,3$ Hz), 7,29-7,33 (1H, m), 7,48 (1H, dd, $J = 7,8, 2,1$ Hz), 7,69-7,75 (1H, m), 8,15 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

Exemplo B-07: N-terc-butil-2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida

[Quím. 281]

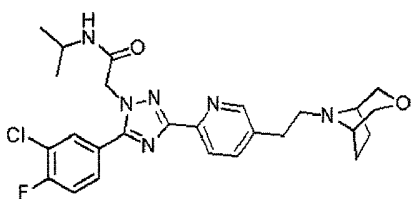


MS (ESI pos.)m/z: 505 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,34 (9H, s), 1,90 (4H, sl), 2,56 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,84 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,07 (2H, sl), 3,52 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,71 (2H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,88 (3H, s), 4,87 (2H, s), 6,05 (1H, s), 7,08 (1H, dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz), 7,28-7,34 (2H, m), 7,44 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,70 (1H, dd, $J = 8,1, 1,9$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

Exemplo B-08: 2-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 282]

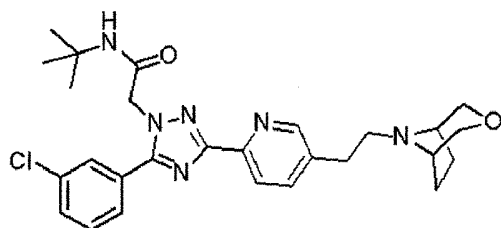


MS (ESI pos.)m/z: 513 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,16 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,90 (4H, s), 2,56 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,84 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,07 (2H, sl), 3,52 (2H, dd, $J = 10,5, 1,9$ Hz), 3,70 (2H, d, $J = 10,3$ Hz), 4,05-4,18 (1H, m), 4,89 (2H, s), 6,03 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,31 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 7,64-7,74 (2H, m), 7,98 (1H, dd, $J = 7,0, 2,1$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 1,7$ Hz).

Exemplo B-09: N-terc-butil-2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida

[Quím. 283]

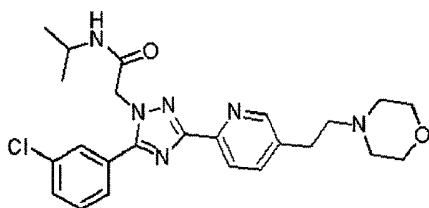


MS (ESI pos.)m/z: 509 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,35 (9H, s), 1,91 (4H, sl), 2,57 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,84 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,08 (2H, sl), 3,53 (2H, d, $J = 10,7$ Hz), 3,71 (2H, d, $J = 9,9$ Hz), 4,86 (2H, s), 6,00 (1H, sl), 7,40-7,58 (2H, m), 7,60-7,76 (2H, m), 7,86 (1H, s), 8,14 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,65 (1H, s).

Exemplo B-10: 2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 284]



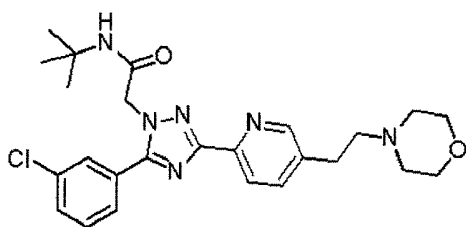
MS (ESI pos.)m/z: 469 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,16 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,95 (2H, sl), 3,20-3,29 (2H, m), 3,35-3,46 (2H, m), 3,56 (2H, sl), 3,93-4,18 (3H, m), 4,26 (2H, sl), 4,92 (2H, s), 6,07

(1H, d, J = 7,0 Hz), 7,45-7,58 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,77-7,90 (2H, m), 8,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,64 (1H, s).

Exemplo B-11: N-terc-butil-2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida

[Quím. 285]

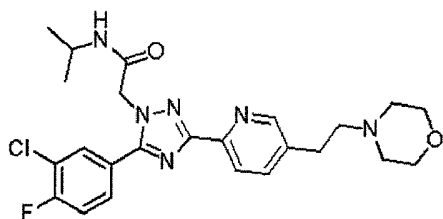


MS (ESI pos.)m/z: 483 ([M+H]⁺).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,33 (9H, s), 2,52 (4H, sl), 2,58-2,69 (2H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,72 (4H, t, J = 4,7 Hz), 4,84 (2H, s), 5,97 (1H, s), 7,44-7,53 (2H, m), 7,59-7,70 (2H, m), 7,84 (1H, t, J = 1,9 Hz), 8,13 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,61 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Exemplo B-12: 2-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 286]

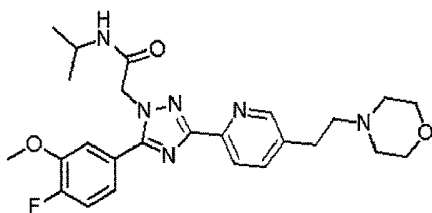


MS (ESI pos.)m/z: 487 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,16 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,53 (4H, sl), 2,65 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,87 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,73 (4H, t, $J = 4,3$ Hz), 4,07-4,17 (1H, m), 4,89 (2H, s), 6,01 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,31 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 7,64-7,73 (2H, m), 7,98 (1H, dd, $J = 6,8, 2,3$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,63 (1H, d, $J = 1,7$ Hz).

Exemplo B-13: 2-[5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 287]



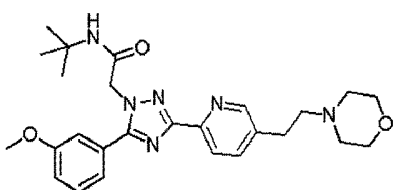
MS (ESI pos.)m/z: 483 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,15 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,53 (4H, sl), 2,65 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,88 (2H, t, $J =$

7,6 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,97 (3H, s), 4,12 (1H, dq, J = 13,5, 6,6 Hz), 4,91 (2H, s), 6,01-6,13 (1H, m), 7,23 (1H, dd, J = 10,5, 8,5 Hz), 7,28-7,35 (1H, m), 7,47 (1H, dd, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,1, 1,9 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Exemplo B-14: N-terc-butil-2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida

[Quím. 288]

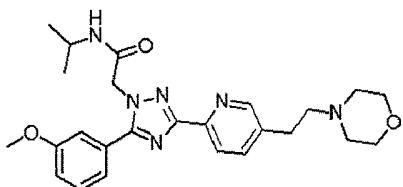


MS (ESI pos.)m/z: 479 ([M+H]⁺).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,34 (9H, s), 2,54 (4H, sl), 2,61-2,69 (2H, m), 2,84-2,90 (2H, m), 3,74 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,87 (3H, s), 4,87 (2H, s), 6,04 (1H, s), 7,08 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,28-7,35 (2H, m), 7,40-7,47 (1H, m), 7,68 (1H, dd, J = 8,1, 2,3 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Exemplo B-15: Síntese de 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 289]



Uma mistura do composto obtido no Exemplo de Referência P-B04 (100 mg), hexametildiestanho (370 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (33 mg) e tolueno (3,0 mL) foi agitada, a uma temperatura externa de 100° C, durante 3 dias. Depois de deixar a mistura arrefecer, foi adicionada água e a extração foi conduzida com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e foi seca sobre Na_2SO_4 ; subsequentemente, o exsiccante foi removido por filtração e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.

Uma mistura do resíduo resultante, o composto obtido no Exemplo de Referência P-A59 (95 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (80 mg) e DMF (2,5 mL) foi agitada, a uma temperatura externa de 95° C, durante 2 dias. Depois de deixar a mistura arrefecer, foram adicionados água e uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e a extração foi realizada com CHCl_3 . A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e filtrou-se com Phase Separator; subsequentemente, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (Cartucho SNAP HP-Sil; fase móvel: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 98/2 - 85/15$; v/v). O produto purificado foi lavado com um solvente misto (EtOAc/n-hexano = 1/4; v/v), para se obter o composto do título (68 mg, como um sólido incolor).

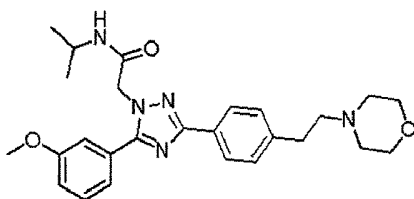
MS (ESI pos.)m/z: 465 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,14 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,53 (4H, sl), 2,60-2,70 (2H, m), 2,82-2,91 (2H, m), 3,74 (4H, t, $J = 4,5$ Hz), 3,87 (3H, s), 4,07-4,19 (1H, m), 4,93 (2H, s), 6,04 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,04-7,11 (1H, m), 7,27-7,35 (2H, m), 7,44 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,63 (1H, d, $J = 1,7$ Hz).

A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-B04, juntamente com 4-(4-bromofenetil)morfolina, Exemplo de Referência P-A42, Exemplo de Referência P-A45, Exemplo de Referência P-A49 e Exemplo de Referência P-A64, foi aplicado o mesmo procedimento tal como no Exemplo B-15 para sintetizar os compostos seguintes.

Exemplo B-16: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 290]



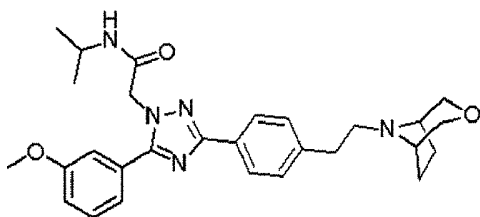
MS (ESI pos.)m/z: 464 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,10-1,18 (6H, m), 2,55 (4H, sl), 2,62-2,68 (2H, m), 2,83-2,91 (2H, m), 3,75 (4H, t,

$J = 4,5$ Hz), 3,81-3,90 (3H, m), 4,07-4,18 (1H, m), 4,76 (2H, s), 6,19 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,00-7,10 (1H, m), 7,14-7,25 (2H, m), 7,32 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,42-7,47 (1H, m), 8,06 (1H, s), 8,10 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

Exemplo B-17: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabici-clo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 291]

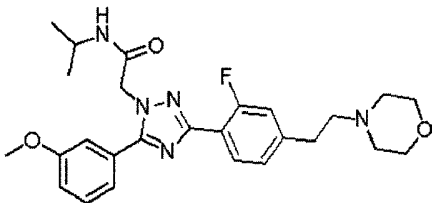


MS (ESI pos.) m/z : 490 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,17 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,83-1,98 (4H, m), 2,54-2,61 (2H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,08-3,15 (2H, m), 3,52-3,57 (2H, m), 3,72-3,78 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,11-4,18 (1H, m), 4,87 (2H, s), 6,17-6,23 (1H, m), 7,06-7,11 (1H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 7,31-7,36 (2H, m), 7,42-7,46 (1H, m), 8,08-8,13 (2H, m).

Exemplo B-18: 2-[3-{2-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 292]

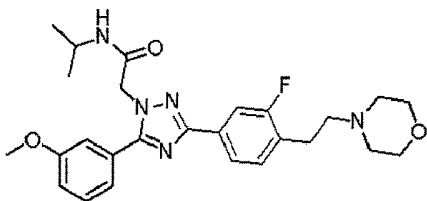


MS (ESI pos.)m/z: 482 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,10-1,21 (6H, m), 2,53 (4H, sl), 2,60-2,70 (2H, m), 2,80-2,92 (2H, m), 3,74 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 3,81-3,91 (3H, m), 4,04-4,18 (1H, m), 4,90 (2H, s), 6,54 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,01-7,25 (4H, m), 7,34-7,48 (2H, m), 7,97-8,11 (1H, m).

Exemplo B-19: 2-[3-{3-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 293]



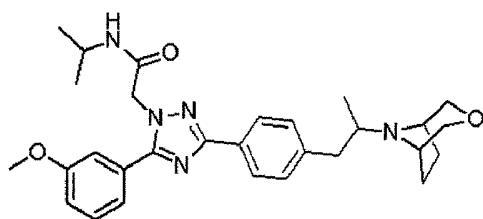
MS (ESI pos.)m/z: 482 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1,10-1,20 (6H, m), 2,55 (4H, sl), 2,60-2,68 (2H, m), 2,84-2,94 (2H, m), 3,74 (2H, t, 280

$J = 4,5$ Hz), 3,82-3,90 (5H, m), 4,14 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 4,86 (2H, d, $J = 5,0$ Hz), 6,12 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,00-7,11 (1H, m), 7,17-7,21 (1H, m), 7,32 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,43 (1H, q, $J = 8,1$ Hz), 7,75-7,93 (2H, m), 8,06 (1H, s).

Exemplo B-20: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabici-clo[3.2.1]oct-8-il)propil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quím. 294]



MS (ESI pos.) m/z : 504 ($[M+H]^+$).

RMN de ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,17 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,42-2,51 (2H, m), 2,55-2,62 (2H, m), 3,04 (2H, dd, $J = 12,6, 2,3$ Hz), 3,36 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 3,47 (2H, d, $J = 5,0$ Hz), 3,57 (2H, dd, $J = 8,1, 2,3$ Hz), 3,68-3,83 (3H, m), 3,88 (3H, s), 4,06-4,21 (2H, m), 4,87 (2H, s), 6,20 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,00-7,12 (2H, m), 7,19-7,26 (3H, m), 7,39-7,49 (1H, m), 8,09 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

A partir do composto obtido no Exemplo de Referência P-B09, foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo A-01 para sintetizar os seguintes compostos:

Exemplo B-21: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-22: 2-[3-{4-[2-(3,6-di-hidropiridin-1(2H)-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-23: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-24: 2-[3-{4-[2-(4-cianopiperidin-1-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-25: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(3-metoxipiperidin-1-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-26: 2-[3-(4-{2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil}fenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-27: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(octa-hidroisoquinolin-2(1H)-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-28: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(tiomorfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-29: 2-[3-(4-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}fenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-30: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(3-metilmorfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-31: 2-[3-{4-[2-(3-etilmorfolin-4-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-32: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-33: 2-[3-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-34: 1-[2-(4-{5-(3-metoxifenil)-1-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-1H-1,2,4-triazol-3-il}fenil)etil]piperidina-4-carboxamida;

Exemplo B-35: 2-[3-(4-{2-[4-(acetilamino)piperidin-1-il]etil}fenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-36: 2-[3-{4-[2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-37: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]non-2-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-38: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-(4-{2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]etil}fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-39: 2-[3-{4-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-40: 2-[3-{4-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

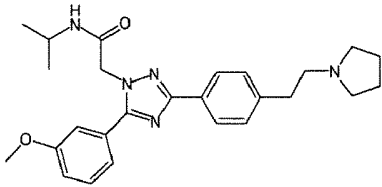
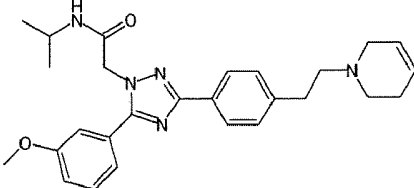
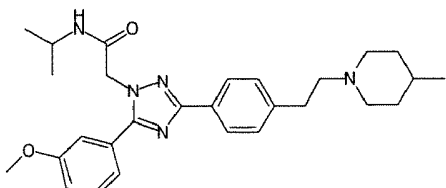
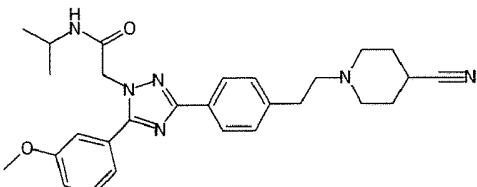
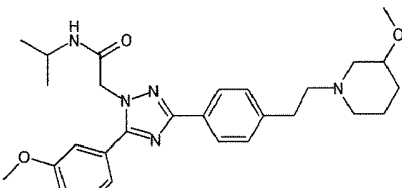
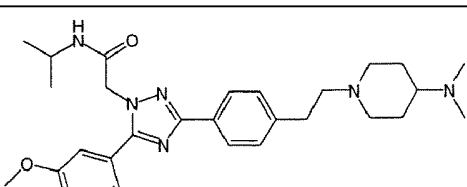
Exemplo B-41: 2-[3-{4-[2-(3,5-dimetilmorfolin-4-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo B-42: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida.

As Tabelas 1-1 a 1-4 mostram os resultados das determinações do tempo de retenção (TR, daqui em diante) e MS em LCMS, como realizado nos Exemplos B-21 a B-42.

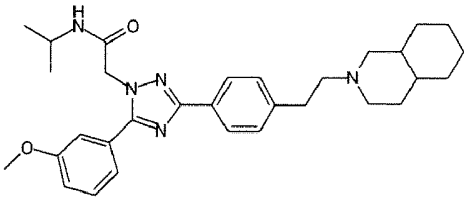
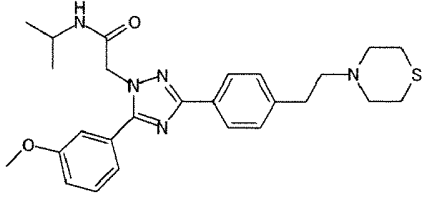
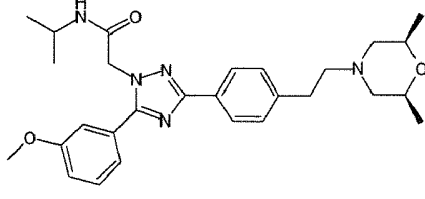
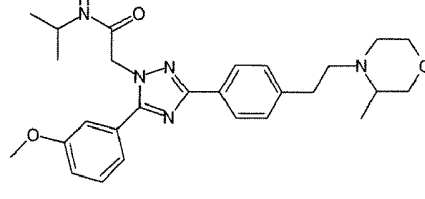
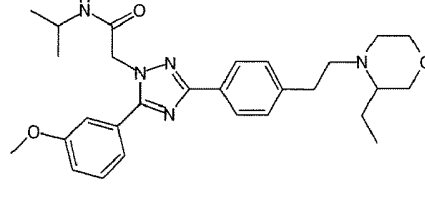
[Tabela 1-1]

Tabela 1-1

Exemplo	Estrutura	Condições para determinação por LC-MS	TR (min)	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] ⁺)
B-21		2 - 1	0,47	448
B-22		2 - 1	0,48	460
B-23		2 - 1	0,54	476
B-24		2 - 1	0,47	487
B-25		2 - 1	0,49	492
B-26		2-2	0,60	505

[Tabela 1-2]

Tabela 1-2

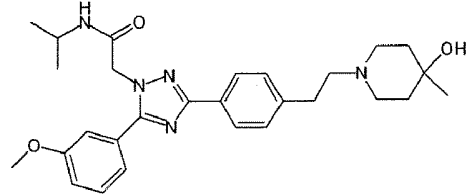
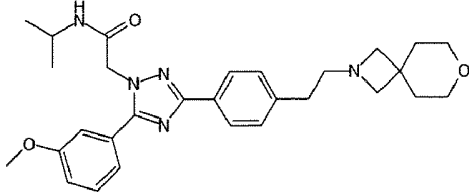
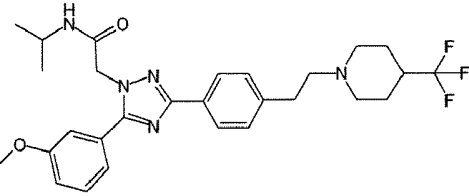
Exemplo	Estrutura	Condições para determinação por LC-MS	TR (min)	MS (ESI pos.) M/z ([M+H] ⁺)
B-27		2 - 1	0,63	516
B-28		2 - 1	0,48	480
B-29		2 - 1	0,51	492
B-30		2 - 1	0,46	478
B-31		2 - 1	0.50	492

Exemplo	Estrutura	Condições para determinação por LC-MS	TR (min)	MS (ESI pos.) M/z ([M+H] ⁺)
B-32		2 - 1	0,30	477

[Tabela 1-3]

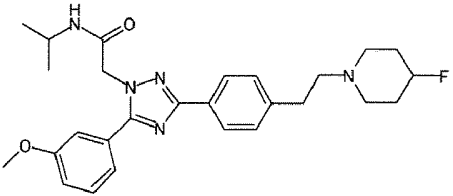
Tabela 1-3

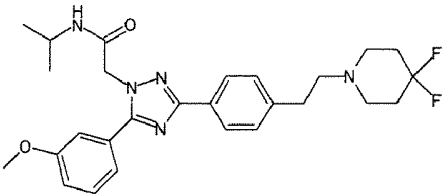
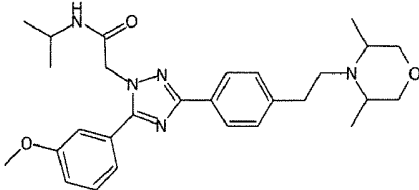
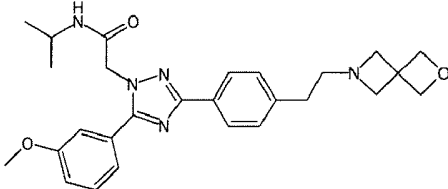
Exemplo	Estrutura	Condições para determinação por LC-MS	RT (min)	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] ⁺)
B-33		2 - 1	0,42	505
B-34		2 - 1	0,42	505
B-35		2 - 1	0,43	519

Exemplo	Estrutura	Condições para determinação por LC-MS	RT (min)	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] ⁺)
B-36		2 - 1	0,46	492
B-37		2 - 1	0,48	504
B-38		2 - 1	0,56	530

[Tabela 1-4]

Tabela 1-4

Exemplo	Estrutura	Condições para determinação por LC-MS	RT (min)	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] ⁺)
B-39		2 - 1	0,49	480

Exemplo	Estrutura	Condições para determinação por LC-MS	RT (min)	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] ⁺)
B-40		2 - 1	0,51	498
B-41		2 - 1	0,49	492
B-42		2-1	0,43	476

A partir dos compostos obtidos nos Exemplos de Referência P C10, P-C19, P-C28, P-C35, P-C42, P-C48, P-C55, P-C61, P-C69, P-C74, P-C80 e P-C85, foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo A-01, para sintetizar os seguintes compostos dos Exemplos C-01 a C-22:

Exemplos C-01: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-pirazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo C-02: 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo C-03: 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo C-04: 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etil]fenil}-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo C-05: 2-[1-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-pirazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo C-06: 2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-pirazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo C-07: 2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-pirazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo C-08: 2-[5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplos C-09: 2-[5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo C-10: 2-[4-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo C-11: 2-[4-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo C-12: 2-[4-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo C-13: 2-[5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo C-14: 2-[5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo C-15: 2-[5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo C-16: 2-[5-(3-clorofenil)-2-{3-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo C-17: 2-[5-(3-clorofenil)-2-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo C-18: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo C-19: 2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplos C-20: 2-[5-(3-clorofenil)-4-metil-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

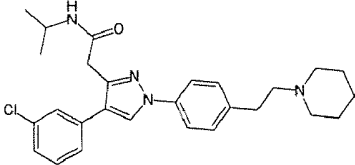
Exemplo C-21: 2-[1-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

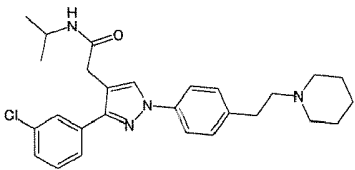
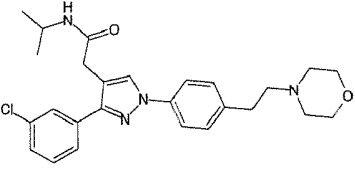
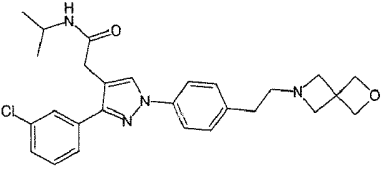
Exemplo C-22: 2-[1-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida

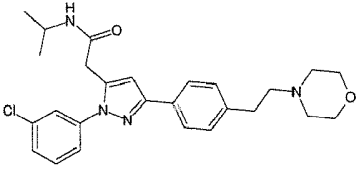
As Tabelas 2-1 a 2-4 mostram os resultados das determinações por RMN de ^1H e MS nos Exemplos C-01 a C-22.

[Tabela 2-1]

Tabela 2-1

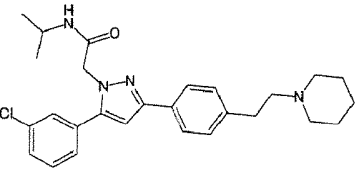
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] $^+$)
C-01		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,10 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,43-1,50 (2H, m), 1,59-1,68 (4H, m), 2,42-2,53 (4H, m), 2,54-2,63 (2H, m), 2,80-2,91 (2 H, m), 3,74 (2H, s), 3,97-4,15 (1H, m), 6,36 (1H, s), 7,27-7,38 (5H, m), 7,42 (1H, s), 7,55-7,63 (2H, m), 7,99 (1H, s)	465

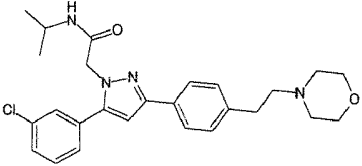
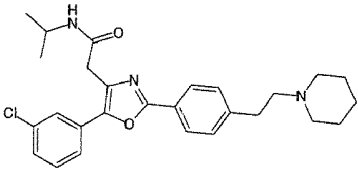
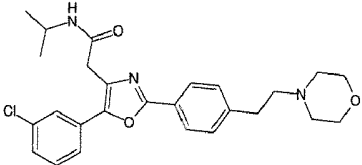
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
C-02		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,04 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,42-1,72 (7H, m), 2,38-2,69 (5H, m), 2,81-2,93 (2H, m), 3,59 (2H, s), 4,01-4,11 (1H, m), 5,35 (1H, sl), 7,29-7,33 (2H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 7,63-7,69 (2H, m), 7,71-7,75 (1H, m), 7,96 (1H, s)	465
C-03		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,04 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,46-2,58 (4H, m), 2,59-2,66 (2H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,59 (2H, s), 3,71-3,80 (4H, m), 3,98-4,15 (1H, m), 5,36 (1H, m, $J = 6,9$ Hz), 7,29-7,33 (2H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 7,50-7,57 (1H, m), 7,63-7,69 (2H, m), 7,73 (1H, s), 7,97 (1H, s)	467
C-04		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,07 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,07-3,22 (4H, m), 3,27-3,41 (4H, m), 3,57 (2H, s), 3,98-4,16 (1H, m), 4,69 (4H, s), 5,20-5,44 (1H, m), 7,38 (4H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,62-7,83 (3H, m), 8,02 (1H, s)	479

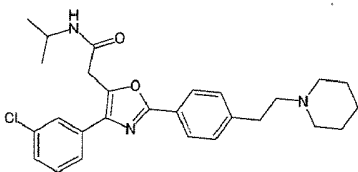
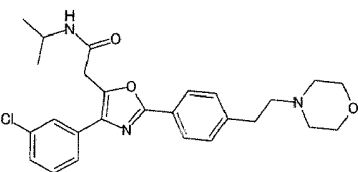
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] $^+$)
C-05		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,10 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,54 (4H, sl), 2,60-2,65 (2H, m), 2,80-2,88 (2H, m), 3,64 (2H, s), 3,75 (4H, sl), 4,00-4,13 (1H, m), 5,33 (1H, d, J = 5,0 Hz), 6,69 (1H, s), 7,23-7,29 (2H, m), 7,34-7,45 (3H, m), 7,56 (1H, s), 7,76-7,81 (2H, m)	467

[Tabela 2-2]

Tabela 2-2

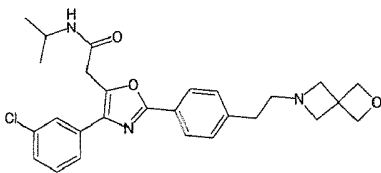
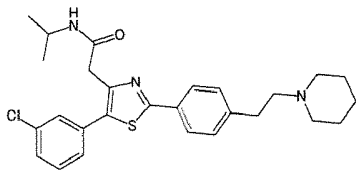
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] $^+$)
C-06		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,12 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,34-1,74 (6H, m), 2,50 (4H, sl), 2,61 (2H, sl), 2,87 (2H, sl), 3,92-4,23 (1H, m), 4,75 (2H, s), 6,20 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,67 (1H, s), 7,21-7,32 (3H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,69-7,79 (2H, m)	465

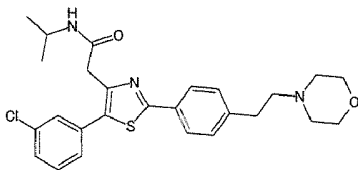
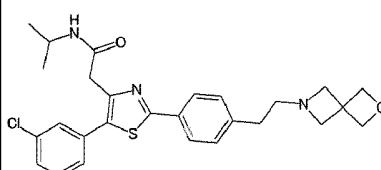
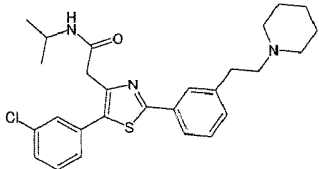
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] $^+$)
C-07		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,13 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,55 (4H, sl), 2,64 (2H, sl), 2,78-2,94 (2H, m), 3,76 (4H, sl), 4,03-4,14 (1H, m), 4,76 (2H, s), 6,19 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,67 (1H, s), 7,26-7,33 (3H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,72-7,81 (2H, m)	467
C-08		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,15 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,43-1,51 (2H, m), 1,53-1,69 (6H, m), 2,44-2,54 (3H, m), 2,56-2,67 (2H, m), 2,82-2,96 (2H, m), 3,70 (2H, s), 3,99-4,16 (1H, m), 6,56 (1H, sl), 7,31-7,37 (3H, m), 7,38-7,43 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,68-7,75 (1H, m), 7,96-8,03 (2H, m)	466
C-09		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,15 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,48-2,57 (4H, m), 2,60-2,68 (2H, m), 2,84-2,91 (2H, m), 3,70 (2H, s), 3,72-3,78 (4H, m), 4,10 (1H, dd, J = 14,0, 6,6 Hz), 6,53 (1H, sl), 7,32-7,37 (3H, m), 7,38-7,44 (1H, m), 7,58-7,65 (1H, m), 7,69-7,75 (1H, m), 7,96-8,04 (2H, m)	468

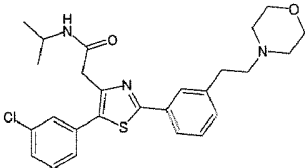
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
C-10		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,11 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,42-1,52 (2H, m), 1,54-1,71 (4H, m), 2,45-2,66 (6H, m), 2,85-2,94 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,12 (1H, m, $J = 7,8, 6,6, 6,6$ Hz), 5,45 (1H, m, $J = 7,3$ Hz), 7,30-7,36 (3H, m), 7,36-7,41 (1H, m), 7,59-7,64 (1H, m), 7,81 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,96-8,02 (2H, m)	466
C-11		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,12 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,48-2,58 (4H, m), 2,60-2,67 (2H, m), 2,83-2,91 (2H, m), 3,71-3,77 (4H, m), 3,85 (2H, s), 4,05-4,18 (1H, m), 5,45 (1H, m, $J = 7,8$ Hz), 7,30-7,36 (3H, m), 7,36-7,41 (1H, m), 7,58-7,65 (1H, m), 7,81 (1H, m, $J = 1,6, 1,6$ Hz), 7,98-8,03 (2H, m)	468

[Tabela 2-3]

Tabela 2-3

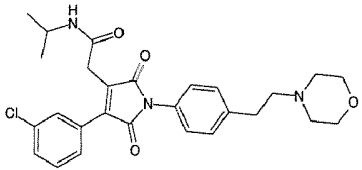
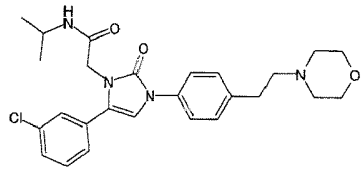
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H N	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] $^+$)
C-12		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,12 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,70, 3,37 (4H, sl), 3,85 (2H, s), 4,07 (4H, sl)-4,16 (1H, m), 4,73 (4H, s), 5,38-5,48 (1H, m), 7,27-7,41 (4H, m), 7,59-7,64 (1H, m), 7,79-7,83 (1H, m), 7,98-8,03 (2H, m)	480
C-13		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,17 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,44-1,51 (2H, m), 1,61-1,70 (4H, m), 2,40-2,55 (4H, m), 2,57-2,66 (2H, m), 2,82-2,94 (2H, m), 3,70 (2H, s), 4,02-4,16 (1H, m), 6,86 (1H, sl), 7,29-7,34 (2H, m), 7,35-7,45 (3H, m), 7,48-7,53 (1H, m), 7,81-7,87 (2H, m)	482

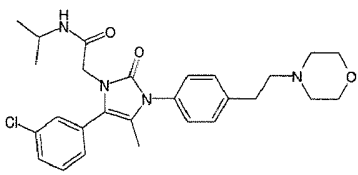
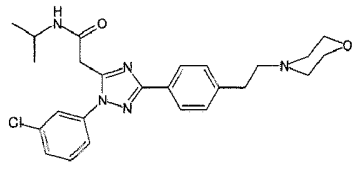
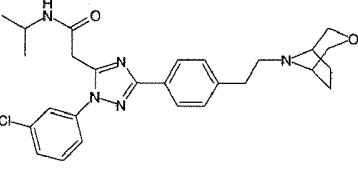
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H N	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] $^+$)
C-14		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,17 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,47-2,58 (4H, m), 2,60-2,69 (2H, m), 2,81-2,92 (2H, m), 3,70 (2H, s), 3,73-3,77 (4H, m), 4,03-4,15 (1H, m), 6,83 (1H, sl), 7,30-7,34 (2H, m), 7,35-7,41 (2H, m), 7,42-7,46 (1H, m), 7,49-7,53 (1H, m), 7,83-7,88 (2H, m)	484
C-15		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,17 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,70 (4H, sl), 3,40 (4H, s), 3,70 (2H, s), 4,03-4,13 (1H, m), 4,74 (4H, s), 6,81 (1H, sl), 7,29 (2H, s), 7,35-7,46 (3H, m), 7,51 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,82-7,87 (2H, m)	496
C-16		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,18 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,44-1,52 (2H, m), 1,60-1,68 (4H, m), 2,42-2,55 (4H, m), 2,57-2,67 (2H, m), 2,83-2,96 (2H, m), 3,71 (2H, s), 4,01-4,14 (1 H, m), 6,85 (1H, sl), 7,29-7,33 (1 H, m), 7,35-7,42 (3H, m), 7,42-7,47 (1H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,73-7,77 (1H, m), 7,79 (1H, s)	482

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H N	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] $^+$)
C-17		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,18 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,49-2,59 (4H, m), 2,62-2,71 (2H, m), 2,85-2,94 (2H, m), 3,71 (2H, s), 3,73-3,78 (4H, m), 3,98-4,19 (1H, m), 6,80 (1H, sl), 7,32 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,35-7,42 (3H, m), 7,43-7,46 (1H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,75-7,78 (1H, m), 7,78-7,81 (1H, m)	484

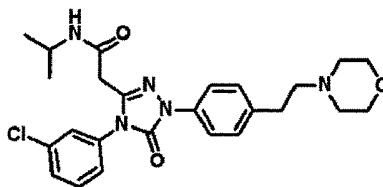
[Tabela 2-4]

Tabela 2-4

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
C-18		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,18 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,54 (4H, sl), 2,58-2,66 (2H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,49 (2H, s), 3,71-3,77 (4H, m), 4,00-4,13 (1H, m), 6,09 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,28-7,37 (4H, m), 7,42-7,50 (2H, m), 7,84-7,91 (1H, m), 7,95 (1H, s)	496
C-19		RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,01 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,43 (4H, sl), 2,73-2,79 (2H, m), 3,28 (2H, s), 3,55-3,61 (4H, m), 3,76-3,83 (1H, m), 4,27 (2H, s), 7,33 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,37 (1H, s), 7,40-7,49 (3H, m), 7,52-7,55 (1H, m), 7,69 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 7,4$ Hz)	483

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
C-20		RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,08 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,15 (3H, s), 3,50 (2H, s), 3,81-3,88 (1H, m), 4,93 (2H, s), 7,40 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,58- 7,62 (1H, m), 7,63-7,66 (1H, m), 7,76-7,79 (1H, m), 7,83-7,85 (1H, m), 7,98 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 7,4$ Hz)	497
C-21		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm: 1,22 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,55 (4H, sl), 2,63-2,69 (2H, m), 2,85-2,91 (2H, m), 3,73-3,80 (6H, m), 4,07-4,14 (1H, m), 7,33 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,39-7,50 (4H, m), 7,61- 7,63 (1H, m), 8,06 (2H, d, $J = 8,3$ Hz)	468
C-22		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm: 1,22 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,85-1,97 (4H, m), 2,53- 2,62 (2H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,08-3,15 (2H, m), 3,51-3,57 (2H, m), 3,72-3,77 (2H, m), 3,79 (2H, s), 4,07-4,14 (1H, m), 7,34 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,39-7,51 (4H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 8,06 (2H, d, $J = 7,8$ Hz)	494

Exemplo D-01: Síntese de 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida



Uma de suspensão do composto obtido no Exemplo de Referência P-D08 (90 mg), 4-(4-bromofenil)morfolina (91 mg), iodeto de cobre (64 mg), fosfato tripotássico (130 mg) e trans-N,N'-bismetil-1,2-ciclo-hexanodiamina (0,055 mL), em 1,4-dioxano (1,8 mL), foi agitada durante a noite, a uma temperatura externa de 100° C, sob um fluxo de azoto. Depois de deixar a mistura reacional arrefecer, esta foi filtrada através de Celite (marca registrada) e os sólidos remanescentes foram lavados com CHCl₃. O filtrado foi concentrado, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Cartucho SNAP KP-NH 28g; fase móvel: n-hexano/CHCl₃ = 25/75; v/v) e o composto resultante foi lavada num solvente misto (n-hexano/EtOAc = 6/1; v/v); subsequentemente, os sólidos foram recuperados por filtração, para se obter o composto do título (77 mg, como um sólido incolor).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,14 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,53 (4H, sl), 2,58-2,64 (2H, m), 2,78-2,87 (2H, m), 3,47 (2H, s), 3,75 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,96-4,09 (1H, m), 5,92 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,27-7,33 (3H, m), 7,37-7,50 (3H, m), 7,81-7,93 (2H, m).

MS (ESI pos.)m/z: 484 ($[M+H]^+$).

A partir dos compostos obtidos no Exemplo de Referência P-D04, Exemplo de Referência P-D05, Exemplo de Referência P-D08, Exemplo de Referência P-D09, Exemplo de Referência P-D12, Exemplo de Referência P-D13, Exemplo de Referência P-D16, Exemplo de Referência P-D17, Exemplo de Referência P-D20, Exemplo de Referência P-A42, Exemplo de Referência P-A47, Exemplo de Referência P-A49, Exemplo de Referência P-A50, Exemplo de Referência P-A52, Exemplo de Referência P-A54, Exemplo de Referência P-A55, Exemplo de Referência P-A56, Exemplo de Referência P-A57, Exemplo de Referência P-A59, Exemplo de Referência P-A61, Exemplo de Referência P-A63, Exemplo de Referência P-A64, Exemplo de Referência P-A66 e Exemplo de Referência P-A67, bem como a partir de 4-(4-bromofenetil)morfolina, foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo D-01, para sintetizar os seguintes compostos:

Exemplo D-02: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-03: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-04: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-05: N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

Exemplo D-06: N-terc-butil-2-[4-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

Exemplo D-07: N-terc-butil-2-[4-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

Exemplo D-08: N-terc-butil-2-[4-(3-metoxifenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

Exemplo D-09: N-terc-butil-2-[4-(3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

Exemplo D-10: N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

Exemplo D-11: N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

Exemplo D-12: N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

Exemplos D-13: N-terc-butil-2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

Exemplo D-14: N-terc-butil-2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

Exemplo D-15: N-terc-butil-2-[4-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

Exemplos D-16: N-terc-butil-2-[4-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

Exemplo D-17: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)propil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-18: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-19: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplos D-20: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-21: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-fluoro-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-22: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplos D-23: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-24: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{2-fluoro-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplos D-25: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{2-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-26: 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-27: 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplos D-28: 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-29: 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-30: N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}]-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

Exemplo D-31: N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxi-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

Exemplo D-32: N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

Exemplo D-33: N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

Exemplo D-34: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-35: 2-(1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-36: 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-37: 2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-38: 2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-39: 2-[4-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-40: 2-[4-(3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

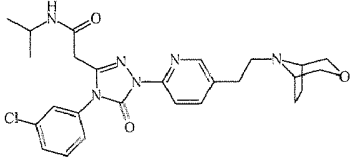
Exemplo D-41: 2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

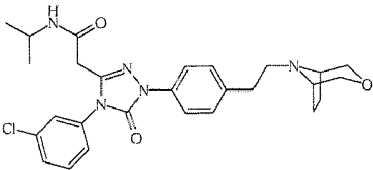
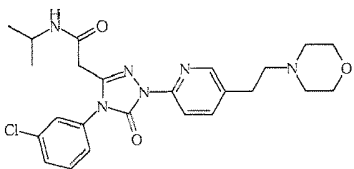
Exemplo D-42: 2-[1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-4-(3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida.

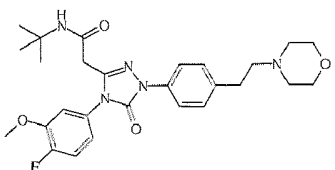
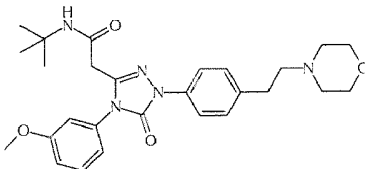
As Tabelas 3-1 a 3-7 mostram os resultados de determinações de RMN de ^1H e MS nos Exemplos D-02 a D-42.

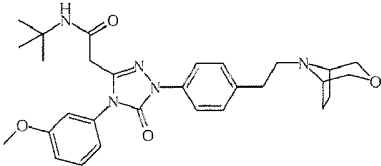
[Tabela 3-1]

Tabela 3-1

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] $^+$)
D-02		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,11 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,89 (4H, s), 2,53 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,06 (2H, sl), 3,45-3,59 (4H, m), 3,70 (2H, d, J = 10,3 Hz), 3,93-4,05 (1H, m), 5,70 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,30-7,39 (1H, m), 7,41-7,54 (3H, m), 7,72 (1H, dd, J = 8,3, 2,5 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,45 (1H, d, J = 1,7 Hz)	511

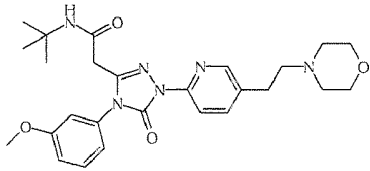
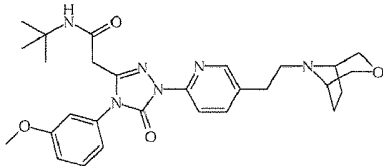
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
D-03		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,14 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,80-1,97 (4H, m), 2,48-2,59 (2H, m), 2,74-2,85 (2H, m), 3,09 (2H, s), 3,43-3,57 (4H, m), 3,73 (2H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,94-4,10 (1 H, m), 5,91 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,27-7,35 (3H, m), 7,37-7,53 (3H, m), 7,87 (2H, d, $J = 8,7$ Hz)	510
D-04		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,12 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,53 (4H, s), 2,57-2,66 (2H, m), 2,84 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,54 (2H, s), 3,74 (4H, t, $J = 4,5$ Hz), 3,93-4,06 (1H, m), 5,62-5,75 (1H, m), 7,32-7,54 (4H, m), 7,70 (1H, dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).	485

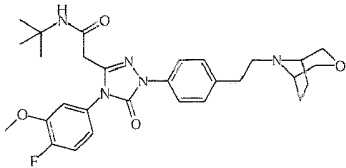
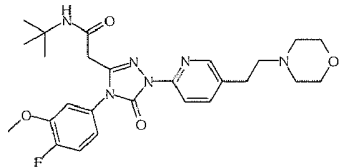
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
D-05		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,34 (9H, s), 2,51-2,57 (4H, m), 2,60-2,65 (2H, m), 2,81-2,87 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,73-3,78 (4 H, m), 3,92 (3H, s), 5,89-5,94 (1H, m), 6,90-6,95 (1H, m), 7,03-7,07 (1H, m), 7,18-7,23 (1H, m), 7,28-7,31 (2H, m), 7,87-7,91 (2H, m)	512
D-06		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,33 (9H, s), 2,47-2,58 (4H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,80-2,89 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,72-3,79 (4H, m), 3,84 (3H, s), 5,98-6,07 (1H, m), 6,89-6,93 (1H, m), 6,93-6,96 (1H, m), 7,01-7,05 (1H, m), 7,28-7,32 (2H, m), 7,39-7,45 (1H, m), 7,87-7,94 (2H, m).	494

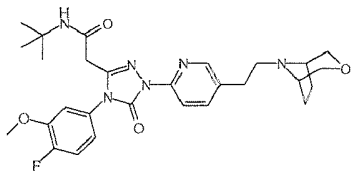
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
D-07		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,33 (9H, s), 1,84-1,97 (4H, m), 2,50-2,57 (2H, m), 2,78-2,84 (2H, m), 3,06-3,13 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,50-3,56 (2H, m), 3,71-3,77 (2H, m), 3,84 (3H, s), 5,99-6,06 (1H, m), 6,90-6,93 (1H, m), 6,93-6,96 (1H, m), 6,99-7,05 (1H, m), 7,28-7,32 (2H, m), 7,40-7,45 (1H, m), 7,88-7,93 (2H, m).	520

[Tabela 3-2]

Tabela 3-2

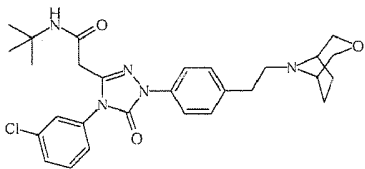
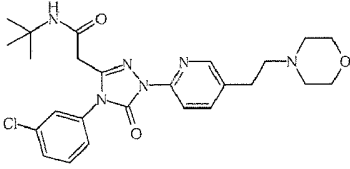
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ([M+H ⁺])
D-08		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,30 (9H, s), 2,49-2,57 (4H, m), 2,59-2,65 (2H, m), 2,81-2,87 (2H, m), 3,51 (2H, s), 3,71-3,77 (4H, m), 3,84 (3H, s), 5,69-5,77 (1H, m), 6,94-7,00 (2H, m), 7,01-7,05 (1H, m), 7,40-7,46 (1H, m), 7,66-7,72 (1H, m), 8,12-8,18 (1H, m), 8,40-8,46 (1H, m)	495
D-09		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,30 (9H, s), 1,86-1,96 (4H, m), 2,48-2,58 (2H, m), 2,76-2,85 (2H, m), 3,03-3,10 (2H, m), 3,48-3,75 (6H, m), 3,84 (3H, s), 5,68-5,78 (1H, m), 6,93-7,00 (2H, m), 7,01-7,05 (1H, m), 7,40-7,45 (1H, m), 7,69-7,75 (1H, m), 8,11-8,18 (1H, m), 8,41-8,47 (1H, m)	521

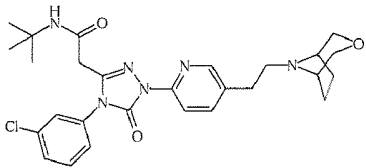
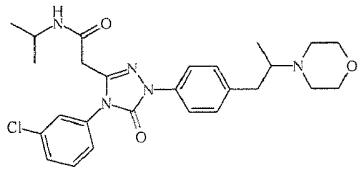
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ([M+H ⁺])
D-10		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,34 (9H, s), 1,85-1,95 (4H, m), 2,51-2,57 (2H, m), 2,78-2,84 (2H, m), 3,08-3,12 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,51-3,56 (2H, m), 3,72-3,76 (2H, m), 3,92 (3H, s), 5,90-5,95 (1H, m), 6,89-6,95 (1H, m), 7,03-7,07 (1H, m), 7,18-7,23 (1H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,85-7,91 (2H, m)	538
D-11		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,31 (9H, s), 2,48-2,56 (4H, m), 2,59-2,66 (2H, m), 2,81-2,87 (2H, m), 3,49 (2H, s), 3,70-3,77 (4H, m), 3,92 (3H, s), 5,65-5,71 (1H, m), 6,94-6,98 (1H, m), 7,09-7,13 (1H, m), 7,18-7,24 (1H, m), 7,67-7,73 (1H, m), 8,10-8,15 (1H, m), 8,41-8,45 (1H, m).	513

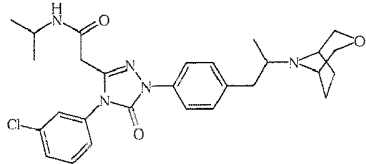
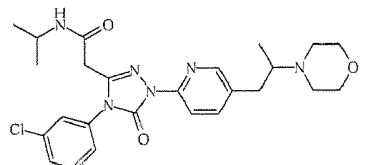
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ([M+H ⁺])
D-12		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,25-1,34 (9H, m), 1,90 (4H, sl), 2,47-2,58 (2H, m), 2,75-2,84 (2H, m), 3,02-3,11 (2H, m), 3,49 (4H, s), 3,67-3,73 (2H, m), 3,92 (3H, s), 5,64-5,72 (1H, m), 6,91-7,00 (1H, m), 7,07-7,13 (1H, m), 7,18-7,23 (1H, m), 7,69-7,75 (1H, m), 8,09-8,15 (1H, m), 8,42-8,47 (1H, m).	539
D-13	.	RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,33 (9H, s), 2,49-2,58 (4H, m), 2,59-2,65 (2H, m), 2,80-2,87 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,70-3,80 (4H, m), 5,86-5,92 (1H, m), 7,28-7,34 (3H, m), 7,40-7,50 (3H, m), 7,85-7,93 (2H, m)	498

[Tabela 3-3]

Tabela 3-3

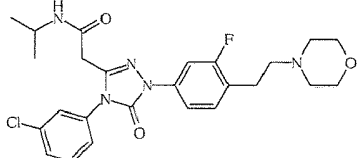
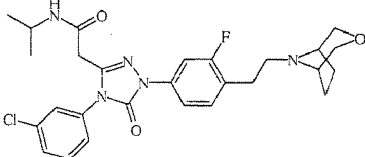
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
D-14		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,33 (9H, s), 1,85-1,99 (4H, m), 2,50-2,63 (2H, m), 2,77-2,89 (2H, m), 3,07-3,19 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,51-3,57 (2H, m), 3,71-3,83 (2H, m), 5,86-5,92 (1H, m), 7,28-7,34 (3H, m), 7,42-7,50 (3H, m), 7,89 (2H, d, J = 8,7 Hz)	524
D-15		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,30 (9H, s), 2,49-2,57 (4H, m), 2,59-2,66 (2H, m), 2,80-2,87 (2H, m), 3,51 (2H, s), 3,69-3,78 (4H, m), 5,59-5,68 (1H, m), 7,34-7,38 (1H, m), 7,44-7,51 (3H, m), 7,70 (1H, dd, J = 8,3, 2,5 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,41-8,45 (1H, m)	499

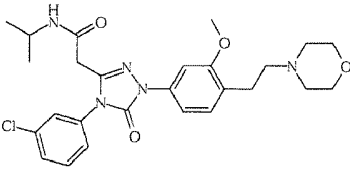
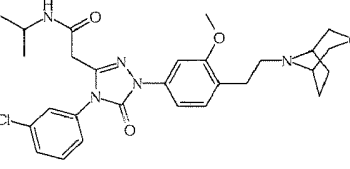
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
D-16		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,30 (9H, s), 1,86-1,95 (4H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,80 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,07 (2H, sl), 3,48-3,56 (4H, m), 3,71 (2H, d, $J = 10,3$ Hz), 5,59-5,68 (1H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 7,43-7,51 (3H, m), 7,72 (1H, dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 2,5$ Hz)	525
D-17		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 0,98 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,15 (6 H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,46 (1H, dd, $J = 13,0, 9,3$ Hz), 2,61-2,65 (4H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 2,99-3,05 (1H, m), 3,48 (2H, s), 3,71-3,77 (4H, m), 4,05 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 5,89-5,95 (1H, m), 7,25-7,28 (2H, m), 7,30-7,33 (1H, m), 7,42-7,44 (1H, m), 7,47-7,50 (2H, m), 7,88 (2H, d, $J = 8,3$ Hz)	498

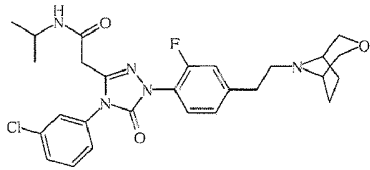
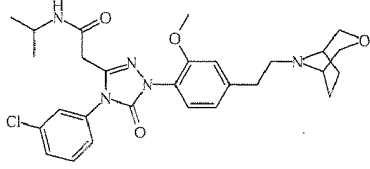
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
D-18		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 0,94 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,15 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,76-2,01 (4H, m), 2,45 (1H, dd, $J = 13,2, 9,1$ Hz), 2,52-2,59 (1H, m), 3,01 (1H, dd, $J = 13,4, 3,5$ Hz), 3,33-3,37 (1H, m), 3,44-3,47 (1H, m), 3,47-3,50 (2H, m), 3,54-3,59 (2H, m), 3,78 (2H, dd, $J = 10,3, 3,7$ Hz), 4,01-4,09 (1H, m), 5,90-5,96 (1H, m), 7,26 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,30-7,34 (1H, m), 7,42-7,44 (1H, m), 7,46-7,49 (2H, m), 7,89 (2H, d, $J = 8,7$ Hz)	524
D-19		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 0,98-1,07 (3H, m), 1,08-1,14 (6H, m), 2,48-3,06 (7H, m), 3,55 (2H, s), 3,64-3,82 (4H, m), 3,96-4,05 (1H, m), 5,69-5,77 (1H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 7,44-7,51 (3H, m), 7,65-7,72 (1H, m), 8,13 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,37-8,41 (1H, m)	499

[Tabela 3-4]

Tabela 3-4

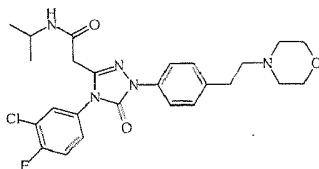
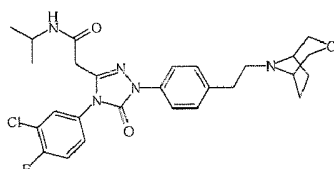
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
D-20		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,15 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,50-2,58 (4H, m), 2,59-2,64 (2H, m), 2,83-2,89 (2H, m), 3,47 (2H, s), 3,72-3,78 (4H, m), 4,01-4,08 (1H, m), 5,78-5,84 (1H, m), 7,27-7,34 (2H, m), 7,41-7,44 (1H, m), 7,47-7,50 (2H, m), 7,71-7,76 (2H, m)	502
D-21		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,15 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,85-1,96 (4H, m), 2,47-2,55 (2H, m), 2,80-2,86 (2H, m), 3,10 (2H, sl), 3,48 (2H, s), 3,53 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,72 (2H, d, $J = 10,3$ Hz), 4,01-4,08 (1H, m), 5,77-5,86 (1H, m), 7,28-7,34 (2H, m), 7,41-7,51 (3H, m), 7,70-7,76 (2H, m)	528

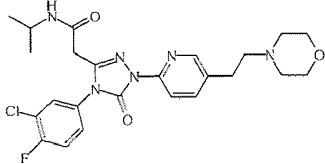
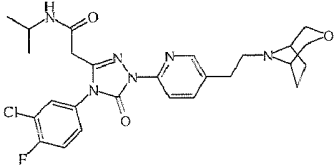
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
D-22		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,15 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,50-2,61 (6H, m), 2,80-2,88 (2H, m), 3,49 (2H, s), 3,73-3,79 (4H, m), 3,88 (3H, s), 4,01-4,09 (1H, m), 5,89-5,97 (1H, m), 7,21 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,29-7,34 (1H, m), 7,41-7,51 (4H, m), 7,60-7,65 (1H, m)	514
D-23		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,15 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,85-1,95 (4H, m), 2,46-2,51 (2H, m), 2,78-2,84 (2H, m), 3,12-3,17 (2H, m), 3,49 (2H, s), 3,51-3,56 (2H, m), 3,76 (2H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,87 (3H, s), 4,02-4,09 (1H, m), 5,90-5,97 (1H, m), 7,22 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,30-7,33 (1H, m), 7,42-7,44 (1H, m), 7,45 (1H, dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz), 7,47-7,49 (2H, m), 7,62 (1H, d, $J = 2,1$ Hz)	540

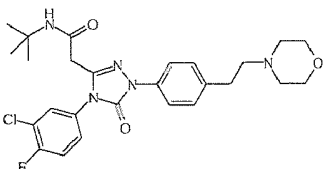
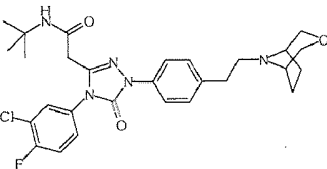
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] $^+$)
D-24		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,15 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,87-1,95 (4H, m), 2,51-2,57 (2H, m), 2,79-2,85 (2H, m), 3,07-3,11 (2H, m), 3,47 (2H, s), 3,51-3,56 (2H, m), 3,70-3,75 (2H, m), 4,00-4,09 (1H, m), 6,08-6,14 (1H, m), 7,10-7,17 (2H, m), 7,30-7,35 (1H, m), 7,43-7,54 (4H, m)	528
D-25		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,14 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,87-1,98 (4H, m), 2,52-2,58 (2H, m), 2,80-2,86 (2H, m), 3,09-3,14 (2H, m), 3,47 (2H, s), 3,53-3,57 (2H, m), 3,72-3,77 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,02-4,09 (1H, m), 6,10-6,16 (1H, m), 6,90-6,93 (1H, m), 6,94-6,98 (1H, m), 7,31-7,36 (2H, m), 7,43-7,49 (3H, m)	540

[Tabela 3-5]

Tabela 3-5

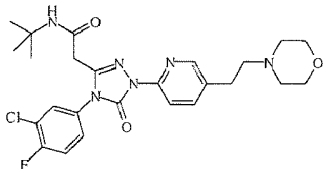
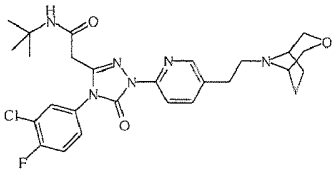
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
D-26		RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,89 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,42 (4H, sl), 2,51-2,57 (2H, m), 2,70-2,81 (2H, m), 3,53 (2H, s), 3,55-3,60 (4H, m), 3,61-3,70 (1H, m), 7,34 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,48-7,56 (1H, m), 7,58-7,67 (1H, m), 7,72-7,83 (3H, m), 7,89 (1H, d, $J = 7,4$ Hz)	502
D-27		RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,89 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,62-1,72 (2H, m), 1,84 (2H, dd, $J = 7,6, 3,5$ Hz), 2,46 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 2,68-2,76 (2H, m), 3,08 (2H, sl), 3,40 (2H, dd, $J = 10,1, 1,9$ Hz), 3,47-3,55 (4H, m), 3,65 (1 H, dq, $J = 13,6, 6,8$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,50-7,56 (1H, m), 7,58-7,65 (1H, m), 7,75-7,82 (3H, m), 7,88 (1H, d, $J = 7,4$ Hz)	528

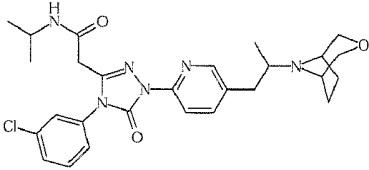
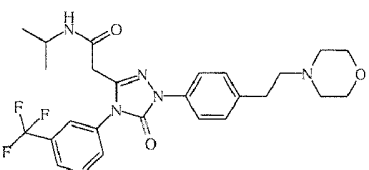
D-28		RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,90 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,36-2,40 (1H, m), 2,41-2,46 (2H, m), 2,51-2,57 (2H, m), 2,61 (1H, dt, $J = 3,7, 1,9$ Hz), 2,79 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,53 (2H, s), 3,57 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 3,61-3,69 (1H, m), 7,52-7,56 (1H, m), 7,59-7,65 (1H, m), 7,79 (1H, dd, $J = 6,6,$ 2,5 Hz), 7,83 (2H, s), 7,89 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,36-8,40 (1H, m)	503
D-29		RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,86-0,92 (6H, m), 1,66- 1,73 (2H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 2,44-2,48 (2H, m), 2,75 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,09 (2H, sl), 3,40 (2H, dd, $J = 9,9, 1,7$ Hz), 3,49 (2H, d, $J = 9,9$ Hz), 3,53 (2H, s), 3,61-3,69 (1H, m), 7,52-7,56 (1H, m), 7,59- 7,66 (1H, m), 7,80 (1H, dd, $J =$ 6,6, 2,5 Hz), 7,82-7,92 (3 H, m), 8,40 (1H, d, $J = 1,7$ Hz)	529

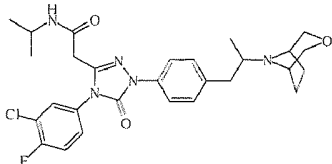
D-30		RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,09 (9H, s), 2,43 (4H, sl), 2,51-2,55 (2H, m), 2,72-2,79 (2H, m), 3,54 (2H, s), 3,57 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,49-7,56 (1H, m), 7,59-7,67 (2H, m), 7,76 (1H, dd, $J = 6,6, 2,5$ Hz), 7,79-7,83 (2H, m)	516
D-31		RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,09 (9H, s), 1,66-1,72 (2H, m), 1,81-1,87 (2H, m), 2,42-2,47 (2H, m), 2,68-2,76 (2H, m), 3,08 (2H, sl), 3,40 (2H, dd, $J = 9,9, 1,7$ Hz), 3,47-3,57 (4H, m), 7,36 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,48-7,57 (1H, m), 7,59-7,67 (2H, m), 7,76 (1H, dd, $J = 6,6, 2,5$ Hz), 7,78-7,83 (2H, m)	542

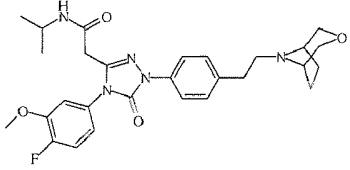
[Tabela 3-6]

Tabela 3-6

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) M/z ((M+H)+)
D-32		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,30 (9H, s), 2,52 (4H, sl), 2,57-2,65 (2H, m), 2,83 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,48 (2H, s), 3,73 (4H, t, J = 4,5 Hz), 5,60 (1H, sl), 7,31 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,34-7,41 (1H, m), 7,51-7,57 (1H, m), 7,64-7,72 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,1 Hz)	517
D-33		RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,09 (9H, s), 1,67-1,72 (2H, m), 1,82-1,87 (2H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,09 (2H, d, J = 0,8 Hz), 3,40 (2H, dd, J = 9,9, 1,7 Hz), 3,50 (2H, d, J = 9,9 Hz), 3,54 (2H, s), 7,54 (1H, ddd, J = 8,9, 4,3, 2,5 Hz), 7,62 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,66 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J = 6,6, 2,5 Hz), 7,80-7,84 (1H, m), 7,84-7,88 (1H, m), 8,40 (1H, d, J = 2,1 Hz)	543

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) M/z ((M+H)+)
D-34		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δppm : 0,92 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,12 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,76-1,85 (1H, m), 1,89-1,98 (3H, m), 2,56-2,64 (2H, m), 2,84-2,91 (1H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 3,41 (1H, sl), 3,51-3,59 (4H, m), 3,70-3,80 (2H, m), 3,96-4,06 (1H, m), 5,65-5,74 (1H, m), 7,33-7,38 (1H, m), 7,45-7,51 (3H, m), 7,69 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,1 Hz)	525
D-35		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δppm : 1,08-1,16 (6H, m), 2,53 (4H, d, J = 0,8 Hz), 2,58-2,66 (2H, m), 2,79-2,87 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,75 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,94-4,09 (1H, m), 5,85 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,57-7,71 (3H, m), 7,72-7,77 (1H, m), 7,83-7,93 (2H, m)	518

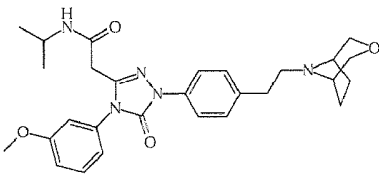
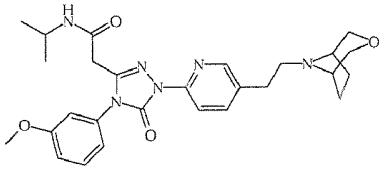
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) M/z ((M+H) ⁺)
D-36		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 0,92 (4H, d, J = 6,2 Hz), 1,12-1,18 (6H, m), 1,75-1,97 (3H, m), 2,44 (1H, dd, J = 12,6, 8,9 Hz), 2,55 (1H, d, J = 5,4 Hz), 2,99 (1H, dd, J = 13,4, 2,7 Hz), 3,34 (1H, d, J = 5,4 Hz), 3,41-3,48 (3H, m), 3,56 (2H, ddd, J = 7,6, 5,4, 2,7 Hz), 3,72-3,80 (2H, m), 4,00-4,07 (1H, m), 5,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,22-7,36 (4H, m), 7,51 (1H, dd, J = 6,6, 2,5 Hz), 7,83-7,88 (2H, m)	542

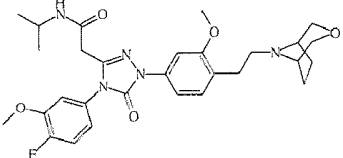
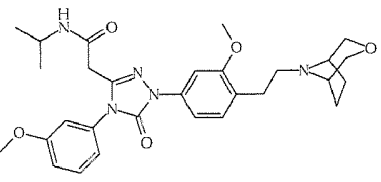
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) M/z ((M+H) $^+$)
D-37		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,16 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,85-1,97 (4H, m), 2,49-2,59 (2H, m), 2,78-2,86 (2H, m), 3,10 (2H, sl), 3,46 (2H, s), 3,51-3,56 (2H, m), 3,70-3,78 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,02-4,09 (1H, m), 5,91-5,97 (1H, m), 6,90-6,94 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J = 7,4, 2,5 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 10,5, 8,5 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,7 Hz)	524

[Tabela 3-7]

Tabela 3-7

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
D-38		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,13 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,91 (4H, sl), 2,49-2,59 (2H, m), 2,76-2,84 (2H, m), 3,07 (2H, sl), 3,49-3,56 (4H, m), 3,67-3,74 (2 H, m), 3,92 (3H, s), 3,98-4,06 (1H, m), 5,70-5,78 (1H, m), 6,94-6,99 (1H, m), 7,11 (1H, dd, $J = 7,4, 2,5$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J = 10,5, 8,5$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2,5$ Hz)	525

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] $^+$)
D-39		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,15 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,85-1,97 (4H, m), 2,51-2,58 (2H, m), 2,78-2,85 (2H, m), 3,10 (2H, sl), 3,48 (2H, s), 3,50-3,56 (2H, m), 3,70-3,78 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,02-4,09 (1H, m), 6,01-6,08 (1H, m), 6,89-6,92 (1H, m), 6,92-6,95 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J = 8,3, 2,5 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,42 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,3 Hz)	506
D-40		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,12 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,90 (4H, sl), 2,51-2,58 (2H, m), 2,77-2,84 (2H, m), 3,07 (2H, sl), 3,50-3,57 (4H, m), 3,71 (2H, d, J = 9,9 Hz), 3,84 (3H, s), 3,98-4,05 (1H, m), 5,74-5,80 (1H, m), 6,93-6,99 (2H, m), 7,01-7,05 (1H, m), 7,43 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,69-7,75 (1H, m), 8,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,1 Hz)	507

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] $^+$)
D-41		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,16 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,84-1,97 (4H, m), 2,49 (2H, sl), 2,82 (2H, sl), 3,15 (2H, sl), 3,47 (2H, s), 3,54 (2H, d, J = 9,5 Hz), 3,72-3,81 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,02-4,09 (1H, m), 5,90-5,97 (1H, m), 6,90-6,94 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 7,4, 2,5 Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,45 (1H, dd, J = 8,1, 1,9 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,7 Hz)	554
D-42		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm: 1,15 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,84-1,97 (4H, m), 2,50 (2H, sl), 2,82 (2H, sl), 3,16 (2H, sl), 3,49 (2H, s), 3,54 (2H, d, J = 9,5 Hz), 3,73-3,81 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,02-4,09 (1H, m), 6,02-6,08 (1H, m), 6,90-6,92 (1H, m), 6,92-6,95 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 8,7, 2,5 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,43 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,63-7,67 (1H, m)	536

A partir dos compostos obtidos no Exemplo de Referência P-D21 e Exemplo de Referência P-D22, bem como a partir de amins correspondentes, foi aplicado o mesmo procedimento que no Exemplo A-01, para sintetizar os seguintes compostos:

Exemplo D-43: 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenil}-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-44: 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-45: 2-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenil}-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-46: 2-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-47: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-48: 2-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(tiomorfolin-4-il)etil]fenil}-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-49: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-50: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-metoxipiperidin-1-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-51: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(octa-hidroisiquinol-2(1H)-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-52: 2-[4-(3-clorofenil)-1-(4-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}fenil)-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-53: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-metilmorfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-54: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-etilmorfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-55: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(4-hidrox-4-metilpiperidin-1-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-56: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(7-oxa-2-azaespiro[3.5]non-2-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-57: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-58: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

Exemplo D-59: 2-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-1-(4-{2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]etil}fenil)-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

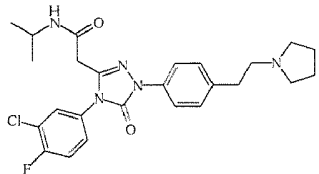
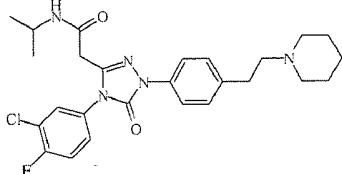
Exemplos D-60: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3,5-dimetilmorfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

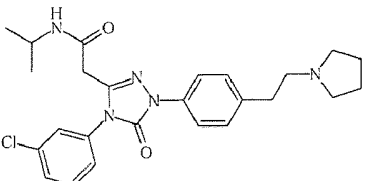
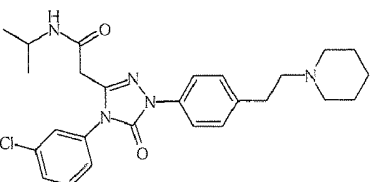
Exemplo D-61: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida.

A Tabela 4 mostra os resultados de determinações de RMN de ^1H e MS dos Exemplos D-43 a D-46.

[Tabela 4]

Tabela 4

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
D-43		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,16 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,85 (4H, sl), 2,50-2,97 (7H, m), 3,46 (2H, s), 4,01-4,09 (1H, m), 5,83-5,92 (1H, m), 7,28-7,36 (5H, m), 7,51-7,54 (1H, m), 7,87 (2H, d, J = 8,3 Hz)	486
D-44		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,16 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43-1,50 (2H, m), 1,63 (4H, sl), 2,39-2,53 (4H, m), 2,54-2,62 (2H, m), 2,78-2,90 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,99-4,12 (1H, m), 5,82-5,93 (1H, m), 7,28-7,36 (4H, m), 7,50-7,56 (1H, m), 7,86 (2H, d, J = 8,7 Hz)	500

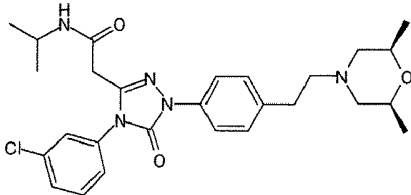
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H	MS (ESI pos.) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
D-45		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,15 (6H, dd, J = 6,6, 0,8 Hz), 1,81 (4H, sl), 2,58 (4H, sl), 2,67- 2,76 (2H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,47 (2H, s), 3,96-4,12 (1H, m), 5,89-6,02 (1H, m), 7,30 (3H, m), 7,37-7,52 (3H, m), 7,87 (2H, d, J = 7,8 Hz)	468
D-46		RMN de ^1H (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm: 1,14 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,41-1,50 (2H, m), 1,58-1,67 (4H, m), 2,40-2,52 (4H, m), 2,53-2,61 (2H, m), 2,78-2,89 (2H, m), 3,47 (2H, s), 3,98-4,10 (1H, m), 5,90-6,00 (1H, m), 7,27-7,34 (3H, m), 7,38-7,49 (3H, m), 7,86 (2H, d, J = 8,7 Hz)	482

As Tabelas 5-1 a 5-3 mostram os resultados das determinações de MS e tempo de retenção em HPLC como realizado nos Exemplos D-47 a D-61.

[Tabela 5-1]

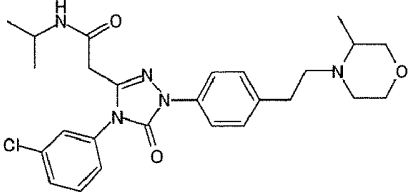
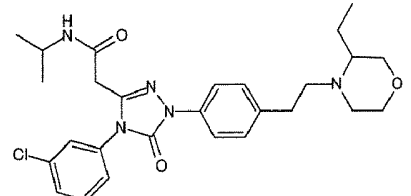
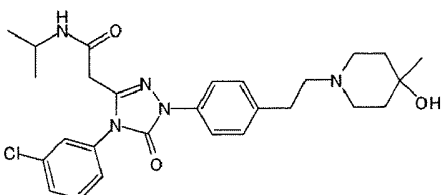
Tabela 5-1

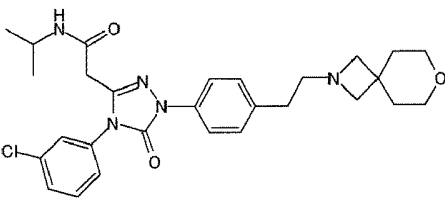
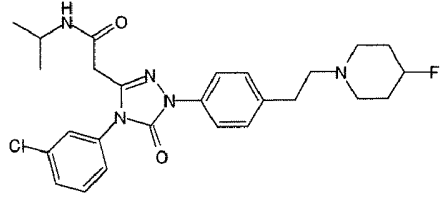
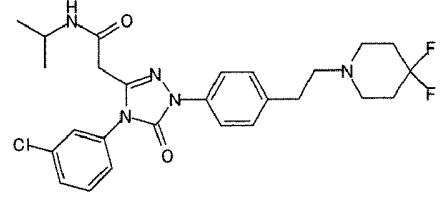
Exemplo	Estrutura	Condições de determinação por LC-MS	TR (min)	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] ⁺)
D-47		2 - 1	0,49	480
D-48		2 - 1	0,49	500
D-49		2 - 1	0,54	496
D-50		2 - 1	0,50	512
D-51		2 - 1	0,63	536

Exemplo	Estrutura	Condições de determinação por LC-MS	TR (min)	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] ⁺)
D-52		2 - 1	0,52	512

[Tabela 5-2]

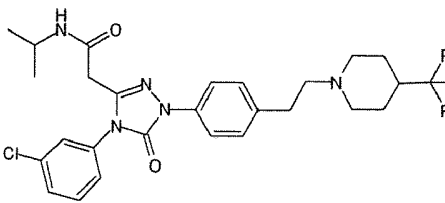
Tabela 5-2

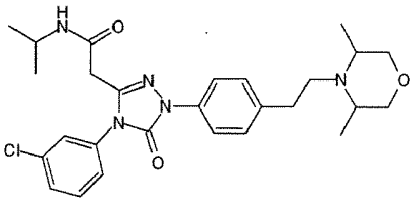
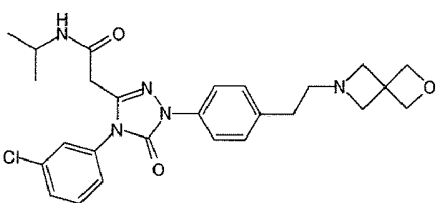
Exemplo	Estrutura	Condições de determinação por LC-MS	TR (min)	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] ⁺)
D-53		2 - 1	0,47	498
D-54		2 - 1	0,51	512
D-55		2 - 1	0,46	512

Exemplo	Estrutura	Condições de determinação por LC-MS	TR (min)	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] ⁺)
D-56		2 - 1	0,48	524
D-57		2 - 1	0,50	500
D-58		2 - 1	0,52	518

[Tabela 5-3]

Tabela 5-3

Exemplo	Estrutura	Condições de determinação por LC-MS	TR (min)	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] ⁺)
D-59		2 - 1	0,56	550

Exemplo	Estrutura	Condições de determinação por LC-MS	TR (min)	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] ⁺)
D-60		2 - 1	0,49	512
D-61		2 - 1	0,44	496

Exemplo de Teste 1

Teste de ligação para o recetor V1b

O recetor V1b humano foi expresso transitoriamente em células 293FT (Invitrogen). As células foram recolhidas e, em seguida, homogeneizadas num tampão tris/ácido clorídrico a 15 mmol/L (pH 7,4 e contendo cloreto de magnésio a 2 mmol/L, ácido etilenodiaminatetracético a 0,3 mmol/L e éter glicólico do ácido diaminatetracético a 1 mmol/L). O homogenato resultante foi centrifugado a 50000 x g, a 4°C, durante 20 minutos. O precipitado foi ressuspensão em tampão de tris-ácido clorídrico a 75 mmol/L (pH 7,4 e contendo de cloreto de magnésio 12,5 mmol/L, ácido etilenodiaminatetracético a 0,3 mmol/L, éter glicólico do ácido diaminatetracético a 1 mmol/L e sacarose a 250 mmol/L), para se obter uma preparação de membrana em bruto, a qual foi

armazenada a -80°C até que o teste de ligação ser iniciado. No teste de ligação, a preparação de membrana em bruto foi diluída com um tampão tris-ácido clorídrico a 50 mmol/L (pH 7,4 e contendo cloreto de magnésio a 10 mmol/L e de albumina de soro bovino a 0,1%) e misturada com cada composto de teste e [^3H]AVP (concentração final: 0,4 a 1 nmol/L), seguido por incubação à temperatura ambiente durante 60 minutos. O composto de teste foi diluído em série com DMSO, para que ele tivesse concentrações finais de 0,01 nmol/L a 1 $\mu\text{mol/L}$ no momento da mistura. Após a incubação, a mistura foi filtrada por sucção através de um filtro GF/C, que foi preliminarmente impregnado com polietilenimina a 0,3%. O filtro GF/C foi seco e, após adição de um líquido de cintilação, a radioatividade residual no filtro foi medida utilizando TopCount (PerkinElmer Inc.). A radioatividade na presença de AVP não marcado a 10 $\mu\text{mol/L}$ foi definido como 0% e a radioatividade na ausência de AVP não marcado foi definida como 100%. Foi representada graficamente uma curva de dose-resposta a partir da radioatividade na presença de um composto de teste a várias concentrações e foi calculada a concentração inibitória a 50% (valor IC_{50}) do composto de teste. Os valores de IC_{50} dos compostos da presente invenção foram na gama de 0,1 a 1000 nM. Os resultados são apresentados nas Tabelas 6-1 e 6.2.

[Tabela 6-1]

Tabela 6-1

Nº. do Exemplo	Valor de IC ₅₀ (nmol/L)	Nº. do Exemplo	Valor de IC ₅₀ (nmol/L)	Nº. do Exemplo	Valor de IC ₅₀ (nmol/L)
A-01	15	A-31	10~100	B-12	6, 3
A-02	3, 7	A-32	100~1000	B-13	8, 9
A-03	10~100	A-33	100~1000	B-14	6, 6
A-04	10~100	A-34	100~1000	B-15	31
A-05	100~100	A-35	100~1000	B-16	5, 3
A-06	10~100	A-36	20	B-17	1, 4
A-07	18	A-37	10~100	B-18	7, 2
A-08	0, 82	A-38	10	B-19	6, 9
A-09	16	A-39	1, 0	B-20	0, 43
A-10	3, 7	A-40	10~100	B-21	10~100
A-11	10	A-41	100~1000	B-22	10~100
A-12	17	A-42	6, 3	B-23	10~100
A-13	10~100	A-43	0, 49	B-24	100~1000
A-14	100~1000	A-44	0, 16	B-25	10~100
A-15	2, 4	A-45	34	B-26	100~1000
A-16	100~1000	A-46	100~1000	B-27	10~100
A-17	10~100	A-47	100~1000	B-28	<10
A-18	19	A-48	100~1000	B-29	10~100
A-19	10~100	A-49	100~1000	B-30	10~100
A-20	12	B-01	1, 4	B-31	10~100
A-21	3, 2	B-02	2, 2	B-32	100~1000
A-22	2, 6	B-03	100~1000	B-33	100~1000
A-23	11	B-04	7, 4	B-34	100~1000
A-24	10~100	B-05	11	B-35	100~1000

Nº. do Exemplo	Valor de IC ₅₀ (nmol/L)	Nº. do Exemplo	Valor de IC ₅₀ (nmol/L)	Nº. do Exemplo	Valor de IC ₅₀ (nmol/L)
A-25	14	B-06	3, 3	B-36	10~100
A-26	3, 4	B-07	4, 3	B-37	<10
A-27	3, 6	B-08	2, 8	B-38	10~100
A-28	10~100	B-09	2, 2	B-39	10~100
A-29	27	B-10	12	B-40	10~100
A-30	21	B-11	5, 1	B-41	10~100

[Tabela 6-2]

Tabela 6-2

Nº. do Exemplo	Valor de IC ₅₀ (nmol/L)	Nº. do Exemplo	Valor de IC ₅₀ (nmol/L)	Nº. do Exemplo	Valor de IC ₅₀ (nmol/L)
B-42	<10	D-08	10~100	D-38	10~100
C-01	21	D-09	10~100	D-39	10~100
C-02	13	D-10	7, 1	D-40	100~1000
C-03	8, 6	D-11	10~100	D-41	2, 7
C-04	10~100	D-12	7, 0	D-42	7, 9
C-05	21	D-13	3, 5	D-43	15
C-06	17	D-14	4, 7	D-44	16
C-07	7, 1	D-15	10~100	D-45	10~100
C-08	10~100	D-16	10~100	D-46	10~100
C-09	27	D-17	3, 9	D-47	100~1000
C-10	6, 5	D-18	1, 5	D-48	10~100
C-11	3, 9	D-19	10~100	D-49	100~1000
C-12	4, 3	D-20	20	D-50	100~1000

Nº. do Exemplo	Valor de IC ₅₀ (nmol/L)	Nº. do Exemplo	Valor de IC ₅₀ (nmol/L)	Nº. do Exemplo	Valor de IC ₅₀ (nmol/L)
C-13	16	D-21	7, 5	D-51	100~1000
C-14	14	D-22	12	D-52	100~1000
C-15	22	D-23	3, 3	D-53	10~100
C-16	100~1000	D-24	10~100	D-54	10~100
C-17	100~1000	D-25	100~1000	D-55	100~1000
C-18	9	D-26	4, 4	D-56	10~100
C-19	2, 2	D-27	5, 3	D-57	10~100
C-20	10~100	D-28	10~100	D-58	10~100
C-21	14	D-29	10~100	D-59	100~1000
C-22	8, 8	D-30	2, 8	D-60	100~1000
D-01	15	D-31	2, 9	D-61	10~100
D-02	10~100	D-32	17		
D-03	14	D-33	9, 1		
D-04	100~1000	D-34	3, 3		
D-05	2, 5	D-35	18		
D-06	4, 6	D-36	0, 61		
D-07	5, 5	D-37	12		

Exemplo de Teste 2

Medição da atividade antagonista do recetor V1b

Células CHO (ATCC), modificadas de modo a expressar o recetor V1b humano de forma estável, foram cultivadas em meio F-12 de Ham (contendo FBS a 10% e Geneticina a 0,5 mg/mL). No dia antes do ensaio, a sementeira foi conduzida a uma densidade de 20000 células/poço numa placa preta de 96 poços revestida com

poli-D-lisina. No dia do ensaio, o meio de cultura foi removido e foi adicionada uma solução de carga (1 x HBSS, HEPES a 10 mmol/L, albumina de soro bovino a 0,1%, probenecida a 1,25 mmol/L, Pluronic F-127 a 0,02%, Fluo-4-AM a 1,5 μ mol/L, pH 7,4) a cada poço, seguido de incubação, numa incubadora de CO₂, durante uma hora. Após a incubação, a solução de carga foi removida. Uma solução de ensaio (1 x HBSS, HEPES a 10 mmol/L, albumina de soro bovino a 0,1%, probenecida a 1,25 mmol/L, pH 7,4), contendo qualquer um dos compostos de teste, foi adicionada aos poços, seguido por incubação numa incubadora de CO₂, durante 30 minutos. O composto de teste foi diluído em série com DMSO, para que ele tivesse concentrações finais de 0,1 nmol/L a 1 μ mol/L, no momento do ensaio. Após a incubação, foram medidos os níveis de intensidade de fluorescência e foi adicionado AVP por meio de FDSS (Hamamatsu Photonics K.K.); o AVP foi adicionado para se obter uma concentração final de 2,5 nmol/L no momento do ensaio. A esta concentração, o AVP mostra 70 a 80% da sua resposta máxima. O nível de fluorescência num poço no qual não foi adicionado nem o composto de teste nem AVP, foi definida como 0% e o nível de fluorescência num poço ao qual apenas foi adicionado AVP e não foi adicionado composto de teste, foi definida como 100%. Foi representada graficamente uma curva de dose-resposta para os níveis de fluorescência após a adição de AVP, na presença de um composto de teste a várias concentrações, e foi calculada a concentração inibidora a 50% (valor IC₅₀) do composto. Os resultados são mostrados na Tabela 7.

[Tabela 7]

Tabela 7

Nº. do Exemplo	Valor de IC ₅₀ (nmol/L)
A-02	3, 2
B-02	10
C-12	32
D-01	21
D-13	13
D-14	12
D-18	0, 65

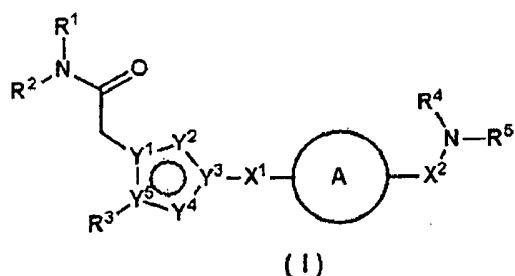
APLICABILIDADE INDUSTRIAL

A presente invenção é capaz de proporcionar agentes para o tratamento ou a prevenção de distúrbios de humor, distúrbio de ansiedade, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coreia de Huntington, distúrbios alimentares, hipertensão, doenças gastrointestinais, toxicodependência, epilepsia, enfarte cerebral, isquemia cerebral, edema cerebral, traumatismo craniano, inflamação, doença relacionada com o sistema imunitário, a alopecia, e semelhantes.

Lisboa, 1 de junho de 2016

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de azole representado pela Fórmula (I):



[na fórmula geral (I),

R¹ representa um átomo de hidrogénio, alquilo C₁₋₅ (o alquilo C₁₋₅ está opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo, átomos de halogéneo, ciano, cicloalquilo C₃₋₇ e alcoxilo C₁₋₅), cicloalquilo C₃₋₇ ou heterociclo saturado com 4 a 8 membros;

R² representa um átomo de hidrogénio ou alquilo C₁₋₅;

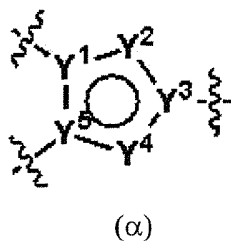
R³ representa arilo ou heteroarilo (o arilo e heteroarilo são opcionalmente substituídos com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de alcoxilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, átomos de halogéneo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, ciano, hidroxilo, difluorometoxilo e alquilsulfonilo C₁₋₅);

R^4 e R^5 , os quais podem ser iguais ou diferentes, representam, cada, um átomo de hidrogénio, alquilo C_{1-5} (o alquilo C_{1-5} está opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo, átomos de halogéneo, ciano, cicloalquilo C_{3-7} e alcóxilo C_{1-5}), cicloalquilo C_{3-7} , ou um heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros contendo um ou mais átomos de azoto, oxigénio ou enxofre no anel (o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros está opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo, alquilo C_{1-5} , alcóxilo C_{1-5} , átomos de halogéneo, ciano, alcanoólio C_{2-5} e trifluorometilo), ou

R^4 e R^5 , juntamente com o átomo de azoto adjacente, formam um heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros contendo opcionalmente um ou mais de átomos de azoto, oxigénio ou enxofre no anel, além do átomo de azoto adjacente (o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros está opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo, alquilo C_{1-5} (o alquilo C_{1-5} está opcionalmente substituído com um ou dois grupos hidroxilo), alcóxilo C_{1-5} , átomos de halogéneo, ciano, alcanoólio C_{2-5} , oxo, aminocarbonilo, mono-alquil C_{1-5} aminocarbonilo, di-alquil C_{1-5} aminocarbonilo, trifluorometilo, amino, mono-alquil C_{1-5} amino, di-alquil C_{1-5} amino e alcanoilamino C_{2-5} , e o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros, opcionalmente, tem um grupo alquileno C_{1-5} a reticular dois átomos de carbono diferentes no anel) ou forma 2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilo ou 7-oxa-2-azaespiro[3,5]non-2-ilo;

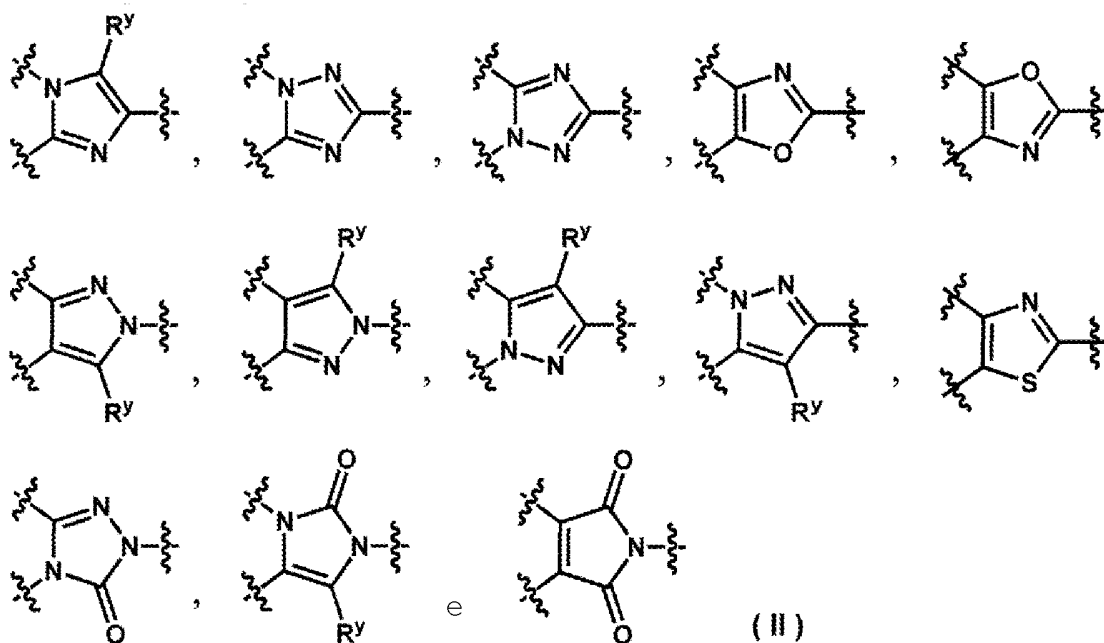
o anel de azole opcionalmente substituído que é representado pela seguinte fórmula (α):

[Quím. 2]



tem qualquer uma das estruturas no seguinte grupo de fórmula (II):

[Quím. 3]



onde

R^y representa um átomo de hidrogénio ou alquilo C_{1-5} ;

X^1 e X^2 são tais que

i) quando X^1 é uma ligação simples ou a fórmula $-CO-$, X^2 representa $-alquilenos C_{1-5}-$ ou $-O-alquilenos C_{1-5}-$; e

ii) quando X^1 é a fórmula $-CONR^{x1}-$, X^2 representa uma ligação simples;

R^{x1} representa um átomo de hidrogénio ou alquilo C_{1-5} ; e

o anel A representa um anel benzeno, um heterociclo aromático de 6 membros (o anel de benzeno e o heterociclo aromático de 6 membros estão opcionalmente substituídos com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de átomos de halogéneo e alcoxilo C_{1-5}), um heterociclo saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 8 membros contendo um ou dois átomos de azoto (o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros está opcionalmente substituído com um oxo) ou cicloalcano C_{3-7}] ou um sal farmaceuticamente aceitável do derivado de azole.

2. Derivado de azole ou um seu sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a Reivindicação 1, em que na fórmula (I) acima,

R^4 e R^5 , os quais podem ser iguais ou diferentes, representam, cada, um átomo de hidrogénio, alquilo C_{1-5} (o alquilo C_{1-5} está opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo,

átomos de halogéneo, ciano, cicloalquilo C₃₋₇ e alcoxilo C₁₋₅), cicloalquilo C₃₋₇, ou um heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros contendo um ou mais átomos de azoto, oxigénio ou enxofre no anel (o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros está opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo, alquilo C₁₋₅, alcoxilo C₁₋₅, átomos de halogéneo, ciano, alcanóilo C₂₋₅ e trifluorometilo), ou

R⁴ e R⁵, juntamente com o átomo de azoto adjacente, formam um heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros contendo opcionalmente um ou mais átomos de azoto, oxigénio ou enxofre no anel, além do átomo de azoto adjacente (o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros está opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo, alquilo C₁₋₅ (o alquilo C₁₋₅ está opcionalmente substituído com um ou dois grupos hidroxilo), alcoxilo C₁₋₅, átomos de halogéneo, ciano, alcanóilo C₂₋₅, oxo, aminocarbonilo, mono-alquil C₁₋₅aminocarbonilo, di-alquil C₁₋₅aminocarbonilo e trifluorometilo, e o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros, opcionalmente, tem um grupo alquilenos C₁₋₅ a reticular dois átomos de carbono diferentes no anel) ou forma 2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilo ou 7-oxa-2-azaespiro[3,5]non-2-ilo.

3. Derivado de azole ou um seu sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, em que na fórmula (I) acima,

X¹ representa uma ligação simples;

X² representa -alquilenos C₁₋₅- ou -O-alquilenos C₁₋₅-; e

o anel A representa um anel de benzeno, um heterociclo aromático de 6 membros (o anel de benzeno e o heterociclo aromático de 6 membros estão opcionalmente substituídos com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de átomos de halogéneo e alcóxido C₁₋₅) ou um heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros contendo um ou dois átomos de azoto (o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros está opcionalmente substituído com um oxo).

4. Derivado de azole ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que na fórmula (I) acima,

o anel A representa um anel de benzeno ou um heterociclo aromático de 6 membros (o anel de benzeno e o heterociclo aromático de 6 membros estão opcionalmente substituídos com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de átomos de halogéneo e alcóxido C₁₋₅).

5. Derivado de azole ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 4, em que na fórmula (I) acima,

o anel A representa um anel de benzeno ou um anel de piridina (o anel de benzeno e o anel de piridina estão opcionalmente substituídos com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de átomos de halogéneo e alcóxido C₁₋₅).

6. Derivado de azole ou o seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das formas de realização (1) a (5), em que na fórmula (I) acima,

R^1 é um alquilo C_{1-5} ;

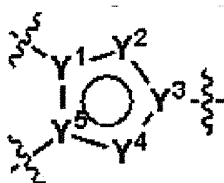
R^2 é um átomo de hidrogénio; e

R^3 é fenilo ou piridilo (o fenilo e piridilo estão opcionalmente substituídos com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de alquilo C_{1-5} , alcóxido C_{1-5} , átomos de halogénio, ciano, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo e alquil C_{1-5} sulfonilo).

7. Derivado de azole ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 6, em que na fórmula (I) acima,

o anel de azole opcionalmente substituído, que é representado pela seguinte fórmula (α):

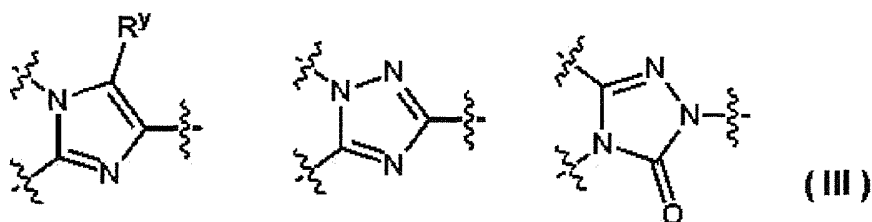
[Quím. 4]



(α)

tem qualquer uma das estruturas no seguinte grupo de fórmula (III):

[Quím. 5]



em que

R^y representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo.

8. Derivado de azole ou um seu sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 7, em que na fórmula (I) acima,

X^1 é uma ligação simples;

X^2 é etileno ou metiletileno; e

R^4 e R^5 , juntamente com o átomo de azoto adjacente, formam um heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros contendo opcionalmente um ou mais átomos de azoto, oxigénio ou enxofre no anel, para além do átomo de azoto adjacente (o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros está opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo, alquilo C_{1-5} (o alquilo C_{1-5} está opcionalmente substituído com um ou dois grupos hidroxilo), alcoxilo C_{1-5} , átomos de halogéneo, ciano, alcanoílo C_{2-5} e trifluorometilo, e o heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 8 membros opcionalmente tem um grupo alquileno C_{1-5} a reticular dois átomos de carbono diferentes no anel) ou forma 2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilo.

9. Derivado de azole ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das formas de realização (1) a (8), em que na fórmula (I) acima,

R^4 e R^5 , juntamente com o átomo de azoto adjacente, formam um heterociclo saturado com 5 ou 6 membros contendo opcionalmente um ou mais átomos de oxigênio no anel, para além do átomo de azoto adjacente (o heterociclo saturado de 6 membros está opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de hidroxilo e alquilo C_{1-5} e o heterociclo saturado de 6 membros, opcionalmente, tem um grupo alquilenos C_{1-5} a reticular dois átomos de carbono diferentes no anel) ou forma 2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ilo.

10. Derivado de azole ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com a Reivindicação 1, em que o derivado de azole, representado pela Fórmula (I), é selecionado do grupo consistindo de:

2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-[3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-(2-(pirrolidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}fenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-hidroxi-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-metoxipiperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-{4-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-metilpirrolidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-{4-[2-(3,5-dimetilmorfolin-4-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-clorofenil)-4-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-imidazol-1-il]-N-(2-propan-il)acetamida;

2-[2-(3-clorofenil)-4-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-clorofenil)-4-{6-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-3-il}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-metoxifenil)-5-metil-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-metoxifenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il)-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-clorofenil)-4-{2-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)propil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

N-terc-butil-2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida;

2-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

N-terc-butil-2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida;

2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

N-terc-butil-2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}]-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida;

2-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

N-terc-butil-2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}]-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida;

2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[3-(2-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[3-{3-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)propil]fenil}]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(7-oxa-2-azaespiro[3.5]non-2-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[1-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[1-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-pirazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)propil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-fluoro-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

2-[4-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-(1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]fenil}-4-(3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenil}-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida; e

2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

11. Composição farmacêutica compreendendo o derivado azole ou um seu sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 10 como um ingrediente ativo.
12. Agente para utilização no tratamento ou prevenção de distúrbios de humor, distúrbio de ansiedade, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coreia de Huntington, distúrbios alimentares, hipertensão, doenças gastrointestinais, toxicodependência, epilepsia, enfarte cerebral, isquemia cerebral, edema cerebral, traumatismo craniano, inflamação, doença relacionada com o sistema imunitário, ou alopecia, compreendendo o derivado de azole ou um seu sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 10 como um ingrediente ativo.

Lisboa, 1 de junho de 2016