



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

(21) **PI0709110-9 A2**

(22) Data de Depósito: 22/03/2007
(43) Data da Publicação: 28/06/2011
(RPI 2112)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/166 2006.01
A61K 31/341 2006.01
A61K 31/343 2006.01
A61K 31/352 2006.01
A61K 31/381 2006.01
A61K 31/4025 2006.01
A61K 31/4155 2006.01
A61K 31/4184 2006.01
A61K 31/4192 2006.01
A61K 31/422 2006.01
A61K 31/423 2006.01
A61K 31/4245 2006.01
A61K 31/427 2006.01
A61K 31/428 2006.01
A61K 31/429 2006.01

(54) Título: **AGENTES ANTIBACTERIANOS**

(30) Prioridade Unionista: 23/03/2006 GB 06 05881.2,
16/11/2006 GB 06 23070.0, 16/11/2006 GB 06 23070.0, 23/03/2006
GB 06 05881.2

(73) Titular(es): Polysis Ltd

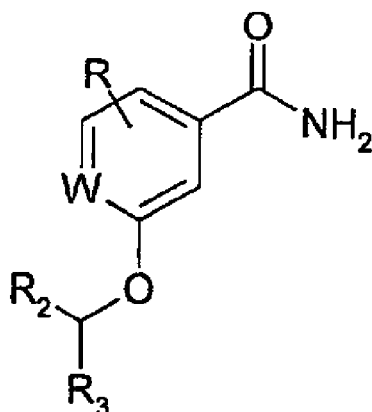
(72) Inventor(es): David John Hayden, David Ryall Brown, Ian
Collins, Lloyd George Czaplewski

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

(86) Pedido Internacional: PCT GB2007001012 de 22/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/107758 de 27/09/2007

(57) Resumo: AGENTES ANTIBACTERIANOS. A presente invenção refere-se a compostos da fórmula (1) têm atividade antibacteriana, sendo que R representa hidrogênio ou 1, 2 ou 3 substituintes opcionais; W is =C(R₁)- ou =N-; R₁ é hidrogênio ou um substituinte opcional e R₂ é hidrogênio, metila ou flúor; ou R₁ e R₂, em conjunto, são -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, ou, em qualquer orientação, -O-CH₂- ou -OCH₂CH₂-; R₃ é um radical da fórmula (Alk¹)_m-(Z)p(Alk²)_n-Q, sendo que m, p e n são, independentemente um do outro, 0 ou 1, desde que pelo menos um de m, p e n seja 1, Z é -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -NH-, -N(CH₃)-, -N(CH₂CH₃)-, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -C(=O)-O-, ou um radical carbocíclico ou heterocíclico, divalente, monocíclico, opcionalmente substituído, com 3 a 6 átomos anelares; ou um radical heterocíclico, divalente, bicíclico, opcionalmente substituído, com 5 a 10 átomos anelares; Alk¹ e Alk² são radicais de C₁-C₆ alquilenos, C₂-C₆ alquênios ou C₂-C₆ alquínios, opcionalmente substituídos, que, opcionalmente, podem terminar com ou estar interrompidos por -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -NH-, -N(CH₃)- ou -N(CH₂CH₃)-; e Q é hidrogênio, halogênio, nitrila ou hidroxila ou um radical carbocíclico ou heterocíclico, monocíclico, opcionalmente substituído, com 3 a 6 átomos anelares; ou um radical heterocíclico, bicíclico, opcionalmente substituído, com 5 a 10 átomos anelares.



(I)



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**AGENTES ANTIBACTERIANOS**".

A presente invenção refere-se ao uso de uma classe de benzamidas e piridilamidas substituídas como agentes antibacterianos, a novos
5 membros dessa classe em si, e a composições farmacêuticas que compreendem esses compostos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Muitas classes de agentes antibacterianos são conhecidas, incluindo as penicilinas e cefalosporinas, tetraciclina, sulfonamidas, monobactams, fluorquinolonas e quinolonas, aminoglicosídeos, glicopeptídeos,
10 macrolidas, polimixinas, lincosamidas, trimetoprima e cloranfenicol. Os mecanismos de ação fundamentais dessas classes de agentes antibacterianos variam.

Resistência bacteriana a muitos agentes antibacterianos conhecidos é um problema crescente. Por conseguinte, existe uma necessidade contínua na técnica por agentes antibacterianos alternativos, especialmente
15 aqueles que têm mecanismos de ação fundamentalmente diferentes das classes conhecidas.

Entre os agentes patogênicos gram-positivos, tais como estafilococos, estreptococos, micobactérias e enterococos, desenvolveram-se/surgiram variedades resistentes, que tornam os mesmos particularmente difíceis de ser erradicados. Exemplos dessas variedades são *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA), estafilococos de coagulase negativa resistentes a meticilina, *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina e
20 *Enterococcus faecium* de resistência múltipla. Em vista da rápida emergência de bactérias resistentes a múltiplas drogas, o desenvolvimento de agentes antibacterianos com novos modos de ação, que são eficientes contra o número crescente de bactérias resistentes, particularmente os enterococos resistentes a vancomicina e bactérias resistentes a antibiótico de beta-lactamo, tais como *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, é da máxima importância.
25 30

A divisão celular tem sido de considerável interesse para a

indústria farmacêutica como um alvo, porque ela compreende um grupo de proteínas de alvo bem conservadas, que são todas essenciais para a viabilidade de uma ampla variedade de bactérias, e suas atividades são completamente diferentes das de proteínas envolvidas na divisão celular de células de mamíferos. Diversos compostos que atuam sobre componentes no mecanismo de divisão celular foram descritos (Ohashi, Y. *et al.* J. Bacteriol. 181, 1348-1351 (1999), Jennings, L.D. *et al.* Bioorg Med Chem 12, 5115-5131 (2004), Sutherland, A.G. *et al.* Org Biomol Chem 1, 4138-4140 (2003), Margalit, D.N. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 11821-11826 (2004), Wang, J. *et al.* J. Biol. Chem. 278, 44424-44428 (2003), White, E.L. *et al.* J. Antimicrob. Chemother. 50, 111-114 (2002), Reynolds, R.C. *et al.* Bioorg Med Chem Lett 14, 3161-3164 (2004) e Stokes *et al.* J Biol Chem. 280, 39709-39715 (2005)). Até agora, a maioria dos esforços tem se voltado para a proteína FtsZ, uma vez que ela tem diversas atividades bioquímicas que podem ser testadas *in vitro*. Infelizmente, a maioria dos compostos descritos te agora ou têm uma potencia relativamente baixa, propriedades farmacológicas indesejáveis ou especificidade desconhecida.

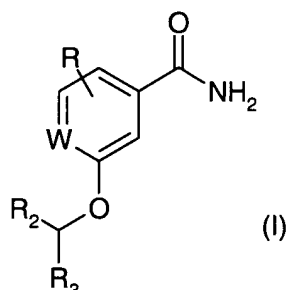
DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

A presente invenção está baseada na descoberta de que uma classe de benzamidas e piridilamidas substituídas tem atividade antibacteriana, tal como demonstrado por inibição de crescimento bacteriano por membros dessa classe. Os compostos apresentam atividade contra variedades de bactérias gram-positivas, tais como estafilococos, clostrídias, listérias e bacilos, por exemplo, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, e *Staphylococcus saprophyticus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus anthracis* e *Bacillus cereus*. Embora a invenção não esteja limitada por nenhuma hipótese específica quanto ao mecanismo de ação dos compostos, atualmente acredita-se que essa atividade seja mediada pelos compostos que inibem a divisão celular através de ligação a FtsZ.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

De acordo com um aspecto amplo da invenção, está previsto o uso de um composto que é uma benzamida ou piridilamida substituída da

fórmula (I) ou um sal, hidrato ou solvato do mesmo, na produção de um medicamento para uso no tratamento de uma infecção bacteriana:



na qual

R representa hidrogênio ou 1, 2 ou 3 substituintes opcionais;

5 W é =C(R₁)- ou =N-;

R₁ é hidrogênio ou um substituinte opcional e R₂ é metila, hidrogênio ou flúor; ou R₁ e R₂, em conjunto, são -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, ou, em qualquer orientação, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂-;

10 R₃ é um radical da fórmula -(Alk¹)_m-(Z)_p-(Alk²)_n-Q, sendo que m, p e n são, independentemente um do outro, 0 ou 1, desde que pelo menos um de m, p e n seja 1,

15 Z é -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -NH-, -N(CH₃)-, -N(CH₂CH₃)-, -C(=O)-, -O-, -(C=O)-, -C(=O)-O-, ou um radical divalente, monocíclico carbocíclico ou heterocíclico, opcionalmente substituído, com 3 a 6 átomos anelares; ou um radical divalente, heterocíclico, bicíclico, opcionalmente substituído, com 5 a 10 átomos anelares;

20 Alk¹ e Alk² são radicais de C₁-C₆ alquilenos, C₂-C₆ alquenilenos, ou C₂-C₆ alquinilenos, opcionalmente substituídos, que podem ser terminal, opcionalmente, com ou estar interrompidos por -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -NH-, -N(CH₃)-, ou -N(CH₂CH₃)-; e

Q é hidrogênio, halogênio, nitrila (-CN), ou hidroxila ou um radical monocíclico, carbocíclico ou heterocíclico, opcionalmente substituído, com 3 a 7 átomos anelares; ou um radical heterocíclico, bicíclico, opcionalmente substituído, com 5 to 10 átomos anelares.

25 Em outros aspectos amplos, a invenção inclui

(i) um método para tratar infecção bacteriana em um indivíduo

sofrendo dessa infecção, que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade de um composto (I), tal como definido acima, suficiente para inibir o crescimento bacteriano;

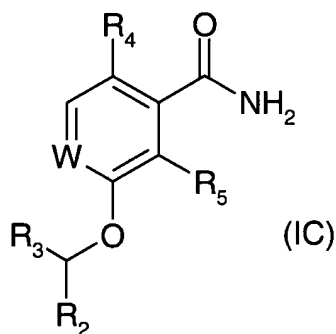
- (ii) um método para tratar contaminação bacteriana de um substrato, que compreende aplicar ao local dessa contaminação uma quantidade de um composto (I) tal como definido acima, suficiente para inibir o crescimento bacteriano;

(iii) um composto (I), tal como definido acima, para uso em um método de tratamento do corpo humano;

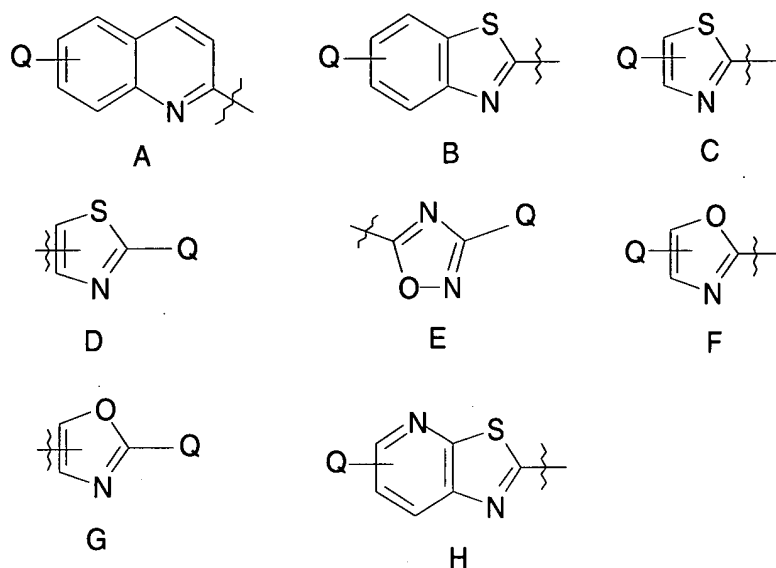
- (iv) um composto (I), tal como definido acima, para uso para tratar infecção bacteriana.

Alguns membros da classe de compostos definidos pela fórmula (I) acima são considerados novos por seu próprio direito, e a invenção inclui todos esses novos membros da classe.

- Desse modo, a invenção também inclui compostos novos, que são benzamidas ou piridilamidas substituídas da fórmula (IC) e sais, hidratos ou solvatos dos mesmos:

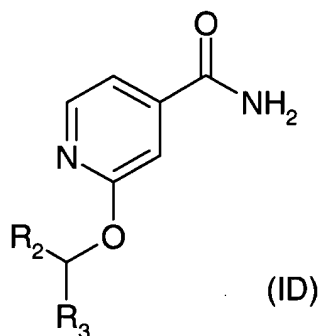


- na qual W é =C(R₁)- ou =N-; R₁ é hidrogênio ou um substituinte opcional e R₂ é hidrogênio, metila ou flúor; ou R₁ e R₂, em conjunto, são -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, ou, em qualquer orientação, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂-; R₄ e R₅ são, independentemente um do outro, flúor ou cloro, ou um de R₄ e R₅ é hidrogênio, enquanto o outro é flúor ou cloro; e R₃ é um radical selecionado das seguintes fórmulas A-H, nas quais qualquer posição anelar fazia está opcionalmente substituída:



nas quais Q é hidrogênio, halogênio, nitrila ou hidroxila; ou um radical monocíclico, carbocíclico ou heterocíclico, opcionalmente substituído, com 3 a 6 átomos anelares; ou um radical heterocíclico, bicíclico, opcionalmente substituído, com 5 to 10 átomos anelares.

- 5 A invenção também inclui novos compostos de piridilamina da fórmula (ID) e sais, hidratos ou solvatos dos mesmos:



na qual R_2 é hidrogênio, metila ou flúor; e r_3 é tal como definido em relação à fórmula (IC).

TERMINOLOGIA

- 10 Tal como usado no presente, o termo "(C_a-C_b)alquila", no qual a e b são números inteiros que referem-se a um radical de alquila de cadeia linear ou ramificada, com a a b átomos de carbono. Desse modo, quando a é 1 e b é 6, por exemplo, o termo inclui metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, t-butila, n-pentila e n-hexila.
- 15 Tal como usado no presente, o termo radical de (C_a-C_b)alquilenos

divalente", no qual a e b são números inteiros, refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto saturada, com de a a b átomos de carbono e duas valências não satisfeitas. O termo inclui, por exemplo, metileno, etileno, n-propileno e n-butileno.

5 Tal como usado no presente, o termo "(C_aC_b)alquenila", no qual a e b são números inteiros, refere-se a um componente de alquenila de cadeia linear ou ramificada, com de a a b átomos de carbono, com pelo menos uma ligação dupla de estereoquímica de E ou Z, quando apropriado. O termo inclui, por exemplo, vinila, alila, 1- e 2-butenila e 2-metila-2-propenila.

10 Tal como usado no presente, o termo "radical de (C_a-C_b) alquilenal divalente", significa uma cadeia de hidrocarboneto, com de a a b átomos de carbono, pelo menos uma ligação dupla e duas valências não satisfeitas. O termo inclui, por exemplo, -CH=CH- (vinileno), -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-,
15 -CH=CH-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH=CH-, e -CH=CH-CH₂-CH₂-CH=CH-.

Tal como usado no presente, o termo "C_a-C_b alquinila" no qual a e b são números inteiros, refere-se a grupos hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada, com de a a b átomos de carbono e, adicionalmente, pelo menos uma ligação tripla. Esse termo inclui, por exemplo, etinila, 1-propinila, 1-
20 e 2-butinila, 2-metila-2-propinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 4-pentinila, 2-hexinila, 3-hexinila, 4-hexinila e 5-hexinila.

Tal como usado no presente, o termo "radical de (C_a-C_b) alquini-
lento divalente", no qual a e b são números inteiros, refere-se a uma cadeia
25 de hidrocarboneto divalente, com de a a b átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla. O termo inclui, por exemplo, -C≡C-, -C≡C-CH₂-, e -CH₂-C≡CH-.

Tal como usado no presente, o termo "cicloalquila" refere-se a um radical carbocíclico saturado, monocíclico ou monocíclico de ponte, com
30 de 3-8 átomos de carbono e inclui, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclo-pentinila, ciclohexila, cicloheptila, ciclooctila e biciclo[2.2.1]hept-1-ila.

Tal como usado no presente, o termo não qualificado "arila" refe-

re-se a um radical aromático, carbocíclico, mono- ou bicíclico. Exemplos desses radicais são fenila e naftila.

Tal como usado no presente, o termo não qualificado "heteroarila" refere-se a um radical aromático, mono-, ou bicíclico, que contém um ou
 5 mais heteroátomos selecionados de S, N e O, e inclui radicais com dois desses anéis monocíclicos, ou um desses anéis monocíclicos e um anel de arila monocíclico, que estão fundidos ou ligados diretamente por uma ligação covalente. Exemplos desses radicais são tienila, benzotienila, furila, benzofurila, pirrolila, imidazolila, benzimidazolila, tiazolila, benzotiazolila, tiazolopiridinila,
 10 isotiazolila, benzoisotiazolila, pirazolila, oxazolila, benzoxazolila, isoxazolila, benzisoxazolila, isotiazolila, triazolila, benzotriazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, piridazinila, triazinila, indolila e indazolila.

Tal como usado no presente, o termo não qualificado "heterociclila" ou "heterocíclico" inclui "heteroarila", tal como definida acima, e, além
 15 disso, significa um radical não aromático, mono- ou bicíclico, que contém um ou mais heteroátomos selecionados de S, N e O. Exemplos desses radicais são grupos pirrolila, furanila, tienila, piperidinila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, pirazolila, piridinila, pirrolidinila, pirimidinila, morfolinila, piperazinila, indolila, morfolinila, benzofuranila, piranila, isoxazolila,
 20 benzimidazolila, metilendioxifenila, etilendioxifenila, maleimido e succinimido.

A não ser quando especificado desse modo no contexto no qual ocorre, o termo "substituído", tal como aplicado a qualquer componente no presente, significa substituído com até quatro substituintes compatíveis, cada um dos quais pode ser, independentemente, por exemplo, (C₁-C₆)alquila,
 25 (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₁-C₆)alcóxi, hidróxi, hidróxi(C₁-C₆)alquila, mercapto, mercapto(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquiltio, halo (incluindo flúor, bromo e cloro), (C₁-C₃)alquila totalmente ou parcialmente fluorinada, (C₁-C₃)alcóxi ou (C₁-C₃)alquiltio, tal como trifluormetila, trifluormetóxi, e trifluormetil-
 tio, nitro, nitrila (-CN), oxo (=O), fenila, fenóxi, heteroarila ou heteroarilóxi
 30 monocíclico, com 5 ou 6 átomos anelares, -COOR^A, -COR^A, -OCOR^A, -SO₂R^A, -CONR^AR^B, -SO₂NR^AR^B, -NR^AR^B, OCONR^AR^B, -NR^BCOR^A, -NR^BCOOR^A, -NR^BSO₂OR^A or -NR^ACONR^AR^B, sendo que R^A e R^B são, in-

dependentemente um do outro, hidrogênio ou um grupo (C₁-C₆)alquila ou, no caso de R^A e R^B estarem ligados ao mesmo átomo de N, R^A e R^B, em conjunto com esse nitrogênio, podem formar um anel de amino cíclico. Quando o substituinte é fenila, fenóxi ou heteroarila ou heteroarilóxi monocíclico, com 5 ou 6 átomos anelares, o anel de fenila ou heteroarila do mesmo pode, ele próprio, ser substituído por qualquer um dos substituintes acima, exceto fenila, fenóxi, heteroarila ou heteroarilóxi. Um "substituinte opcional" ou "substituinte" pode ser um dos grupos especificados acima.

Tal como usado no presente, o termo "sal" inclui adição básica, adição ácida e sais quaternários. Compôs da invenção que são ácidos podem formar sais, inclusive sais farmaceuticamente aceitáveis, com bases, tais como hidróxidos de metal alcalino, por exemplo, hidróxidos de sódio e potássio; hidróxido de metal alcalino-terroso, por exemplo, hidróxidos de cálcio, bário e magnésio; com bases orgânicas, por exemplo, N-metil-D-glucamina, colina tris(hidroximetil)amino-metano, L-arginina, L-lisina, N-etil piperidina, dibenzilamina e similar. Os compostos (I) que são básicos, podem formar sais, inclusive sais farmaceuticamente aceitáveis, com ácidos inorgânicos, por exemplo, com ácidos hidro-hálicos, tais como ácidos hidrolóricos ou hidrobromicos, ácido sulfúrico, ácido nítrico ou ácido fosfórico e similares, e com ácidos orgânicos, por exemplo, com ácido acético, tartárico, succínico, fumárico, maléico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfônico, p-toluenossulfônico, benzóico, benzenossulfônico, glutâmico, láctico e mandélico e similares. Para um exame de sais apropriados, veja Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemanha, 2002).

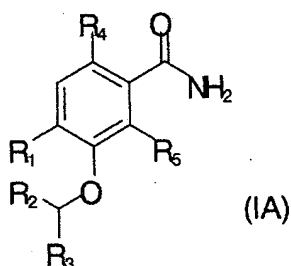
O termo 'solvato' é usado no presente para descrever um complexo molecular, que compreende o composto da invenção e uma quantidade estequiométrica de uma ou mais moléculas de solvente farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, etanol. O termo 'hidrato' é usado quando o referido solvente é água.

Compostos da invenção que contêm um ou mais centros quirais efetivos ou potenciais, devido à presença de átomos de carbono assimétri-

cos, podem existir com diversos enantiômeros ou diastereoisômeros, com estereoquímica de R ou S em cada centro quiral. A invenção inclui todos esses enantiômeros e diastereoisômeros e misturas dos mesmos.

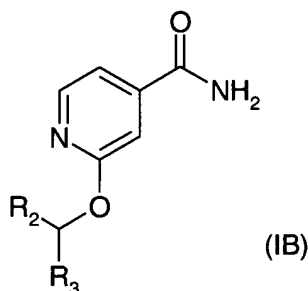
ASPECTOS DA INVENÇÃO

- 5 Uma sub-classe específica de compostos para uso antibacteriano de acordo com a invenção consiste na da fórmula (IA)



na qual R_4 e R_5 são, independentemente um do outro, flúor ou cloro, ou um de R_4 e R_5 é hidrogênio, enquanto o outro é flúor ou cloro, e R_1 , R_2 e R_3 são tais como definidos com referência à formula (I) acima.

- 10 Outra sub-classe específica de compostos para uso antibacteriano de acordo com a invenção consiste na da fórmula (IB)

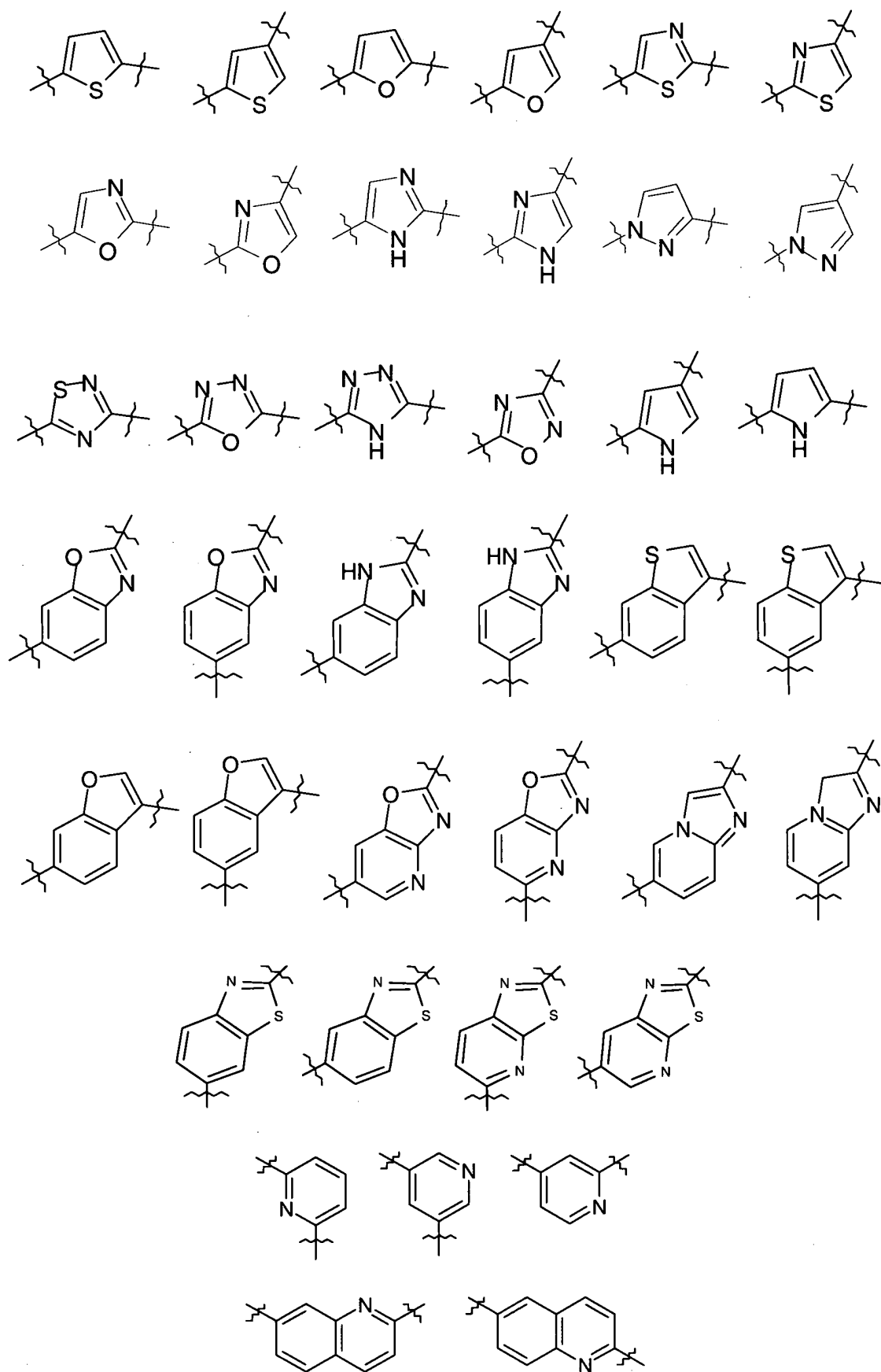


na qual R_2 e R_3 são tais como definidos com referência à fórmula (I) acima.

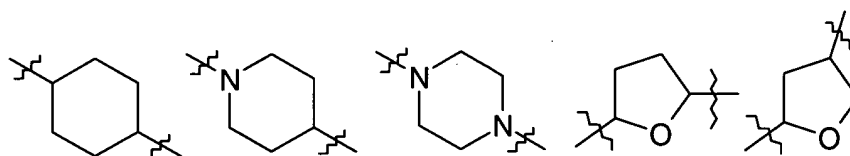
- Em uma sub-classe estreita de compostos pra uso antibacteriano de acordo com a invenção, que inclui os da fórmula (IA) acima, R_1 e R_2 são hidrogênio; e nos compostos da fórmula (IB) acima R_2 é hidrogênio.
- 15

- No radical R_3 , p pode ser 0, e m e/ou n podem ser 1. Alternativamente, p pode ser 1 e Z pode ser um radical carbocíclico ou heteroarila, opcionalmente substituído, com 3 a 6 átomos anelares ou um radical carbocíclico bicíclico ou heteroarila, com 5 a 10 átomos anelares, que está ligado à parte $-(alk^1)_m-$ de R_3 e à parte $-(alk^2)_n-Q$ de R_3 por meio de átomos de carbono ou nitrogênio anelares. Exemplos de radicais A divalentes nessa modali-
- 20

dade incluem os selecionados dos seguintes, em qualquer orientação:



Em outra modalidade alternativa, p é 1 e Z é um radical carbocíclico ou heterocíclico, não aromático, monocíclico, com 3 a 6 átomos anelares, opcionalmente substituído, ou um radical carbocíclico ou heterocíclico, não aromático, bicíclico, opcionalmente substituído, com 5 a 10 átomos anelares, que está ligado à parte $-(alk^1)_m-$ de R_3 e à parte $-(alk^2)_n-Q$ de R_3 por meio de átomos de carbono ou nitrogênio anelares. Exemplos de radicais Z , que estão opcionalmente substituídos, nessa modalidade, incluem os selecionados dos seguintes, em qualquer orientação:



Nos compostos aos quais a invenção refere-se, e em qualquer uma das sub-classes ou modalidades desses compostos descritos acima, Q pode ser hidrogênio. Mas, Q também pode ser um radical selecionado de qualquer um dos radicais Z divalentes, especificamente identificados acima, mas com uma das valências não satisfeitas do mesmo satisfeita com hidrogênio ou um substituinte opcional.

Nos compostos aos a invenção refere-se, e em qualquer uma das sub-classes ou modalidades desses compostos descritos acima, n e/ou m podem ser 0.

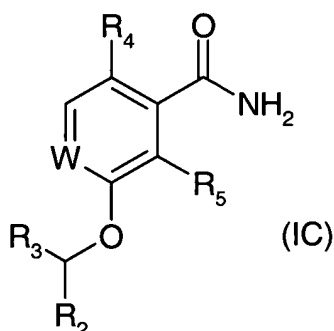
Em todos os compostos e classes de compostos aos a invenção refere-se, é típico que o radical R_3 , quando totalmente estendido, não excede o comprimento de uma cadeia de hidrocarboneto saturada, não ramificada, de 14 átomos de carbono, i.e., não excede cerca de 16 Angstroms. Por exemplo, esse comprimento pode ser equivalente ao de uma cadeia de hidrocarboneto saturada, não ramificada, de 6 a 12, ou 9 a 12 átomos de carbono, i.e., em cada caso, de cerca de 6 a cerca de 14, e de cerca de 10 a cerca de 14 Angstroms.

Nos compostos aos quais a invenção refere-se, Alk^1 e Alk^2 , quando presentes, podem ser, por exemplo, radicais de C_1 - C_6 alquilenos, C_2 -

C₆ alquenileno, ou C₂-C₆ alquinileno, de cadeia reta, opcionalmente substituídos, cada um dos quais pode, opcionalmente, terminar com ou ser interrompido por -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -NH-, -N(CH₃)-, ou -N(CH₂CH₃)-, -C(=O)-, -O-(C=O)-, -C(=O)-O-.

5 Quaisquer substituintes opcionais R e quaisquer substituintes opcionais em Alk¹, Alk², Z e Q podem ser selecionados, por exemplo, de metila, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, etila, ciclopropila, oxo, hidroxila, -F, -Cl, -Br, ciano, acetila, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, carbamato, -CONH₂, nitro, -COOH e -CH₂OH.

10 Compostos da fórmula (IC), em si, e sais, hidratos ou solvatos dos mesmos constituem um aspecto distinto da invenção:



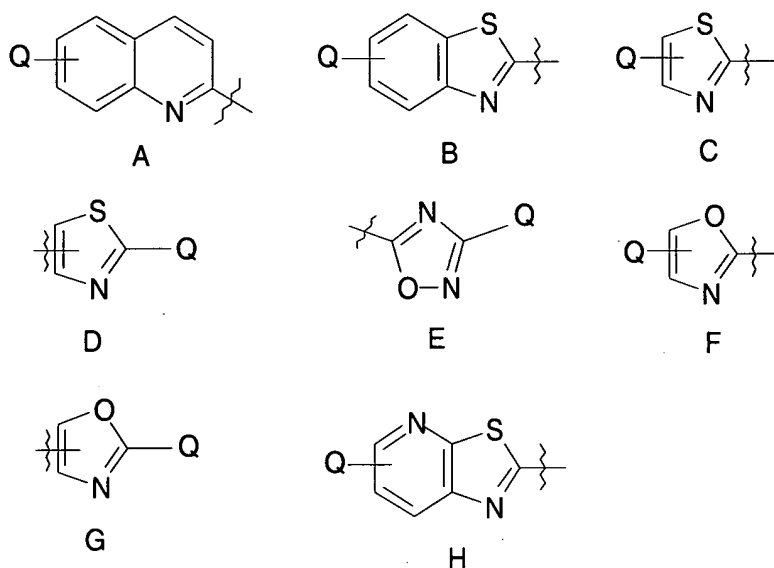
na qual

W é =C(R₁)- ou =N-;

15 R₁ é hidrogênio ou um substituinte opcional, R₂ é hidrogênio, metila, ou flúor; ou R₁ e R₂, em conjunto, são -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, ou, em qualquer orientação, -O-CH₂- ou -OCH₂CH₂-;

R₄ e R₅ são, independentemente um do outro, flúor ou cloro, ou um de R₄ e R₅ é hidrogênio, enquanto o outro é flúor ou cloro;

20 R₃ é um radical selecionado da fórmula A-H abaixo, na qual qualquer posição anelar está opcionalmente substituída:



nas quais Q é tal como definido em relação à fórmula (I) acima, e nas quais qualquer átomo de carbono anelar está opcionalmente substituído.

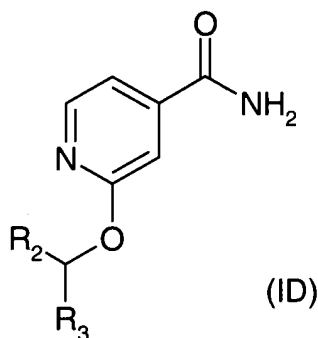
Nos compostos (IC), atualmente é preferido que W seja =CH- e R₂ seja hidrogênio.

- 5 Nos compostos (IC), Q no radical R₃ pode ser hidrogênio ou fenila opcionalmente substituída.

Em um subconjunto específico de compostos (IC), R₃ é quinolin-2-il, benzotiazol-2-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, oxadiazol-3-il, oxadiazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il ou tiazolopiridin-2-il.

- 10 Substituintes opcionais, que podem estar presentes em R₃ no composto em si da invenção incluem metila, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, etila, ciclopropila, oxo, hidroxila, -F, -Cl, -Br, ciano, acetila, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, carbamato, -CONH₂, nitro, -COOH e -CH₂OH.

- 15 Compostos da fórmula (ID), em si, e sais, hidratos ou solvatos dos mesmos também constituem um aspecto distinto da invenção:

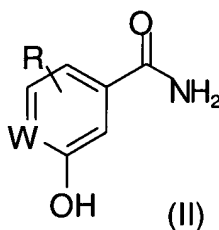


na qual R_2 é hidrogênio, metila ou flúor; e R_3 é tal como definido em relação à fórmula (IC).

Exemplos específicos de compostos aos quais refere-se a invenção incluem os dos exemplos no presente.

- 5 Existem múltiplas estratégias sintéticas para a síntese dos compostos (I), aos quais a invenção refere-se, mas todos baseiam-se em química conhecida, conhecido do químico orgânico sintético. Desse modo, compostos de acordo com a fórmula (I) podem ser sintetizados de acordo com procedimentos descritos na literatura clássica e são bem conhecidos de al-
- 10 guém versado na técnica. Fontes de literatura típicas são "Advanced Organic Chemistry", 4th Edition (Wiley), J March, "Comprehensive Organic Transformation", 2nd Edition (Wiley), R.C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2nd Edition (Pergamon), A.R. Katritzky), artigos de exame, tais como os encontrados em "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev", ou fontes de
- 15 literatura primárias, identificadas por pesquisas de literatura típicas online ou de fontes secundárias, tais como "Chemical Abstracts" ou "Beilstein".

Compostos (I) podem ser preparados, por exemplo, introduzindo o radical $-(Alk^1)_m-(Z)_p-(Alk^2)_n-Q$ sobre o grupo hidroxila de um composto (II)



- 20 Outros detalhes sobre procedimentos sintéticos e esquemas para a preparação do intermediário (II) são dados nos exemplos no presente.

- 25 Tal como mencionado acima, os compostos aos quais refere-se a invenção são ativos antibacterianamente, uma vez que eles inibem o crescimento bacteriano. Eles são, portanto, úteis no tratamento de infecção bacteriana em humanos e animais não humanos, por exemplo, outros mamíferos, aves e peixes. Os compostos incluem aqueles que inibem o crescimento de organismos gram-positivos, tais como *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus*

aureus e alguns também mostram atividade contra determinados organismos gram-negativos.

Deve ser entendido que o nível de dosagem específico para qualquer paciente específico depende de uma pluralidade de fatores, que incluem a atividade do composto específico utilizado, a idade, peso corporal, estado de saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, via de administração, velocidade de excreção, combinação de drogas e a gravidade da doença específica que está sendo tratada. Tal como é exigido na técnica farmacêutica, doses seguras e permitidas são determinadas por testes clínicos, mas as dosagens diárias podem variar dentro de amplos limites e são ajustadas às necessidades individuais, em cada caso particular. Mas, tipicamente, a dosagem adotada para cada via de administração, quando um composto é administrado sozinho a humanos adultos, é 0,0001 a 150 mg/kg de peso corporal. Essa dosagem pode ser dada, por exemplo, de 1 a 5 vezes por dia. Para injeção intravenosa, uma dose diária apropriada é de 0,0001 a 150 mg/kg de peso corporal. Uma dosagem diária pode ser administrada como uma dosagem única ou de acordo com um esquema de dose dividida.

Os compostos aos quais a invenção refere-se podem ser preparados para administração por qualquer via compatível com suas propriedades farmacocinéticas, tais como soluções ou suspensões orais, típicas ou parenterais estéreis. As composições administráveis oralmente podem estar na forma de comprimidos, cápsulas, pós, granulados, pastilhas, preparações líquidas ou em gel. Comprimidos e cápsulas para administração oral podem estar uma forma de apresentação de dose unitária e podem conter excipientes convencionais, tais como agentes de ligação, por exemplo xarope, acácia, gelatina, sorbitol, goma tragacanta ou polivinilpirrolidona; materiais de enchimento, por exemplo, lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificante para formação de comprimidos, por exemplo, estearato de magnésio, talco, polietilenoglicol ou sílica; agentes de desintegração, por exemplo, amido de batata, ou agentes umectantes aceitáveis, tal como sulfato laurílico de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de

acordo com os métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal. Preparações líquidas orais podem estar na forma de, por exemplo, suspensões, soluções, emulsões, xaropes ou elixires aquosas ou oleosas, ou podem ser apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo apropriado antes do uso. Essas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais, tais como agentes de suspensão, por exemplo, sorbitol, xarope, mel, celulose, xarope de glicose, gelatina, gorduras comestíveis hidrogenadas; agentes de emulsificação, por exemplo, lecitina, monooleato de sorbitano ou acácia; veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo, óleo de amêndoas, óleo de coco fracionado, ésteres oleosos, tais como glicerina, propilenoglicol ou álcool etílico; conservantes, por exemplo, p-hidroxibenzoato de metila ou propila ou ácido ascórbico, e, caso desejado, aromatizantes ou corantes convencionais.

15 Para aplicação tópica à pele, a droga pode ser preparada em um creme, loção ou unguento. Formulações em creme ou unguento que podem ser usadas para as drogas são formulações convencionais bem conhecidas na técnica, por exemplo, tais como descritas em livros didáticos clássicos, tal como a British Pharmacopoeia.

20 Para aplicação tópica ao olho, a droga pode ser preparada em uma solução ou suspensão em um veículo aquoso ou não aquoso estéril, apropriado. Aditivos, por exemplo, tampões, tais como metabissulfito de sódio ou edeato dissódico; conservantes, incluindo agentes bactericidas e fungicidas, tais como acetato ou nitrato mercúrico de fenila, cloreto de benzalcônio ou cloroexidina, e espessantes, tal como hipromelose, também podem ser incluídos.

30 O ingrediente ativo também pode ser administrado parenteralmente em um meio estéril, quer subcutaneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intrasternalmente, quer por técnicas de infusão, na forma de suspensões aquosas ou oleoginosas injetáveis, estéreis. Dependendo do veículo e da concentração usados, a droga pode ser suspensa ou dissolvida no veículo. Vantajosamente, adjuvantes, tais como anestésicos locais, con-

servantes e tampões, podem ser dissolvidos no veículo.

- 5 Como os compostos aos quais refere-se a invenção são ativos antibacterialmente e inibem o crescimento bacteriano, e também são úteis no tratamento de contaminação bacteriana de um substrato, tais como instrumentos ou superfícies de trabalho hospitalares. A fim de tratar um substrato contaminado, os compostos podem ser aplicados ao local dessa contaminação em uma quantidade suficiente para inibir crescimento bacteriano.

- 10 Os seguintes exemplos ilustram a síntese de compostos aos quais a invenção refere-se.

MÉTODO ANALÍTICO

Os métodos analíticos usados para caracterizar os compostos incluíram HPLC-MS e ¹H-RMN.

Condições de HPLC-MS - Método 1

- 15 Fase móvel: A = acetonitrila
B = acetato de amônio aquoso de 10 mM

Gradiente:

Tempo (min)	%A	%B
0,00	20	80
0,30	20	80
4,00	90	10
5,00	90	10
5,03	20	80

- Tempo de execução: 7min
Razão de fluxo: 1 ml/min
Vol. de injeção: variável, dependente da concentração da amostra
20 Temperatura da coluna: 40°C
Coluna: 50 x 4,6 mm Gemini C18; 5 µm
Detector de PDA: 220, 240 e 254 nm analisados

Condições de HPLC-MS - Método 2

Fase móvel: A = acetonitrila

B = acetato de amônio aquoso de 10 mM

Gradiente:	Tempo (min)	%A	%B
	0,00	20	80
	0,30	20	80
	24,00	90	10
	28,00	90	10
	28,03	20	80

Tempo de execução: 30 min

5 Razão de fluxo: 1 ml/min

Vol. de injeção: variável, dependente da concentração da amostra

Temperatura da coluna: 40°C

Coluna: 50 x 4,6 mm Gemini C18; 5 µm

Detector de PDA: 220, 240 e 254 nm analisados

10 Condições de HPLC-MS - Método 3

Fase móvel: A = acetonitrila + ácido trifluoracético

0,1%

B = água + ácido trifluoracético 0,1%

Gradiente:	Tempo (min)	%A	%B
	0,0	0	100
	1,8	95	5
	2,1	95	5
	2,3	0	100
	2,4	0	100

Tempo de execução: 2,4 min

15 Razão de fluxo: 1 ml/min

Vol. de injeção: 3 µl

Temperatura da coluna: ambiente (20°C)

Coluna: 50 x 2,0 mm Hypersil C18 BDS; 5 µm

Detector de UV: detector de comprimento de onda variável, ajustado para 215 nm

Condições de HPLC-MS - Método 4

Fase móvel: A = acetonitrila + ácido fórmico

0,1%

B = água + ácido fórmico 0,1%

Gradiente:

Tempo (min)	%A	%B
0,0	0	100
2,5	100	0
2,7	100	0
2,71	0	100
3,0	0	100

- 5 Tempo de execução: 3,5 min
 Razão de fluxo: 1 ml/min
 Vol. de injeção: 3 µl
 Temperatura da coluna: ambiente (20°C)
 Coluna: 50 x 2,1 mm Atlantis dC18; 5 µm
- 10 Detector de UV: detector de comprimento de onda variável, ajustado para 215 nm

Condições de análise de HPLC - Método 5

Coluna	Purospher Star C-18		
Fase móvel	ACN:ácido fórmico 0,1% (FA)		
Modo de fluxo	Tempo % ACN	% FA	
	0,00	10,0	90,0
	7,00	10,0	90,0
	15,00	90,0	10,0
	18,00	90,0	10,0
	25,00	10,0	90,0
	30,0	10,0	90,0
Fluxo	1,00 ml/min		
UV max	Variável		
Temperatura da coluna	30°C		
Preparação da amostra	MeOH + DMSO + H ₂ O		
Volume de injeção	Variável		

Condições de análise de HPLC - Método 6

Coluna	Discovery HSC-18 Coluna 250x4,6, 5,0 µm		
Fase móvel	A - Acetonitrila	B - Ácido fórmico 0,1 %	
Modo de fluxo	Time	A	B
	0,0	5,0	95,0
	4,0	5,0	95,0
	8,0	95,0	5,0
	16,0	95,0	5,0
	18,0	5	95,0
	20,0	5,0	95,0
Fluxo	1,00 ml/min		
UV max	286,0 nm		
Temperatura da coluna	45,0 deg,		
Preparação da amostra	Acetonitrila: água (50:50)		
Volume de injeção	Variável		

Condições de análise de HPLC - Método 7

Coluna	Discovery HSC-18 Coluna 250x4,6, 5,0 µm		
Fase móvel	A - Acetonitrila	B - Ácido fórmico 1%	
Modo de fluxo	Time	A	B
	0,0	5,0	95,0
	4,0	5,0	95,0
	8,0	95,0	5,0
	16,0	95,0	5,0
	18,0	5	95,0
	20,0	5,0	95,0
Fluxo	1,00 ml/min		
UV max	Variável		
Temperatura da coluna	45,0 deg.		
Preparação da amostra	Metanol		
Volume de injeção	Variável		

Condições de HPLC-MS - Método 8

Fase móvel: A = acetonitrila + ácido fórmico
0,1%

B = água + ácido fórmico 0,1%

Gradiente:	Tempo (min)	%A	%B
	0,0	10	90
	7,0	10	90
	15,0	90	10
	18,0	90	10
	25,0	10	90
	30,0	10	90

- 5 Tempo de execução: 30,0 min
 Razão de fluxo: 1 ml/min
 Temperatura da coluna: ambiente (25°C)
 Coluna: 250 x 4,6 mm Xbridge dC18; 5 µm
 Detector de UV: detector de comprimento de onda variável, ajustado para 215 nm
- 10

Condições de HPLC-MS - Método 9

Fase móvel: A = acetonitrila + ácido fórmico
0,1%

B = água + ácido fórmico 0,1%

Gradiente:	Tempo (min)	%A	%B
	0,0	10	90
	7,0	10	90
	15,0	90	10
	18,0	90	10
	25,0	10	90
	30,0	10	90

- 15 Tempo de execução: 30.0 min
 Razão de fluxo: 1 ml/min
 Temperatura da coluna: ambiente (25°C)

Coluna: 250 x 4,6 mm Purospher Star dC18; 5 μ m
 Detector de UV: detector de comprimento de onda variável, ajustado para 262 nm

RMN

5 Os espectros de ^1H -RMN eram compatíveis com as estruturas necessárias.

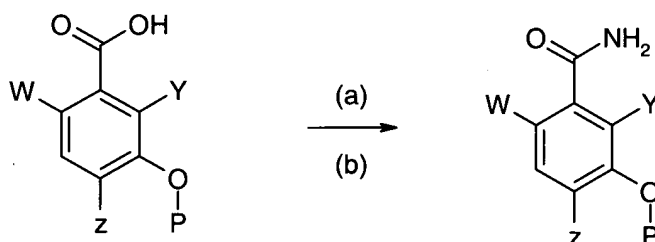
Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho Stuart Scientific SMP10 e não estão corrigidos.

Os rendimentos dados não estão otimizados.

10 Procedimentos experimentais

Esquema 1: (a) SOCl_2 , tolueno, refluxo; (b) NH_3 aquoso

Procedimento geral para a conversão de um ácido carboxílico em uma amida carboxílica (Método A). 3-Hidroxibenzenocarboxamida.



W, Y, Z = H, F, Cl

P = H, CH_3

15 Ácido 3-hidroxibenzóico (110,5 g, 0,8 mol, 1 equiv.) foi suspenso em tolueno (500 ml) e cloreto de tionila (88,0 ml, 1,2 mol, 1,5 equiv.) foi adicionado lentamente, à temperatura ambiente. A solução foi aquecida para refluxo, onde foi mantida por 5 h. Depois desse tempo, a reação foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada no vácuo. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (300 ml) e resfriado em um banho de gelo-metanol. Solu-

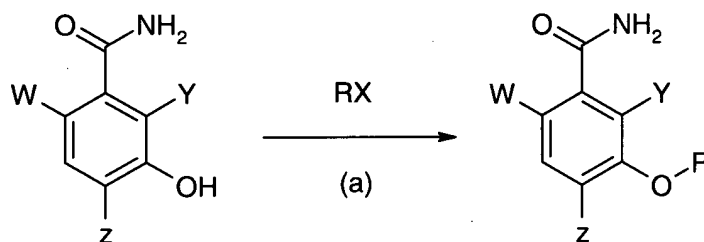
20 ção de amônia aquosa concentrada (~300 ml) foi adicionada lentamente, em gotas, e a mistura de reação foi aquecida lentamente para temperatura ambiente, onde foi agitada por 16 h. A mistura de reação foi concentrada no vácuo e o sólido resultante foi suspenso em água e filtrado. O sólido coletado foi lavado com água adicional (3x) e depois secada no vácuo, para dar 3-

25 hidroxibenzamida como um sólido branco acinzentado (79,9 g, 72,8%) p.f. 167-168C. HPLC-MS (método 1): m/z 136 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Ta = 1,21 min. ^1H RMN

(d₆-DMSO) δ = 9,53 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,30-7,15 (m, 4H), 6,88 (d, J = 8 Hz, 1H).

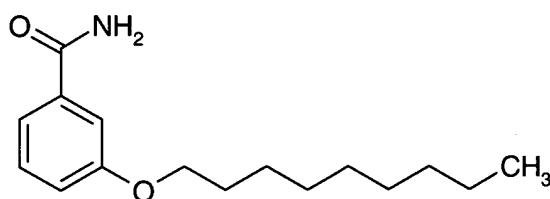
Esquema 2: (a) RX, K₂CO₃, NaI, DMF, 60°C.

Procedimento geral para a alquilação de fenóis usando sais halóides de al-
 5 quila (Método B).



W, Y, Z = H, F, Cl X = Br, Cl

Exemplo 1: 3-Nonilóxi-benzenocarboxamida.



A uma solução de 3-hidroxibenzenocarboxamida (200 mg, 1,46 mmol, 1 equiv.) em DMF (3 ml) foi adicionado K₂CO₃ (302 mg, 2,19 mmols, 1,5 equiv.) e NaI (43,5 mg, 0,29 mmol, 0,2 equiv). A suspensão foi agitada por 5 min, antes de ser introduzido cloreto de n-nonila (0,32 ml, 1,61 mmol, 1,1 equiv). A mistura resultante foi aquecida para 60°C, onde foi mantida por 16 h. Depois desse tempo, a reação foi resfriada para temperatura ambiente e dividida entre EtOAc e água. A fase orgânica foi separada, lavada com água adicional (2 x), secada (MgSO₄), filtrada e concentrada no vácuo, para dar um sólido incolor. No caso de 3-n-noniloxibenzamida, esse sólido incolor foi agitado por 5 min com MeOH (~0,5 ml) [Obs.: 3-n-noniloxibenzamida parcialmente solúvel em MeOH] e depois filtrado para dar o composto desejado como um sólido incolor (116 mg, 30%). HPLC-MS (método 3): m/z 264 [M+H]⁺, Rt = 1,80 min. ¹H RMN (d₆-DMSO) δ = 7,95 (s, 1H), 7,44-7,31 (m, 4H), 7,06 (ddd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, J = 1 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,72 (quinteto, J = 6,5 Hz, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,34-1,26 (m, 10H), 0,86 (t, J =

6,5 Hz, 3H).

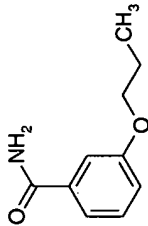
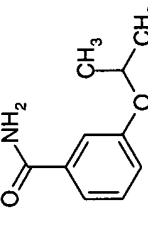
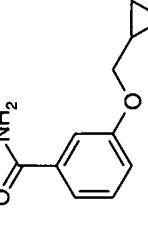
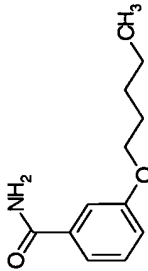
Obs. 1: A etapa de purificação final é dependente da natureza do grupo R. Outros métodos de purificação usados no curso da síntese do conjunto foram:

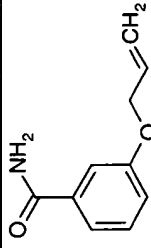
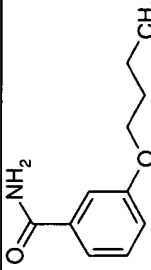
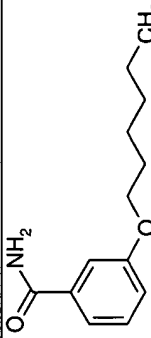
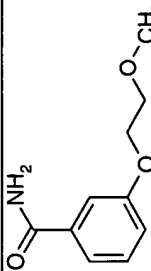
- 5 1. Recristalização (por exemplo, MeOH puro, EtOAc/hexano, CH₃CN).
2. Cromatografia de coluna de fase normal (gel de sílica).
3. HPLC preparativo ou TLC preparativo.

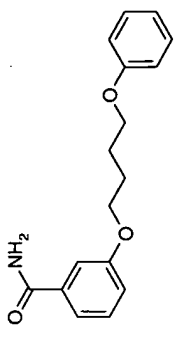
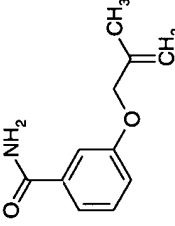
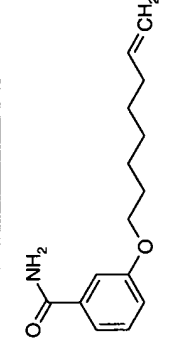
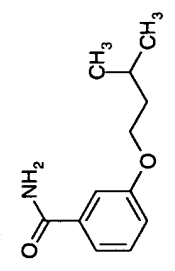
Obs. 2: No caso de compostos alvo solúveis em água, a fase aquosa foi
10 concentrada no vácuo e depois lavada com MJeOH. As frações metanólicas foram concentradas no vácuo e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativo.

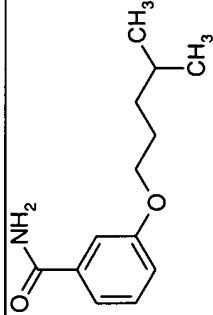
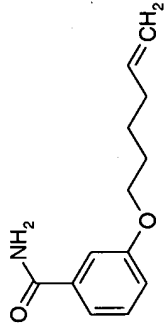
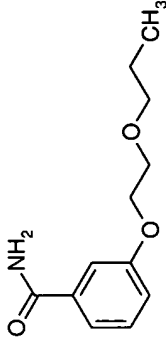
Exemplos 2 to 44 (Tabela A)

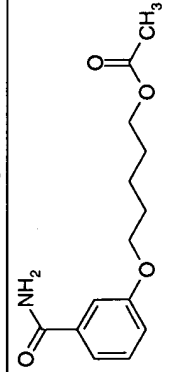
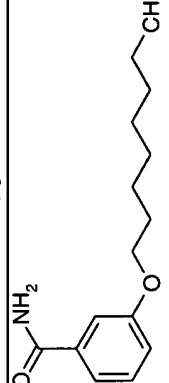
Os exemplos 2 a 44 foram sintetizados de acordo com o Método
15 B, Esquema 2

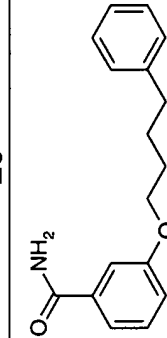
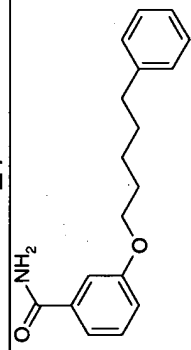
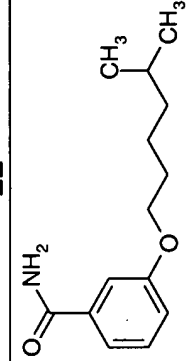
Exemplo	2	3	4	5
Estrutura				
HPLC-MS: método n ^o , m/z, íon	3, 180, [M+H] ⁺	3, 180, [M+H] ⁺	3, 192, [M+H] ⁺	3, 208, [M+H] ⁺
Rt (min)	1,10	1,05	1,11	1,78

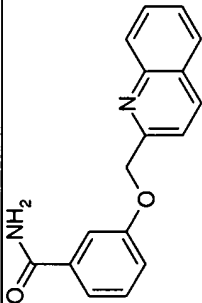
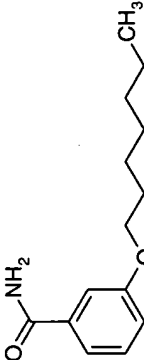
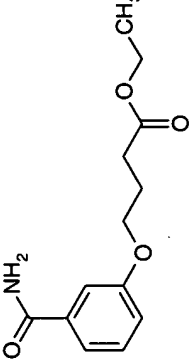
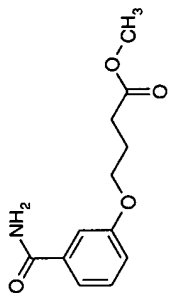
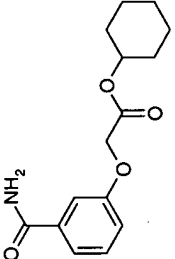
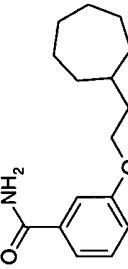
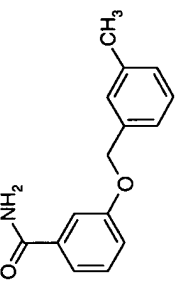
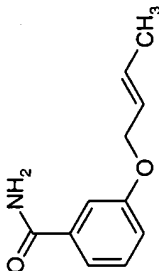
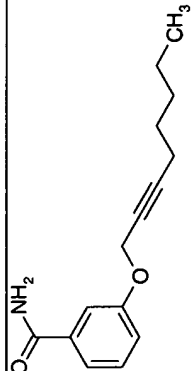
6	7	8	9
			
3, 178, [M+H] ⁺ 1,03	3, 194, [M+H] ⁺ 1,63	3, 222, [M+H] ⁺ 1,48	3, 196, [M+H] ⁺ 1,08

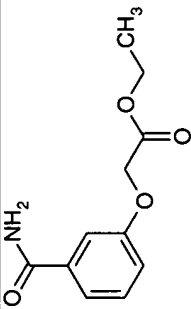
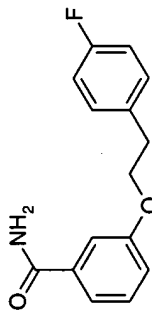
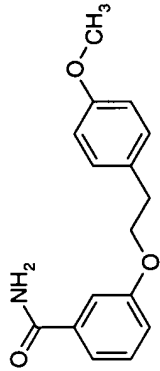
10	11	12	13
			
3, 286, [M+H] ⁺ 1,46	3, 192, [M+H] ⁺ 1,23	3, 248, [M+H] ⁺ 1,59	3, 208, [M+H] ⁺ 1,38

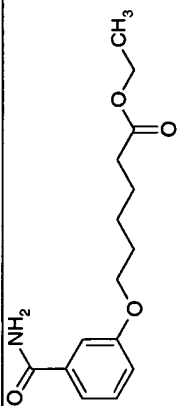
14	15	16
		
3, 222, [M+H] ⁺ 1,48	3, 220, [M+H] ⁺ 1,40	3, 224, [M+H] ⁺ 1,16

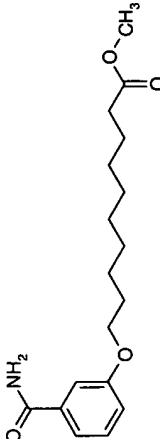
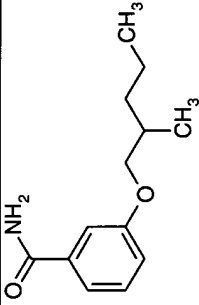
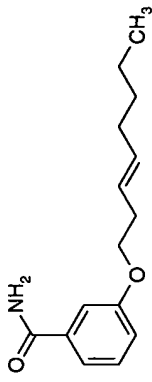
17	18	19
		
3, 234, [M+H] ⁺ 1,51	3, 266, [M+H] ⁺ 1,20	3, 250, [M+H] ⁺ 1,67

20	21	22
		
3, 270, [M+H] ⁺ 1,50	3, 284, [M+H] ⁺ 1,61	3, 236, [M+H] ⁺ 1,63

23	24	25
		
3, 279, [M+H] ⁺ 1,01	3, 236, [M+H] ⁺ 1,62	3, 252, [M+H] ⁺ 1,18
26	27	28
		
3, 238, [M+H] ⁺ 1,08	3, 278, [M+H] ⁺ 1,33	3, 262, [M+H] ⁺ 1,65
29	30	31
		
3, 242, [M+H] ⁺ 1,43	3, 192, [M+H] ⁺ 1,20	3, 246, [M+H] ⁺ 1,49
32	3, 260, [M+H] ⁺ 1,50	

33	34	35
 <chem>NC(=O)c1ccc(OCC2=CC=CC=C2)cc1</chem>	 <chem>NC(=O)c1cc(F)ccc(OCC2=CC=CC=C2)c1</chem>	 <chem>NC(=O)c1cc(OC)ccc(OCC2=CC=CC=C2)c1</chem>
3, 224, [M+H] ⁺ 1,03	3, 260, [M+H] ⁺ 1,38	3, 272, [M+H] ⁺ 1,35

Exemplo	36	37
Estrutura	 <chem>NC(=O)c1ccc(OCC2=CC=CC=C2)cc1</chem>	 <chem>NC(=O)CCOC(=O)OCC1=CC=CC=C1</chem>
Rendimento (%)	70	70
p.f. (°C)	100-101	98-99
HPLC-MS: método nº, m/z, ion	1, 298, [M+H] ⁺	1, 280, [M+H] ⁺
Rt (min)	4,72	3,62

38	39	40
		
44	7	46
118-120	94-95	-
1, 322, [M+H] ⁺	1, 263, [M+H+CH ₃ CN] ⁺	1, 289, [M+H+CH ₃ CN] ⁺
4,41	4,16	4,52

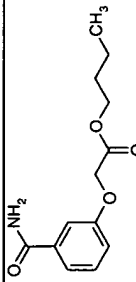
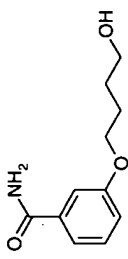
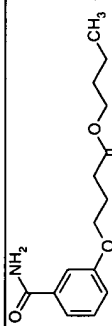
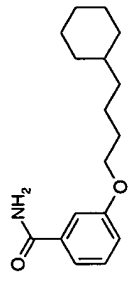
41	42	43	44
			
56	16	40	54
135-137	107-109	70-72	109-111
1, 293, [M+H+CH ₃ CN] ⁺	1, 210, [M+H+CH ₃ CN] ⁺	1, 280, [M+H] ⁺	1, 317, [M+H+CH ₃ CN] ⁺
3,36	3,42	3,76	5,11

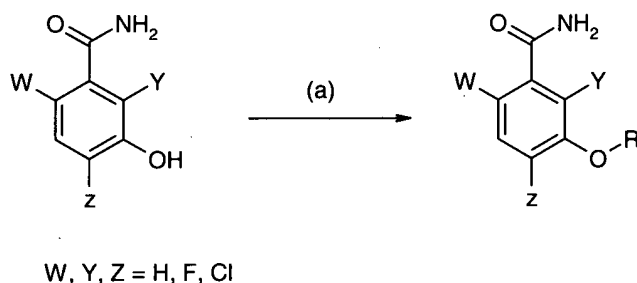
Tabela de nomes de compostos de produto; Exemplos 2-44:

Exemplo	Nome do composto
2	3-Propoxibenzenocarboxamida
3	3-Isopropoxibenzenocarboxamida
4	3-(Ciclopropilmetóxi)benzenocarboxamida
5	3-(Pentilóxi)benzenocarboxamida
6	3-(Alilóxi)benzenocarboxamida
7	3-Butoxibenzenocarboxamida
8	3-(Hexilóxi)benzenocarboxamida
9	3-(2-Metoxietóxi)benzenocarboxamida
10	3-(4-Fenoxibutóxi)benzenocarboxamida
11	3-[(2-Metil-2-propenil)óxi]benzenocarboxamida
12	3-(7-Octenilóxi)benzenocarboxamida
13	3-(Isopentilóxi)benzenocarboxamida
14	3-[(4-Metilpentil)óxi]benzenocarboxamida
15	3-(5-Hexenilóxi)benzenocarboxamida
16	3-(2-Propoxietóxi)benzenocarboxamida
17	3-(6-Heptenilóxi)benzenocarboxamida
18	5-[3-(Aminocarbonil)fenóxi]pentil acetato
19	3-(Octilóxi)benzenocarboxamida
20	3-(4-Fenilbutóxi)benzenocarboxamida
21	3-[(5-Fenilpentil)óxi]benzenocarboxamida
22	3-[(5-Metilhexil)óxi]benzenocarboxamida
23	3-(2-Quinolinilmetóxi)benzenocarboxamida
24	3-(Heptilóxi)benzenocarboxamida
25	Etil 4-[3-(aminocarbonil)fenóxi]butanoato
26	Metil 4-[3-(aminocarbonil)fenóxi]butanoato
27	Ciclohexil 2-[3-(aminocarbonil)fenóxi]acetato
28	3-(2-Cicloheptiletóxi)benzenocarboxamida
29	3-[(3-Metilbenzil)óxi]benzenocarboxamida
30	3-[2-Butenilóxi]benzenocarboxamida
31	3-(2-Octinilóxi)benzenocarboxamida
32	3-(4-Noninilóxi)benzenocarboxamida

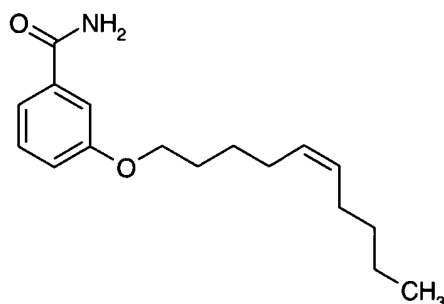
Exemplo	Nome do composto
33	Etil 2-[3-(aminocarbonil)fenóxi]acetato
34	3-[(4-Fluorfenetil)óxi]benzenocarboxamida
35	3-[(4-Metoxifenetil)óxi]benzenocarboxamida
36	3-[(6-Fenilhexil)óxi]benzenocarboxamida
37	Etil 6-[3-(aminocarbonil)fenóxi]hexanoato
38	Metil 10-[3-(aminocarbonil)fenóxi]decanoato
39	3-[(2-Metilpentil)óxi]benzenocarboxamida
40	3-[(<i>E</i>)-3-Octenilóxi]benzenocarboxamida
41	Butil 2-[3-(aminocarbonil)fenóxi]acetato
42	3-(4-Hidroxibutóxi)benzenocarboxamida
43	Butil 4-[3-(aminocarbonil)fenóxi]butanoato
44	3-(4-Ciclohexilbutóxi)benzenocarboxamida

Esquema 3: (a) ROH, MP₃-PS, DIAD, Et₃N, THF, t.a.

Procedimento geral para a alquilação de fenóis usando álcoois por meio da reação de Mitsunobu (Método C)



Exemplo 45 3-[(*Z*)-5-Decenilóxi]benzenocarboxamida



5

A uma suspensão de fosfino de trifenil sustentado em polímero (1,4 g, 3 mmols, com base em uma carga de 2,15 mmols/g [adquirida de Argonaut[, 1,5 equiv.], intumescida em THF (20 ml), à temperatura ambiente, foi adicionado diisopropilazodicarboxilato (0,47 ml, 2,4 mmols, 1,2 equiv.),

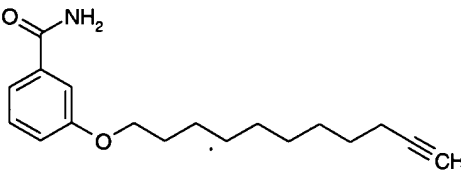
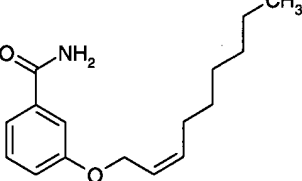
trietilamina (0,28 ml, 2 mmols, 1 equiv.) e cis-5-decenol (313 mg, 2 mmols, 1 equiv.). A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente por 16 h e depois filtrada. A resina foi lavada com THF adicional (3 x) e depois o produto de filtração e de lavagem combinados foram concentrados sob pressão reduzida, para dar o produto bruto como um semi-sólido incolor. Foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, extraíndo com EtOAc/hexano (gradiente de 20%-40%), para dar o composto desejado como um sólido branco (390 mg, 71%), p.f. 98-100°C. HPLC-MS (método 1): m/z 276 $[M+H]^+$, R_t = 5,00 min. 1H RMN ($CDCl_3$) δ = 7,35 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,18 (br, 2H), 5,41-5,32 (m, 2H), 3,98 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 4H), 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

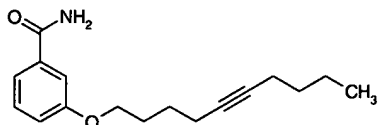
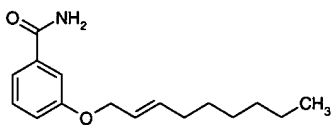
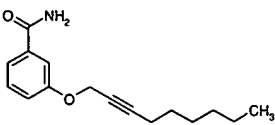
Obs. 1: Em alguns casos, dietilazodicarboxilato (0,38 ml, 2,4 mmols, 1,2 equiv.) foi usado em vez de diisopropilazodicarboxilato.

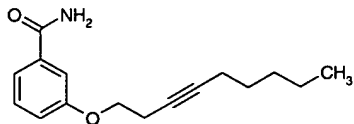
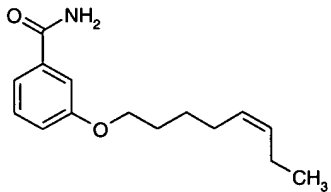
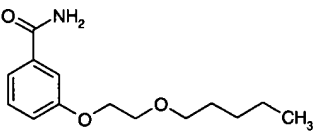
Obs. 2: Em alguns casos, foi usado trifetil fosfino não sustentado. No caso de fenóis que contêm átomos de flúor, não pôde ser detectado nenhum produto quando era usado trietil fosfino sustentado por polímero e, desse modo, as reações foram realizadas com trietilfosfino.

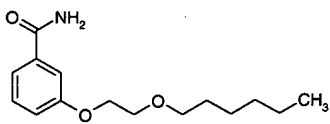
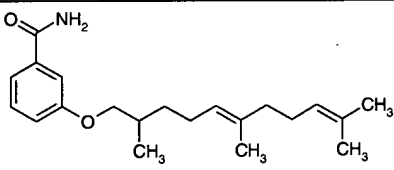
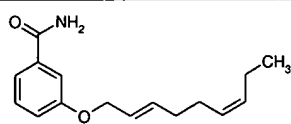
Exemplos 46-61 (Tabela B)

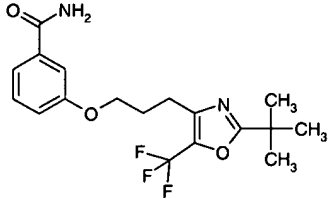
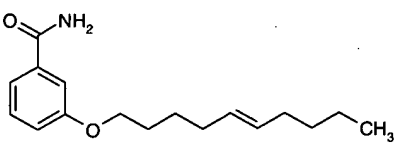
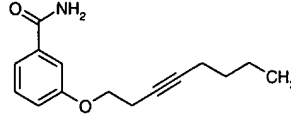
Os exemplos 46 a 61 foram sintetizados de acordo com o Método C, esquema 3

Exemplo	46	47
Estrutura		
Rendimento (%)	34	7,5
p,f, (°C)	94-96	93-94
HPLC-MS: método nº, m/z , íon	1, 288, $[M+H]^+$	1, 262, $[M+H]^+$
R_t (min)	4,73	4,78

48	49	50
		
56	-	10
133-134	-	88-90
1, 274, [M+H] ⁺	2, 262, [M+H] ⁺	1, 260, [M+H] ⁺
4,66	14,55	4,48

51	52	53
		
14	44	60
133-135	101-102	86-87
1, 260, [M+H] ⁺	1, 248, [M+H] ⁺	1, 252, [M+H] ⁺
4,42	4,46	3,81

54	55	56
		
45	-	57
94-95	-	94-95
1, 266, [M+H] ⁺	1, 330, [M+H] ⁺	1, 260, [M+H] ⁺
4,14	5,64	4,47

57	58	59
		

33	56	13
99-100	103-104	135-136
1, 371, [M+H] ⁺	1, 276, [M+H] ⁺	1, 246, [M+H] ⁺
4,50	5,08	4,08

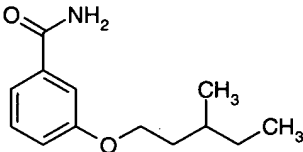
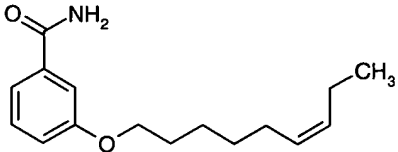
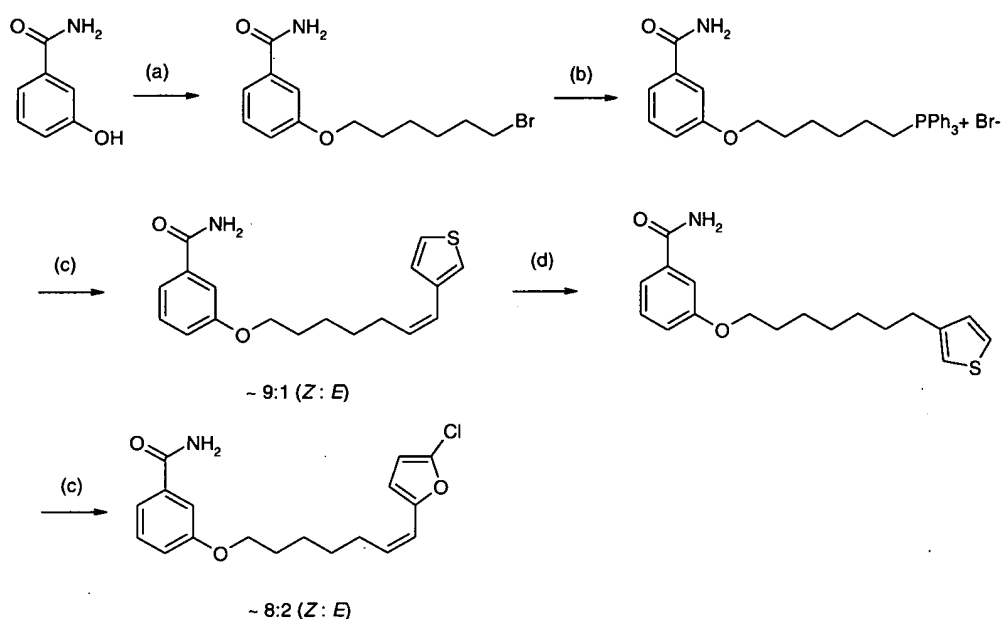
60	61
	
57	64
106-108	-
1, 263, [M+H+CH ₃ CN] ⁺	1, 303, [M+H+CH ₃ CN] ⁺
4,07	4,27

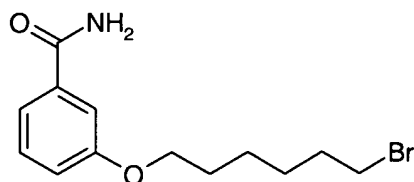
Tabela de nomes de compostos de produto; Exemplos 46-61

Exemplo	Nome do composto
46	3-(10-Undecinilóxi)benzenocarboxamida
47	3-[(Z)-2-Nonanilóxi]benzenocarboxamida
48	3-(5-Decinilóxi)benzenocarboxamida
49	3-[(E)-2-Nonanilóxi]benzenocarboxamida
50	3-(2-Noninilóxi)benzenocarboxamida
51	3-(3-Noninilóxi)benzenocarboxamida
52	3-[(Z)-5-Octenilóxi]benzenocarboxamida
53	3-[2-(Pentilóxi)etóxi]benzenocarboxamida
54	3-(Hexilóxi)etóxi]benzenocarboxamida
55	3-[[5E)-2,6,10-Trimetil-5,9-undecadienil]óxi]benzenocarboxamida
56	3-[(2E,6Z)-2,6-Nonadienilóxi]benzenocarboxamida
57	3-{3-[2-(<i>tert</i> -Butil)-5-(trifluormetil)-1,3-oxazol-4-il]propóxi}benzenocarboxamida
58	3-[(E)-5-Decenilóxi]benzenocarboxamida
59	3-(3-Octinilóxi)benzenocarboxamida
60	3-[(3-Metilpentil)óxi]benzenocarboxamida
61	3-[(Z)-6-Nonanilóxi]benzenocarboxamida

Esquema 4: (a) $\text{Br}(\text{CH}_2)_6\text{Br}$, K_2CO_3 , CH_3CN , 60°C ; (b) MP_3 , CH_3CN , refluxo; (c) (i) KHMDS , tolueno, 0°C ; (ii) RCHO , -78°C to t.a.; (d) H_2 , 10% Pd/C , MeOH , Rt



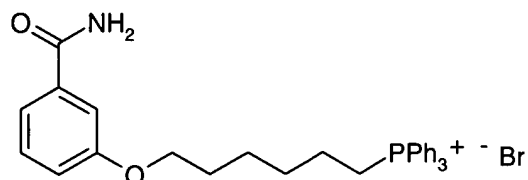
5 3-[(6-Bromohexil)óxi]benzenocarboxamida.



- (Método D) K_2CO_3 (1,38 g, 10 mmols, 1 equiv.) foi adicionado a uma suspensão de 3-hidroxibenzamida (1,37 g, 10 mmols, 1 equiv.) em CH_3CN (100 ml). A mistura foi agitada por 10 min à temperatura ambiente, antes de ser adicionado 1,6-dibromo-hexano (9,76 g, 40 mmols, 4 equiv.). A
- 10 a mistura resultante foi agitada a 60°C por 16 h. Depois desse tempo, a reação foi resfriada para temperatura ambiente, quais sólidos não dissolvidos foram removidos por filtração e o produto de filtração foi evaporado sob pressão reduzida até a secagem. O resíduo foi incorporado em EtOAc e água. A fase orgânica foi separada e lavada consecutivamente com solução de K_2CO_3 ,
- 15 água e salmoura. Foi secada com MgSO_4 e evaporada sob pressão reduzida para um volume pequeno. O sólido precipitado foi filtrado e lavado com EtOAc/pentano, para dar o composto desejado como um sólido branco (2,0 g,

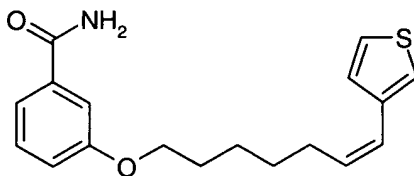
67%), p.f. 115-117°C. HPLC-MS (método 1): m/z 300 $[M]^+$, 302 $[M+2H]^+$, R_t = 4,08 min.

6-[3-(Aminocarbonil)fenóxi]hexil(trifenil)fosfônio brometo



Uma mistura de 3-[(6-bromohexil)óxi]benzenocarboxamida (2,10 g, 7 mmols, 1 equiv.) e trifenilfosfino (1,93 g, 7,35 mmols, 1,05 equiv.) em CH₃CN (30 ml) foi aquecida sob refluxo por 72 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com et₂O secado, até ser solidificado. O sólido foi filtrado e secado no vácuo, para dar o composto desejado como um sólido branco (4,0 g, 100%). HPLC-MS (método 1): m/z 482 $[M-Br]^+$, R_t = 3,65 min.

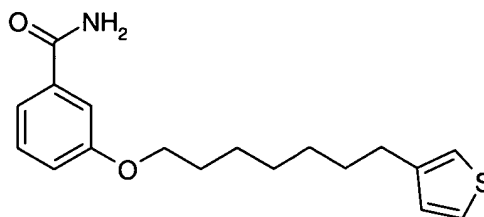
Exemplo 62: 3-[[*(Z)*-7-(3-Tienil)-6-heptenil]óxi]benzenocarboxamida.



(Método E) A uma suspensão agitada de 6-[3-(aminocarbonil)fenóxi]hexil (trifenil) fosfônio brometo (2,0 g, 3,55 mmols, 1,2 equiv.) em tolueno anidro (28 ml) foi adicionada lentamente, em gotas, uma solução de potássio bis(trimetilsilil)amida (0,5M; 7,1 ml, 3,55 mmols, 1,2 equiv.) ao longo de um período de 15 min a 0°C, sob N₂. A solução de cor laranja escuro foi agitada por mais 20 min a 0°C e refrigerada para -78°C, quando tiofeno-3-carboxaldeído foi adicionado imediatamente, e a temperatura foi deixada subir de -78°C para a t.a. A mistura de cor amarelo claro foi agitada à t.a. por 16 h. A mistura de reação foi extinguida com NH₄Cl aquoso, saturado (20 ml) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi incorporado em CH₂Cl₂ e H₂O, a fase orgânica foi separada, lavada com salmoura e secada (Na₂SO₄). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, extraído com EtO-

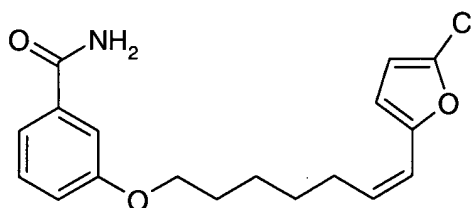
Ac/hexano (gradiente de 10%-50%), para dar o composto desejado como um sólido branco-acinzentado (300 mg, 35%), p.f. 71-73°C. Por análise de ^1H RMN consistia em uma mistura de *Z:E* (90:10). HPLC-MS (método 1): m/z 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t = 4,62 min.

5 Exemplo 63: 3-[[7-(3-Tienil)heptil]óxi]benzenocarboxamida.



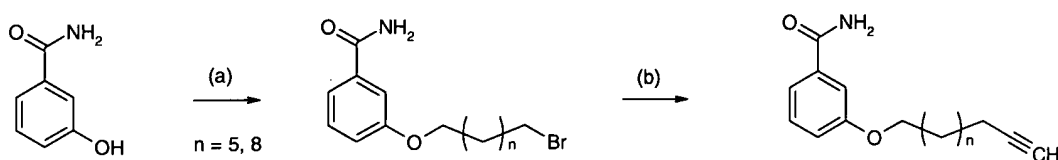
A uma solução do exemplo 62 3-[[*(Z)*-7-(3-tienil)-6-heptenil]óxi]benzeno carboxamida (260 mg, 0,82 mmol) em MeOH (8 ml), foi adicionado 10% Pd/C (30 mg). A mistura foi agitada sob H_2 à r.a. por 3 dias. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de Celite e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para um volume pequeno. O sólido precipitado foi filtrado e lavado com Et_2O /pentano, para dar o composto desejado como um sólido branco (130 mg, 48%), p.f. 97-100°C. HPLC-MS (método 1): m/z 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t = 4,87 min.

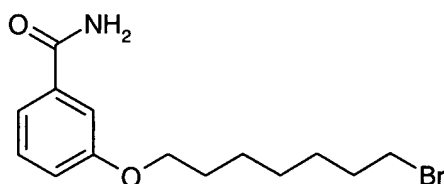
Exemplo 64: 3-[[*(Z)*-7-(5-Cloro-2-furil)-6-heptenil]óxi]benzenocarboxamida.



15 Sintetizada de 6-[3-(aminocarbonil)fenóxi]hexil(trifenil) fosfônio brometo de acordo com o Método E. Rendimento 72%, p.f. 53-56°C. Por análise de ^1H RMN consistiu em uma mistura de *Z:E* (81:19). HPLC-MS (método 1): m/z 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t = 4,80 min.

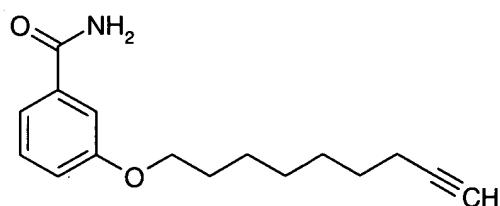
Esquema 5: (a) $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$ ($n=5, 8$) K_2CO_3 , CH_3CN , 60°C; (b) Complexo de lítio acetilida etilendiamina [$\text{LiC}\equiv\text{CH}(\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$], DMSO, t.a.



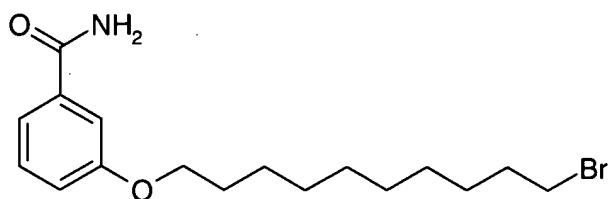
3-[(7-Bromoheptil)óxi]benzenocarboxamida.

Sintetizado de acordo com o Método D. HPLC-MS (método 1):

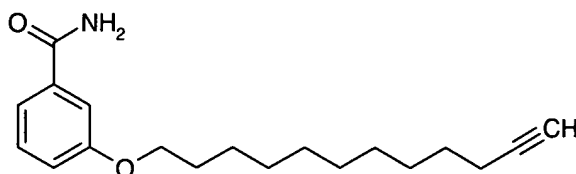
m/z 314 $[M]^+$, 316 $[M+2H]^+$, R_t = 4,37 min.

Exemplo 65: 3-(8-Noninilóxi)benzenocarboxamida.

- 5 (Método F) Complexo de lítio acetilida etilendiamina (305 mg, 3,3 mmols, 1,1 equiv.) foi colocada em um frasco de três bocas, desgaseificada com N_2 e suspensa em DMSO (2 ml). À suspensão agitada foi adicionada lentamente, em gotas, uma solução de 3-[(7-bromoheptil)óxi] benzenocarboxamida (943 mg, 3 mmols, 1 equiv.), à temperatura ambiente, sob N_2 . A mistura de reação foi agitada à t.a. por 16 h. Depois desse tempo, ela foi diluída com solução de NCl de 1N e extraída com EtOAc (3 x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados (Na_2SO_4) e evaporados até a secagem sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, extraído com EtOAc/hexano 20%, para dar o composto desejado como um sólido branco (100 mg, 13%), p.f. 82-83°C. HPLC-MS (método 1): m/z 260 $[M+H]^+$, R_t = 4,26 min.
- 10
- 15

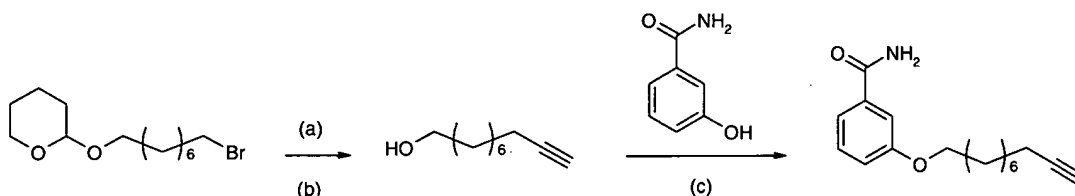
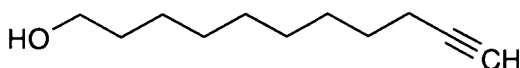
3-[(7-Bromodecil)óxi]benzenocarboxamida

Sintetizada de acordo com o Método D. Rendimento 32%, p.f. 114-116°C, HPLC-MS (método 1): m/z 356 $[M]^+$, 358 $[M+2H]^+$, R_t = 5,15 min.

Exemplo 66: 3-(11-Dodecinilóxi)benzenocarboxamida.

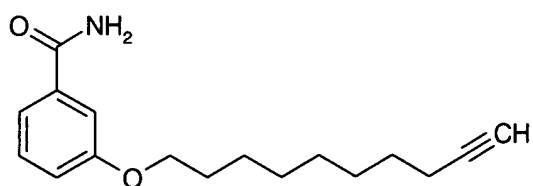
Sintetizada de 3-[(7-bromodecil)óxi]benzenocarboxamida de acordo com o Método F; p.f. 106-108°C, HPLC-MS (método 1): m/z 302 $[M+H]^+$, R_t = 5,02 min.

- 5 Esquema 6: (a) Complexo de lítio acetilida etilendiamina $[LiC\equiv CH(H_2NCH_2CH_2NH_2)]$, DMSO, t.a.; (b) ácido p-toluenossulfônico, EtOH, refluxo; (c) 3-hidroxibenzenocarboxamida, MP_3 -PS, DIAD, Et_3N , THF, t.a.

10-Undecin-1-ol

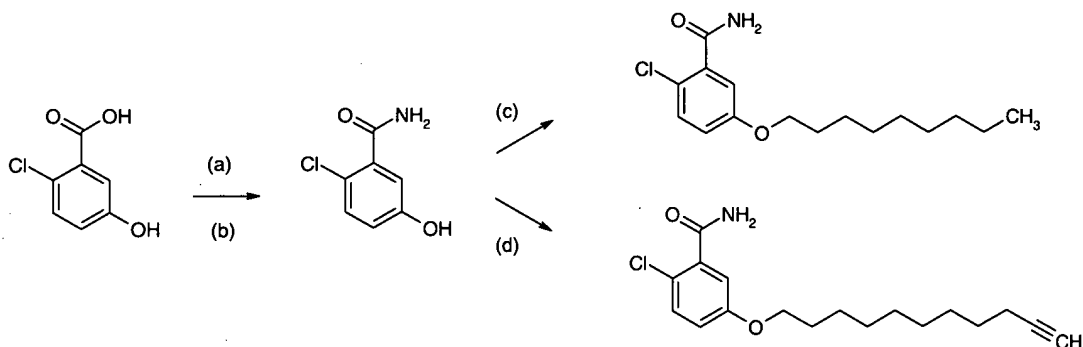
- (Método G) Uma solução de 2-[(8-bromooctil)óxi]tetraidro-2H-pirano comercialmente disponível (1,0 g, 3,4 mmols, 1 equiv.) em DMSO (5 ml) foi adicionada lentamente, em gotas, à t.a., sob N_2 , a uma suspensão agitada de lítio acetilida etilendiamina (350 mg, 3,8 mmols, 1,1 equiv.) em DMSO (5 ml). A mistura de reação foi agitada por 18 h à t.a., e diluída com n-pentano (50 ml). A fase orgânica foi lavada com solução de HCl de 1N (2 x 20 ml) e água (2 x 20 ml), secada (Na_2SO_4) e evaporada até a secagem sob pressão reduzida. O resíduo (líquido incolor, 570 mg, rendimento 70%) foi dissolvido em 95% de EtOAc (20 ml) junto com ácido p-toluenossulfônico e a mistura foi aquecida sob refluxo por 2,5 h. Depois de esfriado, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica extraído com EtOAc/hexane (gradiente de 10%-30%), para dar o composto desejado como um óleo incolor (240 mg, rendimento total 48%).

Exemplo 67: 3-(9-Decinilóxi)benzenocarboxamida

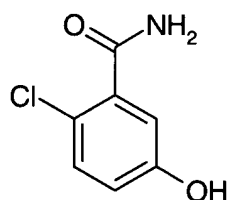


Sintetizada de 3-hidroxibenzenocarboxamida e 10-undecin-1-ol de acordo com o Método C, esquema 3; p.f. 111-112°C, HPLC-MS (método 1): m/z 274 $[M+H]^+$, R_t = 4,61 min.

- 5 Esquema 7: (a) SOCl_2 , tolueno, refluxo; (b) NH_3 aquoso; (c) n-Non-Br, K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C ; (d) 10-undecinol, $\text{MP}_3\text{-PS}$, DIAD, Et_3N , THF, t.a.

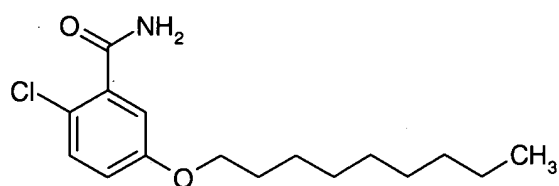


2-Cloro-5-hidroxibenzenocarboxamida.



Sintetizada de 2-cloro-5-hidroxibenzeno-ácido carboxílico, comercialmente disponível, de acordo com o Método A, esquema 1, Rendimento 28%, p.f. 159-161°C, HPLC-MS (método 1): m/z 170 $[M-H]^-$, R_t = 1,48 min.

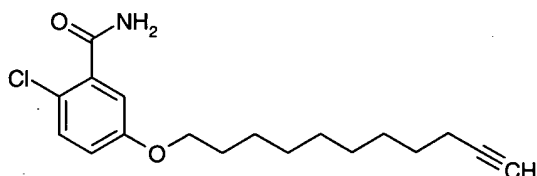
Exemplo 68: 2-Cloro-5-(nonilóxi)benzenocarboxamida



Sintetizada de 2-cloro-5-hidroxibenzenocarboxamida de acordo

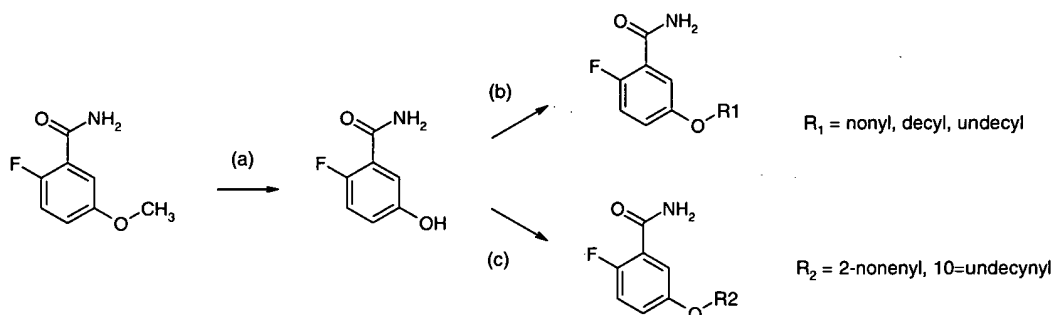
com Método B, esquema 2, Rendimento 80%, HPLC-MS (método 1): m/z 339 $[M+H+CH_3CN]^+$, Rt = 5,29 min.

Exemplo 69: 2-Cloro-5-(10-undecinilóxi)benzenocarboxamida



Sintetizada de 2-cloro-5-hidroxibenzenocarboxamida de acordo
5 com o Método C, esquema 3, Rendimento 13%, HPLC-MS (método 1): m/z
322 $[M+H]^+$, R_t = 4,94 min.

Esquema 8: (a) BBr_3 , CH_2Cl_2 , t.a.; (b) $\text{R}_1\text{-Br}$, K_2CO_3 , NaI , DMF , 60°C ; (c) $\text{R}_2\text{-OH}$, $\text{MP}_3\text{-PS}$, DIAD , Et_3N , THF , t.a.



2-Flúor-5-hidroxibenzenocarboxamida.



10 (Método H) Solução de tribrometo de boro (1,0 M em CH₂Cl₂,
23,6 ml, 23,6 mmols, 2 equiv.) foi adicionada lentamente, em gotas, a uma
solução agitada de 2-flúor-5-metoxibenzenocarboxamida (2,0 g, 11,8 mmols,
1 equiv.) em CH₂Cl₂ (60 ml), à t.a., sob N₂. A mistura de reação foi agitada à
t.a. por 48 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi
15 dissolvido em água (120 ml) e extraído com EtOAc (4 x 100 ml). As fases
orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 100 ml), secadas
(Na₂SO₄) e filtradas através de um tampão de gel de sílica. O produto de
filtração foi evaporado até a secagem sob pressão reduzida, para dar o
composto desejado como um sólido cinza (1,50 g, 82%).

Exemplos 70-75 (Tabela C)

Os exemplos 70-72 foram sintetizados de 2-flúor-5-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com o Método B, esquema 2 e os exemplos 73-75 foram sintetizados de 2-flúor-5-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com o

5 Método B, esquema 3,

Exemplo	70	71
Estrutura		
Rendimento (%)	-	40
mp (°C)	-	78-80
HPLC-MS: método nº, m/z, íon	4, 282, [M+H] ⁺	1, 337, [M+H+CH ₃ CN] ⁺
Rt (min)	2,42	5,69

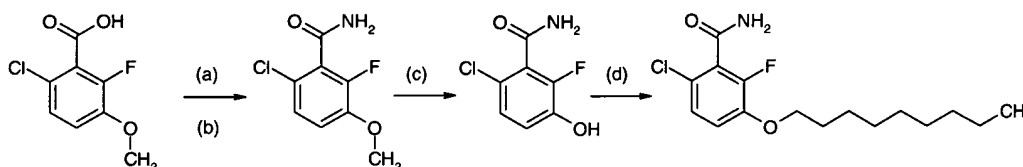
72	73
42	8,5
82-83	69-71
1, 351, [M+H+CH ₃ CN] ⁺	1, 307, [M+H+CH ₃ CN] ⁺
6,03	4,71

74	75
-	8
75-76	72-74
1, 280, [M+H] ⁺	1, 306, [M+H] ⁺
5,05	4,96

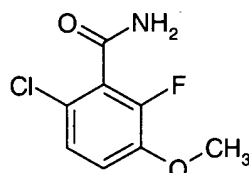
Tabela de nomes de compostos de produto; Exemplos 70-75

Exemplo	Nome do composto
70	2-Flúor-5-(nonilóxi)benzenocarboxamida
71	2-Flúor-5-(decilóxi)benzenocarboxamida
72	2-Flúor-5-(undecilóxi)benzenocarboxamida
73	2-Flúor-5-[(Z)-5-octenilóxi]benzenocarboxamida
74	2-Flúor-5-[(E)-2-nonanilóxi]benzenocarboxamida
75	2-Flúor-5-(10-undecinilóxi)benzenocarboxamida

Esquema 9: (a) SOCl_2 , tolueno, refluxo; (b) NH_3 aquoso; (c) BBR_3 , CH_2Cl_2 , t.a.; (d) n-Non-Br, K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C .

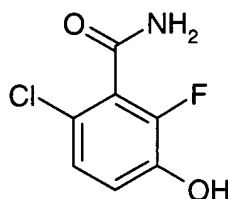


5 6-Cloro-2-flúor-3-metoxibenzenocarboxamida

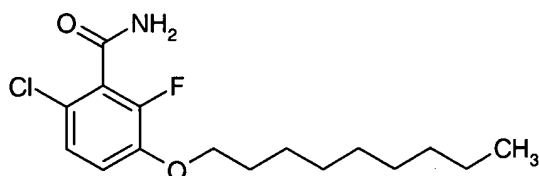


Sintetizada de 6-cloro-2-flúor-3-metoxibenzeno- ácido carboxílico, comercialmente disponível, de acordo com Método A, esquema 1, Rendimento 85%, p.f. $154-156^\circ\text{C}$, HPLC-MS (método 1): m/z 245 $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$, $R_t = 2,37$ min.

10 6-Cloro-2-flúor-3-hidroxibenzenocarboxamida

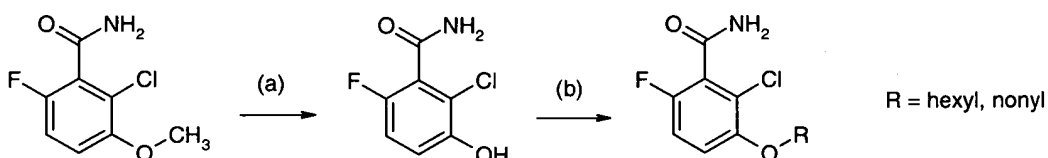
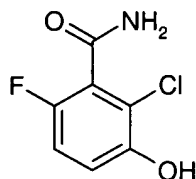


Sintetizada de 6-cloro-2-flúor-3-metoxibenzenocarboxamida de acordo com Método H. Rendimento 90%.

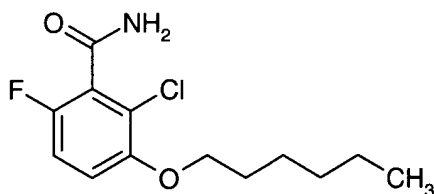
Exemplo 76: 6-Cloro-2-flúor-3-(nonilóxi)benzenocarboxamida

Sintetizada de 6-cloro-2-flúor-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com Método B, esquema 2, Rendimento 73%, p.f. 75-77°C, HPLC-MS (método 1): m/z 316 $[M+H]^+$, R_t = 5,27 min.

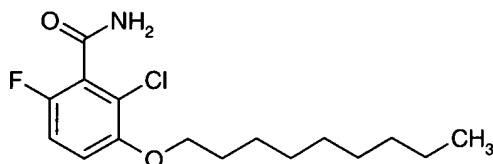
- 5 Esquema 10: (a) BBr_3 , CH_2Cl_2 , t.a.; (b) R-Br, K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C.

2-Cloro-6-flúor-3-hidroxibenzenocarboxamida

Sintetizada de 2-cloro-6-flúor-3-metoxibenzenocarboxamida, comercialmente disponível, de acordo com Método H. Rendimento 78%.

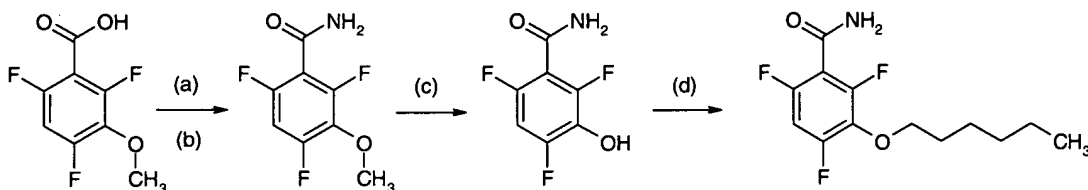
Exemplo 77: 2-Cloro-6-flúor-3-(hexilóxi)benzenocarboxamida

- 10 Sintetizada de 2-cloro-6-flúor-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com Método B, esquema 2, Rendimento 30%, p.f. 66-68°C, HPLC-MS (método 1): m/z 274 $[M+H]^+$, R_t = 2,78 min.

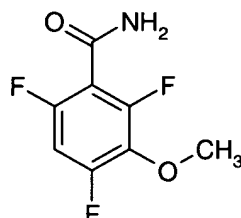
Exemplo 78: 2-Cloro-6-flúor-3-(nonilóxi)benzenocarboxamida

Sintetizada de 2-cloro-6-flúor-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com Método B, esquema 2, Rendimento 15%, p.f. 64-66°C, HPLC-MS (método 1): m/z 316 $[M+H]^+$, R_t = 5,13 min.

Esquema 11: (a) SOCl_2 , tolueno, refluxo; (b) NH_3 aquoso; (c) BBr_3 , CH_2Cl_2 , t.a.; (d) n-Hex-Br, K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C.

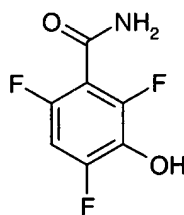


2,4,6-Triflúor-3-metoxibenzenocarboxamida



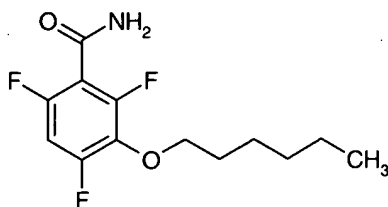
Sintetizada de 2,4,6-triflúor-3-metoxibenzeno-ácido carboxílico, comercialmente disponível, de acordo com Método A, esquema 1, Rendimento 85%, p.f. 102°C, HPLC-MS (método 1): m/z 206 $[M+H]^+$, R_t = 2,40 min.

2,4,6-Triflúor-3-hidroxibenzenocarboxamida



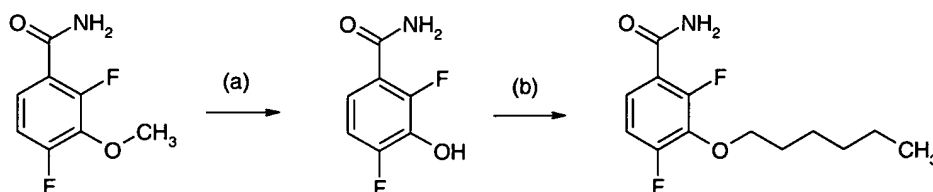
Sintetizada de 2,4,6-triflúor-3-metoxibenzenocarboxamida de acordo com Método H. Rendimento 100%, HPLC-MS (método 1): m/z 190 $[M-H]^-$, R_t = 1,07 min.

15 **Exemplo 79:** 2,4,6-Triflúor-3-(hexilóxi)benzenocarboxamida

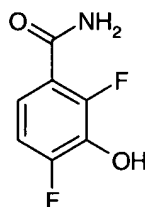


Sintetizada de 2,4,6-trifluór-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com Método B, esquema 2, Rendimento 54%, p.f. 89-90°C, HPLC-MS: m/z 276 $[M+H]^+$, R_t = 4,36 min.

Esquema 12: (a) BBr_3 , CH_2Cl_2 , t.a.; (b) $n\text{-Hex-Br}$, K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C.

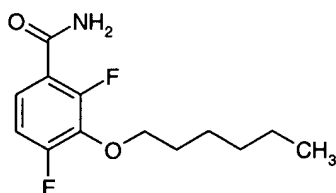


5 2,4-Difluór-3-hidroxibenzenocarboxamida



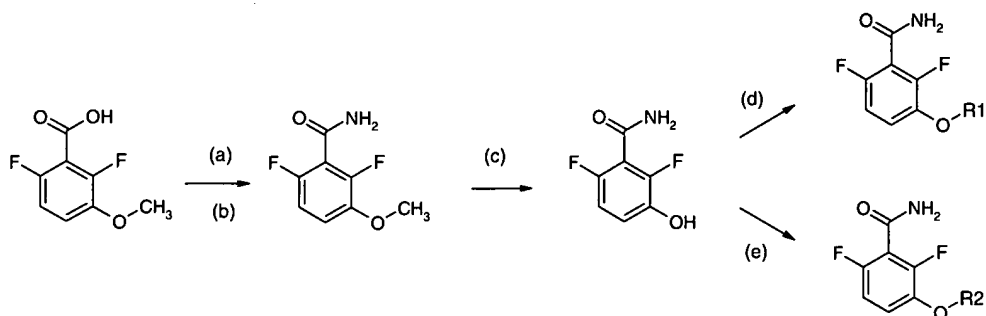
Sintetizada de 2,4-difluór-3-metoxibenzenocarboxamida, comercialmente disponível, de acordo com Método H. Rendimento 98%, HPLC-MS (método 1): m/z 172 $[M-H]^-$, R_t = 1,03 min.

Exemplo 80: 2,4-Difluór-3-(hexilóxi)benzenocarboxamida



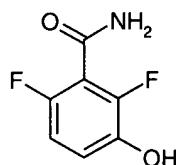
10 Sintetizada de 2,4-difluór-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com Método B, esquema 2, Rendimento 51%, p.f. 86-87°C.

Esquema 13: (a) $SOCl_2$, tolueno, refluxo; (b) NH_3 aquoso; (c) BBr_3 , CH_2Cl_2 , t.a.; (d) $R_1\text{-Br}$, K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C; (e) $R_2\text{-OH}$, $MP_3\text{-PS}$, DIAD, Et_3N , THF, t.a.



2,6-Diflúor-3-metoxibenzenocarboxamida

Sintetizada de 2,6-diflúor-3-metoxibenzenoácido carboxílico, obtenível comercialmente, de acordo com Método A, esquema 1, Rendimento 84%, p.f. 167-169°C, HPLC-MS (método 1): m/z 188 $[M+H]^+$, R_t = 2,00 min.

5 2,6-Diflúor-3-hidroxibenzenocarboxamida

Sintetizada de 2,6-diflúor-3-metoxibenzenocarboxamida de acordo com Método H. Rendimento 78%. HPLC-MS (método 1): m/z 172 $[M-H]^-$, R_t = 1,25 min

Exemplos 81-87 (Tabela D)

- 10 Os exemplos 81-83 foram sintetizados de 2,6-diflúor-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com o Método B, esquema 2, Os exemplos 84-88 foram sintetizados de 2,6-diflúor-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com o Método C, esquema 3,

Exemplo	81	82
Estrutura		
Rendimento (%)	38	71
p,f, (°C)	93-95	76-78
HPLC-MS: método nº, m/z , íon	1, 258, $[M+H]^+$	1, 300, $[M+H]^+$
R_t (min)	4,38	5,16

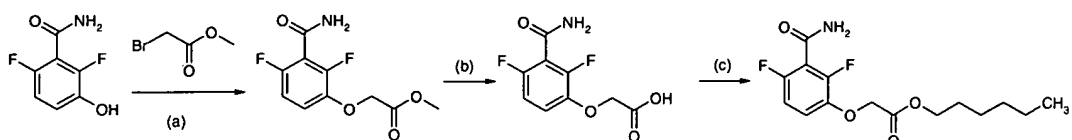
83	84	85
37	29	6,5
99-101	67-69	62-64
1, 288, [M+H] ⁺	1, 298, [M+H] ⁺	1, 302, [M+H] ⁺
3,72	4,91	4,18

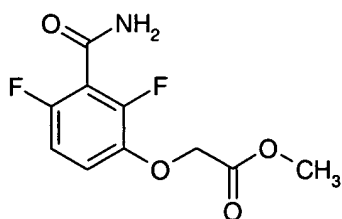
86	87	88
16	16	21
57-59	<40	87-89
1, 288, [M+H] ⁺	1, 312, [M+H] ⁺	1, 324, [M+H] ⁺
4,65	4,94	4,67

Tabela de nomes de compostos de produto; Exemplos 81-88

Exemplo	Nome do composto
81	2,6-Diflúor-3-(hexilóxi)benzenocarboxamida
82	2,6-Diflúor-3-(nonilóxi)benzenocarboxamida
83	Butil 2-[3-(aminocarbonil)-2,4-difluorfenóxi]acetato
84	2,6-Diflúor-3-[(E)-2-nonanilóxi]benzenocarboxamida
85	2,6-Diflúor-3-[2-(hexilóxi)etóxi]benzenocarboxamida
86	2,6-Diflúor-3-[(Z)-6-nonanilóxi]benzenocarboxamida
87	2,6-Diflúor-3-[(Z)-5-decenilóxi]benzenocarboxamida
88	2,6-Diflúor-3-(10-undecinilóxi)benzenocarboxamida

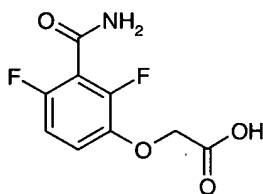
Esquema 14: (a) K₂CO₃, DMF, t.a.; (b) NaOH, H₂O/IPA, refluxo; (c) n-Hex-Br, K₂CO₃, DMF, 70°C.



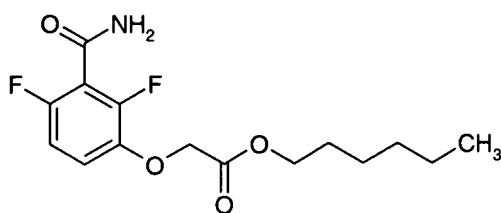
Metil 2-[3-(aminocarbonil)-2,4-difluorfenóxi]acetato.

Uma mistura de 2,6-difluór-3-hidroxibenzenocarboxamida (1,2 g, 7 mmol, 1 equiv.), K_2CO_3 (2,87 g, 21 mmol, 3 equiv.) e metil bromoacetato (0,69 ml, 7,35 mmols, 1,05 equiv.) em DMF (30 ml) foi agitada à t.a. por 18 h.

- 5 A mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc (4×80 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados ($MgSO_4$) e evaporados até a secagem sob pressão reduzida. O produto foi usado em forma bruta na etapa seguinte. HPLC-MS (método 1): m/z 246 $[M+H]^+$, R_t = 2,08 min.

2-[3-(Aminocarbonil)-2,4-difluorfenóxi]ácido acético10 Metil 2-[3-(aminocarbonil)-2,4-difluorfenóxi]acetato

- (7 mmols, 1 equiv.) foi adicionado a uma solução de NaOH (1 g, 25 mmols, 3,6 equiv.) em água (20 ml) e álcool isopropílico (5 ml). A mistura foi agitada sob refluxo por 1,5 h, diluída com água (40 ml) e extraída com CH_2Cl_2 (40 ml). A fase aquosa foi acidificada para um pH 1 com solução de
- 15 HCl conc. O produto precipitado sólido foi filtrado e secado no vácuo, para dar o composto desejado (130 mg, 8%), p.f. 152-153°C. HPLC-MS (método 1): m/z 312 $[M-H+2CH_3CN]^-$, R_t = 0,91 min.

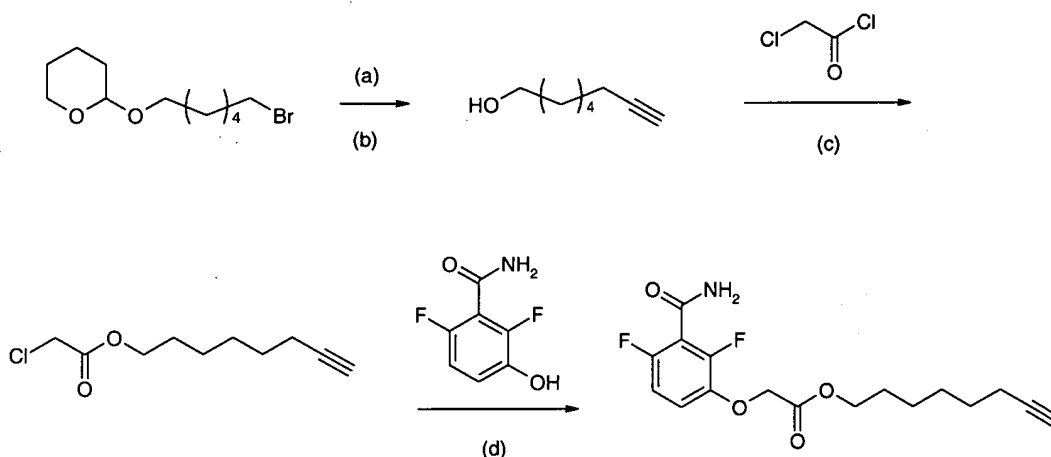
Exemplo 89: Hexil 2-[3-(aminocarbonil)-2,4-difluorfenóxi]acetato.

n-Bromohexano (0,077 ml, 0,55 mmol, 1,05 equiv.) foi adiciona-

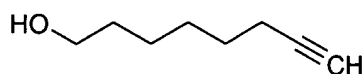
- do a uma suspensão de 2-[3-(aminocarbonil)-2,4-difluorfenóxi]ácido acético (120 mg, 0,52 mmol, 1 equiv.) e K_2CO_3 (215 mg, 1,56 mmol, 3 equiv.) em DMF (3 ml) e a mistura foi agitada a 70°C por 1,5 h. Depois de esfriar para t.a., a mistura foi despejada em água (25 ml) e o produto de precipitação
- 5 sólido foi filtrado e lavado com água (2x20 ml). Depois da secagem, o sólido bruto foi triturado por agitação em hexano (10 ml), filtrado e lavado com hexano (3x10 ml), para dar o composto desejado como um sólido branco (99 mg, 60%), p.f. 108°C. HPLC-MS: m/z 316 $[M+H]^+$, R_t = 4,09 min.

Esquema 15: (a) Complexo de lítio acetilida etilendiamina

- 10 $[LiC\equiv CH(H_2NCH_2CH_2NH_2)]$, DMSO, t.a.; (b) ácido p-toluenossulfônico, EtOH, refluxo; (c) $ClCH_2COCl$, CH_2Cl_2 , t.a. (d) K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C.

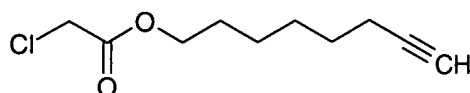


7-Octin-1-ol



Sintetizado de 2-[(8-bromohexil)óxi]tetraidro-2H-pirano de acordo com o Método G. Rendimento total 55%, óleo incolor.

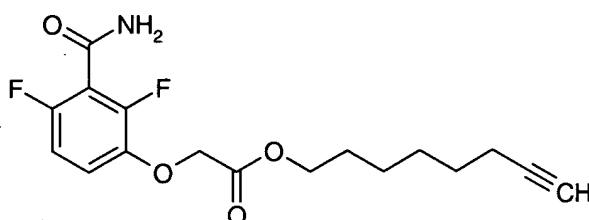
- 15 7-Octinil 2-cloroacetato



Cloreto de cloroacetila (0,16 ml, 2,0 mmols, 1 equiv.) foi adicionado a uma solução agitada de 7-octin-1-ol (300 mg, 2,4 mmols, 1,2 equiv.) em CH_2Cl_2 (6 m-) a -5°C. A mistura de reação foi deixada aquecer-se para t.a., onde foi agitada por 4 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e

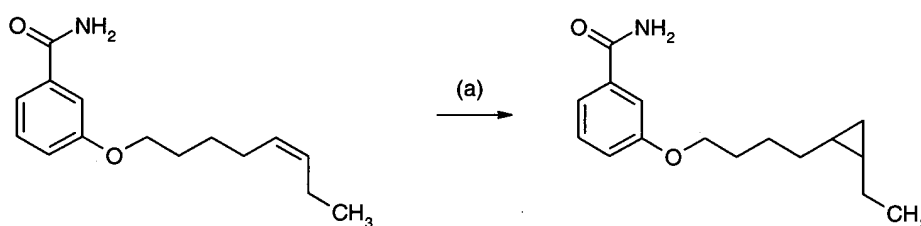
o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, extraindo com EtOAc/hexano (10%), para dar o composto desejado como um líquido amarelo claro (450 mg, 100%).

Exemplo 90: 7-Octinil 2-[3-(aminocarbonil)-2,4-difluorfenóxi]acetato

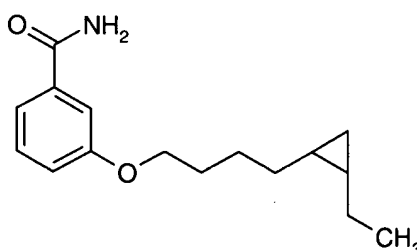


- 5 Sintetizado de 2,6-difluor-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com o Método B, esquema 2, Rendimento 13%, p.f. 130-132°C, H-PLC-MS (método 1): m/z 340 $[M+H]^+$, Rt = 3,93 min.

Esquema 16: (a) $ZnEt_2$, CH_2I_2 , tolueno, t.a.

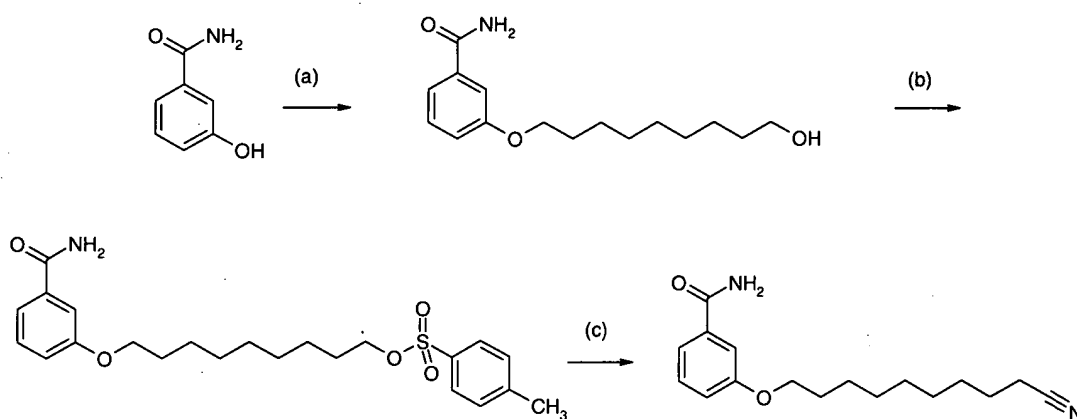


Exemplo 91: 3-[4-(2-Etilciclopropil)butóxi]benzenocarboxamida.

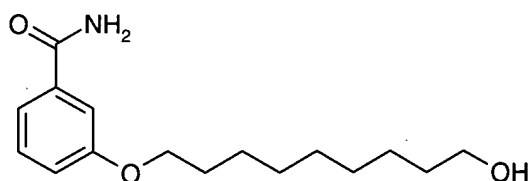


- 10 Uma solução de zinco dietílico (1,1 M em tolueno, 1,84 ml, 2,02 mmols, 1 equiv.) foi adicionada a uma solução do exemplo 52 (500 mg, 2,02 mmols, 1 equiv.) em tolueno seco (1 ml), à t.a., sob N_2 . Diiodometano (0,244 ml, 3,03 mmols, 1,5 equiv.) foi adicionado lentamente, em gotas, e a mistura de reação foi agitada à t.a., por 5 dias. A mistura foi diluída com água (40 ml)
- 15 e extraída com CH_2Cl_2 (4×40 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados ($MgSO_4$) e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Por HPLC-MS, o resíduo bruto consistiu em material básico (80%) e o produto desejado. A reação foi repetida do mesmo modo em tolueno (15 ml), usando

- zínco dietílico (1,1 M em tolueno, 6,1 ml, 6,6 mmols, 3,3 equiv.) e diiodometano (0,244 ml, 3,03 mmols, 1,5 equiv.). A mistura de reação foi agitada a 50°C por 5 dias, diluída com água (80 ml) e extraída com CH₂Cl₂ (4×50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados (MgSO₄) e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado por agitação em pentano (15 ml) e o produto de precipitação sólido foi filtrado e lavado com pentano, para dar 196 mg de um composto branco, p.f. 104-105°C. Por HPLC-MS consistia em material básico (65%) e o produto desejado (35%). HPLC-MS (método 1): *m/z* 303 [M+H+CH₃CN]⁺, Rt = 4,83 min.
- 10 Esquema 17: (a) Br(CH₂)₉OH, K₂CO₃, NaI, DMF, 60°C; (b) cloreto de toluenossulfonila, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a.; (c) NaCN, H₂O/EtOH, 75°C.

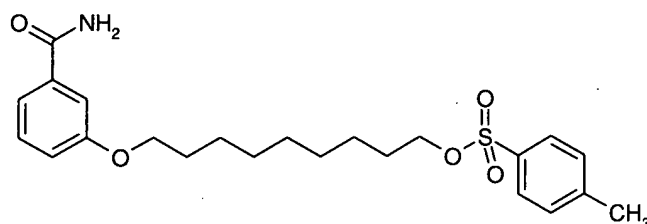


3-[(9-Hidroxinonil)óxi]benzenocarboxamida



Sintetizada de acordo com Método B, esquema 2, Rendimento 75%, p.f. 118-120°C, HPLC-MS (método 1): *m/z* 280 [M+H]⁺, Rt = 3,50 min.

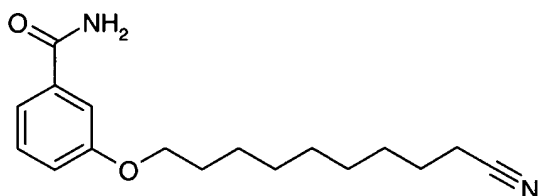
- 15 Exemplo 92: 9-[3-(Aminocarbonil)fenóxi]nonil 4-metilbenzenossulfonato.



Cloreto de toluenossulfonila (410 mg, 2,15 mmols, 1,5 equiv.) e

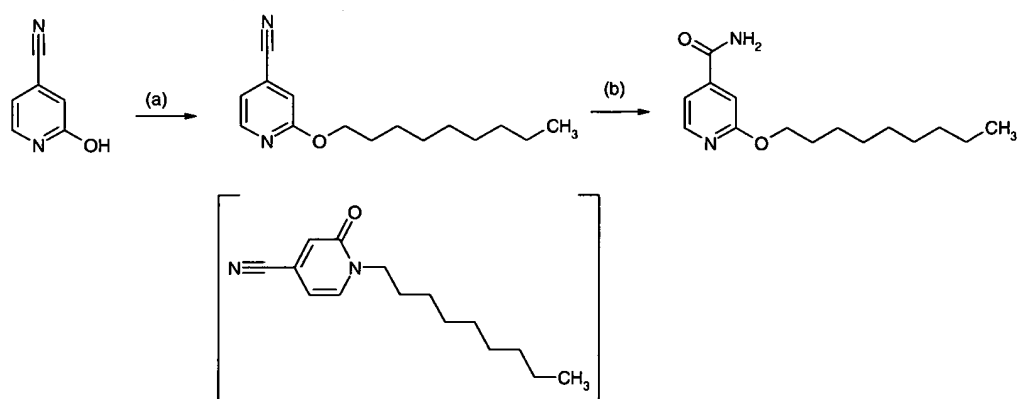
trietilamina (0,40 ml, 2,88 mmols, 2 equiv.) foram adicionados a uma solução de 3-[(9-hidroxinonil)óxi]benzenocarboxamida (400 mg, 1,43 mmol, 1 equiv.) em CH_2Cl_2 (4 ml) e a mistura de reação foi agitada à t.a. por 6 dias. Solução de NaHCO_3 saturada (40 ml) foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (3×30 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados (MgSO_4) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, extraíndo com $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2%), para dar o composto desejado como sólido branco (428 mg, 69%), p.f. 78-80°C. HPLC-MS (método 1): m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t = 4,90 min.

10 Exemplo 93: 3-[(9-cianononil)óxi]benzenocarboxamida

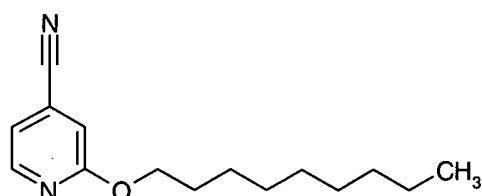


Cianeto de sódio (60 mg, 1,22 mmol, 1,3 equiv.) foi adicionado a uma solução de 9-[3-(aminocarbonil)fenóxi]nonil 4-metilbenzenossulfonato (407 mg, 0,94 mmol, 1 equiv.) em água (10 ml) e 95% EtOH (8 ml), e a mistura de reação foi agitada a 75°C por 2 dias. Depois de esfriar para t.a., a mistura foi diluída com água (10 ml) e extraída com CH_2Cl_2 (3×10 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados (MgSO_4) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, extraíndo com EtOAc/hexano (50%), para dar o composto desejado como sólido branco (57 mg, 21%), p.f. 96-97°C. HPLC-MS (método 1): m/z 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t = 4,16 min.

Esquema 18: (a) n-Non-Br, K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C; (b) LiOH, NaOCH_3 , MeOH, refluxo.

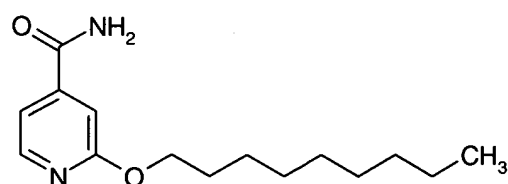


2-(Nonilóxi)isonicotinonitrila



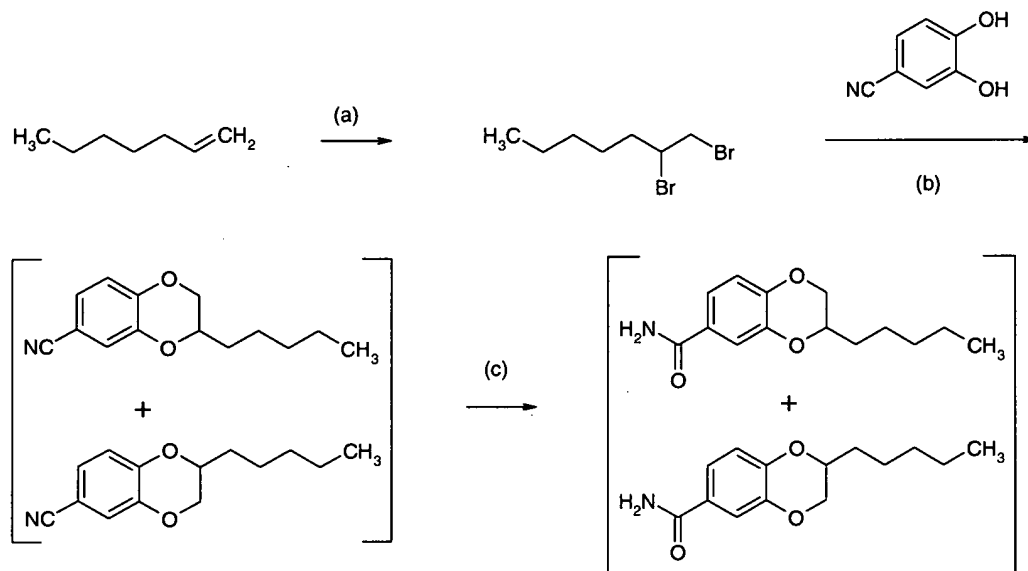
- Sintetizada de 2-hidroxiisonicotinonitrila comercialmente disponível, de acordo com o Método B. Rendimento 30%, semi-sólido, HPLC-MS (método 2): m/z 288 $[M+H+CH_3CN]^+$, R_t = 21,46 min. A reação também deu
- 5 como produto secundário 1-nonil-2-oxo-1,2-diidro-4-piridinacarbonitrila, rendimento 39%, p.f. 46-48°C, HPLC-MS (método 1): m/z 288 $[M+H+CH_3CN]^+$, R_t = 4,94 min.

Exemplo 94: 2-(Nonilóxi)isonicotinamida

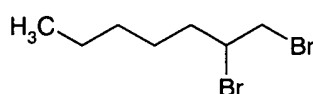


- Uma solução de 2-(nonilóxi)isonicotinonitrila (250 mg, 1,0 mmol,
- 10 1 equiv.) e metóxido de sódio (10 mg, 0,1 mmol, 0,1 equiv.) em CH_3OH seco (10 ml) foi agitada à t.a. por 2,5 h. Uma solução de hidróxido de lítio (24 mg, 1,0 mmol, 1 equiv.) em água (1 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida sob refluxo por 3,5 h. Depois de esfriar para t.a., a mistura foi despejada em água (40 ml). O produto de precipitação sólido foi filtrado e seca-
- 15 do no vácuo a 50°C, para dar o composto desejado como um sólido branco (60 mg, 23%), p.f. 108-110°C. HPLC-MS (método 1): m/z 265 $[M+H]^+$, R_t = 5,08 min.

Esquema 19: (a) Br_2 , CCl_4 , (b) K_2CO_3 , CH_3CN , 60°C , 5 dias, (c) H_2SO_4 concentrado, H_2O , 40°C .

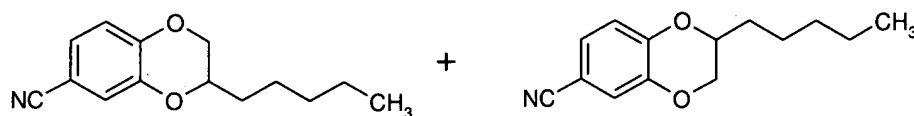


1,2-Dibromoheptano



- Bromo (1,9 ml, 37,28 mmols, 1,05 equiv.) foi adicionado lentamente, em gotas, a uma solução de 1-hepteno (5 ml, 35,5 mmols, 1 equiv.) em CCl_4 (7 ml) resfriada para -10°C , sob N_2 . A mistura de reação foi agitada à t.a. por 16 h. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 (200 ml) e solução de 10% de metabissulfato de sódio (200 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura e secada (Na_2SO_4). Foi evaporada sob pressão reduzida até a secagem, para dar o composto desejado como um óleo incolor (8,94 g, 98%).

3-Pentil-2,3-diidro-1,4-benzodioxina-6-carbonitrila e 2-pentil-2,3-diidro-1,4-benzodioxina-6-carbonitrila.

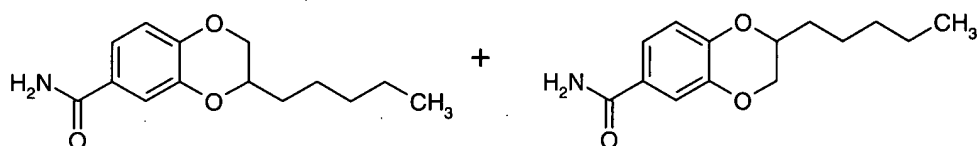


1,2-Dibromoheptano

- (5,11 g, 19,8 mmols, 1,1 equiv.) foi adicionado a uma mistura de di-hidróxi benzonitrila (2,43 g, 18 mmols, 1 equiv.) e K_2CO_3 (12,4 g, 90

mmols, 5 equiv.) em CH₃CN (100 ml). A mistura de reação foi aquecida sob refluxo por 4 dias. Depois de esfriar para t.a., o solvente foi removido sob pressão reduzida; o resíduo foi diluído com água (200 ml) e extraído com EtOAc (3x150 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na₂SO₄) e evaporadas sob pressão reduzida até a secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, extraindo com EtOAc/hexano (gradiente de 5%-10%), para dar o composto desejado como um óleo incolor (390 mg, 9%); mistura de dois régio-isômeros. HPLC-MS (método 1): *m/z* 230 [M-H]⁻, Rt = 5,28 min.

- 10 Exemplo 95: 3-Pentil-2,3-diidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida e 2-pentil-2,3-diidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida.



- Uma mistura dos régio-isômeros 3-pentil-2,3-diidro-1,4-benzodioxina-6-carbonitrila e 2-pentil-2,3-diidro-1,4-benzodioxina-6-carbonitrila (50 mg, 0,22 mmol) foi agitada vigorosamente em H₂SO₄ concentrado (0,5 ml) e aquecida para 40°C. Água (82 mg) foi adicionada em gotas e a mistura foi agitada por 45 min a 40°C. A mistura foi refrigerada para -5°C, e gelo (25 ml) foi adicionado rapidamente, com agitação vigorosa. A mistura foi agitada à t.a. por mais duas horas. O produto de precipitação sólido foi filtrado, lavado com água e secado no vácuo, a 40°C. Foi purificado em uma placa de TLC preparativo (Analtech, 2 mm, 20x20), extraindo com éter metil-terc-butilico, para dar o composto desejado como um sólido branco (50 mg, 93%), HPLC-MS (método 1): *m/z* 291 [M+H+CH₃CN]⁺, Rt = 4,14 min.

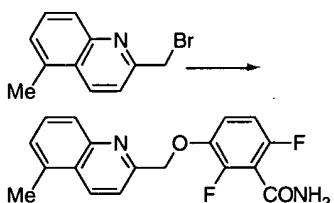
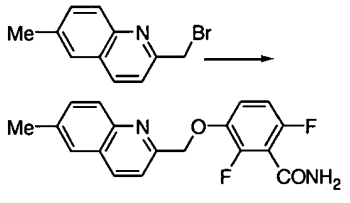
Exemplos 96-99, 101-116, 117, 119, 122, 124, 128-134, 137-139, 142, 144-154, 156-159 e 161-163 (Tabela E)

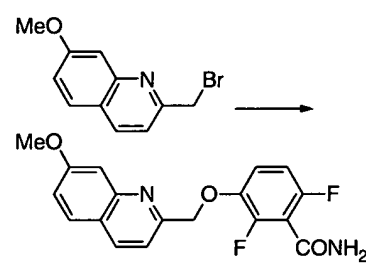
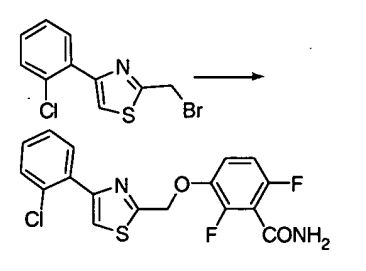
- 25 Os compostos dos Exemplos 96-99, 101-116, 117, 119, 122, 124, 128-134, 137-139, 142, 144-154, 156-159 e 161-163 foram sintetizados de acordo com o seguinte procedimento geral: A uma solução de reagente (A) em DMF anidro (B) foram adicionados 2,6-difluór-3-hidroxibenzamida (C) e carbonato de potássio (D). A mistura de reação foi agitada à temperatura

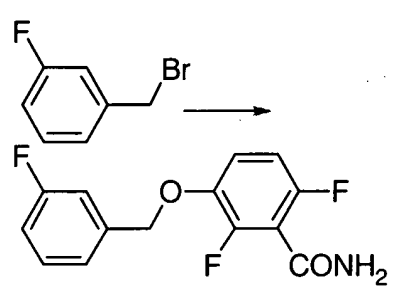
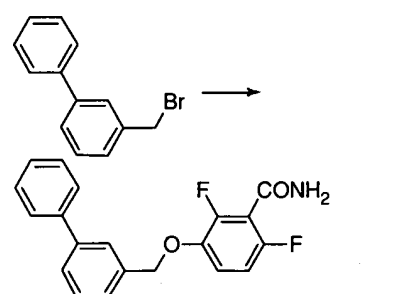
ambiente ou 25°C sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400 μ) usando etil acetato/hexano como agente de extração para obter o composto de produto.

5

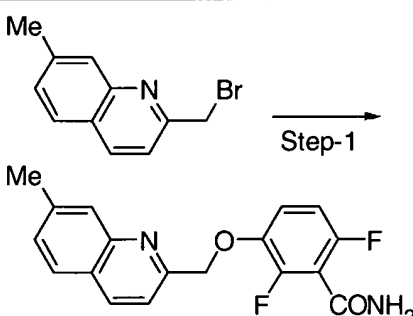
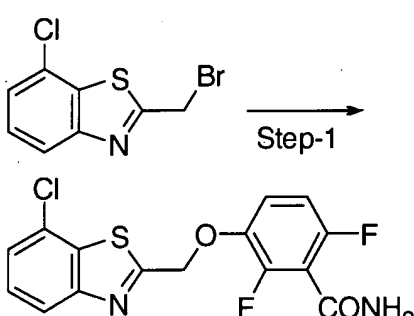
Tabela E

Exemplo	96	97
Produto	2,6-Difluor-3-(5-metil-quinolin-2-ilmetóxi)-benzamida	2,6-Difluor-3-(6-metil-quinolin-2-ilmetóxi)-benzamida
Esquema de reação		
Reagente (A)	2-Bromometil-5-metil-quinolina	2-Bromometil-6-metil-quinolina
Quantidades de A; B; C; D	0,5 g, 0,0021 mol; 3 ml; 0,366 g, 0,0021 mol; 0,99 g, 0,0072 mol	0,05 g, 0,0002 mol; 1 ml; 0,036 g, 0,002 mol; 0,1 g, 0,0007 mol
Temp. agit. / tempo	25°C / 24 h	25°C / 24 h
Relação de etil acetato/hexano	35:65	20:80
Rendimento	0,3 g, 43 %, sólido branco cinzento	0,039 g, 56 %, sólido branco
¹ H RMN (DM-SO, 400 MHz, a não ser quando especificado de outro modo	2,51 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 7,06 (dt, 1H, <i>J</i> =9,2 Hz (<i>o</i> -acoplamento), <i>J</i> =1,6Hz (<i>m</i> -acoplamento), 7,31 (dt, 1H, <i>J</i> =9,2 Hz (<i>o</i> -acoplamento), <i>J</i> =5,2 Hz), 7,63 (d, 2H, <i>J</i> =8,4 Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,76 (s, 1H), 7,87 (s, 1H) 7,91 (d, 1H, <i>J</i> =8,8 Hz (<i>o</i> -acoplamento), 8,16 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, <i>J</i> =8,8 Hz (<i>o</i> -acoplamento)	2,51 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 7,06 (dt, 1H, <i>J</i> =9,2 Hz (<i>o</i> -acoplamento), <i>J</i> =1,6Hz (<i>m</i> -acoplamento), 7,31 (dt, 1H, <i>J</i> =9,2 Hz (<i>o</i> -acoplamento), <i>J</i> =5,2 Hz), 7,63 (d, 2H, <i>J</i> =8,4 Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,76 (s, 1H), 7,87 (s, 1H) 7,91 (d, 1H, <i>J</i> =8,8 Hz (<i>o</i> -acoplamento), 8,16 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, <i>J</i> =8,8 Hz (<i>o</i> -acoplamento)
MS-ES+	329,05	329,05
HPLC método nº, Rt (min)	5, 12,63	5, 9,59

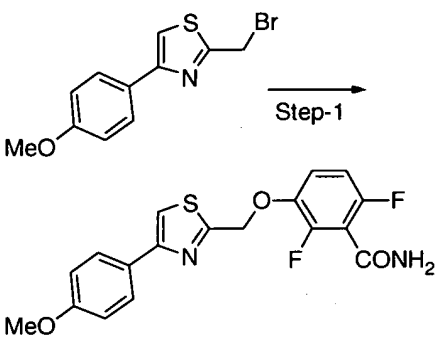
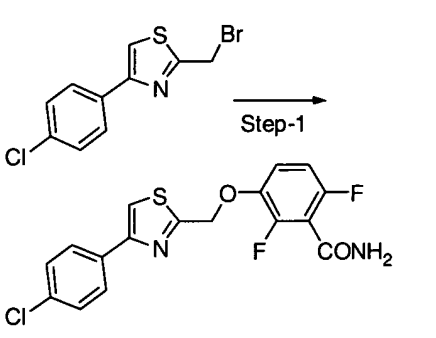
98	99
2,6-Diflúor-3-(7-metóxi-quinolin-2-ilmetóxi)-benzamida	3-[4-(2-Cloro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida
	
2-Bromometil-7-metóxi-quinolina	2-Bromometil-4-(2-cloro-fenil)-tiazol
0,01 g, 0,00039 mol; 2 ml; 0,068 g, 0,00039 mol; 0,188 g, 0,0013 mol	0,35 g, 0,0012 mol; 15 ml; 0,21 g, 0,0012 mol; 0,585 g, 0,0042 mol
25°C / 24 h	25°C / 24 h
20:80	20:80
0,012 g, 9%, sólido branco cinzento	0,80 g, 17%, sólido marrom amarelado
3,92 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 7,06 (m, 1H, $J=9,2$ Hz (σ -acoplamento) $J=1,2$ Hz (m -acoplamento), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,39 (1H, $J=2,0$ Hz (m -acoplamento), 7,51 (d, 1H, $J=8,4$ Hz (σ -acoplamento), 7,88 (d, 1H, $J=4,8$ Hz), 7,91 (amplo s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, $J=8,4$ Hz (σ -acoplamento)	5,59 (s, 2H), 7,13 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (σ -acoplamento), $J=2,0$ Hz (m -acoplamento), 7,39-7,48 (m, 3H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,85-7,86 (m, 1H), 7,89 (amplo s, 1H), 8,17 (amplo s, 2H)
345,06	381,03
5, 8,73	5, 9,99

101	102
2,6-Diflúor-3-(3-flúor-benzilóxi)-benzamida	3-(Bifenil-3-ilmetóxi)-2,6-diflúor-benzamida
	
1-Bromometil-3-flúor-benzeno	3-Bromometil-bifenil
0,188 g, 0,001 mol; 2 ml; 0,173 g, 0,001	0,25 g, 0,001 mol; 2 ml; 0,173 g, 0,001

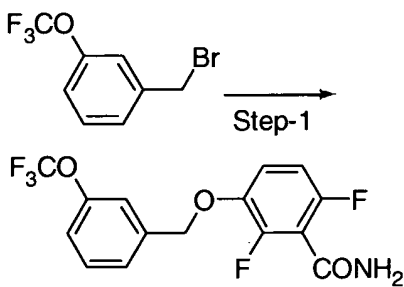
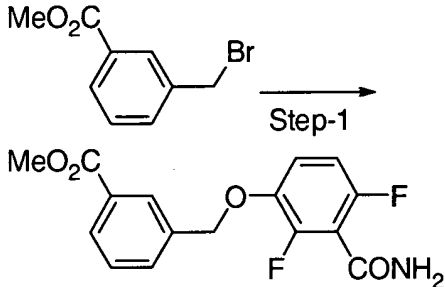
101	102
mol; 0,485 g, 0,0035 mol	mol; 0,5 g, 0,0035 mol
25°C, 24 h	25°C, 24 h
20:80	20:80
0,058 g, 18%, sólido branco	0,15 g, 44%, sólido branco
5,21 (s, 2H), 7,07 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), $J=1,6$ Hz (<i>m</i> -acoplamento), 7,18 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), $J=2,4$ Hz (<i>m</i> -acoplamento)), 7,25-7,31 (m, 3H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,86 (amplo s, 1H), 8,14 (amplo s, 1H)	5,26 (s, 2H), 7,07 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,39 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,43-7,52 (m, 4H), 7,66 (t, 3H, $J=8,0$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,74 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,13 (amplo s, 1H)
282,11	340,08
5, 9,41	5, 10,21

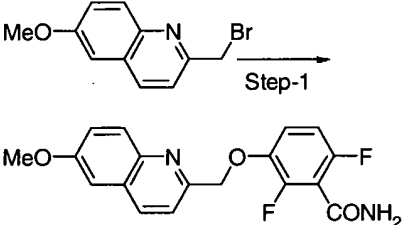
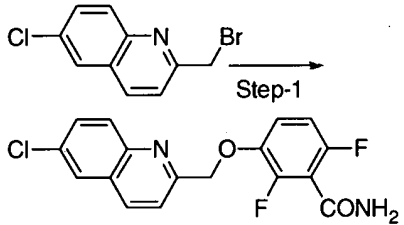
103	104
3-(7-Metilquinolin-2-ilmetóxi)-2,6-difluór-benzamida	2,6-Difluór-3-(7-cloro-benzotiazol-2-ilmetóxi)-benzamida
	
2-Bromometil-7-metil-quinolina	2-Bromometil-7-cloro-benzotiazol
0,5 g, 0,002 mol; 3 ml; 0,366g, 0,002 mol; 0,99 g, 0,007 mol	0,3 g, 0,001 mol; 3 ml; 0,198 g, 0,001 mol; 0,57 g, 0,004 mol
25°C, 24 h	25°C, 24 h
35:65	30:70
0,3 g, 43%, sólido branco cinzento	0,02 g, 5%, sólido amarelo claro
2,53 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 7,05 (t, 1H, $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,30 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), $J=5,2$ Hz), 7,47 (d, 1H, $J=8,4$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,59 (d, 1H, $J=8,4$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,80 (s, 1H), 7,89 (d, 2H, $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 8,16 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, $J=8,4$ Hz (<i>o</i> -acoplamento)	5,73 (s, 2H), 7,12 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), $J=1,2$ Hz (<i>m</i> -acoplamento), 7,41 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (<i>o</i> -acoplamento) $J=5,2$ Hz), 7,61 (dd, 2H, $J=7,6$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,91 (amplo s, 1H), 8,04 (dd, 1H, $J=7,2$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), $J=1,6$ Hz (<i>m</i> -acoplamento), 8,19 (amplo s, 1H)

103	104
329,17	355,04
5, 11,00	5, 9,85

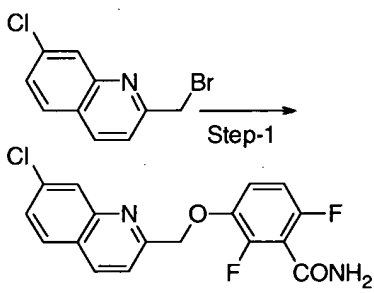
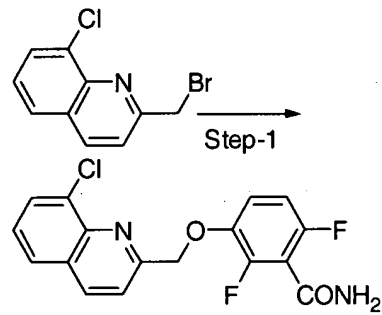
105	106
3-[4-(4-Metoxifenil)tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida	3-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida
	
2-Bromometil-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol	2-Bromometil-4-(4-cloro-fenil)-tiazol
0,085 g, 0,0003 mol; 2 ml; 0,052 g, 0,0003 mol; 0,142 g, 0,0010 mol	0,45 g, 0,0015 mol; 5 ml; 0,273 g, 0,0015 mol; 0,747 g, 0,0055 mol
25°C, 24 h	25°C, 24 h
40:60	40:60
0,048 g, 42%, sólido branco	0,35 g, 58%, sólido branco
3,80 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 7,01 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 7,12 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,88 (amplo s, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,17 (s, 1H)	5,59 (s, 2H), 7,12 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (σ -acoplamento), $J=2,0$ Hz (m -acoplamento), 7,41 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (σ -acoplamento), $J=5,2$ Hz), 7,52 (d, 2H, $J=8,4$ (σ -acoplamento), 7,89 (amplo s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=8,8$ Hz (σ -acoplamento), 8,17 (amplo s, 1H), 8,26 (s, 1H)
377,04	381,03
5, 9,63	5, 10,23

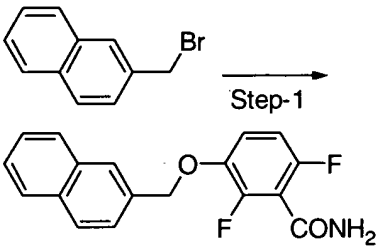
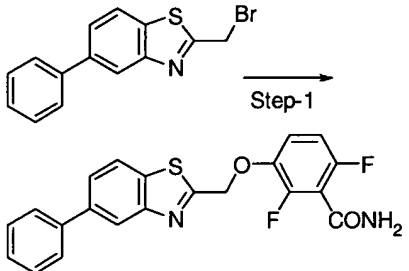
107	108
2,6-Diflúor-3-(3-trifluormetoxibenzilóxi)benzamida	3-(3-Carbamoil-2,4-diflúor-fenoximetil)-ácido benzóico éster metílico

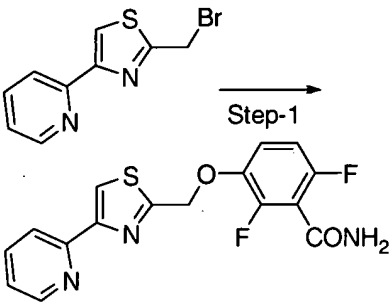
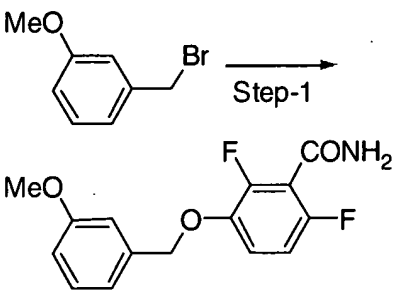
107	108
	
1-Bromometil-3-trifluormetóxi-benzeno	3-Bromometil-ácido benzóico éster metílico
0,243 g, 0,001 mol; 2 ml; 0,173g, 0,001 mol; 0,485 g, 0,003 mol	0,230 g, 0,001 mol; 2 ml; 0,173 g, 0,001 mol; 0,485 g, 0,003 mol
25°C, 24 h	25°C, 24 h
20:80	20:80
0,058 g, 18,4%, sólido branco	0,055 g, 18,4%, sólido branco
5,25 (s, 2H), 7,09 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (σ -acoplamento), $J=2,0$ Hz (m -acoplamento), 7,29 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (σ -acoplamento), $J=5,2$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,48 (t, 2H, $J=8,8$ Hz (σ -acoplamento), 7,56 (t, 1H, $J=8,0$ Hz (σ -acoplamento), 7,86 (amplo s, 1H), 8,14 (s, 1H)	3,87 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 7,08 (d, 1H, $J=9,2$ Hz (σ -acoplamento), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,58 (t, 1H, $J=7,6$ Hz (σ -acoplamento), 7,73 (d, 1H, $J=7,6$ Hz (σ -acoplamento), 7,86 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, $J=8,0$ Hz (σ -acoplamento), 8,06 (s, 1H), 8,15 (s, 1H)
348,11	322,13
5, 9,81	5, 9,29

109	110
3-(6-Metoxiquinolin-2-ilmetóxi)-2,6-difluór-benzamida	3-(6-Cloro-quinolin-2-ilmetóxi)-2,6-difluór-benzamida
	
2-Bromometil-6-metóxi-quinolina	2-Bromometil-6-cloro-quinolina
0,1 g, 0,0003 mol; 2 ml; 0,068g, 0,0003 mol; 0,185 g, 0,00013 mol	0,09 g, 0,00038 mol; 2 ml; 0,065 g, 0,00038 mol; 0,1 g, 0,0007 mol
25°C, 24 h	25°C, 24 h
35:65	35:65
0,045 g, 33%, sólido amarelo	0,02 g, 16%, sólido branco

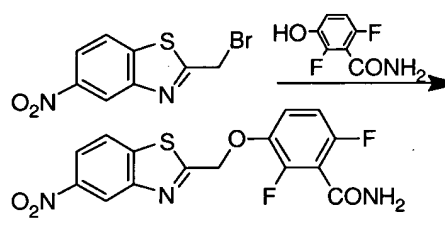
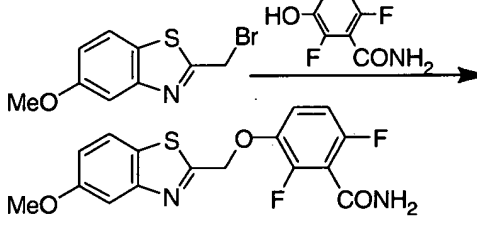
109	110
3,90 (s, 3H), 5,39 (s, 2H), 7,06 (m, 1H, $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), $J=1,6$ Hz (<i>m</i> -acoplamento), 7,32 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), $J=5,2$ Hz), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,61 (d, 1H, $J=8,4$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,87 (s, 1H) 7,92 (d, 1H, $J=9,2$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 8,16 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, $J=8,4$ Hz (<i>o</i> -acoplamento)	5,45 (s, 2H), 7,06 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento) $J=1,6$ Hz (<i>m</i> -acoplamento), 7,31 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), $J=5,2$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,80 (dd, 1H, $J=2,4$ Hz (<i>m</i> -acoplamento), $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,87 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, $J=9,2$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 8,16 (2H, $J=2,4$ Hz (<i>m</i> -acoplamento), 8,44 (d, 1H, $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento)
345,06	349,01
5, 9,28	5, 9,99

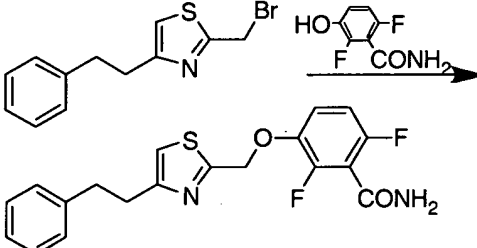
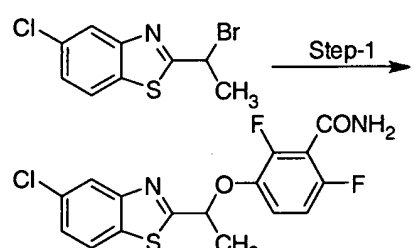
111	112
3-(7-Cloro-quinolin-2-ilmetóxi)-2,6-diflúor-benzamida	3-(8-Cloro-quinolin-2-ilmetóxi)-2,6-diflúor-benzamida
	
2-Bromometil-7-cloro-quinolina	2-Bromometil-8-cloro-quinolina
0,068 g, 0,00028 mol; 2 ml; ,050 g, 00028mol; 0,139g, 0,001 mol	0,1 g, 0,0004 mol; 2 ml; 0,0733 g, 0004 mol; 0,175 g, 0,0014 mol
25°C, 24 h	25°C, 24 h
35:65	50:50
0,015 g, 94%, sólido branco	0,038 g, 27%, sólido branco
5,45 (s, 2H), 7,06 (m, 1H, $J=9,2$ Hz (<i>o</i> -acoplamento) $J=1,6$ Hz (<i>m</i> -acoplamento), 7,31 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), $J=5,2$ Hz), 7,68 (dd, 1H, $J=2,0$ (<i>m</i> -acoplamento), 8,8 Hz (<i>o</i> -acoplamento)), 7,69 (d, 1H, $J=8,4$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,87 (amplo s, 1H), 8,06-8,08 (m, 2H), 8,16 (amplo s, 1H), 8,50 (d, 1H, $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento)	7,38 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), $J=5,2$ Hz), 7,61 (t, 1H, $J=8,0$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,78 (d, 1H, $J=8,4$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,87 (amplo s, 1H), 7,98-8,03 (m, 2H), 8,16 (amplo s, 1H), 8,55 (d, 1H, $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento)
349,00	349,01
5, 10,01	5, 9,98

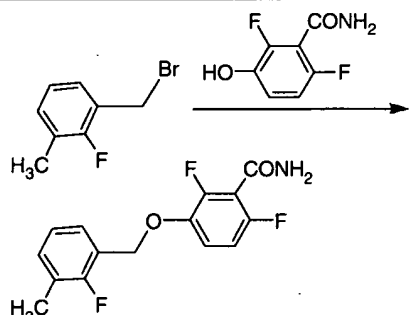
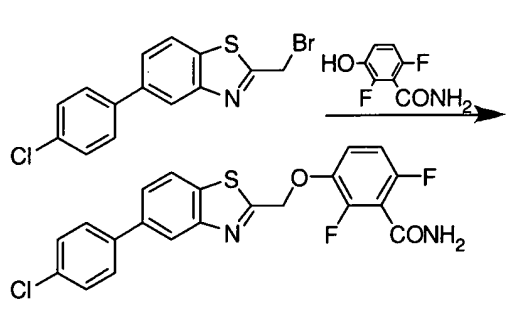
113	114
2,6-Diflúor-3-(naftalen-2-ilmetóxi)-benzamida	2,6-Diflúor-3-(5-fenil-benzotiazol-2-ilmetóxi)-benzamida
	
2-Bromometil-naftaleno	2-Bromometil-5-fenil-benzotiazol
0,5 g, 0,0022 mol; 5 ml; 0,391 g, 0,0022 mol; 1,06 g, 0,0076 mol	0,23 g, 0,00075 mol; 5 ml; 0,13 g, 0,00075 mol; 0,36 g, 0,0026 mol
25°C, 24 h	25°C, 24 h
35:65	30:70
0,35 g, 49%, sólido branco cinzento	0,012 g, 4%, sólido amarelo claro
5,36 (s, 2H), 7,07 (dt, 1H $J=9,2$ Hz (σ -acoplamento) $J=2,0$ Hz (m -acoplamento), 7,34 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (σ -acoplamento), $J=5,2$ Hz), 7,53-7,55 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H, $J=8,4$ Hz (σ -acoplamento) $J=2,4$ Hz (m -acoplamento), 7,86 (amplo s, 1H), 7,92-7,97 (m, 3H), 7,98 (amplo s, 1H) 8,143 (amplo s, 1H)	5,73 (s, 2H), 7,11 (t, 1H, $J=9,2$ Hz (σ -acoplamento), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,51 (t, 2H, $J=7,6$ Hz (σ -acoplamento), 7,78-7,81 (m, 3H), 7,90 (amplo s, 1H), 8,16 (amplo s, 1H), 8,29 (d, 1H, $J=8,4$ Hz (σ -acoplamento), 8,28-8,29 (d, 1H, $J=1,6$ (m -acoplamento)
314,06	397,11
5, 9,95	5, 10,28

115	116
2,6-Diflúor-3-(4-piridin-2-il-tiazol-2-ilmetóxi)-benzamida	2,6-Diflúor-3-(3-metoxibenzilóxi)-benzamida
	
2-(2-Bromometil-tiazol-4-il)-piridina	1-Bromometil-3-metóxi-benzeno

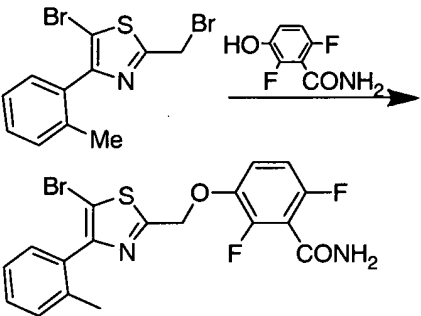
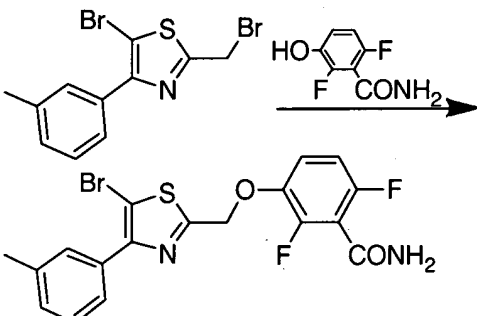
115	116
0,23 g, 0,0009 mol; 3 ml; 0,156 g, 0,0009 mol; 0,424 g, 0,003 mol	0,2 g, 0,001 mol; 2 ml; 0,173 g, 0,001 mol; 0,485 g, 0,0035 mol
25°C, 24 h	25°C, 24 h
20:80	20:80
0,058 g, 18%, sólido amarelo claro	0,055 g, 18 %, sólido branco
3,75 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,90 (d, 1H, $J=8,0$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,00 (amplo s, 1H), 7,05 (t, 2H, $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,25-731 (m, 2H), 7,84 (amplo s, 1H), 8,13 (amplo s, 1H)	3,75 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,90 (d, 1H, $J=8,0$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,00 (amplo s, 1H), 7,05 (t, 2H, $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,25-731 (m, 2H), 7,84 (amplo s, 1H), 8,13 (amplo s, 1H)
294,14	294,14
5, 8,29	5, 9,34

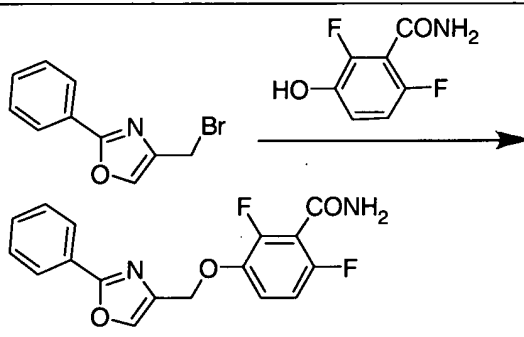
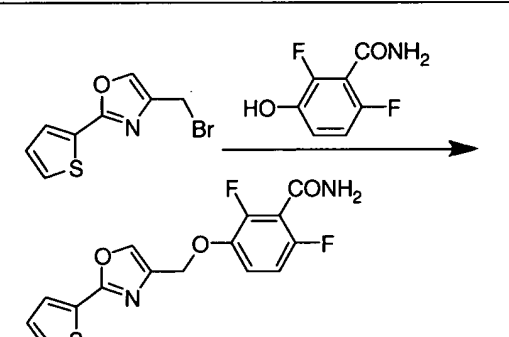
117	119
2,6-Diflúor-3-(5-nitro-benzotiazol-2-ilmetóxi)-benzamida	2,6-Diflúor-3-(5-metóxi-benzotiazol-2-ilmetóxi)-benzamida
	
2-bromometil-5-nitro-benzotiazol	2-bromometil-5-metóxi-benzotiazol
0,05 g, 0,183 mmol; 2 ml; 0,031 g, 0,183 mmol; 0,088 g, 0,64 mmol	0,045 g, 0,174 mmol; 5 ml; 0,030 g, 0,174 mmol; 0,082 g, 0,609 mmol
25°C, 24 h	RT, durante a noite
35:65	35:65
0,040 g, 67%, sólido amarelo	0,020 g, 33%, sólido amarelo
δ 5,77 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 7,12 (t, 1H, $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,42 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,90 (amplo s, 1H), 8,18 (amplo s, 1H), 8,32 (d, 1H, $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 8,46 (d, 1H, $J=9,2$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 8,83 (s, 1H)	δ 3,84 (amplo s, 3H), 5,66 (s, 2H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,38 (dt, 1H, $J=8,4$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,55-7,56 (m, 1H), 7,88 (amplo s, 1H), 7,99 (d, 3H $J=9,2$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 8,17 (amplo s, 1H)
366,06	351,10
5, 15,63	5, 15,69

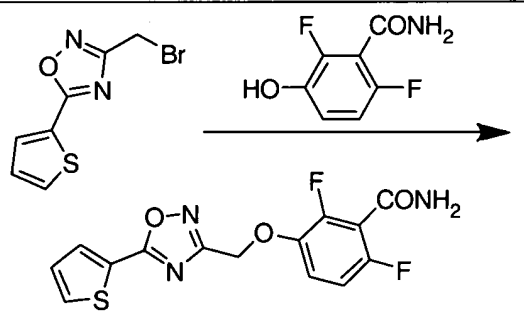
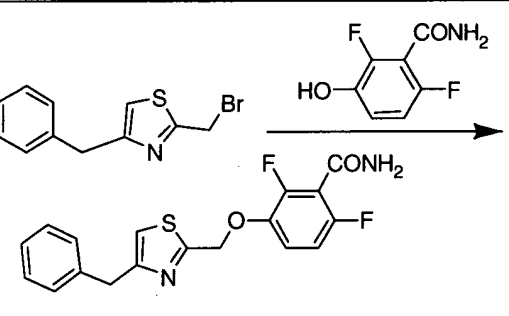
122	124
2,6-Diflúor-3-(4-fenetil-tiazol-2-ilmetóxi)-benzamida	3-[1-(5-Cloro-benzotiazol-2-il)-etóxi]-2,6-diflúor-benzamida
	
2-bromometil-4-fenetil-tiazol	2-(1-bromo-etil)-5-cloro-benzotiazol
0,200 g, 0,7 mmol; 5 ml; 0,125 g, 0,7 mmol; 0,300 g, 2,4 mmol	0,3 g, 0,1 mmol; 2 ml; 0,188 g, 0,1 mol; 0,5 g, 0,3 mol
RT, durante a noite	25°C, 2 h
35:65	35:65
0,108 g, 41%, sólido branco	0,1 g, 25%, sólido amarelo
δ 2,98 (tt, 4H, $J=4,8$ Hz), 5,48 (s, 2H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 4H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,87 (amplo s, 1H), 8,16 (amplo s, 1H)	δ 1,76 (d, 3H, $J=6,4$ Hz), 6,01 (q, 1H, $J=6,4$ Hz (o -acoplamento), 7,06 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (o -acoplamento), 7,34 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (o -acoplamento, 5,2 Hz), 7,52 (dd, 1H, $J=7,2$ Hz (o -acoplamento), 7,89 (amplo s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,17 (d, 2H, $J=8,4$ Hz (o -acoplamento)
375,14	369,06
5, 15,84	5, 10,5

128	129
2,6-Diflúor-3-(2-flúor-3-metil-benzilóxi)-benzamida	-
	
1-bromometil-2-flúor-3-metil-benzeno	2-bromometil-5-(4-cloro-fenil)-benzotiazol
0,19 g, 1,0 mmol; 2 ml; 0,173 g, 1,0 mmol; 0,483 g, 3,5 mmol	0,050 g, 0,147 mmol; 5 ml; 0,025 g, 0,147 mmol; 0,075 g, 0,517 mmol

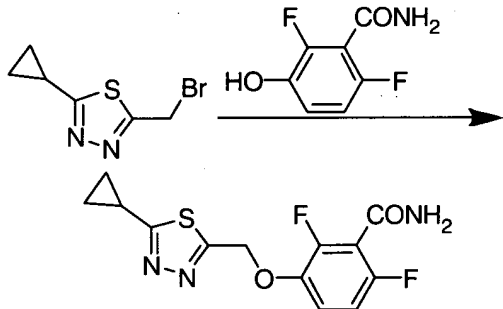
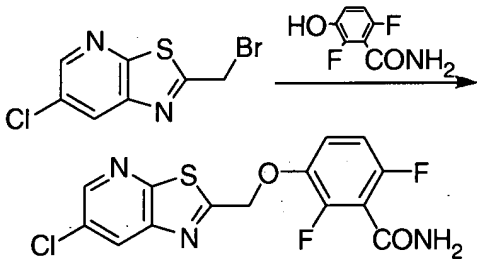
128	129
RT, durante a noite	25°C, durante a noite
35:65	35:65
0,112 g, 38%, sólido branco	0,020 g, 54%, sólido branco
δ 2,26 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 7,06-7,14 (m, 2H), 7,29-7,37 (m, 3H) 7,85 (amplo s, 1H), 8,14 (amplo s, 1H)	δ 5,72 (s, 2H), 7,11 (dt, 1H, $J=8,0$ Hz (<i>o</i> -acoplamento) & 8,4Hz) 7,39 (m, 1H), 7,55 (d, 2H $J=8,4$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,78-7,83 (m, 3H), 7,89 (amplo s, 1H), 8,18 (amplo s, 1H), 8,23 (d, 2H, $J=8,0$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 8,30 (s, 1H)
296,13	431,095
5, 11,02	5, 11,02

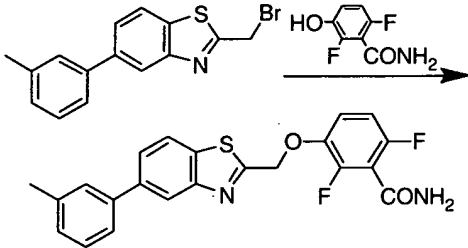
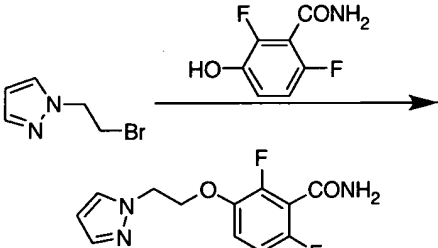
130	131
-	-
	
5-bromo-2-bromometil-4- <i>o</i> -tolil-tiazol	5-bromo-2-bromometil-4- <i>m</i> -tolil-tiazol
0,5 g, 1,8 mmol; 10 ml; 0,313 g, 1,8 mmol; 0,884 g, 6,5 mmol	0,70 g, 2,61 mmol; 10 ml; 0,450 g, 2,61 mmol; 1,2 g, 9,14 mmol
25°C, durante a noite	25°C, durante a noite
35:65	35:65
0,281 g, 44%, sólido branco cinzento	0,371 g, 40%, sólido amarelo
δ 5,53 (s, 2H), 7,11 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,38 (m, 5H), 7,89 (amplo s, 1H), 8,16 (amplo s, 1H)	^1H RMN (MeOH, 400 MHz); δ 2,70 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,93 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento) & 2,0 Hz (<i>m</i> -acoplamento), 7,23 (dt, 1H, $J=4,8$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J=8,0$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,49 (s, 1H), 7,80-7,82 (m, 1H), 7,93 (amplo s, 1H)
439,09	439 e 441,08
5, 10,56	5, 10,53

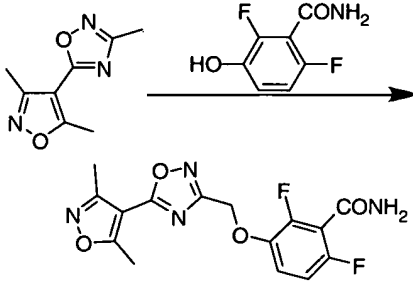
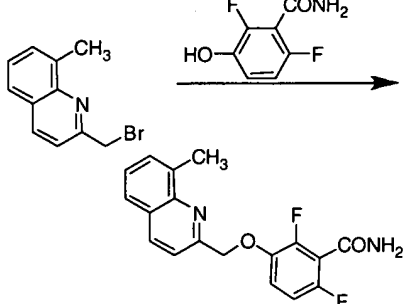
132	133
2,6-Difluór-3-(2-fenil-oxazol-4-ilmetóxi)-benzamida	2,6-Difluór-3-(2-tiofen-2-il-oxazol-4-ilmetóxi)-benzamida
	
4-bromometil-2-fenil-oxazol	4-bromometil-2-tiofen-2-il-oxazol
0,238 g, 1,0 mmol; 2 ml; 0,173 g, 1,0 mmol; 0,483 g, 3,5 mmol	0,218 g, 1,0 mmol; 2 ml; 0,173 g, 1,0 mmol; 0,483 g, 3,5 mmol
25°C, 24 h	RT, durante a noite
35:65	35:65
0,099 g, 30%, sólido branco	0,020 g, 33%, sólido branco cinzento
δ 5,15 (s, 2H), 7,12 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (α -acoplamento), 7,42 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz $J=5,2$ Hz, (m -acoplamento), 7,55 (t, 3H, $J=3,2$ Hz), 7,85 (amplo s, 1H), 7,98-8,00 (m, 2H), 8,13 (amplo s, 1H), 8,33 (s, 1H)	δ 5,11 (s, 2H), 7,09 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (α -acoplamento), 7,23 (t, $J=4,8$ Hz), 7,39 (dt, 1H, $J=5,2$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J=5,2$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J=5,2$ Hz), 7,85 (amplo s, 1H), 8,13 (amplo s, 1H), 8,27 (s, 1H)
331,1	337,1
5, 9,43	5, 9,21

134	137
2,6-Difluór-3-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-benzamida	3-(4-Benzil-tiazol-2-ilmetóxi)-2,6-difluór-benzamida
	
3-bromometil-5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol	4-benzil-2-bromometil-tiazol
0,245 g, 1,0 mmol; 2 ml; 0,173 g, 1,0	0,268 g, 1 mmol; 2 ml; 0,173 g, 1 mmol;

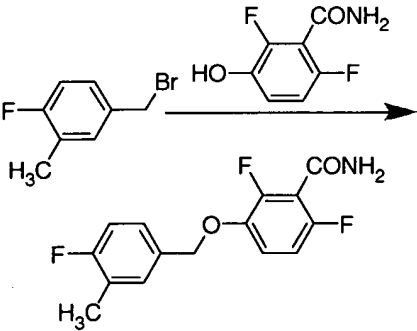
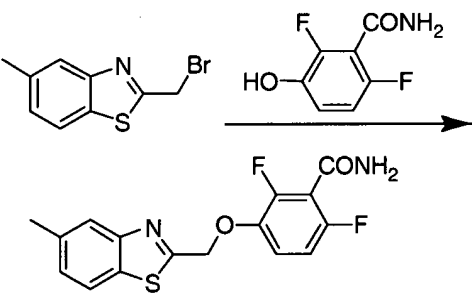
134	137
mmol; 0,483 g, 3,5 mmol	0,483 g, 3,5 mmol
RT, durante a noite	25°C, 24 h
35:65	40:60
0,020 g, 6%, sólido branco cinzento	0,126 g, 35%, sólido branco
δ 5,43 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,12 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (<i>o</i> -acoplamento & 1,6 Hz (<i>m</i> -acoplamento), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,87 (amplo s, 1H), 8,06 (d, 1H, $J=4,0$), 8,12 (d, 1H, $J=4,8$ Hz), 8,16 (amplo s, 1H)	δ 4,06 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,07 (dt, 1H, $J=7,6$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,18 (t, 1H, $J=6,8$ Hz), 7,23-7,36 (m, 5H), 7,37 (s, 1H), 7,86 (amplo s, 1H), 8,14 (amplo s, 1H)
338,09	361,05
5, 9,2	5, 15,45

138	139
3-(5-Ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetóxi)-2,6-difluór-benzamida	3-(6-Cloro-tiazol[5,4-b]piridin-2-ilmetóxi)-2,6-difluór-benzamida
	
2-bromometil-5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol	2-bromometil-6-cloro-tiazol[5,4-b]piridina
0,219 g, 1 mmol; 2 ml; 0,173 g, 1 mmol; 0,483 g, 3,5 mmol	0,1 g, 0,38 mmol; 5 ml; 0,066 g, 0,38 mmol; 0,184 g, 1,336 mmol
RT, durante a noite	RT, durante a noite
30:70	35:65
0,118 g, 38%, sólido cor-de-rosa	0,030 g, 22%, sólido amarelo
δ 1,01-1,05 (m, 2H), 1,19-1,24 (m, 2H), 2,51-2,58 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 7,11 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,37 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz, (<i>o</i> -acoplamento), $J=1,2$ Hz (<i>m</i> -acoplamento), 7,87 (amplo s, 1H), 8,15 (amplo s, 1H)	δ 5,72 (s, 2H), 7,12 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,90 (amplo s, 1H), 8,18 (amplo s, 1H), 8,68 (d, 1H, $J=2,0$ Hz, (<i>m</i> -acoplamento), 8,73 (d, 1H, $J=2,0$ Hz, (<i>m</i> -acoplamento)
312,11	356,05
5, 8,79	5, 15,84

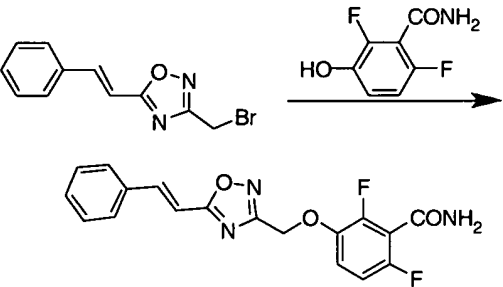
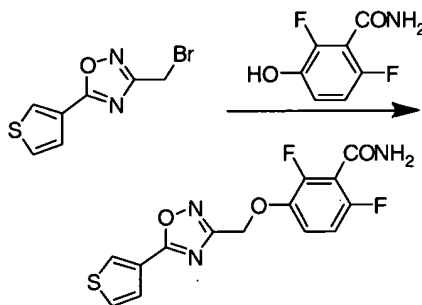
142	144
2,6-Diflúor-3-(5-m-tolil-benzotiazol-2-ilmetóxi)-benzamida	2,6-Diflúor-3-(2-pirazol-1-il-etóxi)-benzamida
	
2-bromometil-5-m-tolil-benzotiazol	1-(2-bromo-etil)-1H-pirazol
0,160 g, 0,5 mmol; 5 ml; 0,087 g, 0,5 mmol; 0,240 g, 1,76 mmol	0,175 g, 1 mmol; 2 ml; 0,173 g 1 mmol; 0,483 g 3,5 mmol
RT, durante a noite	25°C, 24 h
35:65	35:65
0,026 g, 10%, sólido branco	0,112 g, 42%, sólido amarelo
δ 2,82 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 7,08 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (σ -acoplamento, $J=1,2$ Hz, (m -acoplamento), 7,34-7,35 (m, 1 H), 7,47 (d, 1H, $J=7,2$ Hz (σ -acoplamento), 7,53 (t, 1H, $J=8,0$ Hz (σ -acoplamento), 7,71 (dd, 1H, $J=8,0$ Hz (σ -acoplamento) $J=1,2$ Hz, (m -acoplamento), 7,75 (d, 1H, $J=8,0$ Hz (σ -acoplamento), 7,85 (amplo s, 2H), 8,13 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 8,18 (d, 1H, $J=1,2$ Hz (m -acoplamento)	δ 4,39 (d, 2H, $J=4,8$ Hz), 4,50 (d, 2H, $J=4,8$ Hz), 6,24 (m, 1H), 7,03 (dt, 1H, $J=1,6$ Hz (m -acoplamento), 7,17 (dt, 1H), 7,46 (d, 1H, $J=2,0$ Hz (m -acoplamento), 7,76 (d, 1H, $J=2,0$ (m -acoplamento), 7,83 (amplo s, 1H), 8,10 (amplo s, 1H)
411,17	268,13
5, 17,10	5, 13,38

145	146
3-[5-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida	2,6-Diflúor-3-(8-metil-quinolin-2-ilmetóxi)-benzamida
	

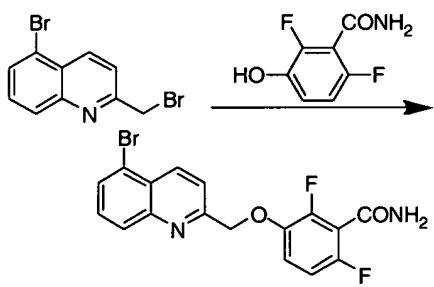
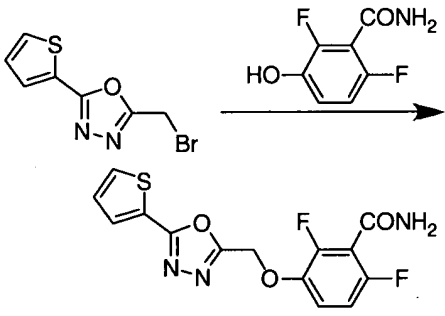
145	146
5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol	2-Bromometil-8-metil-quinolina
0,179 g, 1,0 mmol; 2 ml; 0,173 g, 1,0 mmol; 0,483 g, 3,5 mmol	0,130 g, 0,550 mmol; 1,5 ml; 0,095 g, 0,550 mmol; 0,265 g, 1,92 mmol
25°C, 24 h	RT, durante a noite
40:60	35:65
0,098 g, 28%, sólido branco	0,014 g, 8%, sólido branco
δ 2,49 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 7,11 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (σ -acoplamento), 7,41 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (σ -acoplamento), & 5,2 Hz), 7,86 (amplo s, 1H), 8,14 (amplo s, 1H)	δ 2,71 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 7,06 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (σ -acoplamento), $J=1,6$ Hz (m -acoplamento), 7,36 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (σ -acoplamento), $J=5,2$ Hz), 7,51 (t, 1H, $J=7,6$ Hz (σ -acoplamento), 7,65 (t, 2H, $J=7,6$ Hz (σ -acoplamento), 7,82 (d, 1H, $J=8,0$ Hz (σ -acoplamento), 7,86 (amplo s, 1H), 8,15 (amplo s, 1H), 8,41 (d, 1H, $J=8,0$ Hz (σ -acoplamento)
351,13	329,09
5, 8,57	5, 10,02

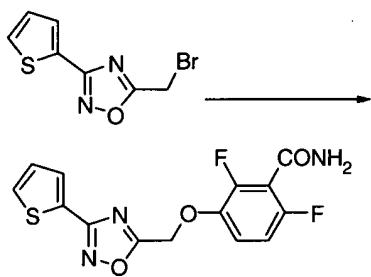
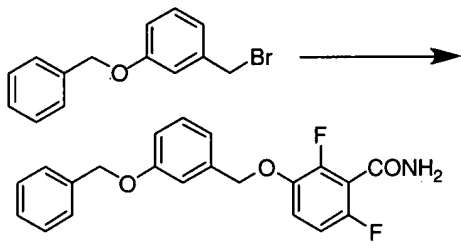
147	148
2,6-Diflúor-3-(4-flúor-3-metil-benzilóxi)-benzamida	2,6-Diflúor-3-(5-metil-benzotiazol-2-ilmetóxi)-benzamida
	
4-bromometil-1-flúor-2-metil-benzeno	2-bromometil-5-metil-benzotiazol
0,203 g, 1 mmol; 2 ml; 0,173 g, 1 mmol; 0,483 g, 3,5 mmol	0,06 g, 0,247 mmol; 2 ml; 0,0428 g, 0,247 mmol; 0,119 g, 0,866 mmol
RT, durante a noite	25°C, 24 h
30:70	35:65
0,0973 g, 33%, sólido branco	0,023 g, 27%, sólido amarelo
δ 2,24 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,06 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (σ -acoplamento), $J=1,6$ Hz (m -acoplamento), 7,15 (t, 1H, $J=8,4$ Hz	δ 2,46 (s, 3H), 5,67 (s, 2H), 7,10 (dt, $J=8,4$ Hz (σ -acoplamento), 7,30 (d, 1H, $J=8,0$ Hz (σ -acoplamento), 7,37 (dt, 1H,

147	148
(<i>o</i> -acoplamento), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, <i>J</i> =7,6 Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,84 (amplo s, 1H), 8,12 (amplo s, 1H)	<i>J</i> = 5,2Hz, <i>J</i> =9,2 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,88 (amplo s, 1H), 8,00 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz (<i>o</i> -acoplamento), 8,17 (amplo s, 1H)
296,11	335,09
5, 15,53	5, 15,29

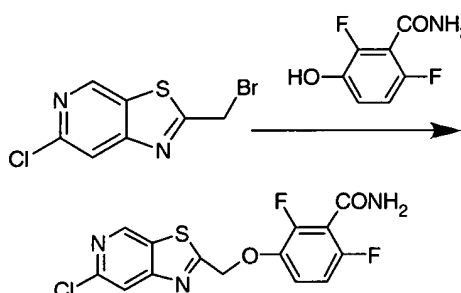
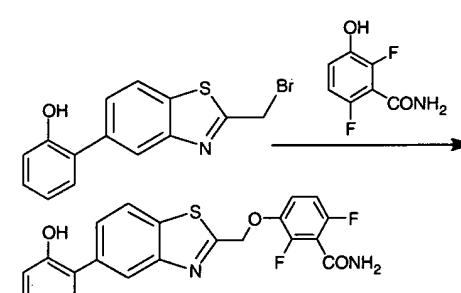
149	150
2,6-Diflúor-3-(5-estiril-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-benzamida	2,6-Diflúor-3-(5-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-benzamida
	
3-bromometil-5-styiril-[1,2,4]oxadiazole	3-bromometil-5-tiofen-3-il-[1,2,4]oxadiazole
0,265 g, 1,0 mmol; 2 ml; 0,173 g 1,0 mmol; 0,483 g 3,5 mmol	0,245 g, 1,0 mmol; 2 ml; 0,173 g, 1,0 mmol; 0,483 g, 3,5 mmol
25°C, 24 h	25°C, 24 h
40:60	30:70
0,089 g, 25%, sólido branco	0,067 g, 20%, sólido branco
δ 5,41 (s, 2H), 7,11 (dt, 1H, <i>J</i> =8,4 Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,35-7,47 (m, 5H), 7,78-7,93 (m, 4H), 8,16 (amplo s, 1H)	δ 5,43 (s, 2H), 7,11 (dt, 1H, <i>J</i> =8,8 Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,38 (dt, <i>J</i> =5,2 Hz, <i>J</i> =9,2 Hz), 7,70 (d, 1H, <i>J</i> = 5,2 Hz), 7,85-7,87 (m, 2H), 8,15 (amplo s, 1H) 8,64 (t, 1H, <i>J</i> =1,2)
358,14	338,08
5, 9,2	5, 8,66

151	152
3-(5-Bromo-quinolin-2-ilmetóxi)-2,6-diflúor-benzamida	2,6-Diflúor-3-(5-tiofen-2-il-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetóxi)-benzamida

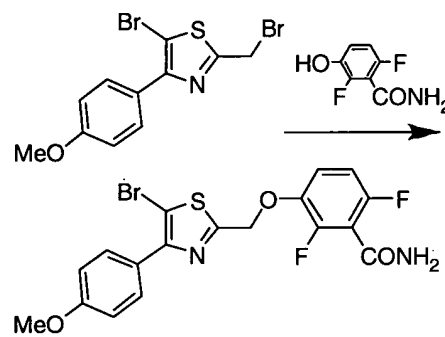
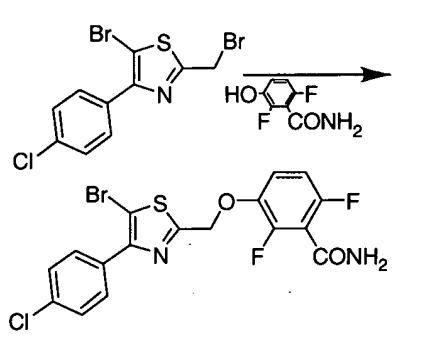
151	152
	
5-bromo-2-bromometil-quinolina	2-bromometil-5-tiofen-2-il-[1,3,4]oxadiazol
0,300 g, 1,0 mmol; 1,5 ml; 0,173 g, 1,0 mmol; 0,483 g, 3,5 mmol	0,245 g, 1,0 mmol; 2 ml; 0,173 g, 1,0 mmol; 0,483 g, 3,5 mmol
RT, durante a noite	RT, durante a noite
35:65	30:70
0,086 g, 22%, sólido branco	0,0842 g, 25%, sólido branco acinzentado
δ 5,50 (s, 2H), 7,06 (dt, 1H, $J=8,4$ Hz (σ -acoplamento), 7,30-7,31 (m, 1H), 7,73 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,83 (d, 1H, $J=8,8$ Hz (σ -acoplamento), 7,87 (amplo s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=7,6$ Hz (σ -acoplamento), 8,06 (d, 1H, $J=8,8$ Hz (σ -acoplamento), 8,16 (amplo s, 1H), 8,60 (d, 1H, $J=8,8$ Hz (σ -acoplamento)	δ 5,55 (s, 2H), 7,14 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (σ -acoplamento), 7,31 (dd, 1H, $J=4,8$ Hz), 7,43 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz, $J=5,2$ Hz), 7,86 (dd, 1H, $J=4,8$ Hz), 7,88 (amplo s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=5,2$ Hz), 8,15 (amplo s, 1H)
393,01	338,1
5, 15,70	5, 8,95

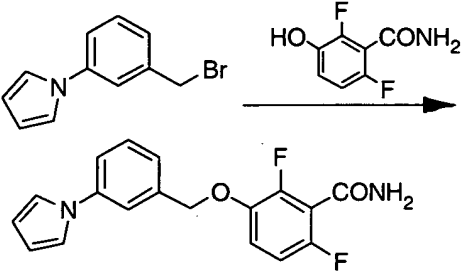
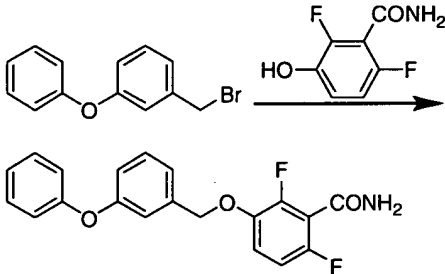
153	154
2,6-Difluór-3-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetóxi)-benzamida	3-(3-Benzilóxi-benzilóxi)-2,6-difluór-benzamida
	
5-bromometil-3-tiofen-2-il-	3-benzilóxi-brometo de benzila

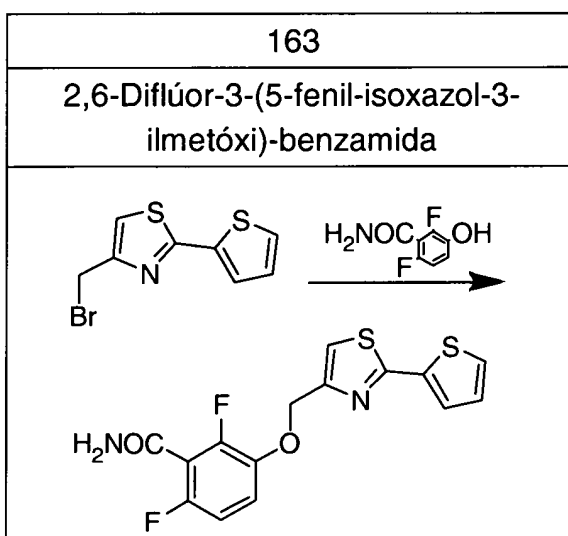
153	154
[1,2,4]oxadiazol	
0,245 g, 1,0 mmol; 2 ml; 0,173 g, 1,0 mmol; 0,483 g, 3,5 mmol	0,276 g, 1,0 mmol; 2 ml; 0,173 g, 1,0 mmol; 0,483 g, 3,5 mmol
25°C, 24 h	25°C, 24 h
50:50	45:55
0,045 g, 13%, sólido amarelo	0,035 g, 10%, sólido branco acinzentado
δ 5,67 (s, 2H), 7,13 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (σ -acoplamento), $J=1,6$ Hz (m -acoplamento), 7,28 (dd, 1H, $J=4,0$ Hz (σ -acoplamento), 7,38 (dt, 1H $J=9,2$ Hz (σ -acoplamento, 5,2 Hz), 7,83 (dd, 1H, $J=3,6$ Hz (σ -acoplamento), 7,91 (amplo s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,18 (amplo s, 1H)	δ 5,10 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,98-7,09 (m, 4H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,39 (t, 2 H, $J=7,2$, (σ -acoplamento), 7,37 (d, 2H, $J=7,2$ (σ -acoplamento), 7,85 (amplo s, 1H), 8,13 (amplo s, 1H)
338,13	370,17
5, 9,26	5, 10,18

156	157
3-(6-Cloro-tiazol[5,4-c]piridin-2-ilmetóxi)-2,6-difluór-benzamida	2,6-Difluór-3-[5-(2-hidróxi-fenil)-benzotiazol-2-ilmetóxi]-benzamida
	
2-bromometil-6-cloro-tiazol[5,4-c]piridina	2-(2-bromometil-benzotiazol-5-il)-fenol
0,050 g, 0,189 mmol; 5 ml; 0,0328 g, 0,189 mmol; 0,0916 g, 0,663 mmol	0,036 g, 0,1 mmol; 5 ml; 0,020 g, 0,11 mmol; 0,030 g, 0,385 mmol
25°C, durante a noite	25°C, durante a noite
50:50	50:50
0,012 g, 18%, sólido amarelo	0,005 g, 10,0%, sólido amarelo
δ 5,78 (s, 2H), 7,12 (dt, 1H, $J=8,8$ Hz (σ -acoplamento), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,91 (amplo s, 1H), 8,20 (amplo s, 2H), 9,25 (s, 1H)	δ 5,71 (s, 2H), 6,91 (t, 1 H, $J=5,6$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J=8,4$ Hz (σ -acoplamento), 7,11 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (σ -acoplamento), 7,20 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,35 (d, 1 H, $J=$

156	157
	8,8 Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,64 (d, 1H, <i>J</i> =8,8 Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,89 (amplo s, 1H), 8,13 (d, 2H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 8,18 (amplo s, 1H)
355,9	413,01
5, 15,25	5, 15,22

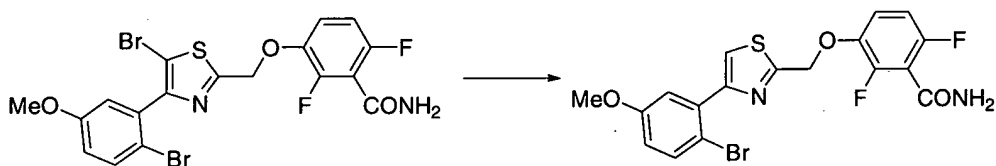
158	159
3-[5-Bromo-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-difluór-benzamida	3-[5-Bromo-4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-difluór-benzamida
	
5-Bromo-2-bromometil-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol	5-Bromo-2-bromometil-4-(4-cloro-fenil)-tiazol
1,1 g, 3,0 mmol; 10 ml; 0,524 g, 3,0 mmol; 1,46 g, 10,2 mmol	0,3511 g, 0,950mmol; 10 ml; 0,203 g, 1,1 mmol; 0,570 g, 4,1 mmol
25°C, durante a noite	25°C, durante a noite
35:65	35:65
0,140 g, 10%, sólido branco cinzento	0,280 g, 60%, sólido amarelo
δ 3,81 (s, 3H), 5,54 (s, 2H), 7,06 (d, 2H, <i>J</i> =8,4 Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,12 (dt, 1H, <i>J</i> =9,2 Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,40 (dt, 1H, <i>J</i> =9,2 Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,84 (d, 2H, <i>J</i> =8,8 Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,89 (amplo s, 1H), 8,16 (amplo s, 1H)	δ 5,55 (s, 2H), 7,13 (dt, 1H, <i>J</i> =8,8 Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,40 (dt, 1H, <i>J</i> =9,2 Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,59 (d, 2H, <i>J</i> =8,4 Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,91 (d, 2H, <i>J</i> =8,4 Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,89 (s, 1H), 8,16 (amplo s, 1H)
455,08 & 457,07	459,05, 461,05
5, 10,49	5, 11,26

161	162
2,6-Diflúor-3-(3-pirrol-1-il-benzilóxi)-benzamida	2,6-Diflúor-3-(3-fenóxi-benzilóxi)-benzamida
	
1-(3-Bromometil-fenil)-1H-pirrol	3-fenóxi benzil brometo
0,235 g, 1,0 mmol; 5 ml; 0,173 g, 1,0 mmol; 0,483 g, 3,5 mmol	0,263 g, 1,0 mmol; 5 ml; 0,173 g, 1,0 mmol; 0,483 g, 3,5 mmol
25°C, durante a noite	25°C, durante a noite
35:65	35:65
0,120 g, 35%, sólido branco	0,105 g, 31%, sólido branco
δ 5,23 (s, 2H), 6,28 (t, 2H, $J=2,0$, Hz (<i>m</i> -acoplamento), 7,07 (dt, 1H), 7,30 (d, 2H, $J=8,0$, (<i>o</i> -acoplamento), 7,37 (t, 2H, $J=2,0$ Hz (<i>m</i> -acoplamento), 7,48 (t, 1H, $J=8,0$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,56 (d, 1H, $J=9,2$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,66 (s, 1H), 7,85 (amplo s, 1H), 8,13 (amplo s, 1H)	δ 5,17 (s, 2H), 6,96-7,05 (m, 3H), 7,07 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,16 (t, 1H, $J=7,6$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,20 (d, 1H, $J=7,6$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), 7,25 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (<i>o</i> -acoplamento), $J=5,2$ Hz), 7,38-7,43 (m, 3 H), 7,85 (amplo s, 1H), 8,13 (amplo s, 1H)
329,08	356,09
5, 9,90	5, 10,29



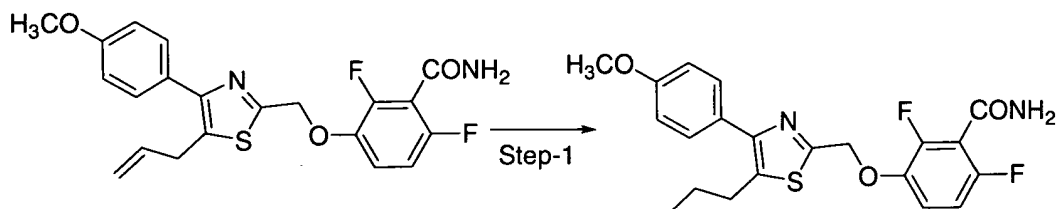
163
4-Bromometil-2-tiofen-2-il-tiazol
0,260 g, 1 mmol; 5 ml; 0,173 g, 1 mmol; 0,483 g, 3,5 mmol
25°C, durante a noite
35:65
0,105 g, 30%, sólido branco
δ 5,25 (s, 3H), 7,09 (t, 2H, $J=8,4$ Hz (σ - acoplamento), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,68 (d, 1H, $J=3,6$ Hz (σ - acoplamento), 7,74 (d, 1H, $J=4,8$ Hz (σ - acoplamento), 7,85 (amplo s, 1H), 8,13 (amplo s, 1H)
353,08
5, 9,02

Exemplo 100: 3-[4-(2-Bromo-5-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-difluór-benzamida



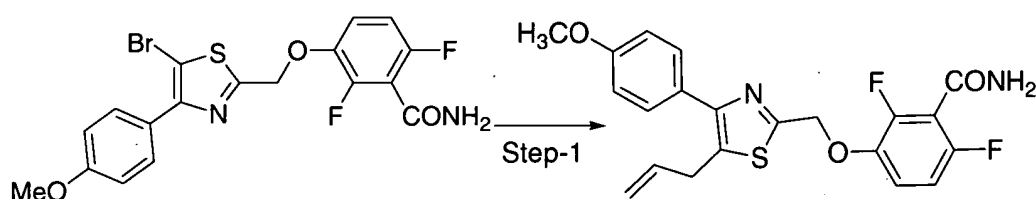
A uma solução de 3-[5-bromo-4-(2-bromo-5-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-difluór-benzamida (0,06 g, .0001 mol) em 6 ml de ácido acético foi adicionado zinco (0,06 g, .0001 mol). A mistura de reação foi submetida a refluxo por 30 min. A mistura de reação foi deixada chegar a 25°C. A mistura de reação foi filtrada em uma camada de celite; o produto foi precipitado adicionando água ao produto de filtração. O sólido branco foi filtrado e seco (0,006 g, 12%). ^1H RMN (DMSO, 400 MHz), 3,79 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 6,94 (dd, 1H, $J=8,8$ Hz (*conjugação de o*), $J=4,0$ Hz), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,27 (d, 1H, $J=4,0$ Hz), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,63 (d, 1H, $J=8,8$ Hz (σ -conjugação), 7,89 (s largo, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (s, 1H); MS ES+ (455,08 & 457,08). HPLC (método 5) Rt = 10,21 min.

Exemplo 118: 2,6-Diflúor-3-[4-(4-metóxi-fenil)-5-propil-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida



A uma solução de 3-[5-alil-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida (0,1 g, 0,02 mmol) em 5 ml de metanol anidro foram adicionados 50 mg secos de Pd-C seco. A mistura de reação foi agitada a 25°C por 12 h sob atmosfera de hidrogênio. A mistura de reação foi filtrada sobre uma camada de celite. O produto de filtração foi evaporado até a secagem sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400μ) usando etil acetato/hexano (50:50) como agente de extração, para obter o composto do título como sólido branco (0,02 g, 2%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 0,92 (t, 3H, J=7,2 Hz), 1,63-1,65 (m, 2H), 2,8 (t, 2H, J=7,6 Hz (conjugação de o), 3,79 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 7,02 (d, 2H, J=8,8 Hz (conjugação de o), 7,11 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,53 (d, 2H, J=8,8 Hz (conjugação de o), 7,88 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J=8,4 Hz (conjugação de o). MS ES+ (419,14), HPLC (método 5) Rt=16,58 min.

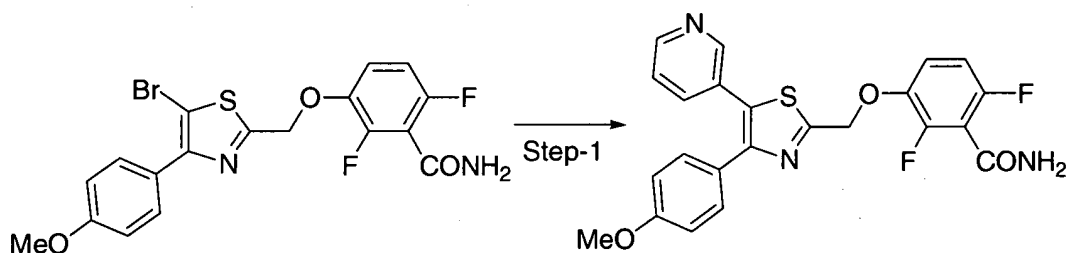
Exemplo 120: 3-[5-Alil-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida



A uma solução de 3-[5-bromo-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida (0,1 g, 0,0002 mol) em 5 ml de DMF anidro foi adicionada alil tributiltina (0,072 g, 0,0002 mol) e a mistura de reação foi degaseificada por 10 minutos. Depois, foi adicionado tetrafenilfosfina paládio (0) (0,025 g, 0,00002 mol). A mistura de reação foi aquecida para 120°C por 12 h sob atmosfera de nitrogênio. Depois, a mistura de reação foi resfriada para

ta. 100 ml de água foram adicionados e o composto foi extraído com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro e evaporadas até a secagem sob pressão reduzida. O composto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400 μ) usando metanol/DCM (2:98) como agente de extração, para obter o composto do título como sólido marrom (0,120 g, 60%). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 3,79 (s, 3H), 5,11-5,14 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 5,99-6,06 (m, 1H), 7,03 (d, 2H, $J=8,4$ Hz (*conjugação de o*), 7,11 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (*conjugação de o*), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,56 (d, 2H, $J=8,8$ Hz (*conjugação de o*), 7,88 (s largo, 1H), 8,16 (s largo, 1H). MS ES+ (417,06), HPLC (método 5) Rt= 16,96 min.

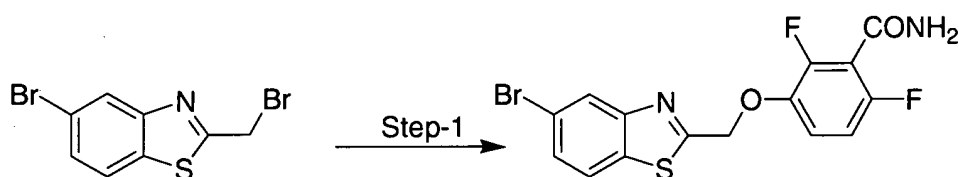
Exemplo 121: 2,6-Difluór-3-[4-(4-metóxi-fenil)-5-piridin-3-il-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida



A uma solução de 3-[5-bromo-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-difluór-benzamida (0,1 g, 0,02 mmol) em DMF:H₂O (2:1), 3-piridina ácido borônico (0,054 g, 0,04 mmol), foi adicionado fosfato de potássio (0,056 g, 0,025 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada por 10 min e depois foi adicionado diclorobis[(trifenilfosfino)-palladium (II)] (0,023 g, 0,003 mmol) e novamente desgaseificado por 10 min. A mistura de reação foi aquecida para 120°C por 12 h sob atmosfera de hidrogênio. DMF separado por destilação, depois de resfriamento para t.a., água foi adicionada à mistura de reação e extraída com etilacetato. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro e evaporadas até a secagem sob pressão reduzida. O composto foi purificado por cromatografia em sílica (230-400 μ) usando etil ceteto/hexano (50:50) como agente de extração, para obter o composto do título como sólido amarelo (0,050 g, 50%). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 3,75 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, $J=8,8$ Hz (*conjugação*

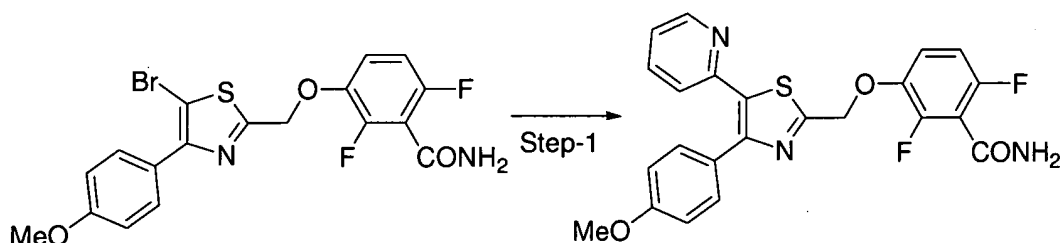
de o), 7,14 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz (*conjugação de o*), 7,36 (d, 2H, $J=8,4$ Hz (*conjugação de o*), 7,45 (dt, 2H, $J=9,2$ Hz (*conjugação de o*) $J=5,2$ Hz (*conjugação de o*), 7,79 (m, 1H), 7,88 (s largo, 1H), 8,16 (s largo, 1H), 8,53 (d, 1H, $J=2,0$ Hz (*conjugação de m*), 8,57 (d, 1H, $J=4,8$ Hz). MS ES+ (454,10), H-PLC (método 5) Rt= 15,26 min.

Exemplo 123: 3-(5-Bromo-benzotiazol-2-ilmetóxi)-2,6-diflúor-benzamida



A uma solução de 5-bromo-2-bromometil-benzotiazol (1,1 g, 0,358 mmol) em 5 ml de DMF anidro foi adicionado 2,6-diflúor-3-hidroxibenzamida (0,620 g, 0,22 mol) e carbonato de potássio (1,73 g, 1,25 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 24 h sob atmosfera de nitrogênio. Água foi adicionada à mistura de reação, o composto foi separado por precipitação, filtrado e lavado com éter dietílico, para dar o composto do título como sólido amarelo (1,1 g, 76%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 5,71 (s, 2H), 7,11 (dt, 1H $J=8,8$ Hz (*conjugação de o*), 7,38-7,39 (m, 1H), 7,65 (d, 1H, $J=8,8$ Hz (*conjugação de o*), 7,90 (amplo s, 1H), 8,13 (d, 1H, $J=8,8$ Hz (*conjugação de o*), 8,18 (s, 1H), 8,26 (amplo s, 1H). MS ES+ (400,9), HPLC (método 5) Rt= 16,57 min.

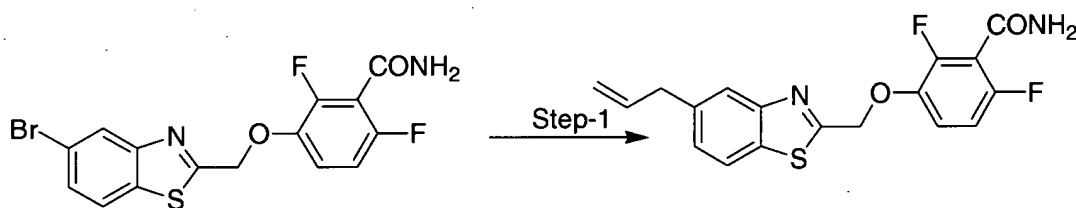
Exemplo 125: 2,6-Diflúor-3-[4-(4-metóxi-fenil)-5-piridin-2-il-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida



A uma solução de 3-[5-bromo-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida (0,1 g, 0,02 mmol) em 5 ml de DMF anidro. 2-Tributilestanil piridina (0,081 g, 0,02 mmol) foi adicionada e desgaseificada por 10 min. Tetraquis (trifenilfosfino) palladium (0) (0,026 g, 0,002 mmol) foi adicionado à mistura de reação e desgaseificada novamente por 10 min e

depois aquecida a 120°C por 12 h sob atmosfera de nitrogênio. Depois, a mistura de reação foi resfriada para t.a. Água foi adicionada e extraída com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro e evaporadas até a secagem sob pressão reduzida. O composto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400μ), usando etil acetato (40:60) como agente de extração, para dar o composto do título como sólido branco (0,120 g, 60%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,80 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 6,99 (d, 2H, *J*=8,8 Hz (*conjugação de o*), 7,12 (dt, 1H, *J*=8,8 Hz (*conjugação de o*), 7,23 (d, 1H, *J*=8,0 Hz (*conjugação de o*), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,44 (d, 2H, *J*=8,8 Hz (*conjugação de o*), 7,62 (m, 1H), 7,69 (dt, 1H, *J*=8,0 Hz (*conjugação de o*), 7,88 (s largo, 1H), 8,17 (s largo, 1H), 8,60 (d, 1H, *J*=4,0 Hz), MS ES+ (454,18), HPLC (método 5) Rt=15,6 min.

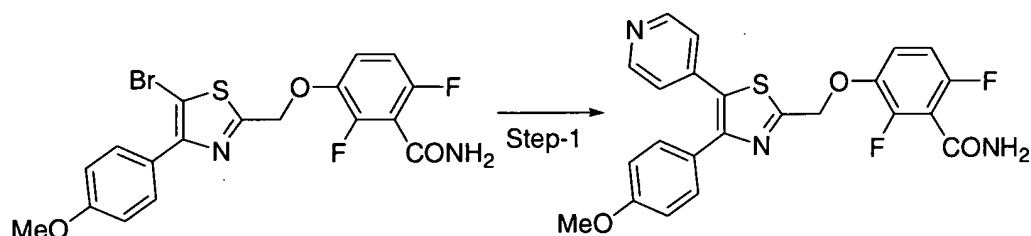
Exemplo 126: 3-(5-Alil-benzotiazol-2-ilmetóxi)-2,6-difluór-benzamida



A uma solução de 3-(5-bromo-benzotiazol-2-ilmetóxi)-2,6-difluór-benzamida (0,1 g, 0,025 mol) em 5 ml de DMF anidro foi adicionada alil tributiltina (0,083 g, 0,025 mol) e a mistura de reação foi desgaseificada por 10 minutos. Tetraquis (trifenilfosfina)paládio (0) (0,029 g, 0,0025 mol) foi adicionado e novamente desgaseificado por 10 minutos. A mistura de reação foi aquecida para 120°C por 1 h, sob atmosfera de nitrogênio, depois resfriada para t.a. Água foi adicionada à mistura de reação e extraída com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro e evaporadas até a secagem sob atmosfera reduzida. O composto foi cristalizado com etil acetato/hexano, para dar o composto do título como sólido marrom (0,050 g, 55%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,52 (d, 2H, *J*=6,4 Hz), 5,07-5,13 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,98-6,05 (m, 1H), 7,10 (dt, 1H, *J*=8,4 Hz (*conjugação de o*), 7,31 (d, 1H, *J*=8,4 Hz (*conjugação de o*), 7,38 (dt, 1H, *J*=9,2 Hz (*conjugação de o*), *J*=5,2 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,89 (s largo, 1H), 8,05 (d, 1H, *J*=8,4 Hz (*conjugação de o*), 8,17 (s largo, 1H) MS ES+ (361,05),

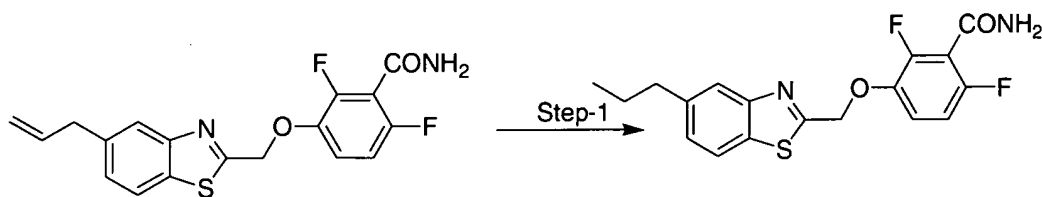
HPLC (método 5) Rt= 16,74 min.

Exemplo 127: 2,6-Diflúor-3-[4-(4-metóxi-fenil)-5-piridin-4-il-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida



A uma solução de 3-[5-bromo-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida (0,2 g, 0,43 mmol) em 5 ml de DMF anidro:H₂O (2:1) foram adicionados 4-piridina ácido borônico (0,108 g, 0,87 mmol), fosfato de potássio (0,112 g, 0,51 mmol). Depois, a mistura de reação foi desgaseificada por 10 minutos e diclorobis (trifenilfosfino)-paládio (II) (0,046 g, 0,06 mmol) foram adicionados e novamente desgaseificada por 10 min. A mistura de reação foi aquecida para 120°C por 12 h sob atmosfera de nitrogênio. O DMF foi removido por destilação, depois de resfriamento para t.a., água foi adicionada à mistura de reação e extraída com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, e evaporadas até a secagem sob pressão reduzida. O composto foi purificado por cromatografia em sílica (230-400μ) usando etil acetato/hexano (50:50) como agente de extração para obter o composto do título como sólido branco (0,045 g, 49%).
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,80 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 6,94 (d, 2H, J=8,8 Hz (*conjugação de o*), 7,14 (dt, 1H), 7,34 (d, 1H, J=6,0 Hz (*conjugação de o*), 7,38 (d, 2H, J=8,8 Hz (*conjugação de o*), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,89 (s largo, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,60 (dd, 1H) MS ES+ (454,12), HPLC (método 5) Rt = 13,55 min.

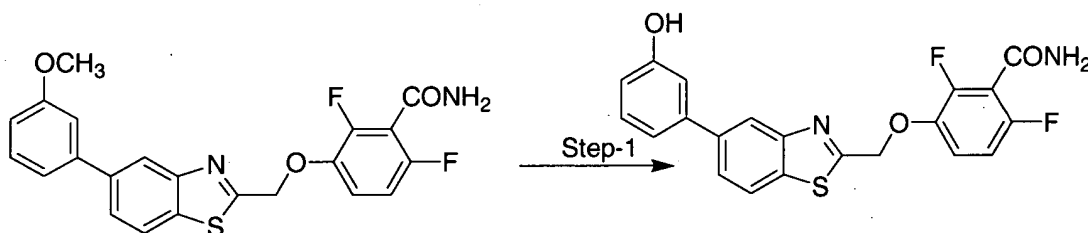
Exemplo 135: 2,6-Diflúor-3-(5-propil-benzotiazol-2-ilmetóxi)-benzamida



A uma solução de 3-(5-alil-benzotiazol-2-ilmetóxi)-2,6-diflúor-

benzamida (0,1 g, 0,27 mmol) em 5 ml de metanol anidro foram adicionados 20 mg de Pd-C seco. A mistura de reação foi agitada a 25°C por 12 h sob atmosfera de hidrogênio. A mistura de reação foi filtrada sobre uma camada de celite. O produto de filtração foi evaporado até a secagem sob pressão reduzida e o composto foi cristalizado com etil acetato/hexano, para dar o composto do título como sólido amarelo claro (0,014 g, 14%). ¹H RMN (DM-SO-d₆, 400 MHz): δ 0,92 (t, 3H, *J*=7,2 Hz), 1,62-1,68 (m, 2H), 2,71, 2H, *J*=7,2 Hz), 5,67 (s, 2H), 7,12 (dt, 1H, *J*=8,8 Hz (*conjugação de o*) *J*=1,6 Hz), 7,32 (d, 1H, *J*=8,4 (*conjugação de o*), 7,38 (dt, 1H, *J*=9,2 Hz (*conjugação de o*), *J*=5,2 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,89 (s largo, 1H), 8,01 (d, 1H, *J*=8,4 Hz (*conjugação de o*), 8,17 (s largo, 1H). MS ES+ (363,08), HPLC (método 5) Rt=17,64 min.

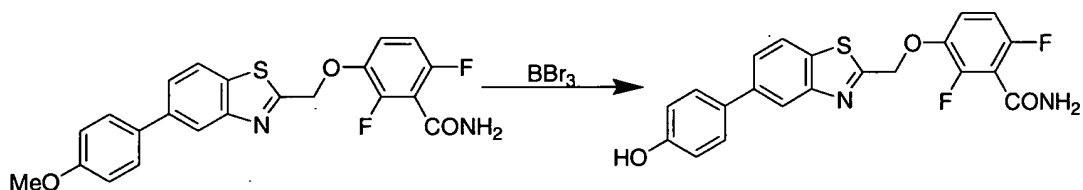
Exemplo 136: 2,6-Diflúor-3-[5-(3-hidróxi-fenil)-benzotiazol-2-ilmetóxi]-benzamida



A uma suspensão de 2,6-diflúor-3-[5-(3-metóxi-fenil)-benzotiazol-2-ilmetóxi]-benzamida (0,14 g, 0,3 mmol) em 15 ml de DCM anidro foi adicionado, em gotas, tribrometo de boro (0,493 g, 1,9 mmol) a -78°C. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 3 h, sob atmosfera de nitrogênio. À mistura de reação foram adicionados 5 ml de água a 0°C O composto foi extraído com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, e evaporadas até a secagem sob pressão reduzida. O composto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400μm) usando etil acetato (40:60) como agente de extração, para obter o composto do título como sólido amarelo (0,020 g, 14%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5,71 (s, 2H), 6,80 (dd, 1H, *J*=9,6 Hz (*conjugação de o*), 7,11 (dt, 1H, *J*=8,0 Hz (*conjugação de o*), 7,17 (dt, 1H, *J*=8,0 Hz (*conjugação de o*), 7,29 (t, 1H, *J*=8,0 Hz (*conjugação de o*), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,71 (dd, 1H, *J*=9,6 Hz), 7,89 (s largo, 1H), 8,18-8,22 (m, 2H). MS ES+ (413,01), HPLC (método 5) Rt =

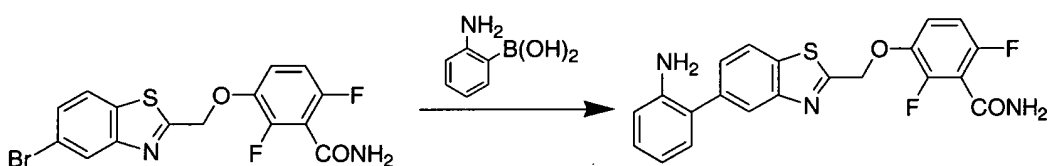
14,95 min

Exemplo 140: 2,6-Diflúor-3-[5-(4-hidróxi-fenil)-benzotiazol-2-ilmetóxi]-benzamida



O composto 2,6-diflúor-3-[5-(4-metóxi-fenil)-benzotiazol-2-ilmetóxi]-benzamida (0,095 g, 0,223 mmol) foi dissolvido em 5 ml de DCM e refrigerado para -70°C . A isso foi adicionado, em gotas, BBr_3 (0,1ml 0,156 mmol). Após adição completa, a mistura de reação foi agitada à t.a. por 30 min. A mistura de reação foi extinta com MeOH. A mistura de reação foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna para obter (0,0025 g, 3%) de composto como sólido branco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz); δ 5,70 (s, 2H), 6,88 (d, 1H, $J=8,4$ Hz (*conjugação de o*), 7,10 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,60 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, (*conjugação de o*), 7,71 (d, 2H), 7,89 (s largo, 1H), 8,13-8,17 (m, 2H), 9,62 (s largo, 1 H); MS ES+ (413,0).

Exemplo 141: 3-[5-(2-Amino-fenil)-benzotiazol-2-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida

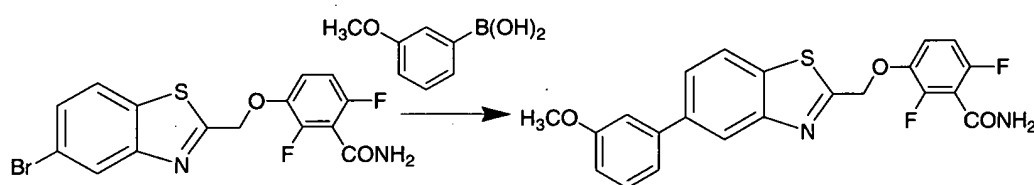


À solução do composto 3-(5-bromo-benzotiazol-2-ilmetóxi)-2,6-diflúor-benzamida (0,3 g 0,755 mmol) DMF seco: H_2O (5 mL: 2,5 mL), foram adicionados fenilamina-2-ácido borônico (0,260 g, 1,5 mmol), e K_2CO_3 (0,125 g, 0,9 mmol) sob atmosfera de nitrogênio, à temperatura ambiente. Depois disso, a mistura de reação foi desgaseificada por meia hora. Diclorobis (trifenilfosfina)-paládio (II) foi adicionado à mistura de reação (0,080 g, 0,113 mmol) e novamente desgaseificada por meia hora e a mistura de reação foi aquecida para 120°C por 2 horas, sob atmosfera de nitrogênio. O DMF foi removido por destilação, depois de resfriamento para t.a., água foi adicionada à mistura de reação e extraída com etil acetato. As camadas orgânicas

combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro e evaporadas até a secagem sob pressão reduzida. O composto foi purificado por cromatografia em sílica (230-400 μ) usando etil acetato/hexano (50:50) como agente de extração, para obter o composto do título como sólido amarelo (0,025 g, 8%). ¹H

- 5 RMN (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 4,86 (s largo, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,66 (dt, 1H, $J=8,4$ Hz (*conjugação de o*), 6,78 (d, 1 H, $J=7,2$ Hz (*conjugação de o*), 7,04-7,13 (m, 3H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H, $J=8,4$ Hz (*conjugação de o*), $J=1,6$ Hz (*conjugação de m*), 7,89 (s largo, 1H), 8,00 (s largo, 1H), 8,18 (d, 2H, $J=4,0$ Hz); MS ES⁺ (412,16), HPLC (método 5) Rt = 15,33 min.

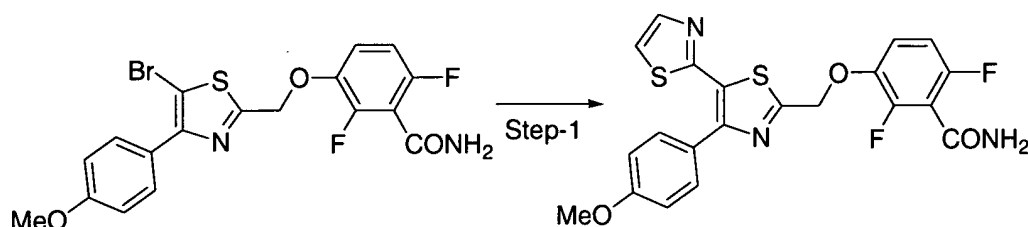
- 10 Exemplo 143: 2,6-Difluór-3-[5-(3-metóxi-fenil)-benzotiazol-2-ilmetóxi]-benzamida



- À solução do composto 3-(5-bromo-benzotiazol-2-ilmetóxi)-2,6-difluór-benzamida (0,300 g, 0,755 mmol) em DMF seco:H₂O (5mL: 2,5 mL), foram adicionados 3-metoxifenil ácido borônico (0,228 g, 1,5 mmol), e K₃PO₄
- 15 (0,190 g, 0,9 mmol) sob condição inerte, à temperatura ambiente e desgaseificados por meia hora. Depois, foi adicionado à mistura de reação diclorobis [(trifenilfosfina)-palládio (II)] (0,078 g, 0,075 mmol) e novamente desgaseificada por meia hora. A mistura de reação foi aquecida para 120°C por 2 h sob atmosfera de nitrogênio. O DMF foi removido por destilação, depois de
- 20 resfriamento para t.a., água foi adicionada à mistura de reação e extraída com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro e evaporadas até a secagem sob pressão reduzida. O composto foi purificado por cromatografia em sílica (230-400 μ) usando etil acetato/hexano (50:50) como agente de extração, para obter o composto do título como sólido branco (0,140 g, 43%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 3,85 (s, 3H), 5,72 (s, 2H), 6,97 (t, 1H, $J=6,8$ Hz (*conjugação de o*), 7,11 (t, 1 H, $J=8,8$ Hz, (*conjugação de o*), 7,30 (s largo, 1 H), 7,34 (d, 1H, $J=8,8$ Hz (*conjugação de o*), 7,40 (dd, 2H, $J=8,0$ Hz (*conjugação de o*), 7,79 (d, 1H, $J=8,0$ Hz
- 25

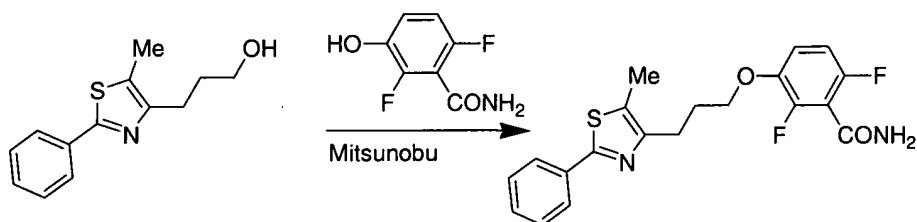
(*conjugação de o*), 7,90 (s largo, 1H), 8,18 (s largo, 1H), 8,21 (d, 1H, $J=8,0$ Hz); MS ES⁺ (427,14), HPLC (método 5) Rt = 16,48 min.

Exemplo 155: 2,6-Difluór-3-[4'-(4-metóxi-fenil)-[2,5']bitiazolil-2'-ilmetóxi]-benzamida



- 5 A uma solução de 3-[5-bromo-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-difluór-benzamida (0,1 g, 0,2 mmol) em 5 ml de DMF anidro foi adicionado 2-tributilestânico tiazol (0,071 g, 0,2 mmol) e a mistura de reação foi desgaseificada por 10 minutos. Depois, foi adicionado tetrafenilfosfina paládio (0) (0,026 g, 0,2 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 120°C por
- 10 12 h sob atmosfera de nitrogênio. Depois, a mistura de reação foi resfriada para t.a. 100 ml de água foram adicionados à mesma e o composto foi extraído com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro e evaporadas até a secagem sob pressão reduzida. O composto foi purificado pro cromatografia de coluna em sílica (230-400μ)
- 15 usando etil acetato (40:60) como agente de extração, para obter o composto do título como sólido amarelo (0,003 g, 3%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,82 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 7,06 (d, 1H, $J=8,4$ Hz (*conjugação de o*), 7,13 (dt, 1H), 7,39-7,47(m, 1H), 7,51 (d, 2H, $J=8,4$ Hz (*conjugação de o*), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,59-7,86 (m, 2H), 7,68 (d, 1 H, $J=3,2$ Hz), 7,84 (d, 1 H, $J=3,2$ Hz), 7,89 (s largo, 1H), 8,18 (s largo, 1H), 9,12 (s, 1H); MS ES⁺ (460,01),
- 20 HPLC (método 5) Rt = 15,64 min.

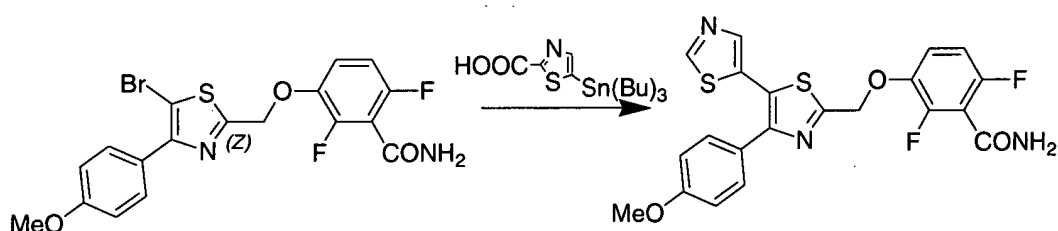
Exemplo 160: 2,6-Difluór-3-[3-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-il)-propóxi]-benzamida



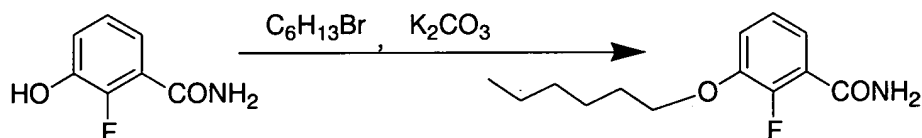
3-(5-Methyl-2-phenyl-thiazol-4-yl)-propan-1-ol

A uma solução de 3-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-il)-propan-1-ol (0,219 g, 1,0 mmol) em 5 ml de DMF anidro foram adicionados 2,6-diflúor-3-hidroxibenzamida (0,173 g, 1,0 mmol), PPh_3 (0,262 g, 1,0 mmol) e diisopropil azodicarboxilato (0,202 g, 1,0 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80°C durante a noite, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400 μ) usando etil acetato/hexano (35:65) como agente de extração, para obter o composto do título como sólido branco (0,050 g, 13%). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 2,44 (s largo, 3H), 3,14 (t, 2H, $J=6,4$ Hz), 4,35 (t, 2H, $J=6,4$ Hz), 7,04 (dt, 1H, $J=9,2$ Hz) (*conjugação de o*), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,83-7,86 (m, 3H), 8,10 (s, 1H); MS ES+ (375,15), HPLC (método 5) R_t = 10,67 min.

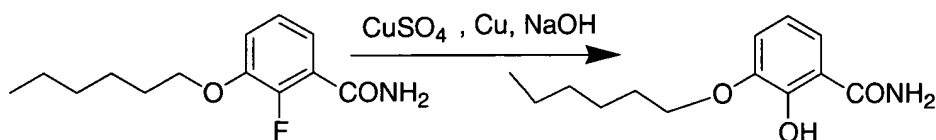
Exemplo 164: 2,6-Diflúor-3-[4-(4-metóxi-fenil)-[5,5']bitiazolil-2-ilmetóxi]-benzamida



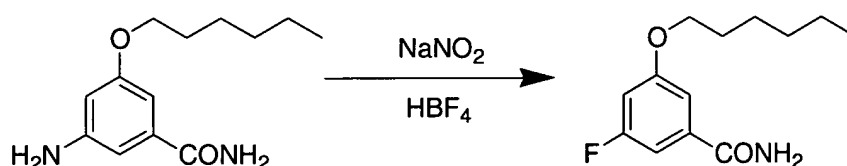
A uma solução de 2,6-diflúor-3-[4-(4-metóxi-fenil)-[5,5']bitiazolil-2-ilmetóxi]-benzamida (0,100 g, 0,2 mmol) em 5 ml de DMF anidro, foi adicionado 5-tributilestânico-tiazol-2-ácido carboxílico (0,091 g, 0,2 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80°C durante a noite, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400 μ) usando etil acetato/hexano (35:65) como agente de extração, para obter o composto do título como sólido branco (0,025 g, 25%). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 3,78 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 6,97 (d, 2H, $J=8,8$ Hz) (*conjugação de o*), 7,13 (t, 1H), 7,44 (d, $J=8,8$, (*conjugação de o*, 3H), 7,89 (s largo, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,17 (s largo, 1H), 9,12 (s, 1H); MS ES+(459,94), HPLC (método 5) R_t = 15,21 min.

Exemplo 165: 2-Flúor-3-hexóxi-benzamida

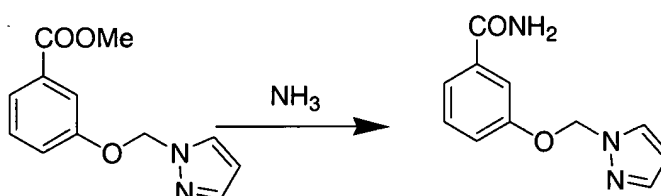
À solução de 2-flúor-3-hidróxi-benzamida (0,12 g, 0,774 mmol) em 20 mL de DMF foram adicionados 1-bromohexano (0,13 mL, 1,0 mmol), carbonato de potássio (0,213, 1,4 mmol). A mistura de reação foi agitada a 90°C por 4 h. DMF foi removido por destilação e a msitura de reação foi extraída com EtOAc. O composto bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400 μ) usando etil acetato/hexano (50:50) como agente de extração, para obter o composto do título (0,05 g, 28%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz com D₂O): δ 0,82-0,99 (m, 3H), 1,10-1,33 (m, 6H), 1,67-1,71 (m, 2H), 3,99-4,15 (t, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,08-7,24 (m, 2H). MS ES+ (214,33), HPLC (método 6) Rt=11,15 min.

Exemplo 166: 2-Hidróxi-3-exóxi-benzamida

Uma mistura de 2-flúor-3-hexóxi-benzamida (0,30 g, 1,2 mmol), sulfato de cobre (0,10 g, 0,4 mol) cobre (0,015 g, 0,2 mmol) e NaOH (2,5 ml) foi agitada a 100°C por 14 h. Após a reação estar completa, a mistura de reação foi acidificada e extraída com ETOAc. O composto bruto obtido foi purificado cromatografia de coluna em sílica (230-400 μ) usando etil acetato/hexano (50:50) como agente de extração, para obter o composto do título amarelo (0,15 g, 50%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz com D₂O): δ 3,9 (s, 3H), 7,11-7,18(m, 2H), 7,53-7,58 (m, 1H). MS ES+ (229,0 M+2H produto de adição). HPLC (Método 7) Rt=11,16 min.

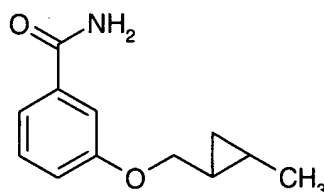
Exemplo 167: Síntese de 3-flúor-5-hexilóxi benzamida

- A uma solução de 3-amino-5-hexilóxi benzamida (0,9 g, 3,8 mmols) em ácido tetrafluorbórico (20ml), foi adicionada uma solução de nitreto de sódio (0,315 mg, 4,6 mmols) em água (5 ml) a 0°C e agitada por 1 h.
- 5 Depois, foi deixada chegar à t.a. e agitada por 1 h, seguido de aquecimento a 60°C por 2 h. Foi depois basificada para pH=14 usado solução de NaOH saturada e extraída com diclorometano (3x20 ml). O solvente foi evaporado para dar produto bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de sílica (230-400) e diclorometano como agente de extração (100 mg, 11%).
- 10 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz com D₂O): δ 0,88 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,41 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 4,0 (t, J=7,2Hz, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,52 (br s, 1H), 8,03 (br s, 1H). MS ES+ (238,0, 239,0), HPLC (método 7) Rt=11,34 min.

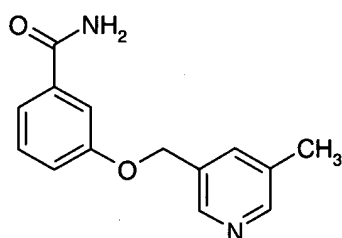
Exemplo 168: Síntese de 3-(Pirazol-1-ilmetóxi)-benzamida

- 15 3-(Pirazol-1-ilmetóxi)-éster metílico de ácido benzóico (250 mg, 1,1 eq.) foi carregado em um recipiente de pressão, junto com 5 ml de amônio aq., aquecido para 110°C por 12 h, e a massa de reação foi então despejada em água (25 ml), extraída com diclorometano (25 ml x4). O produto foi purificado por cromatografia de coluna usando EtOAc de 80%-DCM como
- 20 agente de extração sobre gel de sílica de 230-400, O produto puro foi obtido como pó sólido (50 mg, 19%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz com D₂O): δ 6,12 (s, 2H), 6,33 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,95 (br s, 1H), 7,99 (m, 1H).

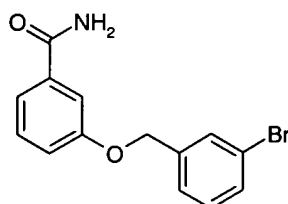
- MS ES+ (218,0, 235,0-produto de adição de amônio), HPLC
- 25 (método 7) Rt=9,08 min.

Exemplo 169: 3-[(2-Metilciclopropil)metóxi]benzenocarboxamida

Sintetizado de acordo com o Método C, esquema 3, Rendimento 27%, p.f. 119-121°C, HPLC-MS (método 1): m/z 206 $[M+H]^+$, R_t = 3,47 min.

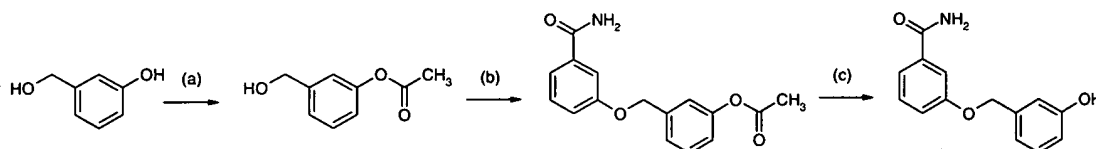
Exemplo 170: 3-[(5-Metil-3-piridinil)metóxi]benzenocarboxamida.

- 5 N-Bromosuccinimida (2,13 g, 12 mmols) e subsequentemente α,α' -azoisobutironitrila (16 mg, 0,1 mmol) foram adicionados a uma solução de 3,5-lutidina (1,14 ml, 10 mmols) em CCl_4 (40 ml). A mistura de reação foi agitada sob refluxo por 2 h. Depois de resfriada, succinimida foi removida por filtração e o produto de filtração foi evaporado para um volume menor
- 10 (10 ml).A esse produto de filtração foi adicionada uma mistura de 3-hidroxibenzenocarboxamida (550 mg, 4 mmols) e K_2CO_3 (830 mg, 6 mmols) em DMF (5 ml) e a nova mistura de reação foi agitada a 60°C por 24 h. Após diluição com CH_2Cl_2 (100 ml), a solução foi lavada com solução de Na_2CO_3 (40 ml) e água (40 ml), secada (Na_2SO_4) e evaporada até a secagem, sob
- 15 pressão reduzida. O resíduo de óleo marrom foi extraído por mistura com Et_2O (2×10 ml), e dos extratos de Et_2O , o produto de precipitação sólido foi filtrado e lavado com pentano, para dar 70 mg (7,2% rendimento) do produto desejado. P.f. 152-154°C, HPLC-MS: m/z 243 $[M+H]^+$, R_t = 2,28 min.

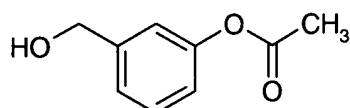
Exemplo 171: 3-[(3-Bromobenzil)óxi]benzenocarboxamida

Sintetizada de acordo com o Método B, esquema 2, Rendimento 54%, p.f. 129-131°C, HPLC-MS (método 1): m/z 347 $[M+H+CH_3CN]^+$, R_t = 3,99 min.

Esquema 20: (a) KOH aq, $(CH_3CO)_2O$; (b) 3-hidroxibenzenocarboxamida, PPh_3 , DIAD, Et_3N , THF, t.a.; (c) K_2CO_3 , MeOH, H_2O .

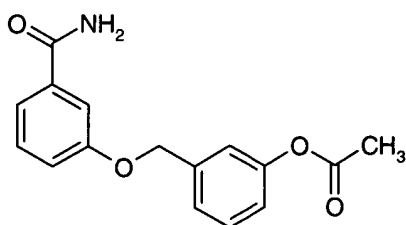


3-(Hidroxi metil)fenil acetato

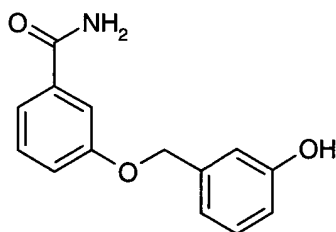


A uma solução agitada de álcool hidroxibenzílico (1,0 g, 8 mmols, 1 equiv.) em solução de 6,4N de KOH (1,86 ml, 12 mmols, 1,5 equiv.) à t.a., gelo (4 g) foi adicionado, seguido de anidrido acético (0,95 ml, 10 mmols, 1,25 equiv.). A mistura de reação foi agitada à t.a. por 3h. Água (50 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada por 30 min, antes de ser extraída com CH_2Cl_2 (2×50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 ml), secados (Na_2SO_4) e evaporados até a secagem, sob pressão reduzida. O resíduo de óleo transparente foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, extraído com EtOAc/hexano (1:2), para dar o produto desejado como um óleo transparente (714 mg, 54% rendimento). HPLC-MS (método 1): m/z 165 $[M-H]^-$. R_t = 2,52 min.

Exemplo 172: 3-[3-(Aminocarbonil)fenóxi]metilfenil acetato

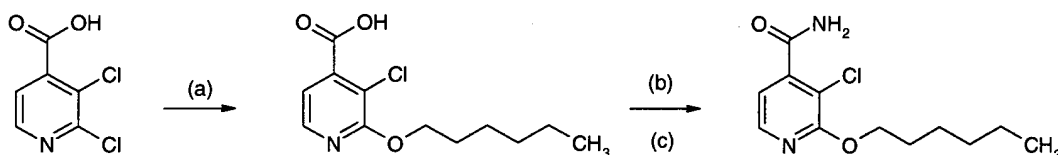
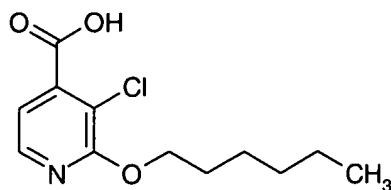


Sintetizada de acordo com Método C, esquema 3, Rendimento 32%, HPLC-MS (método 1): m/z 286 $[M+H]^+$. R_t = 3,44 min.

Exemplo 173: 3-[(3-Hidroxibenzil)óxi]benzenocarboxamida

Uma solução de K_2CO_3 (500 mg, 3,62 mmols, 5,75 equiv.) em água (5 ml) foi adicionada a uma solução de 3-[3-(aminocarbonil)fenóxi] metilfenil acetato (180 mg, 0,63 mmol, 1 equiv.) e a mistura foi agitada à t.a., sob N_2 , por 3 h. A mistura foi acidificada com solução de 10% de HCl para pH 1, e foi extraída com EtOAc (2×30 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavdos com água (30 ml), secados (Na_2SO_4) e evaporados até a secagem sob pressão reduzida, Para dar um resíduo de óleo transparente que, depois de mistura com Et_2O solidificou-se para um sólido branco (70 mg, 46% rendimento). P.f. 122-123°C, HPLC-MS (método 1): m/z 244 $[M+H]^+$. Rt = 2,92 min.

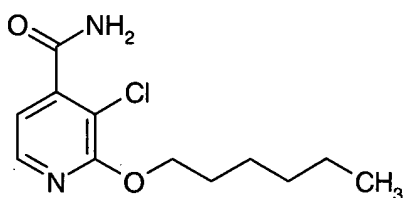
Esquema 21: (a) Hexanol, 3 equiv. NaH, 100-120°C; (b) $SOCl_2$, tolueno, refluxo (c) NH_3 aquoso.

3-Cloro-2-(hexilóxi)ácido isonicotínico.

Uma solução de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 600 mg, 15,0 mmols, 3 equiv.) em hexanol (10 ml) foi agitada à t.a. por 2 h. 2,3-Dicloro-ácido isonicotínico (960 mg, 5,0 mmols, 1 equiv.) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 100°C por 16 h. A mistura foi diluída com água (100 ml) e pentano (300 ml), e as duas fases foram separadas. A fase aquosa foi neutralizada com solução de 1N de HCl para pH 6,0 e extraída

com EtOAc (3×80 ml). Os extratos de EtOAc combinados foram secados (MgSO₄) e evaporados até a secagem sob pressão reduzida. O resíduo foi misturado com pentano, refrigerado para 0°C e o produto de precipitação sólido foi filtrado, para dar 410 mg de um composto branco (rendimento 5 32%). Por análise de ¹H-RMN, consistia em cerca de 80% do produto desejado, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. HPLC-MS: *m/z* 256 [M-H]⁻, Rt = 2,94 min.

Exemplo 174: 3-Cloro-2-(hexilóxi)isonicotinamida



Sintetizada de 3-cloro-2-(hexilóxi)ácido isonicotínico de acordo com o Método A. Rendimento 85% (bruto); purificado adicionalmente por TLC preparativo, p.f. 75-77°C, HPLC-MS: *m/z* 298 [M+H+CH₃CN]⁺, Rt = 4,16 min.

2-Flúor-3-hidroxibenzenocarboxamida



Sintetizada de 2-flúor-3-metoxibenzenocarboxamida de acordo com o Método H. Rendimento 82%, p.f. 196-197°C, HPLC-MS (método 1): *m/z* 154 [M-H]⁻, Rt = 1,24 min.

Exemplo 175-178 (Tabela F)

Exemplos 175-178 foram sintetizados de 2-flúor-3-hidroxibenzenocarboxamida. Exemplos 175, 176 e 178 de acordo com Método B, esquema 2 e Exemplo 177, de acordo com Método C, esquema 3,

Exemplo	175	176
Estrutura		
Rendimento (%)	62	70
p.f. (°C)	76-77	91-92
HPLC-MS: método nº, m/z, íon	1, 282, [M+H] ⁺	1, 270, [M+H] ⁺
Rt (min)	5,13	3,48

177	178
7	6
98-100	70-72
1, 306, [M+H] ⁺	1, 246, [M+H] ⁺
4,78	3,52

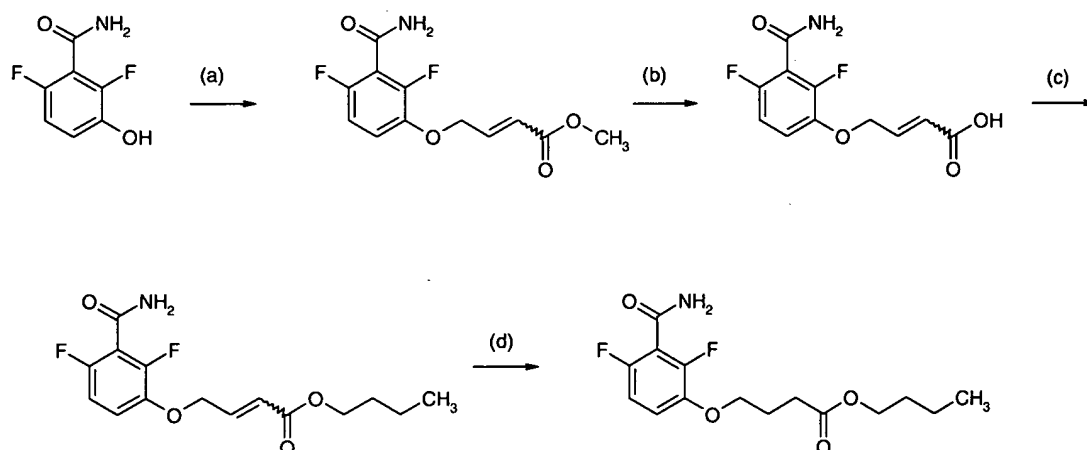
Tabela de nomes de compostos de produto; Exemplos 175-178:

Exemplo	Nome do composto
175	2-Flúor-3-(nonilóxi)benzenocarboxamida
176	Butil 2-[3-(aminocarbonil)-2-fluorfenóxi]acetato
177	2-Flúor-3-(10-undecinilóxi)benzenocarboxamida
178	2,6-Diflúor-3-(4-hidroxibutóxi)benzenocarboxamida

Esquema 22: (a) Metil 4-bromocrotonato, K₂CO₃, DMF, t.a.; (b) NaOH, I-PA/H₂O, refluxo; (c) n-BuBr, K₂CO₃, DMF, 50°C; (d) H₂, 5% Rh/C, BuOH, t.a.

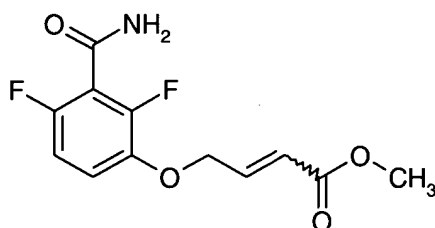
5 (copiar as fórmulas da página 80)

Exemplo 179: Metil 4-[3-(aminocarbonil)-2,4-difluorfenóxi]-2-butenato



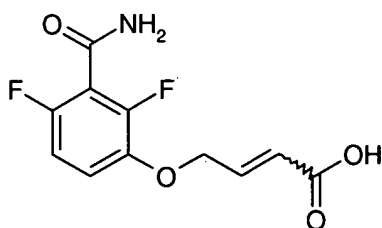
Sintetizada de 2,6-difluor-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com o Método B, esquema 2, Rendimento 41%, p.f. 122-123°C, HPLC-MS (método 1): m/z 272 $[M+H]^+$, R_t = 2,80 min.

4-[3-(Aminocarbonil)-2,4-difluorfenóxi]-2-ácido butenóico

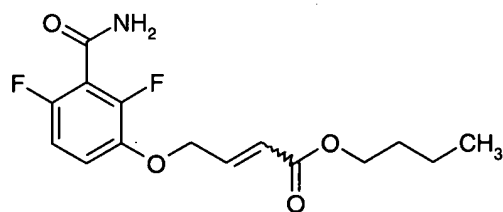


- 5 Uma solução de metil 4-[3-(aminocarbonil)-2,4-difluorfenóxi]-2-butenoato (1,25 g, 4,61 mmols, 1 equiv.) e NaOH (0,75 g, 18,44 mmols, 4 equiv.) em isopropanol (10 ml) e H₂O (20 ml) foi aquecida sob refluxo por 1 h. Depois de esfriar para t.a., a mistura foi acidificada com HCl conc. para pH 1, O produto de precipitação sólido branco foi lavado com Et₂O (50 ml), para
- 10 dar 568 mg, 48% rendimento, p.f. 187-188°C, HPLC-MS (método 1): m/z 258 $[M+H]^+$, R_t = 0,98 min. Por análise de ¹H-RMN foi determinado que se tratava de uma mistura de isômeros, em uma relação de (3:2). *E:Z*.

- A fase aquosa foi extraída Et₂O (2×50 ml) e os extratos combinados foram secados (Na₂SO₄) e evaporados até a secagem sob pressão
- 15 reduzida, para dar um sólido laranja claro, 418 mg, 35% de rendimento, p.f. 127-128°C, HPLC-MS (método 1): m/z 258 $[M+H]^+$, R_t = 0,99 min. Por análise de ¹H-RMN foi determinado tratar-se de uma mistura de isômeros em uma relação de (3:40) *E:Z*.

Exemplo 180: Butil 4-[3-(aminocarbonil)-2,4-difluorfenóxi]-2-butenóate.

- 4-[3-(Aminocarbonil)-2,4-difluorfenóxi]-2-ácido butenóico, mistura de isômeros (3:2) *E:Z*, (526 mg, 2 mmols, 1 equiv.) foi dissolvido em DMF seco (5 ml). K_2CO_3 (850 mg, 6 mmols, 3 equiv.) e brometo n-butílico (0,23 ml, 2,1 mmols, 1,05 equiv.) foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida por 70 h a 50°C, e por 1,5 h à t.a. Após esfriar para t.a., a mistura foi diluída com H_2O (50 ml) e extraída com EtOAc (3×40 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H_2O (6×30 ml), secados ($MgSO_4$) e evaporados até a secagem sob pressão reduzida. O resíduo oleoso por purificado por cromatografia de coluna em sílica, extraído com CH_2Cl_2 e MeOH/ CH_2Cl_2 (1%), para dar 364 mg, 57% rendimento; p.f.<40°C. HPLC-MS (método 1): m/z 314 $[M+H]^+$, R_t = 3,88 min. Por análise de 1H -RMN, foi determinado tratar-se de uma mistura de isômeros em uma relação de (5:7) *E:Z*. Quando a mesma reação foi realizada na mistura de isômeros ácidos (3:40) *E:Z*, determinou-se que o produto obtido era uma mistura de isômeros em uma relação de (1:4) *E:Z*.

Exemplo 181: Butil 4-[3-(aminocarbonil)-2,4-difluorfenóxi]butanoato

- 4-[3-(Aminocarbonil)-2,4-difluorfenóxi]-2-ácido butenóico (100 mg, 0,32 mmol) foi agitado com 5% de Rh/C (5 mg) em butanol (5 ml) sob H_2 , à t.a. for 21 h. A mistura de reação foi filtrada através de uma camada de celite e lavada com CH_2Cl_2 (3×5 ml). O produto de filtração foi evaporado até a secagem, sob pressão reduzida, para dar 88 mg do produto desejado, rendimento 87%, p.f. 53-55°C. HPLC-MS (método 1): m/z 316 $[M+H]^+$, R_t = 3,49

min.

Exemplo 182-197 (Tabela G)

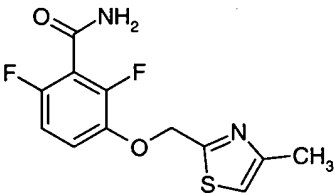
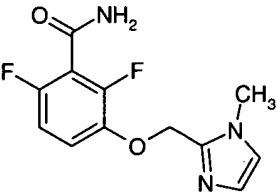
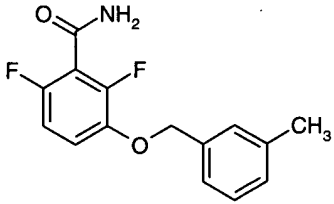
Os exemplos 182-197 foram sintetizados de 2,6-difluór-3-hidroxi-benzenocarboxamida: Exemplos 182, 190, 192, 193 e 195 de acordo com o Método B, esquema 2 and Exemplos 183-189, 191, 194 and 196-197, de acordo com o Método C, esquema 3,

Exemplo	182	183	184
Estrutura			
Rendimento (%)	11	4	10
p.f. (°C)	130-132	86-88	-
HPLC-MS: método nº, m/z, íon	1, 269, [M+H] ⁺	1, 254, [M+H] ⁺	1, 254, [M+H] ⁺
Rt (min)	2,84	3,15	3,11

185	186	187	188
7	30	9	17
92-93	155-156	111-112	161-162
1, 268, [M+H] ⁺	1, 268, [M-H] ⁺	1, 284, [M+H] ⁺	1, 270, [M+H] ⁺
3,49	3,38	3,73	3,42

189	190	191	192

189	190	191	192
8,4	13	8	46
130-132	194-196	175-177	172-174
1, 271, [M+H] ⁺	1, 285, [M+H] ⁺	1, 271, [M+H] ⁺	1, 285, [M+H] ⁺
2,37	2,73	2,51	2,85

193	194	195
		
49	14	30
172-173	167-168	103-105
1, 285, [M+H] ⁺	1, 268, [M+H] ⁺	1, 278, [M+H] ⁺
2,80	1,86	3,89

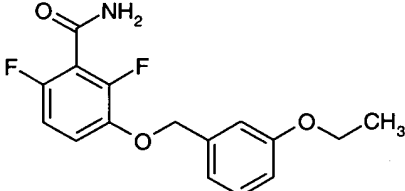
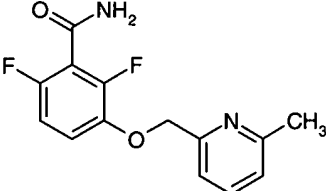
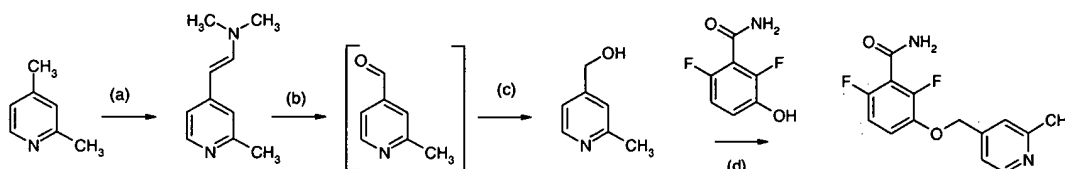
196	197
	
3	57
137-138	201-202
1, 308, [M+H] ⁺	1, 279, [M+H] ⁺
3,51	2,89

Tabela de nomes de compostos de produtos; Exemplos 182-197:

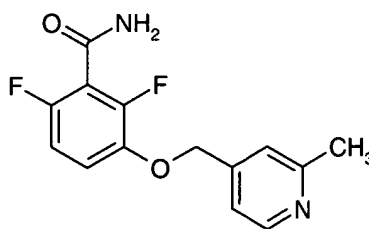
Exemplo	Nome do composto
182	2,6-Diflúor-3-[(5-metil-3-isoxazolil)metóxi]benzenocarboxamida
183	2,6-Diflúor-3-(2-furilmetóxi)benzenocarboxamida
184	2,6-Diflúor-3-(3-furilmetóxi)benzenocarboxamida
185	2,6-Diflúor-3-[(5-metil-2-furil)metóxi]benzenocarboxamida
186	2,6-Diflúor-3-(2-tienilmetóxi)benzenocarboxamida
187	2,6-Diflúor-3-[(4-metil-2-tienil)metóxi]benzenocarboxamida

188	2,6-Diflúor-3-(3-tienilmetóxi)benzenocarboxamida
189	2,6-Diflúor-3-(1,3-tiazol-5-ilmetóxi)benzenocarboxamida
190	2,6-Diflúor-3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metóxi]benzenocarboxamida
191	2,6-Diflúor-3-(1,3-tiazol-2-ilmetóxi)benzenocarboxamida
192	2,6-Diflúor-3-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)metóxi]benzenocarboxamida
193	2,6-Diflúor-3-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metóxi]benzenocarboxamida
194	2,6-Diflúor-3-[(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metóxi]benzenocarboxamida
195	2,6-Diflúor-3-[(3-metilbenzil)óxi]benzenocarboxamida
196	3-[(3-Etoxibenzil)óxi]-2,6-difluorbenzenocarboxamida
197	2,6-Diflúor-3-[(6-metil-2-piridinil)metóxi]benzenocarboxamida

Esquema 23: (a) $n\text{-BuLi}$, Et_2NH , THF; (b) NaIO_4 , MeOH; (c) NaBH_4 , MeOH; (d) PPh_3 , DIAD, Et_3N , THF, t.a.

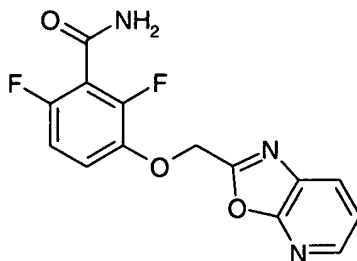


Exemplo 198: 2,6-Diflúor-3-[(2-metil-4-piridinil)metóxi]benzenocarboxamida.



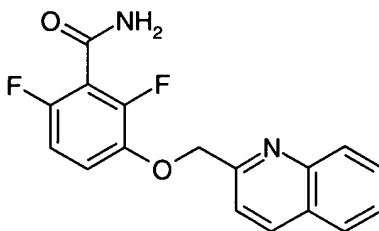
- 5 Sintetizada de 2,6-diflúor-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com o Método C, esquema 3, O bloco de construção necessário, 4-hidroximetil-2-metilpiridina, foi sintetizado de acordo com o método da literatura, mostrado no esquema 23 (Ragan, J.A., Jones, B.P., Meltz, C.N., Teixeira J.J.Jr.; *Synthesis* 2002, 483-486, Rendimento 34%, p.f. 185-186°C, HPLC-MS (método 1): m/z 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t = 2,50 min.

Exemplo 199: 2,6-Diflúor-3-([1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetóxi) benzenocarboxamida.



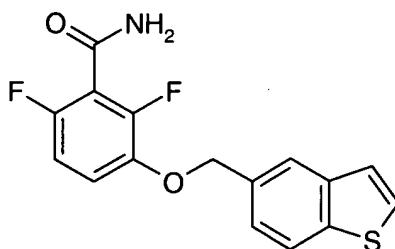
Sintetizada de 2,6-diflúor-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com o Método B, esquema 2, Rendimento 8%, p.f. 180-181°C, HPLC-MS (método 1): m/z 306 $[M+H]^+$, R_t = 2,30 min.

Exemplo 200: 2,6-Diflúor-3-(2-quinolinilmetóxi)benzenocarboxamida.



Sintetizada de 2,6-diflúor-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com o Método B, esquema 2, Rendimento 48%, p.f. 216-218°C, HPLC-MS (método 1): m/z 315 $[M+H]^+$, R_t = 3,43 min.

10 Exemplo 201: 3-(1-Benzotiofen-5-ilmetóxi)-2,6-difluorbenzenocarboxamida.



Sintetizada de 2,6-diflúor-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com o Método B, esquema 2, O bloco de construção necessário, 5-(clorometil)-1-benzotiofeno, foi sintetizado por cloração de 1-benzotiofen-5-ilmetanol comercialmente disponível com cloreto de tionila. Rendimento 10%, p.f. 146-148°C, HPLC-MS (método 1): m/z 320 $[M+H]^+$, R_t = 3,95 min.

Exemplos 202-207 (Tabela H)

Os exemplos 202-207 foram sintetizados de 2,6-diflúor-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com o Método B, esquema 2.

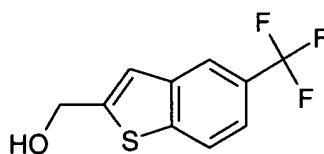
benzenocarboxamida de acordo com o Método C, esquema 3,

Exemplo	202	203	204
Estrutura			
Rendimento (%)	29	9	13
p.f. (°C)	154-156	-	84-86
HPLC-MS: método nº, m/z, íon	1, 320, [M+H] ⁺	1, 304, [M+H] ⁺	1, 322, [M+H] ⁺
Rt (min)	3,97	2,52	3,73

205	206	207
23	63	26
149-150	142-143	135-136
1, 334, [M+H] ⁺	1, 320, [M+H] ⁺	1, 304, [M+H] ⁺
3,88	4,02	3,82

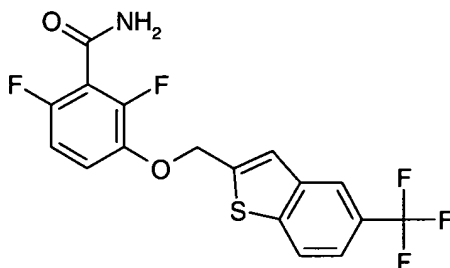
Tabela de nomes de compostos de produto; Exemplos 202-207:

Exemplo	Nome do composto
202	3-(1-Benzotiofen-3-ilmetóxi)-2,6-difluorbenzenocarboxamida
203	2,6-Difluór-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetóxi)benzenocarboxamida
204	3-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetóxi)-2,6-difluorbenzenocarboxamida
205	2,6-Difluór-3-[(5-metil-1-benzotiofen-2-il)metóxi]benzenocarboxamida
206	3-(1-Benzotiofen-2-ilmetóxi)-2,6-difluorbenzenocarboxamida
207	3-(1-Benzofuran-2-ilmetóxi)-2,6-difluorbenzenocarboxamida

[5-(Trifluormetil)-1-benzotiofen-2-il]metanol.

Piridina (0,37 ml, 4,72 mmols, 1,5 equiv.) e, subseqüentemente, fluoreto cianúrico (0,53 ml, 6,3 mmols, 2 equiv.) foram adicionados a uma solução de 5-(trifluormetil)-1-benzotiofeno-2-ácido carboxílico (776 mg, 3,15 mmols, 1 equiv.) comercialmente disponível em CH₂Cl₂ (16 ml), mantidos sob N₂, a -20 a -10°C. A precipitação de ácido cianúrico ocorreu e aumentou gradualmente, à medida que a reação prosseguiu. Depois de a msitura ser agitada a -20 a -10°C por 2 h, foi adicionada água gelada junto com 100 ml CH₂Cl₂. Sólidos não dissolvidos foram removidos por filtração; a fase orgânica foi separada do produto de filtração e a camada aquosa foi extraída mais uma vez com CH₂Cl₂ (50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água gelada (50ml), secadas (Na₂SO₄) e concentradas para um volume pequeno (15 ml). NaBH₄ (240 mg, 6,3 mmols, 2 equiv.) foi adicionado em uma porção, e depois foi adicionado, em gotas, MeOH (6,5 ml) ao longo de 15 min, à t.a. A mistura de reação foi neutralizada com 1N H₂SO₄, e os solventes orgânicos foram evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi incorporado em EtOAc (80 ml) e água (40 ml); a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x60 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1N H₂SO₄ e salmoura, secadas (Na₂SO₄) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pro cromatografia de coluna em sílica, usando EtOAc/hexano (graadiente de 10-20%) como agente de extração, para dar 400 mg (54,6% de rendimento) do produto desejado como um sólido branco. HPLC-MS (método 1) deu um pico com Rt = 4,02 min, mas nenhuma ionização.

Exemplo 208: 2,6-Diflúor-3-[5-(trifluormetil)-1-benzotiofen-2-il] metoxibenzenocarboxamida



Sintetizada de 2,6-diflúor-3-hidroxibenzenocarboxamida and [5-(trifluormetil)-1-benzotiofen-2-il]metanol de acordo com o Método C, esquema 3, Rendimento 3%, p.f. 150-152°C, HPLC-MS (método 1): m/z 386 $[M-H]^-$, Rt = 4,39 min.

Exemplos 209-217 (Tabela I)

Os exemplos 209-217 foram sintetizados de 2,6- diflúor-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com o Método B, esquema 2,

Exemplo	209	210	211
Estrutura			
Rendimento (%)	37	62	16
p.f. (°C)	138-139	-	172-173
HPLC-MS: método nº, m/z, íon	1, 305, $[M+H]^+$	1, 339, $[M+H]^+$	1, 319, $[M+H]^+$
Rt (min)	3,28	3,72	3,60

212	213	214
32	50	14
150-151	160-161	153-155
1, 319, [M+H] ⁺	1, 361, [M+H] ⁺	1, 348, [M-H] ⁻
3,60	4,29	3,32

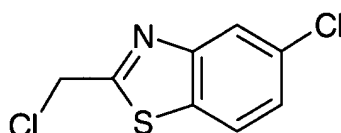
215	216	217
15	25	60
185-186	195-197	223-224
1, 321, [M+H] ⁺	1, 339, [M+H] ⁺	1, 389, [M+H] ⁺
3,46	3,67	4,15

Tabela de nomes de compostos de produto; Exemplos 209-217:

Exemplo	Nome do composto
209	3-(1,3-Benzoxazol-2-ilmetóxi)-2,6-difluorbenzenocarboxamida
210	3-[(5-Cloro-1,3-benzoxazol-2-il)metóxi]-2,6-difluorbenzenocarboxamida
211	2,6-Diflúor-3-[(6-metil-1,3-benzoxazol-2-il)metóxi]benzenocarboxamida
212	2,6-Diflúor-3-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)metóxi]benzenocarboxamida
213	3-[5-(<i>terc</i> -Butil)-1,3-benzoxazol-2-il]metóxi-2,6-difluorbenzenocarboxamida
214	2,6-Diflúor-3-[(5-nitro-1,3-benzoxazol-2-il)metóxi]benzenocarboxamida
215	3-(1,3-Benzotiazol-2-ilmetóxi)-2,6-difluorbenzenocarboxamida

Exemplo	Nome do composto
216	2,6-Diflúor-3-[(5-flúor-1,3-benzotiazol-2-il)metóxi]benzenocarboxamida
217	2,6-Diflúor-3-[5-(trifluormetil)-1,3-benzotiazol-2-il]metoxibenzenocarboxamida

5-Cloro-2-(clorometil)-1,3-benzotiazol.



- 4-Cloro-2-amino-benzotiol (4,05 g, 25,4 mmols, 1 equiv.) e 2-cloro-1,1,1-trimetóxi etano (5,0 ml, 37 mmols, 1,45 equiv.) foram aquecidos com agitação a 60°C por 2 h. A mistura de reação foi resfriada para t.a. e
- 5 misturada com éter dietílico (10 ml). O sólido não dissolvido foi filtrado e lavado com Et₂O e pentano, para dar 1,54 g (28% de rendimento) do produto desejado. Os líquidos de origem foram evaporados até a secagem, o resíduo sólido cor de laranja foi dissolvido em Et₂O (50 ml) e lavado consecutivamente com 1N HCl (25 ml), água (25 ml), solução de 5% de NaHCO₃ (25 ml)
- 10 e salmoura (25 ml). A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e evaporada para um volume menor, sob pressão reduzida. O produto de precipitação sólido foi filtrado e lavado com Et₂O e pentano, para dar uma segunda fração do produto desejado 1,88 g (34% de rendimento). Rendimento total 62%, p.f. 102-104°C, HPLC-MS (método 1): *m/z* 260 [M+H+CH₃CN]⁺, Rt = 4,52 min.

15 Exemplos 218-221 (Tabela J)

Os exemplos 218-221 foram sintetizados de 2,6-diflúor-3-hidroxibenzenocarboxamida e 5-cloro-2-(clorometil)-1,3-benzotiazol de acordo com o Método B, esquema 2,

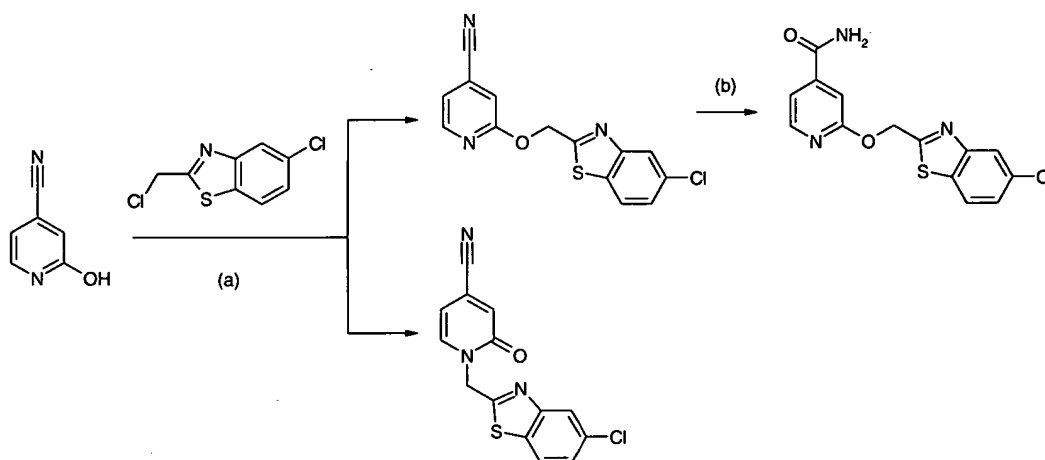
Exemplo	218	219
Estrutura		
Rendimento (%)	81	67
p.f. (°C)	235-236	204-205
HPLC-MS: método nº, m/z, íon	1, 355, [M+H] ⁺	1, 337, [M+H] ⁺
Rt (min)	3,89	392

220	221
50	35
240-242	218-220
1, 371, [M+H] ⁺	1, 371, [M+H] ⁺
4,02	3,98

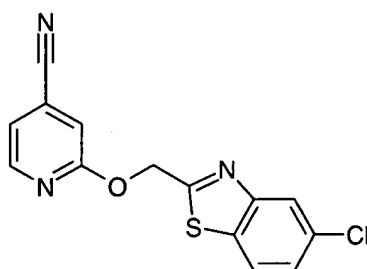
Tabela de nomes de compostos de produto; Exemplos 218-221:

Exemplo	Nome do composto
218	3-[(5-Cloro-1,3-benzotiazol-2-il)metóxi]-2,6-difluorbenzenocarboxamida
219	3-[(5-Cloro-1,3-benzotiazol-2-il)metóxi]-2-fluorbenzenocarboxamida
220	6-Cloro-3-[(5-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)metóxi]-2-fluorbenzenocarboxamida
221	2-Cloro-3-[(5-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)metóxi]-6-fluorbenzenocarboxamida

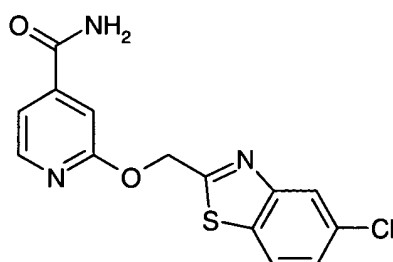
Esquema 24: (a) K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C; (b) conc. H_2SO_4 , H_2O , 40°C.



2-[(5-Cloro-1,3-benzotiazol-2-il)metóxilisonicotinonitrila



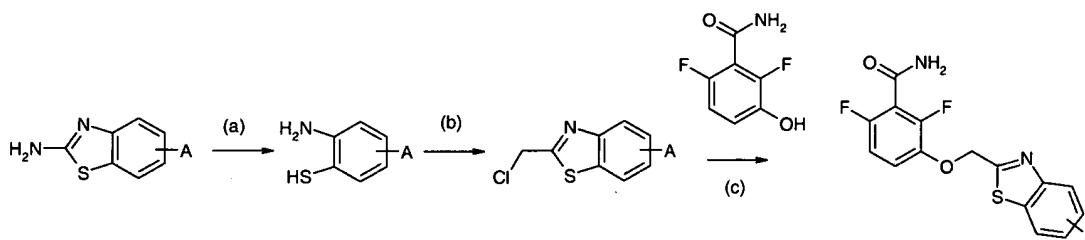
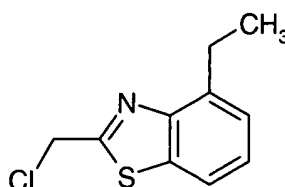
- 2-Hidróxi-4-ciano-piridina (240 mg, 2 mmols, 1 equiv.) foi dissolvido em DMF (6 ml), K_2CO_3 (415 mg, 3 mmols, 1,5 equiv.) e NaI (60 mg, 0,4 mmol, 0,2 equiv.) foram adicionados e a mistura foi agitada à t.a. por 10min.
- 5-Cloro-2-(clorometil)-1,3-benzotiazol (436 mg, 2 mmols, 1 equiv.) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 60°C por 3 h e à t.a. durante a noite. Pela adição de H_2O , precipitou-se um sólido marrom, que foi filtrado, lavado com H_2O e recristalizado de CH_3CN . Rendimento 280 mg (46%), p.f. 224-227°C, HPLC-MS (método 1): m/z 302 $[M+H]^+$, R_t = 3,80 min. Por análise de ^{13}C -RMN foi identificado como sendo um derivado N-alquilado (Esquema 24). Os líquidos de origem de DMF- H_2O foram evaporados até a secagem sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, extraído com EtOAc/hexano (gradiente de 10%-100%) para dar 45 mg (7,5% de rendimento) de um sólido marrom, HPLC-MS (método 1): m/z 302 $[M+H]^+$, R_t = 4,86 min. Por análise de ^{13}C -RMN foi identificado como sendo o derivado O-alquilado desejado (Esquema 24).

Exemplo 222: 2-[(5-Cloro-1,3-benzotiazol-2-il)metóxi]isonicotinamida

2-[(5-Cloro-1,3-benzotiazol-2-il)metóxi]isonicotinonitrila (40 mg, 0,13 mmol) foi dissolvida em H₂SO₄ conc. (0,36 ml) e a solução foi aquecida para 40°C, sob agitação vigorosa. Água (50 mg) foi adicionada, em gotas, e a msitura foi agitada a 40°C por 3 h. Depois de resfriar para -5°C, gelo tritu-
 5 rado (25 ml) foi adicionado rapidamente, com agitação vigorosa, e a misutra foi agitada à t.a. por mais duas horas. Solução de amônio foi adicinada (pH 10) e o produtod e precipitação sólido foi filtrado, lavado com H₂O e secado. O sólido marrom foi purificado por TLC preparativo, extraído com EtOAc,
 10 para dar 20 mg (47% de rendimento), p.f. 220-222°C, HPLC-MS (método 1): *m/z* 320 [M+H]⁺, Rt = 3,76 min.

Esquema 25: (a) KOH, 2-metóxi-etanol:H₂O (1:1), refluxo;

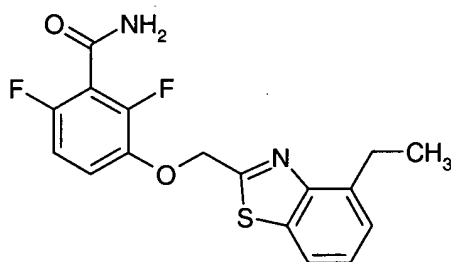
(b) ClCH₂C(OCH₃)₃; (c) K₂CO₃, NaI, DMF, 60°C.

2-(Clorometil)-4-etil-1,3-benzotiazol

15 (Método J) Uma solução de 4-etil-1,3-benzotiazol-2-amina (1,0 g, 5,6 mmols, 1 equiv.) e KOH (7,4 g, 112,2 mmols, 20 equiv.) em 2-metóxi-etanol (9 ml) e H₂O (9 ml), foi agitada sob N₂ e sob refluxo por 20 h. Depois de esfriar para t.a., a mistura foi despejada em água (150 ml) e extraída com

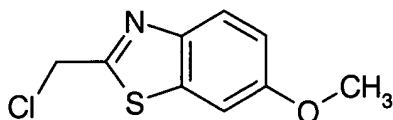
CH₂Cl₂ (2×40 ml). A fase aquosa foi neutralizada com HCl conc. e extraída novamente com CH₂Cl₂ (3×70 ml). Os extratos neutros combinados foram lavados com água (2×60 ml), secados (Na₂SO₄) e evaporados até a secagem sob pressão reduzida. O resíduo semi-sólido verde amarelado (790 mg) foi misturado com 2-cloro-1,1,1-trimetóxi etano (1,62 g, 10,4 mmols) e a mistura foi agitada sob pressão reduzida, at 60°C, por 4 h. As frações voláteis foram removidas por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo líquido marrom foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, extraído com CH₂Cl₂/hexano (10% e 50%), para dar um líquido amarelo (406 mg, 34% de rendimento em duas etapas). HPLC-MS (método 1): *m/z* 212 [M+H]⁺, Rt = 5,00 min

Exemplo 223: 3-[(4-Etil-1,3-benzotiazol-2-il)metóxi]-2,6-difluorbenzenocarboxamida



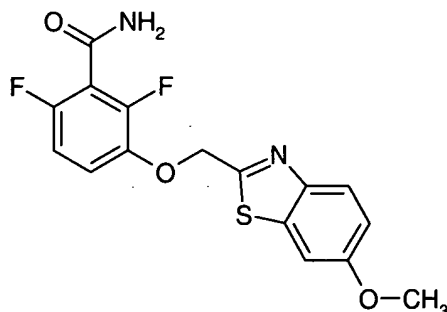
Sintetizada de 2,6-difluór-3-hidroxibenzenocarboxamida e 2-(clorometil)-4-etil-1,3-benzotiazol de acordo com o Método B, esquema 2, Rendimento de 17%, p.f. 184-186°C, HPLC-MS (método 1): *m/z* 349 [M+H]⁺, Rt = 4,16 min.

2-(Clorometil)-6-metóxi-1,3-benzotiazol



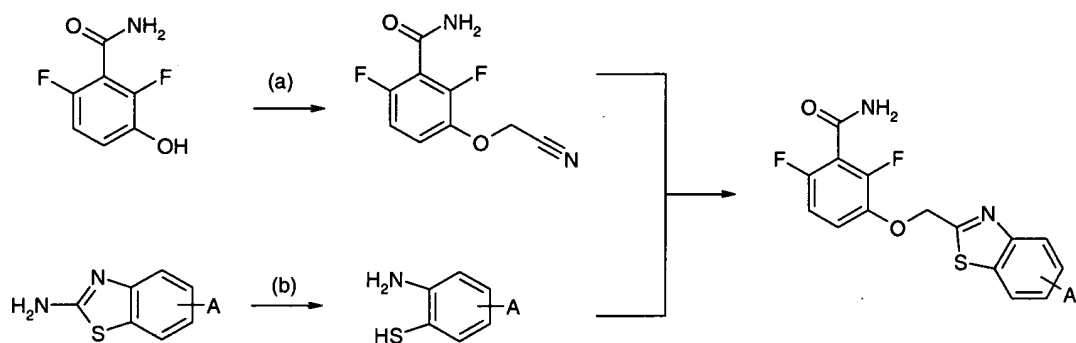
Sintetizada de 6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-amina, comercialmente disponível, de acordo com o Método J, esquema 25, Foi usado em estado bruto na etapa seguinte.

Exemplo 224: 2,6-Diflúor-3-[(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)metóxi] benzenocarboxamida

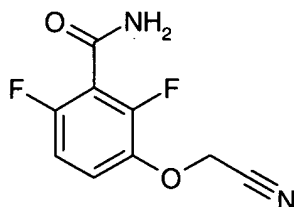


- Sintetizada de 2,6-diflúor-3-hidroxibenzenocarboxamida e 2-(clorometil)-6-metóxi-1,3-benzotiazol de acordo com o Método B, esquema 2, Rendimento de 19%, p.f. 190-192°C, HPLC-MS (método 1): m/z 351 $[M+H]^+$, R_t = 3,50 min.

Esquema 26: (a) BrCH_2CN , K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C; (b) KOH, 2-metóxi-etanol: H_2O (1:1), refluxo.

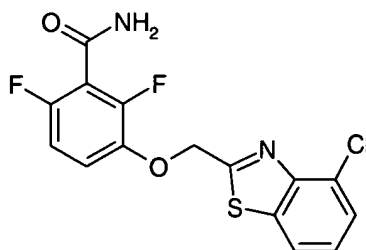


Exemplo 225: 3-(Cianometóxi)-2,6-difluorbenzenocarboxamida



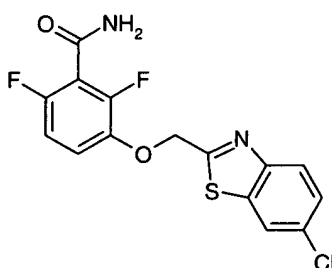
- 10 Sintetizada de 2,6-diflúor-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com o Método B, esquema 2, Rendimento de 86%, p.f. 122-123°C, HPLC-MS (método 1): m/z 213 $[M+H]^+$, R_t = 1,97 min.

Exemplo 226: 3-[(4-Cloro-1,3-benzotiazol-2-il)metóxi]-2,6-difluorbenzenocarboxamida



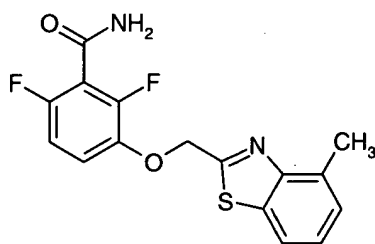
(Método K) Uma solução de KOH (15,15 g, 270 mmols, 20 equiv.) em H₂O (25 ml) foi adicionada a uma solução de 4-cloro-1,3-benzotiazol-2-amina (2,5 g, 13,5 mmols, 1 equiv.) em 2-metóxi-etanol (25 ml) e a mistura de reação foi aquecida sob refluxo durante a noite. Depois de esfriar para t.a., a mistura foi diluída com H₂O (200 ml), acidificada com solução de 5N HCl para pH4 e extraída com CH₂Cl₂ (3×150 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (100 ml), secados (Na₂SO₄) e concentrados até a secagem sob pressão reduzida, para dar 1,5 g (70% de rendimento). Desse resíduo bruto, 167 mg (presumindo 1,05 mmol) foram misturados com 3-(cianometóxi)-2,6-difluorbenzenocarboxamida (150 mg, 0,7 mmol) e a mistura foi agitada a 120°C, em um banho de óleo preaquecido, sob N₂, por 2 h. EtOH (2 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida por mais 2 h. bath, under N₂, for 2 h. EtOH (2 ml) was added and the reaction mixture was heated for a further 2 h. Após esfriar para t.a., o sólido foi filtrado, lavado com EtOH e recristalizado de EtOAc/pentano, para dar o produto desejado como um sólido amarelo claro, 62 mg (25% de rendimento na segunda etapa). HPLC-MS (método 1): *m/z* 355 [M+H]⁺, Rt = 3,75 min.

Exemplo 227: 3-[(6-Cloro-1,3-benzotiazol-2-il)metóxi]-2,6-difluorbenzenocarboxamida



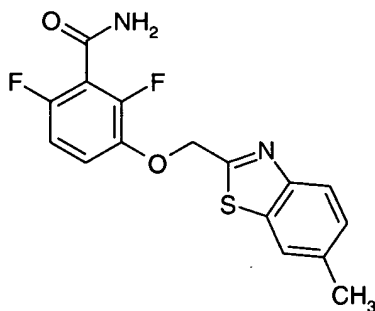
Sintetizada de 6-cloro-1,3-benzotiazol-2-amina e 3-(cianometóxi)-2,6-difluorbenzeno carboxamida, de acordo com o Método K, esquema 26, Rendimento de 38% (segunda etapa), p.f. 190-191°C, HPLC-MS (método 1): m/z 355 $[M+H]^+$, R_t = 3,85 min.

- 5 Exemplo 228: 2,6-Difluór-3-[(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)metóxi]benzenocarboxamida.



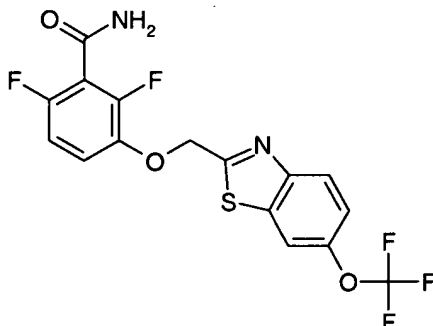
- 10 Sintetizada de 4-metil-1,3-benzotiazol-2-amina e 3-(cianometóxi)-2,6-difluorbenzeno carboxamida, de acordo com o Método K, esquema 26, Rendimento 36% (segunda etapa), p.f. 201-202°C, HPLC-MS (método 1): m/z 335 $[M+H]^+$, R_t = 3,79 min.

Exemplo 229: 2,6-Difluór-3-[(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)metóxi] benzenocarboxamida



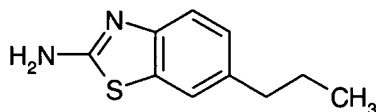
- 15 Sintetizada de 6-metil-1,3-benzotiazol-2-amina e 3-(cianometóxi)-2,6-difluorbenzeno carboxamida, de acordo com o Método K, esquema 26, Rendimento de 17% (segunda etapa), HPLC-MS (método 1): m/z 335 $[M+H]^+$, R_t = 3,70 min.

Exemplo 230: 2,6-Difluor-3-[6-(trifluormetóxi)-1,3-benzotiazol-2-il] metoxibenzenocarboxamida



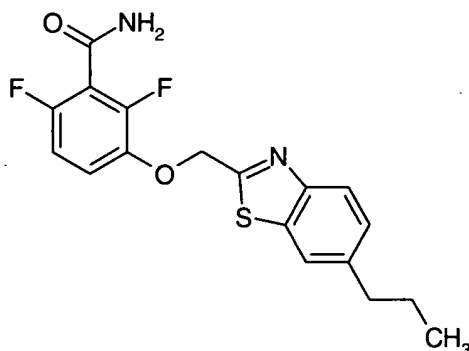
Sintetizada de 6-(trifluormetóxi)-1,3-benzotiazol-2-amina e 3-(cianometóxi)-2,6-difluorbenzenocarboxamida, de acordo com o Método K, esquema 26, Rendimento de 34% (segunda etapa), p.f. 174-175°C, HPLC-MS (método 1): m/z 405 $[M+H]^+$, R_t = 4,14 min.

6-Propil-1,3-benzotiazol-2-amina



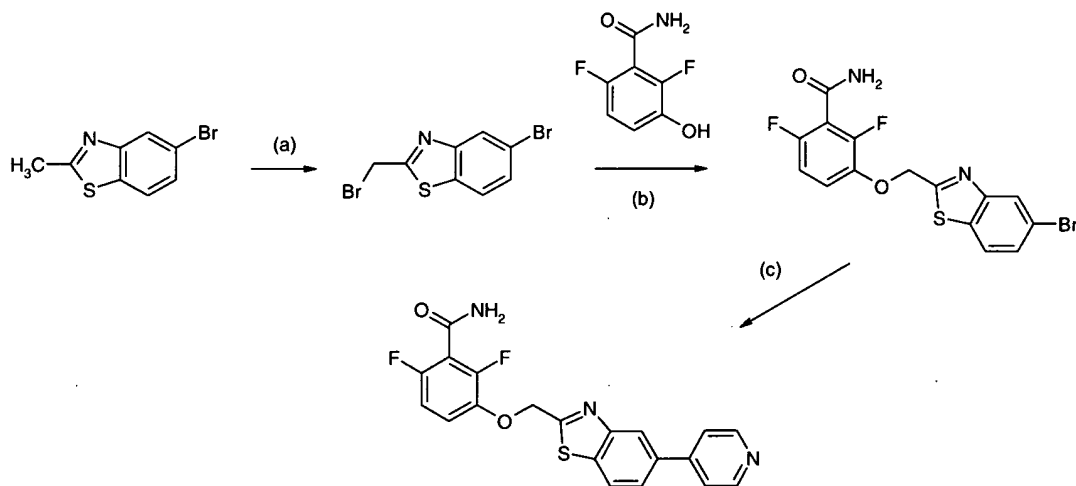
Uma solução de Br_2 (3,8 ml, 74 mmols, 2 equiv.) em ácido acético glacial AcOH (18,5 ml) foi adicionada, em gotas, a <25°C, a uma solução agitada de 4-propilamina (5,0 g, 37 mmols, 1 equiv.) e tiocinato de amônio (5,63 g, 74 mmols, 2 equiv.) em ácido acético glacial AcOH (110 ml). A mistura resultante foi agitada à t.a. por 2 h, diluída com H_2O (700 ml) e extraída com EtOAc (2×250 ml). A camada aquosa foi alcalinizada com solução de amônia aquosa para pH 10 e extraída com EtOAc (3×300 ml). Os extratos alcalinos combinados foram lavados com H_2O (2×200 ml), secados e evaporados até a secagem, sob pressão reduzida, para dar o produto desejado como um sólido branco, 2,34 g (33% de rendimento), p.f. 120-122°C. HPLC-MS (método 1): m/z 193 $[M+H]^+$, R_t = 3,92 min.

Exemplo 231: 2,6-Difluór-3-[(6-propil-1,3-benzotiazol-2-il)metóxi] benzeno-carboxamida

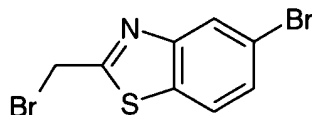


- Sintetizada de 6-propil-1,3-benzotiazol-2-amina e 3-(cianometóxi)-2,6-difluorbenzenocarboxamida, de acordo com o Método K, esquema 26, Rendimento de 18% (second step), p.f. 173-175°C. HPLC-MS (método 1): m/z 363 $[M+H]^+$, R_t = 4,35 min.

Esquema 27: (a) NBS, α,α' -azoisobutironitrila, CCl_4 ; (b) K_2CO_3 , DMF, 60°C; (c) 4-piridina ácido borônico, Na_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, dioxano.



5-Bromo-2-(bromometil)-1,3-benzotiazol

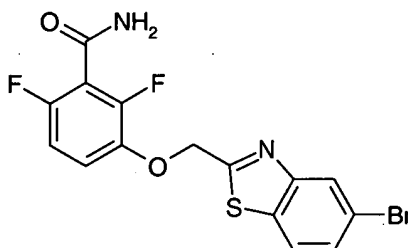


10

N-Bromossuccinimida (4,45 g, 25 mmols, 1,4 equiv.) e, subsequentemente, α,α' -azoisobutironitrila (110 mg, 0,7 mmol, 0,04 equiv.) foram adicionados a uma solução de 5-bromo-2-metil-benzotiazol (4,07 g, 17,85 mmols, 1 equiv.) em CCl_4 (110 ml). A mistura de reação foi agitada sob re-

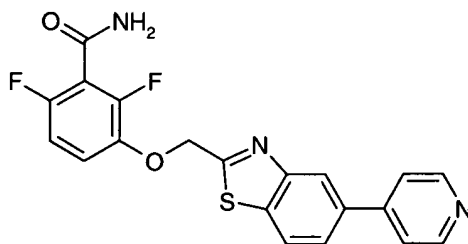
fluxo por 24 hrs. Depois do resfriamento, a succinimida foi removida por filtração e foi lavada com CCl_4 (100 ml). O produto de filtração foi evaporado até a secagem sob pressão reduzida e o resíduo sólido cor de laranja foi purificado pro cromatografia de coluna em sílica, extraído com CH_2Cl_2 / hexano (gradiente de 20%-70%), para dar o produto desejado como um sólido branco, 2,15 g (39% rendimento). P.f. 116-117, HPLC-MS (método 1): m/z 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{Rt} = 4,84$ min. A reação também deu 1,40 g (20% rendimento) do produto secundário 5-bromo-2-dibromometil-benzotiazol, bem como 0,89 g (22%) de material básico não reagido.

10 3-[(5-Bromo-1,3-benzotiazol-2-il)metóxi]-2,6-difluorbenzenocarboxamida



Sintetizada de 2,6-difluór-3-hidroxibenzenocarboxamida e 5-bromo-2-(bromometil)-1,3-benzotiazol, de acordo com o Método B, esquema 2, Rendimento de 81%, p.f. 244-246°C, HPLC-MS (método 1): m/z 399, 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{Rt} = 3,98$ min.

15 Exemplo 232: 2,6-Difluór-3-[5-(4-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il] metoxibenzenocarboxamida



Uma mistura de 3-[(5-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)metóxi]-2,6-difluorbenzenocarboxamida (168 mg, 0,42 mmol, 1 equiv.), 4-piridina ácido borônico (98 mg, 0,63 mmol, 1,5 equiv.) e solução de 2M de Na_2CO_3 aquosa (0,42 ml, 0,82 mmol, 2 equiv.) foram suspensas em dioxano (3,5 ml) e a mistura foi desgaseificada e lavada com N_2 , Catalisador de tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) (37 mg, 0,031 mmol, 0,075 equiv.) foi adicionado e a mistura

- de reação foi aquecida sob refluxo por 12 h. Depois de esfriar para t.a., a mistura foi diluída com H₂O e o produto de precipitação sólido foi filtrado e lavado com H₂O, IMS, IMS/Et₂O e Et₂O. Recristalizado de CH₃CN, para dar o produto desejado como um sólido branco cinzento, 47 mg (28% de rendimento), p.f. 255-258°C. HPLC-MS: *m/z* 398 [M+H]⁺, Rt = 3,28 min.
- 5

Exemplos 233-241 (Tabela K)

Os exemplos 233-241 foram sintetizados de 2,6-difluór-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com o Método B, esquema 2,

Exemplo	233	234	235
Estrutura			
Rendimento (%)	58	25	63
p.f. (°C)	207-209	198-199	208-210
HPLC-MS: método nº, <i>m/z</i> , íon	1, 347, [M+H] ⁺	1, 382, [M+H] ⁺	1, 347, [M+H] ⁺
Rt (min)	3,96	3,89	3,84

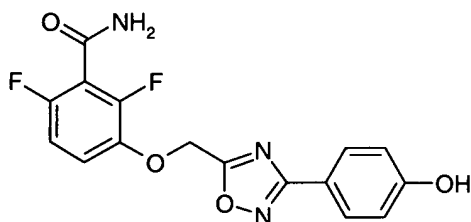
236	237	238
54	6 (pureza de apenas ~75%)	17
222-224	-	188-189
1, 361, [M+H] ⁺	1, 362, [M+H] ⁺	1, 332, [M+H] ⁺
4,13	3,75	3,17

239	240	241
60	44	77
177-178	164-165	172-173
1, 332, [M+H] ⁺	1, 332, [M+H] ⁺	1, 362, [M+H] ⁺
3,62	3,65	3,76

Tabela de nomes de compostos de produto; Exemplos 233-241:

Exemplo	Nome do composto
233	2,6-Diflúor-3-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metóxi]benzenocarboxamida
234	3-[5-(4-Clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metóxi-2,6-difluorbenzenocarboxamida
235	2,6-Diflúor-3-[(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)metóxi]benzenocarboxamida
236	2,6-Diflúor-3-[2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-4-il]metoxibenzenocarboxamida
237	3-[(2-Anilino-1,3-tiazol-4-il)metóxi]-2,6-difluorbenzenocarboxamida
238	2,6-Diflúor-3-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metóxi]benzenocarboxamida
239	2,6-Diflúor-3-[(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metóxi]benzenocarboxamida
240	2,6-Diflúor-3-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metóxi]benzenocarboxamida
241	2,6-Diflúor-3-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxibenzenocarboxamida

Exemplo 242: 2,6-Diflúor-3-[3-(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] metoxibenzenocarboxamida.



(Método L) Solução de tribrometo de boro (1,0 M em CH₂Cl₂, 1,5

ml, 1,5 mmol, 2 equiv.) foi adicionada lentamente, em gotas, a uma suspensão agitada de 2,6-difluór-3-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] metoxibenzenocarboxamida (272 mg, 0,75 mmol, 1 equiv.) em CH₂Cl₂ (5 ml), à t.a., sob N₂. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 4 h e despejada em água (20 ml). CH₂Cl₂ (10 ml) foi adicionado e a mistura bifásica foi agitada por 30 min, à t.a. O sólido branco não dissolvido foi filtrado, lavado com água e Et₂O, para dar 170 mg (65% de rendimento), p.f. 209-210°C, HPLC-MS (método 1): *m/z* 348 [M+H]⁺, Rt = 3,00 min.

Exemplos 243-250 (Tabela L)

Os exemplos 243-250 foram sintetizados de 2,6-difluór-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com o Método B, esquema 2,

Exemplo	243	244	245
Estrutura		No exemplo	
Rendimento (%)	38		81
p.f. (°C)	168-169		173-174
HPLC-MS: método nº, <i>m/z</i> , íon	1, 398, [M-H] ⁻		1, 350, [M+H] ⁺
Rt (min)	4,27		3,81

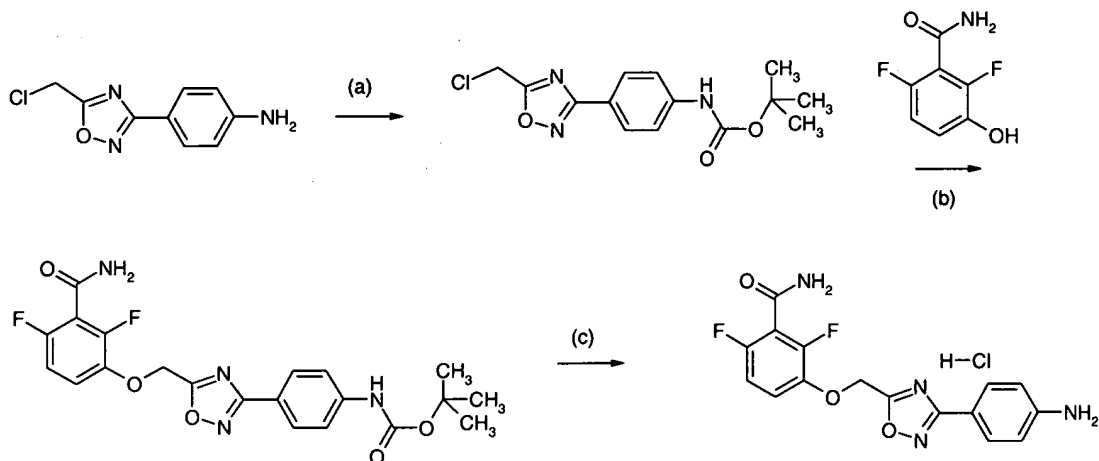
246	247	248
80	82	80
166-168	169-170	134-135
1, 407, [M+H+CH ₃ CN] ⁺	1, 346, [M+H] ⁺	1, 374, [M+H] ⁺
4,10	3,98	4,47

249	250
53	33
132-133	141-142
1, 388, [M+H] ⁺	1, 360, [M+H] ⁺
4,62	4,24

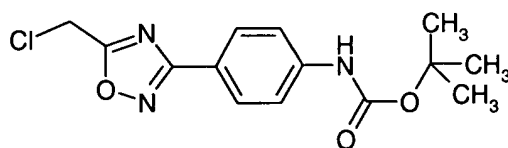
Tabela de nomes de compostos de produto; Exemplos 243-250:

Exemplo	Nome do composto
243	2,6-Difluór-3-(3-[4-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-ilmetóxi)benzenocarboxamida
245	2,6-Difluór-3-[3-(4-fluorfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxibenzenocarboxamida
246	3-[3-(4-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metóxi-2,6-difluorbenzenocarboxamida
247	2,6-Difluór-3-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxibenzenocarboxamida
248	2,6-Difluór-3-[3-(4-isopropilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxibenzenocarboxamida
249	3-(3-[4-(<i>terc</i> -Butil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-ilmetóxi)-2,6-difluorbenzenocarboxamida
250	3-[3-(4-Etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metóxi-2,6-difluorbenzenocarboxamida

Esquema 28: (a) (Boc)₂O, Et₃N, DMAP, THF; (b) K₂CO₃, NaI, DMF, r.t.; (c) 4N HCl, dioxane, t.a.

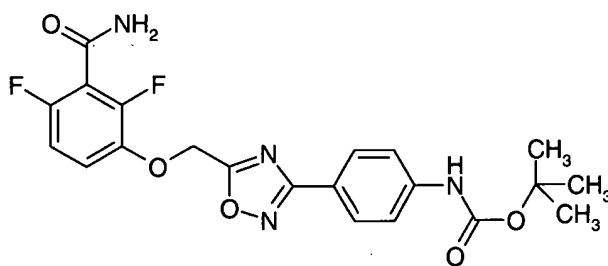


terc-Butil N-4-[5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenilcarbamato



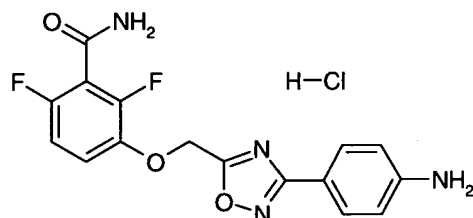
A uma solução de 4-[5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]anilina (950 mg, 4,53 mmols, 1 equiv.), Et₃N (0,20 ml, 5,44 mmols, 1,2 equiv.) e dimetilaminopiridina (catalítico), anidrido de Boc (1,04 g, 4,75 mmols, 1,05 equiv.) foi adicionado em porções e a mistura de reação foi agitada à t.a. por 3 dias. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi misturado com Et₂O e o sólido foi removido por filtração. O produto de filtração foi evaporado até a secagem sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, extraído com EtOAc/hexano (20%), para dar um sólido de cor creme, 780 mg (55% de rendimento). Cerca de 70% puro por HPLC-MS (método 1): *m/z* 308 [M-H]⁻, Rt = 4,72 min. Foi usado sem purificação adicional na etapa seguinte.

terc-Butil N-[4-(5-[3-(aminocarbonil)-2,4-difluorfenóxi]metil-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]carbamato



Sintetizada de 2,6-difluór-3-hidroxibenzenocarboxamida e terc-butil N-4-[5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenilcarbamato, de acordo com o Método B, esquema 2, à t.a. Rendimento de 42%, p.f. 165-166°C, HPLC-MS (método 1): *m/z* 447 [M+H]⁺, Rt = 4,10 min.

Exemplo 251: 3-[3-(4-Aminofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metóxi-2,6-difluorbenzenocarboxamida sal de hidrocloreto



5 terc-Butil N-[4-(5-[3-(aminocarbonil)-2,4-difluorfenóxi]metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]carbamato (300 mg, 0,67 mmol, 1 equiv.) foi dissolvido em 4N HCl em dioxano (7 ml, 28 mmols, 42 equiv.) e a mistura de reação foi agitada à t.a. durante a noite. Frações voláteis foram removidas sob pressão reduzida, o resíduo foi resaturado com Et₂O seco e o sólido formado foi filtrado e lavado com Et₂O seco. O produto bruto (200 mg) foi incorporado em EtOH (2 ml) e foi misturado com 2N HCl em solução de Et₂O (0,3 ml) e Et₂O seco. O sólido branco foi filtrado e lavado com Et₂O seco, para dar 110 mg do produto desejado (43% de rendimento). HPLC-MS (método 1): *m/z* 347 [M+H-HCl]⁺, Rt = 2,98 min.

Exemplos 252-266 (Tabela M)

15 Os exemplos 252, 254-256 e 258-266 foram sintetizados de 2,6-difluor-3-hidroxibenzenocarboxamida de acordo com o Método B, esquema 2, Os exemplos 253 e 257 foram sintetizados de 2,6-difluor-3-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxibenzenocarboxamida de acordo com o Método L.

Exemplo	252	252a	253
Estrutura			
Rendimento (%)	60	73	54
p.f. (°C)	148-149	263-264	164-165
HPLC-MS: método nº, m/z, íon	1, 346, [M+H] ⁺	1, 362, [M+H] ⁺	1, 348, [M+H] ⁺
Rt (min)	3,95	3,45	3,52

254	255	256
56	71	96
173-174	146-148	149-151
1, 366, [M+H] ⁺	1, 367, [M+H] ⁺	1, 362, [M+H] ⁺
3,82	4,10	3,75

257	258	259
37	76	62
197-199	155-157	179-180
1, 348, [M+H] ⁺	1, 400, [M+H] ⁺	1, 377, [M+H] ⁺
3,11	4,23	3,78

260	261	262
64	24	36
155-157	192-194	195-197
1, 400, [M+H] ⁺	1, 392, [M+H] ⁺	1, 333, [M+H] ⁺
3,92	3,43	2,70

263	264
79	30
137-139	128-130
1, 376, [M+H] ⁺	1, 430, 432, [M+H] ⁺
3,88	4,0

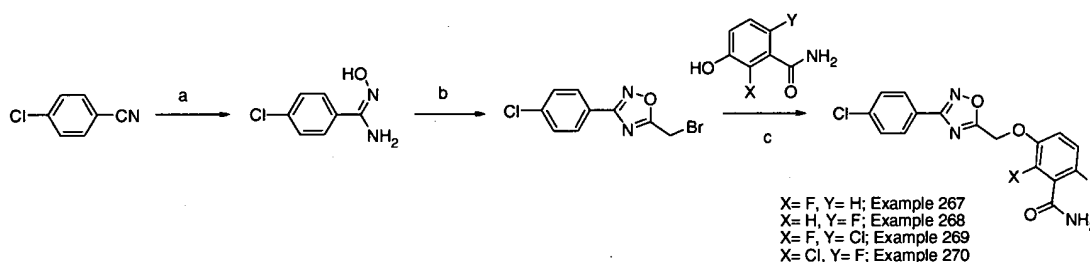
265	266
83	47
123-125	88-89
1, 380, [M+H] ⁺	1, 346, [M+H] ⁺
3,92	3,58

Tabela de nomes de compostos de produto; Exemplos 252-266:

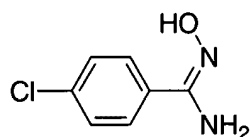
Exemplo	Nome do composto
252	2,6-Diflúor-3-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxibenzenocarboxamida
252a	2,6-Diflúor-3-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxibenzenocarboxamida
253	2,6-Diflúor-3-[3-(2-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxibenzenocarboxamida
254	3-[3-(2-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metóxi-2,6-difluorbenzenocarboxamida
255	3-[3-(3-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metóxi-2,6-difluorbenzenocarboxamida
256	2,6-Diflúor-3-[3-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxibenzenocarboxamida
257	2,6-Diflúor-3-[3-(3-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxibenzenocarboxamida
258	2,6-Diflúor-3-[3-[3-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metóxi)benzenocarboxamida
259	2,6-Diflúor-3-[3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxibenzenocarboxamida
260	3-[3-(2,6-Diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metóxi-2,6-difluorbenzenocarboxamida
261	3-[3-(2,4-Dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metóxi-2,6-difluorbenzenocarboxamida

Exemplo	Nome do composto
262	2,6-Difluór-3-[3-(3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxibenzenocarboxamida
263	2,6-Difluór-3-(3-[(4-metilfenóxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-ilmetóxi)benzenocarboxamida
264	3-(3-[(2,6-Diclorofenóxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-ilmetóxi)-2,6-difluorbenzenocarboxamida
265	3-[3-(4-Clorobenzil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metóxi-2,6-difluorbenzenocarboxamida
266	3-[(3-Benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metóxi]-2,6-difluorbenzenocarboxamida

Esquema 29: (a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOH , EtOH ; (b) brometo de bromoacetila, (c) K_2CO_3 , DMF

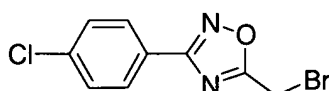


4-Cloro-N-hidróxi-benzamida



- 5 A uma solução de 4-clorobenzonitrila (10,0 g, 73,0 mmols) em EtOH (250 mL) foram adicionados hidróxido de hidroxilamina (5,03 g, 73,0 mmols) e NaOH (2,90 g, 73,0 mmols). A mistura de reação resultante foi submetida a refluxo por 15 h. Depois de completada a reação (monitoramento por TLC), a mistura foi concentrada, EtOH adicionado e filtrada. O produto de filtração foi evaporado no vácuo e usado como tal para a etapa seguinte
- 10 (rendimento bruto 12,0 g, 66%).

5-Bromometil-3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol



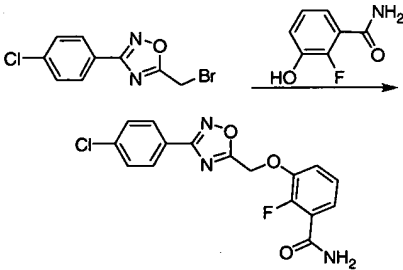
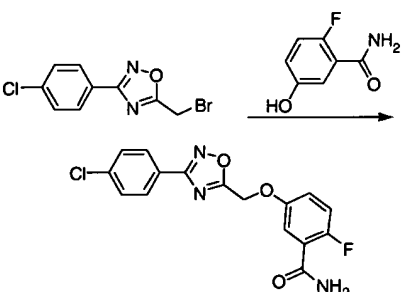
Brometo de bromoacetil (1,50 mL, 17,58 mmols) foi adicionado a

- 4-cloro-N-hidróxi-benzamida (1,0 g, 5,86 mmols) e K_2CO_3 (3,18 g, 23,44 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 100°C por 15 min. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), água (100 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado sobre gel de sílica (60-120 M, 1% EtOAc-hexano), para obter o produto desejado (0,44 g, 28%) como um sólido branco.

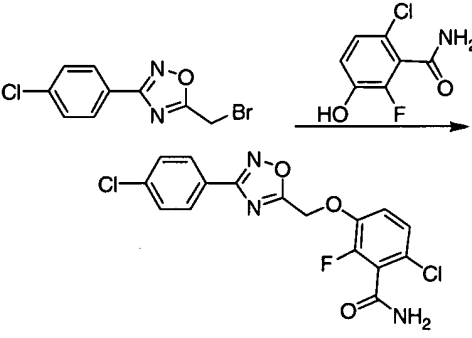
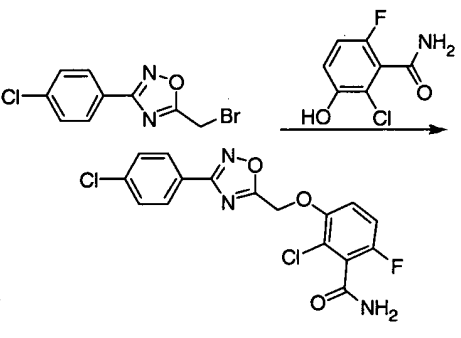
Exemplos 267-270 (Tabela N)

- Os compostos of Exemplos 267-270 foram sintetizados de acordo com o seguinte procedimento geral: a uma solução de 5-bromometil-3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol (A) em 2 ml de DMF anidro foi adicionado reagente (B) e carbonato de potássio (C). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 24 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400 M) usando etil acetato/hexano (45:55) como agente de extração, para dar o composto de produto.

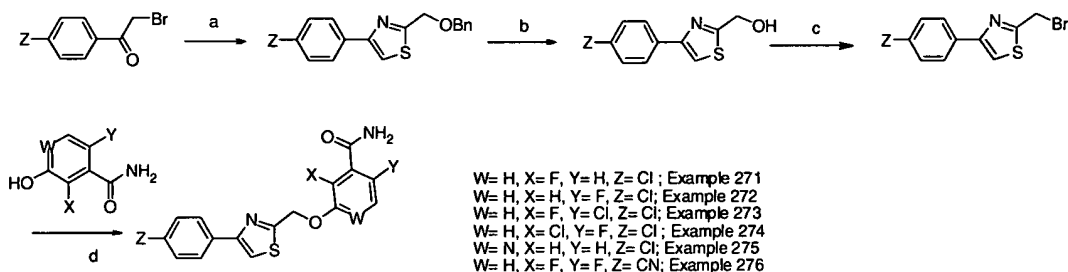
Tabela N

Exemplo	267	268
Produto	3-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-benzamida	5-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-benzamida
Esquema de reação		
Reagente (B)	2-Flúor-3-hidróxi-benzamida	2-Flúor-5-hidróxi-benzamida
Quantidades of A; B; C	0,03 g, 0,10 mmol; 0,017 g, 0,10 mmol; 0,053 g, 0,35 mmol	0,07 g, 0,25 mmol; 0,04 g, 0,25 mmol; 0,124 g, 0,90 mmol
Rendimento	0,019 g, 50%, off sólido branco	0,025 g, 27%, sólido branco

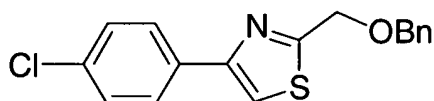
Exemplo	267	268
¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz)	δ 5,72 (s, 2H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,80 (m, 3 H), 7,80 (br s, 1H) and 8,03 (d, J= 8,80 Hz, 2H)	δ 5,63 (s, 2H), 7,23-7,33 (m, 3H), 7,65-7,73 (m, 4H) and 8,03 (d, J= 8,40 Hz, 2H)
MS-ES+	348,07	348,11
HPLC mé- todo nº, Rt (min)	8, 16,33	8, 16,56

269	270
6-Cloro-3-[3-(4-cloro-fenil)- [1,2,4]oxadiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor- benzamida	2-Cloro-3-[3-(4-cloro-fenil)- [1,2,4]oxadiazol-5-ilmetóxi]-6-flúor- benzamida
	
6-Cloro-2-flúor-3-hidróxi-benzamida	2-Cloro-6-flúor-3-hidróxi-benzamida
0,07 g, 0,25 mmol; 0,048 g, 0,25 mmol; 0,124 g, 0,90 mmol	0,070 g, 0,25 mmol; 0,048 g, 0,25 mmol; 0,124 g, 0,9 mmol
0,070 g, 71%, sólido branco	0,013 g, 13%, sólido branco
δ 5,74 (s, 2H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,67 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,88 (br s, 1H), 8,03 (d, J= 8,40 Hz, 2H) e 8,16 (br s, 1H)	δ 5,73 (s, 2H), 7,27-7,37 (m, 2H), 7,65 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,87 (br s, 1H), 8,03 (d, J= 8,40 Hz, 2H) e 8,14 (br s, 1H)
382,03	382,03
8, 16,53	8, 16,48

Esquema 30: (a) 2-Benzilóxi-tioacetamida, DMF; (b) BBr₃, DCM, (c) PBr₃, Tolueno (d) fenóis correspondentes

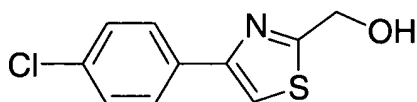


2-Benziloximetil-4-(4-cloro-fenil)-tiazol



- À solução de 2-benzilóxi-tioacetamida (3,0 g, 16,57 mmols) em 3 ml de DMF foi adicionado 2-Bromo-1-(4-cloro-fenil)-etanona (3,0 g, 12,87 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 130°C for 24 h sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), água (25 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado sobre gel de sílica (230-400 M, 2% EtOAc-hexano), para obter o produto desejado (2,0 g, 49%). O derivado de ciano correspondente também foi preparado pelo mesmo método geral.

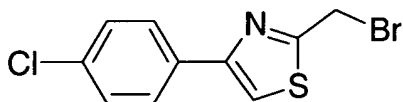
[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-metanol



- Uma solução de 2-benziloximetil-4-(4-cloro-fenil)-tiazol (2,0 g, 6,34 mmols) em 25 ml de DCM foi refrigerada para -78° C, seguido de adição de BBr₃ (2,38 ml, 25,3 mmols). The mistura de reação foi agitada a 25°C for 2 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), uma solução de NaHCO₃ (20 mL) foi adicionada a 0°C e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado sobre gel de sílica (60-120 M, 40% EtOAc-hexano), para obter

o produto desejado (0,8 g, 57%). O derivado de ciano correspondente também foi preparado pelo mesmo método geral.

2-Bromometil-4-(4-cloro-fenil)-tiazol



À solução de [4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-metanol (0,80 g, 3,55 mmols) em 10 ml de tolueno foi adicionado PBr_3 (0,51 ml, 5,33 mmols) e a
 5 mistura de reação foi aquecida para 120°C por 20 min, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), água (25 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As
 10 fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas, para obter o produto desejado (0,17 g, 17%). O derivado de ciano correspondente também foi preparado pelo mesmo método geral.

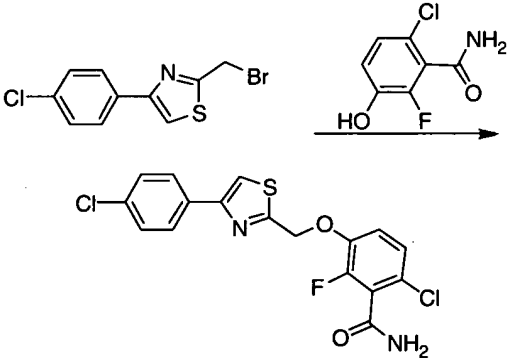
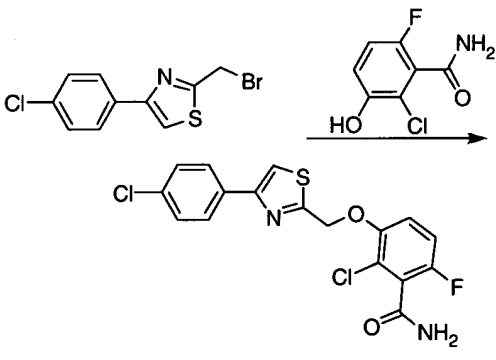
Exemplos 271-276 (Tabela O)

Os compostos dos Exemplos 271-276 foram sintetizados de acordo com o seguinte procedimento geral: a uma solução de reagente (A)
 15 em DMF anidro foi adicionado reagente (B) e carbonato de potássio (C). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 24 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (60-120 M)
 20 usando etil acetato/hexano como agente de extração, para dar o composto de produto.

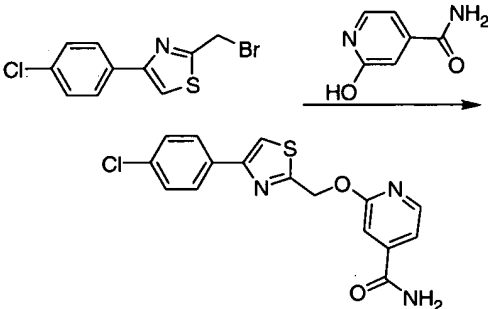
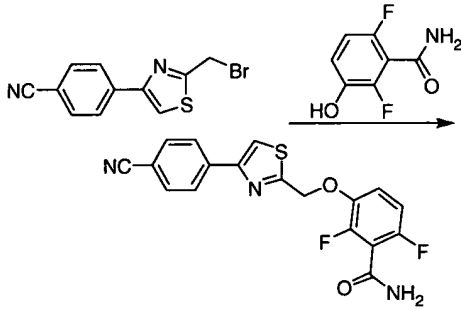
Tabela O

Exemplo	271	272
Produto	3-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2-flúor-benzamida	5-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2-flúor-benzamida
Esquema de reação		

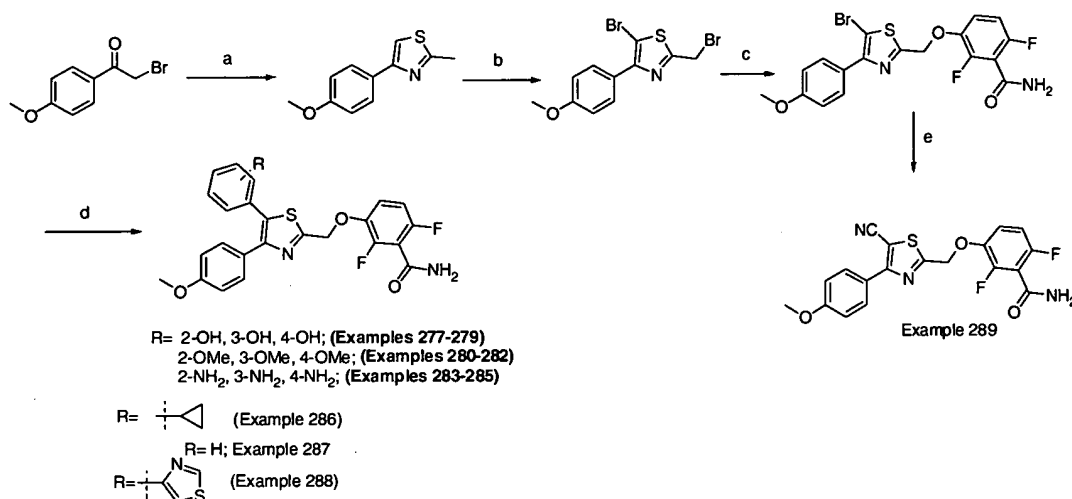
Exemplo	271	272
Reagente (A)	2-bromometil-4-(4-cloro-fenil)-tiazol	2-bromometil-4-(4-cloro-fenil)-tiazol
Reagente (B)	2-Flúor-3-hidróxi-benzamida	2-flúor-5-hidróxi-benzamida
Quantidades A; B; C; volume DMF	0,070 g, 0,24 mmol; 0,037 g, 0,24 mmol; 0,116 g, 0,8 mmol; 2 ml	0,07 g, 0,24 mmol; 0,037 g, 0,24 mmol; 0,116 g, 0,84 mmol; 2 ml
Relação etil acetato:hexano	30:70	30:70
Rendimento	0,035 g, 40%, sólido branco	0,020 g, 23%, sólido branco
¹ H RMN (DM-SO-d ₆ , 400 MHz)	δ 5,60 (s, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,53 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,66 (br s, 1H), 7,79 (br s, 1H), 8,0 (d, J= 8,40 Hz, 2H) and 8,25 (s, 1H)	δ 5,52 (s, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,53 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,72 (m, 2H), 8,01 (d, J= 8,40 Hz, 2H) and 8,25 (s, 1H)
MS-ES+	363,22	363,04
HPLC método nº, Rt (min)	9, 16,91	9, 17,06

273	274
6-Cloro-3-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2-flúor-benzamida	2-Cloro-3-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-6-flúor-benzamida
	
2-bromometil-4-(4-cloro-fenil)-tiazol	2-bromometil-4-(4-cloro-fenil)-tiazol
6-cloro-2-flúor-3-hidróxi-benzamida	2-cloro-6-flúor-3-hidróxi-benzamida
0,070 g, 0,24 mmol; 0,045 g, 0,24 mmol; 0,116 g, 0,8 mmol; 2 ml	0,07 g, 0,24 mmol; 0,045 g, 0,24 mmol; 0,116 g, 0,84 mmol; 2 ml
30:70	30:70
0,017 g, 17%, sólido branco	0,042 g, 43%, sólido branco
δ 5,62 (s, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,53 d, J= 8,80 Hz, 2H),	δ 5,60 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,53 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,86 (br

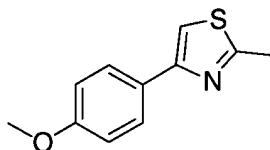
273	274
7,86 (br s, 1H), 8,0 (d, J= 8,80 Hz, 2H), 8,14 (br s, 1H) and 8,26 (s, 1H)	s, 1H), 8,0 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 8,13 (br s, 1H) and 8,24 (s, 1H)
396,99	397,20
8, 17,00	8, 16,98

275	276
2-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-isonicotinamida	3-[4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida
	
2-bromometil-4-(4-cloro-fenil)-tiazol	4-(2-Bromometil-tiazol-4-il)-benzonitrile
2-hidróxi-isonicotinamida	2,6-Diflúor-3-hidróxi-benzamida
0,10 g, 0,34 mmol; 0,048 g, 0,34 mmol; 0,167 g, 0,12 mmol; 2 ml	0,55 g, 1,9 mmol; 0,34 g, 1,90 mmol; 0,95 g, 6,92 mmol; 8 ml
30:70	50:50
0,027 g, 12%, sólido branco	0,41 g, 56%, sólido branco
δ 5,46 (s, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,51 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,70 (br s, 1H), 7,98 (m, 3H) and 8,15 (m, 2H)	δ 5,60 (s, 2H), 7,12 (t, J= 8,80 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,94 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 8,17 (m, 3H) and 8,48 (s, 1H)
346,12	372,07
8, 14,96	8, 15,52

Esquema 31: (a) Tioacetamida, DMF; (b) NBS, CCl_4 (c) 2,6-difluór-3-hidroxibenzamida, K_2CO_3 , DMF (d) ácidos borônicos correspondentes; condições de Suzuki ou Stille (e) CuCN , Piridina.

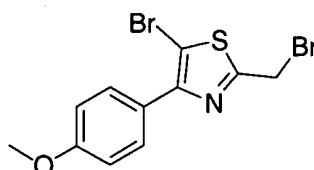


4-(4-Metóxi-fenil)-2-metil-tiazol



- 5 A mistura de tioacetamida (16,0 g, 213 mmols) e 2-bromo-1-(4-metóxi-fenil)-etanona (4,0 g, 17,5 mmols) foi aquecida para 140°C por 24 h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), água (100 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com
- 10 água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado sobre gel de sílica (230-400 M, 1% EtOAc-hexano), para obter o produto desejado (2,5 g, 69%).

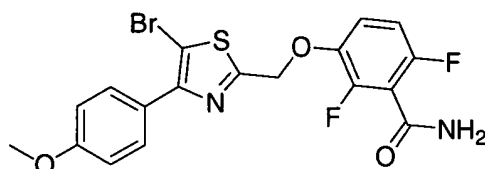
5-Bromo-2-bromometil-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol



- À solução de 4-(4-metóxi-fenil)-2-metil-tiazol (5,0, 24,3 mmols) em CCl_4 (20 mL) foi adicionado NBS (7,43 g, 41,74 mmols) e a mistura de reação foi aquecida para 100°C por 2 h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois

de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400 M) usando 1% etil acetato/hexano para dar o produto desejado (3,0 g, 34%).

5 3-[5-Bromo-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida



A uma solução de 5-bromo-2-bromometil-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol (0,50 g, 1,37 mmol) em 5 ml de DMF anidro foram adicionados 2,6-diflúor-3-hidróxi-benzamida (0,23 g, 1,37 mmol) e carbonato de potássio (0,75 g, 5,43 mmols). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 24 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (60-120 M), usando etil acetato/hexano (30:70) como agente de extração, para dar o composto do título (0,30 g, 48%).

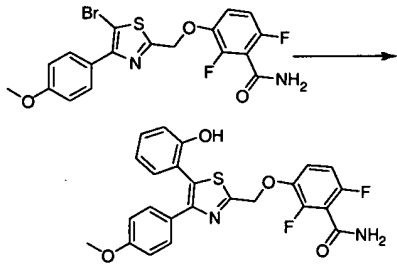
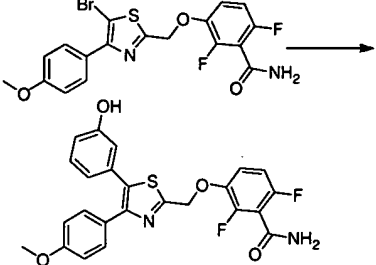
Exemplos 277-287 (Tabela P)

15 Os compostos dos Exemplos 277-287 foram sintetizados de acordo com o seguinte procedimento geral: a uma solução de 3-[5-bromo-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida (A) em 5 ml de DMF anidro e água (2,5 ml) foi adicionado reagente (B) e fosfato de potássio (C). A mistura de reação foi desgaseificada 10 minutos, seguido da adição de

20 diclorobis(trifenil fosfina) paládio (II)(D). A mistura de reação foi aquecida para 120°C por 12 h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), água (25 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O

25 resíduo bruto foi purificado sobre gel de sílica (45% EtOAc-Hexano), para obter o composto de produto desejado.

Tabela P

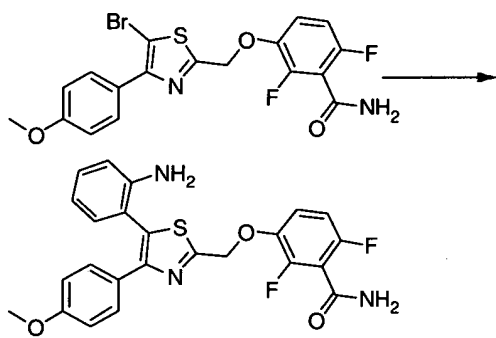
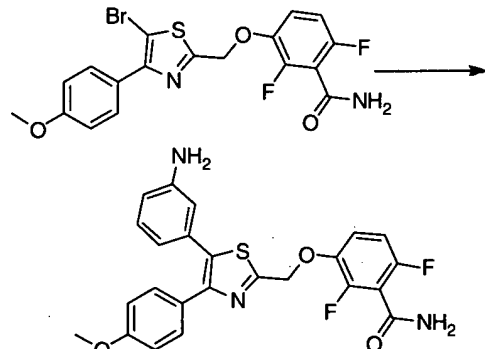
Exemplo	277	278
Produto	2,6-Diflúor-3-[5-(2-hidróxi-fenil)-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida	2,6-Diflúor-3-[5-(3-hidróxi-fenil)-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida
Esquema de reação		
Reagente (B)	2-hidroxifenil ácido borônico	3-hidroxifenil ácido borônico
Quantidades A; B; C; D	0,20 g, 0,44 mmol; 0,12 g, 0,88 mmol; 0,11 g, 0,53 mmol; 0,046 g, 0,068 mmol	0,20 g, 0,44 mmol; 0,12 g, 0,88 mmol; 0,11 g, 0,53 mmol; 0,046 g, 0,068 mmol
Gel de sílica	60-120 M	60-120 M
Rendimento	0,005 g, 3%, sólido branco	0,02 g, 10%, sólido branco
¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz)	δ 3,72 (s, 3H), 5,54 (s, 2H), 6,80 (m, 3H), 6,85 (m, 1H), 7,08-7,23 (m, 3H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,88 (br s, 1H), 8,17 (br s, 1H) and 9,90 (br s, 1H)	δ 3,75 (s, 3H), 5,54 (s, 2H), 6,77 (m, 3H), 6,91 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,89 (br s, 1H), 8,17 (br s, 1H) and 9,64 (br s, 1H)
MS-ES+	469,31	469,30
HPLC método n ^o , Rt (min)	8, 16,04	8, 15,70

279	280
2,6-Diflúor-3-[5-(4-hidróxi-fenil)-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida	2,6-Diflúor-3-[5-(2-metóxi-fenil)-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida

279	280
4-hidroxifenil ácido borônico	2-metoxifenil ácido borônico
0,20 g, 0,44 mmol; 0,12 g, 0,88 mmol; 0,11 g, 0,53 mmol; 0,046 g, 0,068 mmol	0,10 g, 0,20 mmol; 0,06 g, 0,41 mmol; 0,05 g, 0,24 mmol; 0,021 g, 0,03 mmol
60-120 M	60-120 M
0,02 g, 10%, sólido branco	0,019 g, 18%, sólido branco
δ 3,74 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 6,78 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 6,89 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,13 (m, 3H), 7,37-7,45 (m, 3H), 7,89 (br s, 1H), 8,17 (br s, 1H) and 9,79 (br s, 1H)	δ 3,70 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 5,54 (s, 2H), 6,85 (d, J= 8,80 Hz, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 3H), 7,36 (d, J= 8,80 Hz, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,87 (br s, 1H) and 8,16 (br s, 1H)
469,29	483,40
8, 15,60	9, 16,85

281	282
2,6-Difluór-3-[5-(3-metóxi-fenil)-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida	2,6-Difluór-3-[5-(4-metóxi-fenil)-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida
3-metoxifenil ácido borônico	4-metoxifenil ácido borônico
0,10 g, 0,20 mmol; 0,06 g, 0,41 mmol; 0,05 g, 0,24 mmol; 0,021 g, 0,03 mmol	0,10 g, 0,20 mmol; 0,06 g, 0,41 mmol; 0,05 g, 0,24 mmol; 0,021 g, 0,03 mmol
60-120 M	60-120 M

281	282
0,025 g, 24%, sólido branco	0,018 g, 17%, sólido amarelo
δ 3,69 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 6,89-6,96 (m, 5H), 7,14 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 3H), 7,89 (br s, 1H) and 8,17 (br s, 1H)	δ 3,74 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 5,53 (s, 2H), 6,90 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 6,97 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,28 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,89 (br s, 1H) and 8,16 (br s, 1H)
483,42	483,23
9, 16,97	8, 17,03

283	284
2,6-Difluór-3-[5-(2-amino-fenil)-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida	2,6-Difluór-3-[5-(3-amino-fenil)-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida
	
2-aminofenil ácido borônico	3-aminofenil ácido borônico
0,10 g, 0,20 mmol; 0,09 g, 0,54 mmol; 0,10 g, 0,48 mmol; 0,021 g, 0,03 mmol	0,10 g, 0,20 mmol; 0,07 g, 0,54 mmol; 0,102 g, 0,48 mmol; 0,021 g, 0,03 mmo
60-120 M	60-120 M
0,042 g, 41%, sólido amarelo claro	0,015 g, 14%, sólido amarelo claro
δ 3,72 (s, 3H), 4,94 (br s, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,57 (t, J= 7,20 Hz, 1H), 6,75 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,89 (br s, 1H) and 8,18 (br s, 1H)	δ 3,74 (s, 3H), 5,25 (br s, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,56 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,88 (br s, 1H) and 8,17 (br s, 1H)
468,02	468,03
9, 16,70	9, 16,04

285	286
2,6-Difluór-3-[5-(4-amino-fenil)-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida	3-[5-Ciclopropil-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-difluór-benzamida
4-aminofenil ácido borônico	ciclopropil ácido borônico
0,10 g, 0,20 mmol; 0,07 g, 0,54 mmol; 0,102 g, 0,48 mmol; 0,021 g, 0,03 mmol	0,10 g, 0,20 mmol; 0,37 g, 0,43 mmol; 0,05 g, 0,26 mmol; 0,021 g, 0,03 mmol
60-120 M	230-400 M
0,01 g, 9%, sólido marrom	0,01 g, 10%, sólido branco
δ 3,74 (s, 3H), 5,42 (br s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,54 (m, 2H), 6,89 (d, J= 8,80 Hz, 2H), 6,99 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,89 (br s, 1H) and 8,17 (br s, 1H)	δ 0,66 (m, 2H), 1,11 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,88 (br s, 1H) and 8,16 (br s, 1H)
468,31	417,11
8, 16,06	9, 17,12

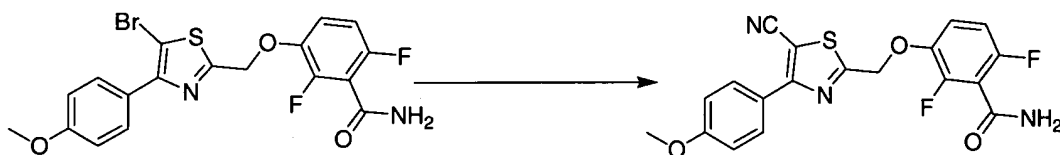
287
2,6-Difluór-3-[4-(4-metóxi-fenil)-5-fenil-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida
fenil ácido borônico
0,10 g, 0,20 mmol; 0,05 g, 0,43 mmol; 0,05 g, 0,26 mmol; 0,021 g, 0,03 mmol
230-400 M
0,02 g, 22%
δ 3,75 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,90 (d, J= 8,80 Hz, 2H), 7,14 (t, J= 8,80 Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 8H), 7,89 (br s, 1H) and 8,17 (br s, 1H)
453,23
9, 13,35

Exemplo 288: 2,6-Diflúor-3-[4'-(4-metóxi-fenil)-[4,5']bitiazolil-2'-ilmetóxi]-benzamida



A uma solução de 3-[5-bromo-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida (0,20 g, 0,043 mmol) em 5 ml de DMF anidro foi
 5 adicionado 4-tributilestanil tiazol (0,16 g, 0,43 mmol) e a mistura de reação foi degaseificada por 10 minutos. Tetraquis(trifenilfosfino) paládio (0) (0,05 g, 0,043 mmol) foi depois adicionado e a mistura de reação foi aquecida para 120°C por 12 h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois, a mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, água foi adicionada (25 mL) e o com-
 10 posto foi extraído com etil acetato (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas como um através de Na₂SO₄ anidro, e evaporadas como um até a secagem, sob pressão reduzida. O composto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400 M), usando etil acetato/hexano (40:60) como agente de extração, para dar o composto do título como o sólido branco (0,072 g, 36%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,80 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 4H), 7,90 (br s, 1H), 8,18 (br s, 1H) e 9,18 (s, 1H). MS ES⁺ (460,32), HPLC (método II) Rt = 16,37 min.

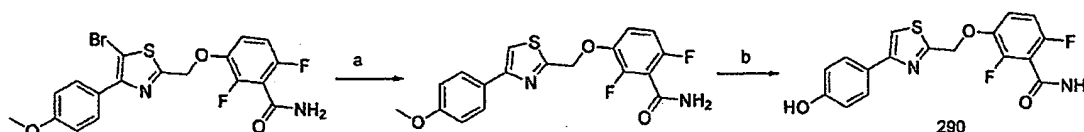
Exemplo 289: 3-[5-Ciano-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida



A uma solução de 3-[5-bromo-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida (0,20 g, 0,43 mmol) em piridina (4,0 mL) foi adicionado CuCN (0,19 g, 2,19 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 150°C em microondas por 2 h. Depois de completada a reação, o pH foi a-
 25 justado para 3-4 com uma solução de 1N de HCl e extraída com etil acetato

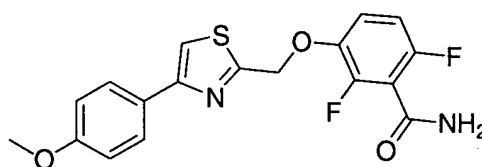
3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado sobre gel de sílica (60-120 M, 45% EtOAc-Hexano), para obter o produto desejado (0,02 g, 11%) como um sólido marrom. δ 3,79 (s, 3H), 5,67 (s, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,88 (br s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H) e 8,19 (br s, 1H). MS ES+ (402,07), HPLC (método I) Rt = 16,60 min.

Esquema 32: (a) Zn/ Ácido acético; (b) BBR_3/DCM



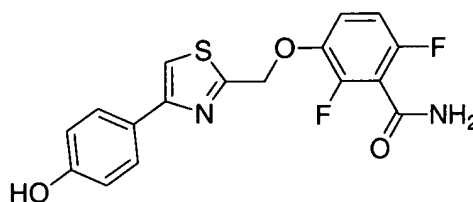
Ref: Esquema 3

2,6-Difluór-3-[4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida



A uma solução de 3-[5-bromo-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-difluór-benzamida (2,0 g, 4,37 mmols) em 50 ml de ácido acético foi adicionado pó de Zn (2,0 g). A mistura de reação foi aquecida para 120°C por 1 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), água (100 mL) foi adicionada e o pH foi ajustado para 8-9 com uma solução de NaOH e extraída com etil acetato (3 x 150 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas, para obter o produto desejado (0,8 g, 50%) como um sólido branco.

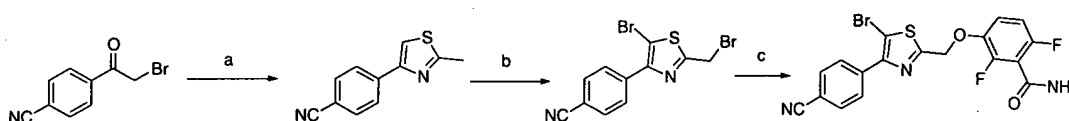
Exemplo 290: 2,6-Difluór-3-[4-(4-hidróxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida



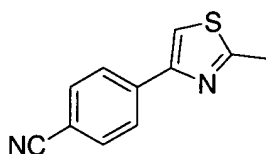
Uma solução de 2,6-difluór-3-[4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida (0,20 g, 0,53 mmol) em 15 ml de DCM foi refrigerada para -78°

C, seguido da adição de BBr_3 (0,2ml, 2,14 mmols). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 2 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), foi adicionada uma solução de NaHCO_3 (20 mL) a 0°C e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (60-120 M), usando etil acetato/hexano (50:50) como agente de extração, para dar o composto do título como sólido amarelo claro (0,06 g, 31%). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 5,55 (s, 2H), 6,83 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 7,88 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,17 (br s, 1H) e 9,64 (br s, 1H). MS ES+(363,25), HPLC (método I) $R_t = 14,57$ min.

Esquema 33: (a) Tioacetamida; (b) NBS; (c) 2,6-difluór-3-hidróxi benzamida, K_2CO_3 , DMF.

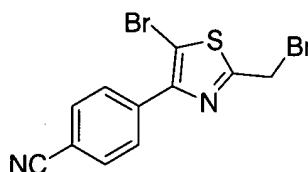


4-(2-Metil-tiazol-4-il)-benzonitrila



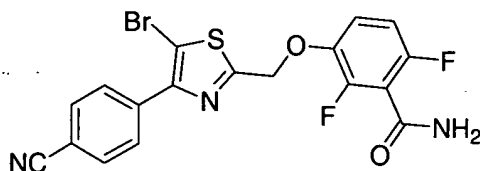
O composto foi preparado seguindo o método geral, tal como descrito na preparação de 4-(4-metóxi-fenil)-2-metil-tiazol (Esquema 31).

4-(5-Bromo-2-bromometil-tiazol-4-il)-benzonitrila



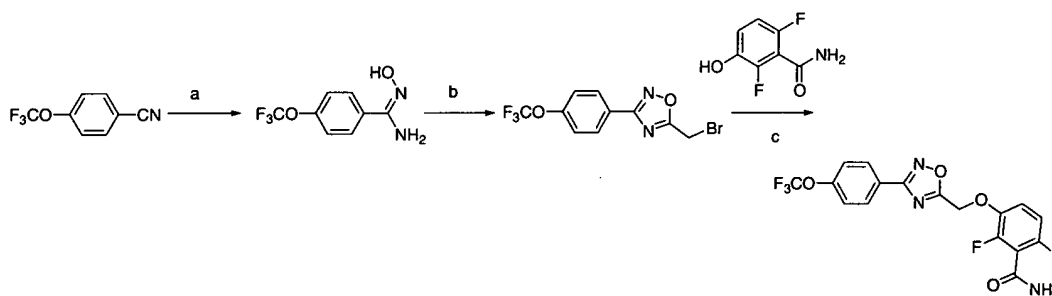
O composto foi preparado seguindo o método geral, tal como descrito na preparação de 5-bromo-2-bromometil-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol (Esquema 31).

Exemplo 291: 3-[5-Bromo-4-(4-ciano-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-difluór-benzamida

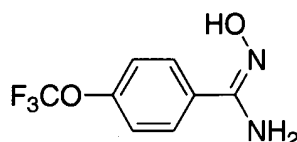


A uma solução de 4-(5-bromo-2-bromometil-tiazol-4-il)-benzo-nitrila (0,43 g, 1,20 mmol) em 5 ml de DMF anidro foram adicionados 2,6-difluór-3-hidróxi-benzamida (0,20 g, 1,20 mmol) e carbonato de potássio (0,58 g, 4,20 mmols). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 24 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (60-120 M), usando etil acetato/hexano (30:70) como agente de extração, para dar o composto do título como um sólido branco (0,35 g, 66%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5,57 (s, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,89 (br s, 1H), 8,0 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 8,10 (d, J= 8,40 Hz, 2H) e 8,17 (br s, 1H). MS ES+(450,09), HPLC (método I) Rt = 16,127min.

Esquema 34: (a) NH₂OH.HCl, NaOH, EtOH; (b) Brometo de bromoacetil, (c) K₂CO₃, DMF.



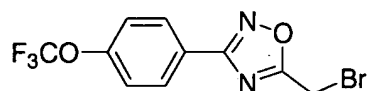
Trifluormetóxi fenil -N-hidróxi-benzamida



A uma solução of 4-trifluormetoxibenzonitrile (1,0 g, 5,0 mmols) em EtOH (20 mL) foram adicionados hidrocloreto de hidroxilamine (0,365 g, 5,0 mmols) e NaOH (0,212 g, 5,0 mmols). A mistura de reação resultante foi

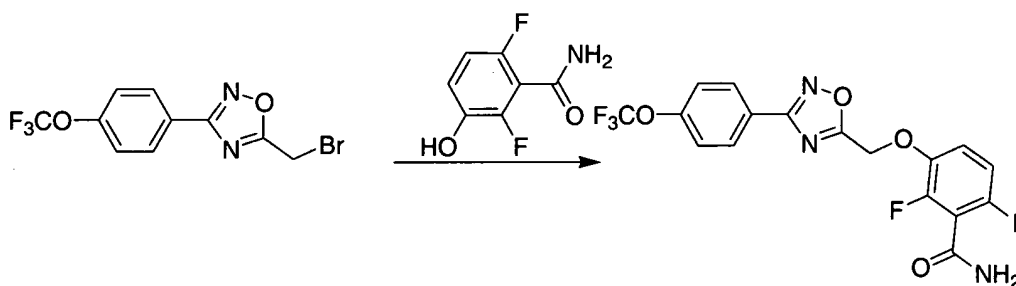
submetida a refluxo por 15 h. Depois de completar a reação (monitoramento por TLC), a mistura foi concentrada, EtOH foi adicionado e filtrada. O produto de filtração foi evaporado no vácuo e usado como tal na etapa seguinte (rendimento bruto 12,0 g, 66%).

5 5-Bromometil-3-(Trifluormetóxi fenil)-[1,2,4]oxadiazol



Brometo de bromoacetil (2,0 mL, 23,12 mmols) foi adicionado a trifluormetóxi-N-hidróxi-benzamida (0,40 g, 5,86 mmols) e K_2CO_3 (0,87 g, 6,0 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 100°C por 15 min. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), água (100 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado sobre gel de sílica (60-120 M, 3% EtOAc-Hexano), para obter o produto desejado (0,25 g, 43%) como um sólido branco.

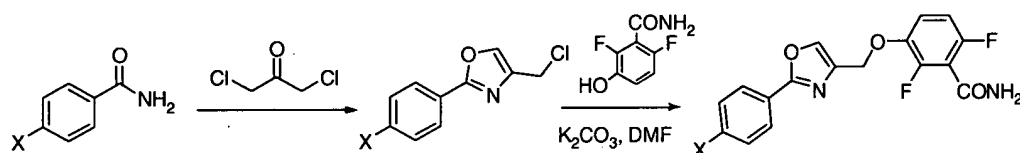
15 Exemplo 292: 3-[3-(4-Trifluormetóxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetóxi]-2-flúor-benzamida



A uma solução de 5-bromometil-3-(trifluormetóxi fenil)-[1,2,4]oxadiazol (0,24 g, 1,0 mmol) em 2,5 ml de DMF anidro foram adicionados 2,6-difluor-3-hidróxi benzamida (0,18 g, 1,0 mmol) e carbonato de potássio (0,516 g, 3,7 mmols). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 24 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (60-120 M), usando etil acetato/hexano (50:50) como agente de extração, para dar o composto do título como sólido branco (0,090 g, 20%).

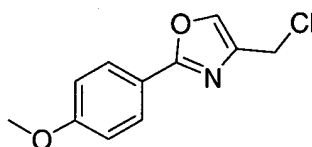
^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 5,71 (s, 2H), 7,15 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,91 (br s, 1H), 8,15 (d, J = 8,40 Hz, 2H) e 8,18 (br s, 1H). MS ES+(416,28), HPLC (método I) R_t = 16,79 min.

Esquema 35:



X=Cl, Example 294
X=OMe, Example 293
X= Me, Example 295

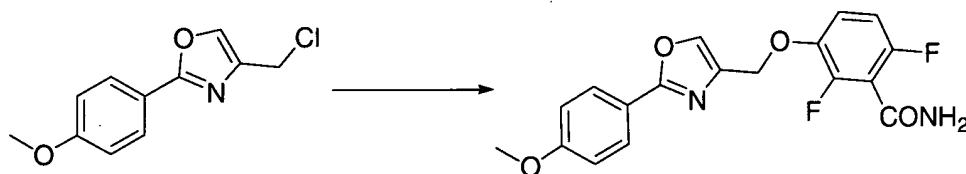
5 **4-Clorometil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol (Método geral)**



A uma solução de 1,3 dicloroacetona (0,504 g, 3,90 mmols) em tolueno (5 ml) foi adicionado 4-metóxi benzamida (0,30 g, 1,90 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 120°C for 1 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de gel de sílica (230-400 M, 15% EtOAc-hexano), para obter o produto dese-

10 até a secagem, sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de gel de sílica (230-400 M, 15% EtOAc-hexano), para obter o produto dese-

Exemplo 293: 2,6-Difluór-3-[2-(4-metóxi-fenil)-oxazol-4-ilmetóxi]-benzamida



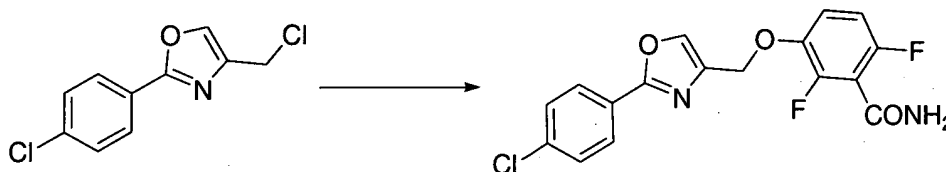
A uma solução de 4-clorometil-2-(4-metóxi-fenil)-oxazol (0,100 g, 0,4 mmol) em 2 ml de DMF anidro foram adicionados 2,6-difluór-3-hidróxi-benzamida (0,077 g, 0,40 mmol) e carbonato de potássio (0,216 g, 1,50 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 24 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica

15 0,4 mmol) em 2 ml de DMF anidro foram adicionados 2,6-difluór-3-hidróxi-benzamida (0,077 g, 0,40 mmol) e carbonato de potássio (0,216 g, 1,50 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 24 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica

20 (60-120 M), usando etil acetato/hexano (50:50) como agente de extração,

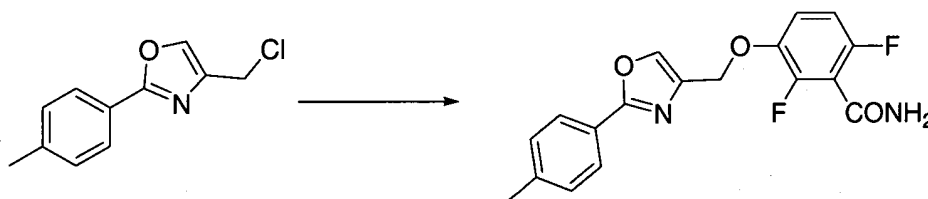
para dar o composto do título como sólido branco (0,044 g, 27%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 4,01 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,93 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,13 (br s, 1H) e 8,25 (s, 1H). MS ES+(361,16), HPLC (método I) R_t = 15,47 min.

5 **Exemplo 294:** 3-[2-(4-Cloro-fenil)-oxazol-4-ilmetóxi]-2,6-difluór-benzamida



A uma solução de 4-clorometil-2-(4-cloro-fenil)-oxazol (0,20 g, 0,87 mmol) em 2 ml de DMF anidro foram adicionados 2,6-difluór-3-hidróxi-benzamida (0,15 g, 0,78 mmol) e carbonato de potássio (0,363 g, 2,60 mmols). A mistura de reação foi agitada a 25°C for 24 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (60-120 M), usando etil acetato/hexano (50:50) como agente de extração, para dar o composto do título to como sólido branco (0,10 g, 31%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 5,14 9s, 2H), 7,12 (t, J = 9,20 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,40, 2H), 7,85 (br s, 1H), 8,0 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 8,13 (br s, 1H) e 8,36 (s, 1H). MS ES+(365,13), HPLC (método I) R_t = 16,36 min.

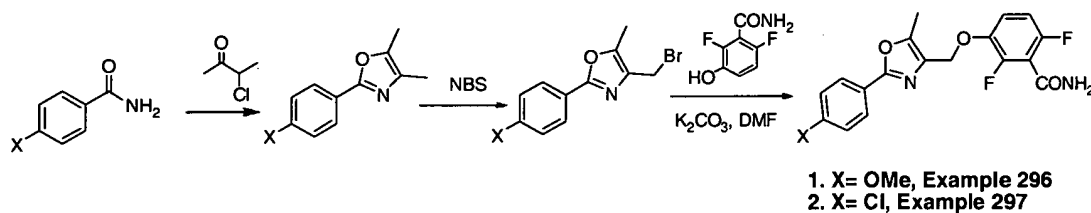
Exemplo 295: 2,6-Difluór-3-(2-p-tolil-oxazol-4-ilmetóxi)-benzamida



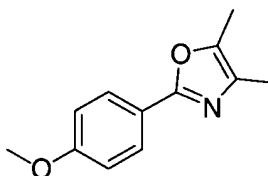
A uma solução de 4-clorometil-2-p-tolil-oxazol (0,10 g, 0,50 mmol) em 2 ml de DMF anidro foram adicionados 2,6-difluór-3-hidróxi-benzamida (0,08 g, 0,50 mmol) e carbonato de potássio (0,233 g, 1,50 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C for 24 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (60-120 M) usando etil acetato/hexano (50:50) como agente de extração, para dar o com-

posto do título como to sólido branco (0,03 g, 18%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 2,37 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,88 (m, 3H), 8,12 (br s, 1H) e 8,29 (s, 1H). MS ES+(345,24), HPLC (método I) R_t = 16,07 min.

5 Esquema 36:

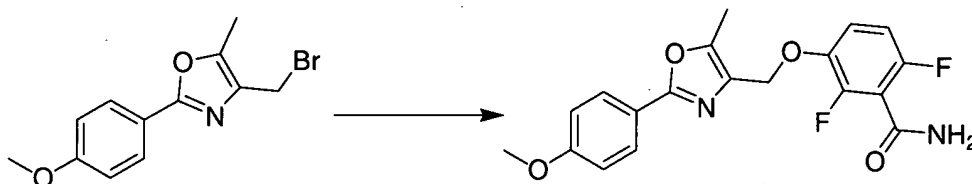


2-(4-Metóxi-fenil)-4,5-dimetil-oxazol (Método geral)



Uma mistura de 3-cloro-2-butanona (2,1 g, 10,0 mmols) e 4-metoxibenzamida (0,30 g, 1,0 mmol) foi aquecida para 115°C por 15 h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado através de gel de sílica (230-400 M, 20% EtOAc-Hexano), para obter o produto desejado (0,17 g, 42%) como um sólido branco. O derivado de cloro correspondente também foi preparado pelo mesmo método geral.

15 4-Bromometil-2-(4-metóxi-fenil)-5-metil-oxazol

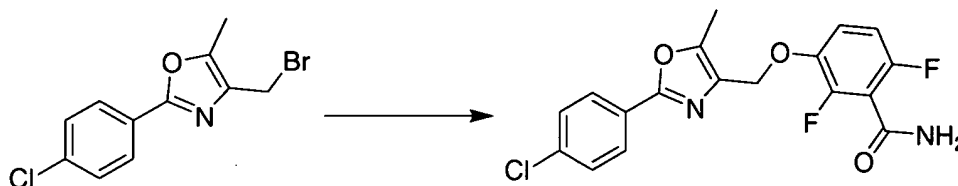


À solução de 4-bromometil-2-(4-metóxi-fenil)-5-metil-oxazol (0,17 g, 0,80 mmol) em acetonitrila (4,0 mL) foi adicionado NBS (7,43 g, 41,74 mmols). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 1 h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi refrigerada para 0°C e 2 ml de água foram adi-

cionados. O produto de precipitação resultante foi filtrado e secado, para dar o produto desejado (0,11 g, 46%). O derivado de cloro correspondente também foi preparado pelo mesmo método geral.

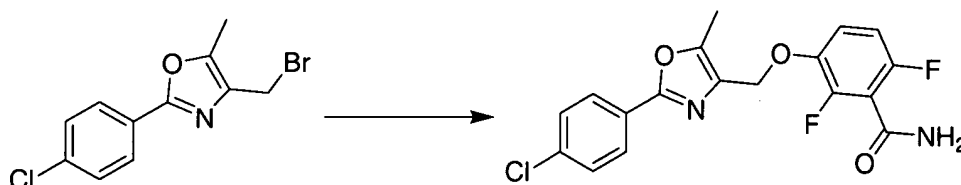
Exemplo 296: 2,6-Diflúor-3-[2-(4-metóxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetóxi]-

5 benzamida



A uma solução de 4-bromometil-2-(4-metóxi-fenil)-5-metil-oxazol (0,10 g, 0,35 mmol) em 2 ml de DMF anidro foram adicionados 2,6-diflúor-3-hidróxi-benzamida (0,061 g, 0,35 mmol) e carbonato de potássio (0,171 g, 1,05 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C for 24 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (60-120 M) usando etil acetato/hexano (50:50) como agente de extração, para dar o composto do título como sólido branco (0,117 g, 87%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2,42 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,86 (m, 3H) e 8,13 (br s, 1H). MS ES⁺(375,12), HPLC (método I) Rt = 15,78 min.

Exemplo 297: 3-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida



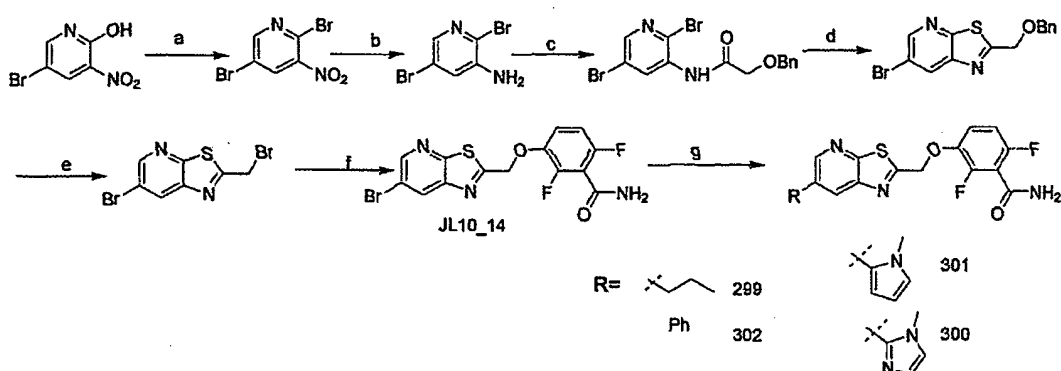
A uma solução de 4-bromometil-2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol (0,12 g, 0,42 mmol) em 2 ml de DMF anidro foram adicionados 2,6-diflúor-3-hidróxi-benzamida (0,072 g, 0,42 mmol) e carbonato de potássio (0,203 g, 1,20 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C for 24 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica

(60-120 M), usando etil acetato/hexano (50:50) como agente de extração, para dar o composto do título como sólido branco (0,01 g, 6%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 2,49 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,85 (br s, 1H), 7,95 (d, J = 8,40 Hz, 2H) e 8,13 (br s, 1H).

5 MS ES+(379,25), HPLC (método I) R_t = 16,71 min.

Esquema 37: (a) PBr_3 ; (b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; (c) 2-Benzoilóxi cloreto de acetil; (d) Reagente de Lawesson; (e) BBr_3 ; (f) 2,6-difluór-3-hidróxi benzamida, K_2CO_3 , DMF; (g) condições de Suzuki ou Stannil.

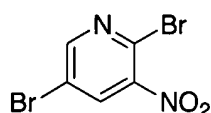
2,5-Dibromo-3-nitro-piridina



10 A uma solução de 5-bromo-3-nitro-piridin-2-ol (10,0 g, 45,66 mmols) em 70 ml de tolueno e 7 ml de DMF foi adicionado PBr_3 (6,60 ml, 68,49 mmols) e a mistura de reação foi aquecida para 120°C por 20 min, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), água (100 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato

15 (3 x 200 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas, para obter o produto desejado (10,30 g, 80,03%).

2,5-Dibromo-piridin-3-ilamina

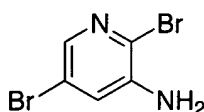


À solução de 2,5-dibromo-3-nitro-piridina (10,30 g, 35,47 mmols)

20 em 100 ml de etanol foi adicionado, lentamente, SnCl_2 (24,0 g, 106,42 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 80°C por 2 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de rea-

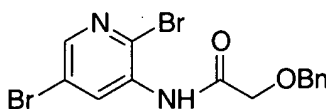
ção foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida. Água (250 mL) foi adicionada, o sólido branco foi separado, depois, a mistura de reação foi basificada com solução de NaOH. A foram adicionados 250 ml de etil acetato. Filtrou-se e o resíduo foi lavado com etil acetato, as camadas foram separadas, secadas (Na_2SO_4), filtradas, concentradas, para dar o produto desejado (6,20 g, 67,39%).

2-Benzilóxi-N-(2,5-dibromo-piridin-3-il)-acetamide

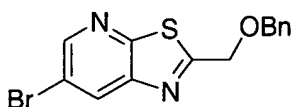


À solução de 2,5-dibromo-piridin-3-ilamina (8,6 g, 34,12 mmols) em 50 ml de DCM foi adicionada trietilamina (5,3 ml, 37,53 mmols). A mistura de reação foi refrigerada para 0°C. A isso foi adicionada a solução de 2-benzilóxi cloreto de acetil (7,45 g, 40,95 mmols) em 35 ml de DCM. A mistura de reação foi agitada a 25°C por 12 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (60-120 M), usando etil acetato/o (10:90) como agente de extração, para dar o composto do título (3,2 g, 24,17%).

2-Benziloximetil-5-bromo-tiazolo5,4-b]piridina

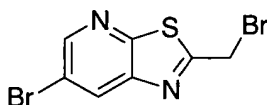


À solução de 2-Benzilóxi-N-(2,5-dibromo-piridin-3-il)-acetamida (2,5 g, 6,248 mmols) em 30 ml de tolueno foi adicionada reagente de Lawesson (1,51 g, 3,74 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 120°C por 2 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (60-120 M), usando etil acetato/hexano (5:95) como agente de extração, para dar o composto do título (1,60 g, 76,5%).

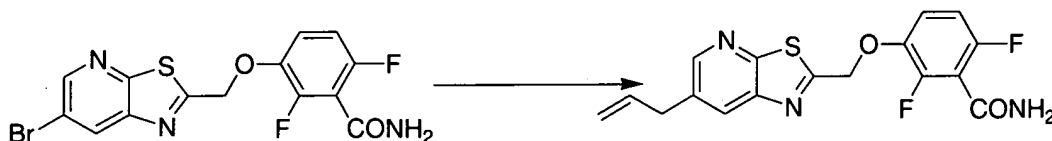
5-Bromo-2-bromometil-tiazol[5,4-b]piridina

Uma solução de 2-benziloximetil-5-bromo-tiazol[5,4-b]piridina (1,60 g, 4,77 mmols) em DCM (15 mL) foi refrigerada para -78°C , seguido de adição de BBr_3 (2,27 mL, 23,86 mmols). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 2 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), uma solução de NaHCO_3 (20 mL) foi adicionada at 0°C e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas, para obter o produto desejado (2,0 g, rendimento bruto).

10 Exemplo 298: 3-(5-bromo-tiazol[5,4-b]piridin-2-ilmetóxi)-2,6-diflúor-benzamida



A uma solução de 5-bromo-2-bromometil-tiazol[5,4-b] piridina (2,0 g, 6,493 mmols) em 10 mL de DMF anidro foram adicionados 2,6-diflúor-3-hidróxi-benzamida (1,01 g, 5,84 mmols) e carbonato de potássio (3,09 g, 22,72 mmols). A mistura de reação foi agitada a 25°C for 24 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (60-120 M) usando etil acetato/hexane (50:50) como agente de extração, para dar o composto do título (1,80 g, 69%). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 5,72 (s, 2H), 7,12 (t, $J = 7,60$ Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,90 (br s, 1H), 8,18 (br s, 1H) e 8,80 (m, 2H). MS ES+(402,08), HPLC (método I) $R_t = 15,50$ min.

3-(5-Alil-tiazol[5,4-b]piridin-2-ilmetóxi)-2,6-diflúor-benzamida

A uma solução de 3-(5-bromo-tiazol[5,4-b]piridin-2-ilmetóxi)-2,6-diflúor-benzamida (0,15 g, 0,37 mmol) em 5 mL em DMF anidro foi adiciona-

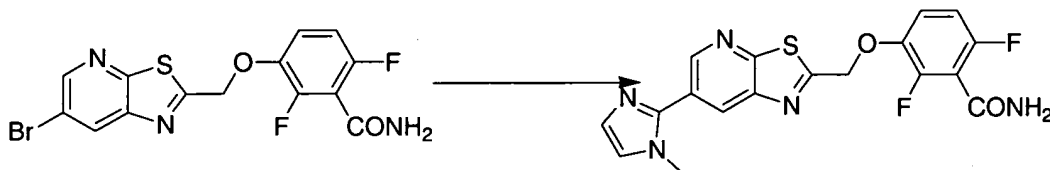
da alil tributiltina (0,26 ml, 0,86 mmol) e a mistura de reação foi desgaseificada por 10 minutos. Tetraquis(trifenilfosfino) paládio (0) (0,007 g, 0,0056 mmol) foi depois adicionado e a mistura de reação foi aquecida para 120°C por 1h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois, a mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, água (25 mL) foi adicionada e o composto foi extraído com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro e evaporadas até a secagem, sob pressão reduzida. O composto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (100-200 M) usando etil acetato/hexano (60:40) como agente de extração, para dar o composto do título (0,10 g, 75%).

Exemplo 299: 2,6-Diflúor-3-(5-propil-tiazol[5,4-b]piridin-2-ilmetóxi)-benzamida



A uma solução de 3-(5-alil-tiazol[5,4-b]piridin-2-ilmetóxi)-2,6-diflúor-benzamida (0,018 g, 0,049 mmol) em 5 ml de metanol anidro foi adicionado Pd-C (10%, 5 mg) e a mistura de reação foi agitada a 25°C or 12 h, sob atmosfera de hidrogênio. A mistura de reação foi filtrada através de uma camada de celite e o produto e filtração foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida, para dar o composto do título como sólido branco (0,0078 g, 43%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 0,91 (m, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,90 (br s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 8,27 (br s, 1H) e 8,52 (br s, 1H). MS ES+ (364,11), HPLC (método I) Rt = 15,85 min.

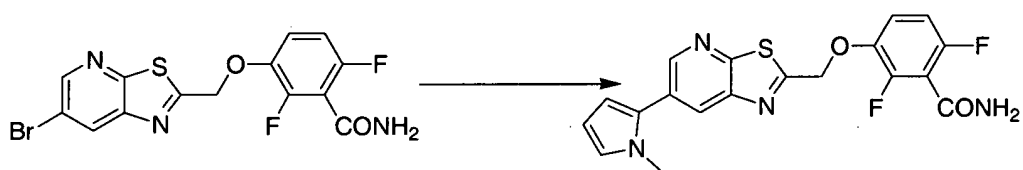
Exemplo 300: 2,6-Diflúor-3-[5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilmetóxi]-benzamida



A uma solução de 3-(5-bromo-tiazol[5,4-b]piridin-2-ilmetóxi)-2,6-diflúor-benzamida (0,10 g, 0,24 mmol) em 5 ml de DMF anidro foi adicionada 1-metil-2-tributilestananil-1H-imidazol (0,120 g, 0,32 mmol) e a mistura de

reação foi desgaseificada por 10 minutos. Tetraquis(trifenilfosfino) paládio (0) (0,004 g, 0,0037 mmol) foi depois adicionado e a mistura de reação foi aquecida para 120°C por 12 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi depois resfriada para temperatura ambiente, água foi adicionada (25 mL) e o composto foi extraído com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram secadas através de Na₂SO₄ anidro e evaporadas até a secagem, sob pressão reduzida. O composto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400 M), usando etil acetato/ hexano (40:60) como agente de extração, para dar o composto do título como sólido vermelho tijolo (0,020 g, 20%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,14 (s, 3H), 5,67 (s, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,53 (s, 1H) e 8,75 (br s, 1H). MS ES+(402,22), HPLC (método I) Rt = 12,05 min.

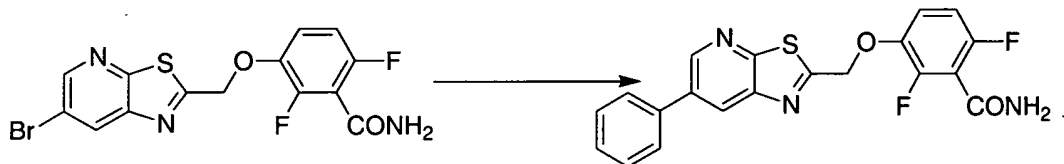
Exemplo 301: 2,6-Difluór-3-[5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-tiazol[5,4-b]piridin-2-ilmetóxi]-benzamida



A uma solução de 3-(5-bromo-tiazol[5,4-b]piridin-2-ilmetóxi)-2,6-difluór-benzamida (0,10 g, 0,24 mmol) em 5 ml de DMF anidro foi adicionado 1-metil-2-tributilestananil-1H-pirrol (0,120 g, 0,32 mmol) e a mistura de reação foi desgaseificada por 10 minutos. Tetraquis(trifenilfosfino) paládio (0) (0,004 g, 0,0037 mmol) foi depois adicionado e a mistura de reação foi aquecida para 120°C por 12 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi depois resfriada para temperatura ambiente, água (25 mL) foi adicionada e o composto foi extraído com etil acetato. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas, sob pressão reduzida. O composto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400 M), usando etil acetato/ hexano (40:60) como agente de extração, para dar o composto do título como sólido amarelo (0,032 g, 32%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,73 (s, 3H), 5,72 (s, 2H), 6,13 (br s, 1H), 6,40 (br s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,90 (br s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 8,48 (s, 1H) e 8,75 (s, 1H) MS ES+(401,26), HPLC

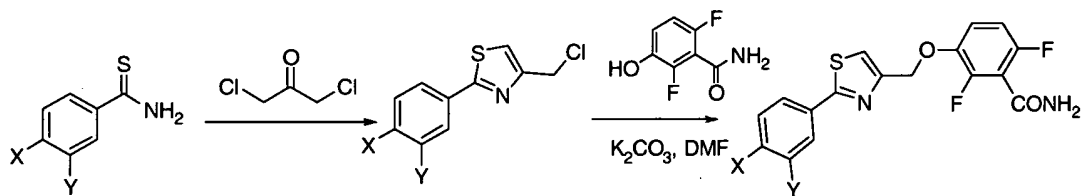
(método I) Rt = 15,61 min.

Exemplo 302: 2,6-Difluór-3-(5-fenil-tiazol[5,4-b]piridin-2-ilmetóxi)-benzamida

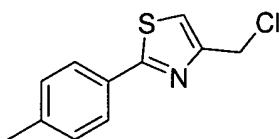


A uma solução de 3-(5-bromo-tiazol[5,4-b]piridin-2-ilmetóxi)-2,6-difluór-benzamida (0,20 g, 0,49 mmol) em 4 ml de DMF e água (2,0 ml) foram adicionados ácido fenil borônico (0,12 g, 0,99 mmol) e fosfato de potássio (0,13 g, 0,59 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada por 10 minutos, seguido da adição de diclorobis(trifenilfosfino) paládio (II) (0,070 g, 0,099 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 120°C por 2h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), água (25 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado através de gel de sílica (100-200 M, 60% EtOAc-Hexano), para obter o produto desejado (0,080 g, 41%) como um sólido bege. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5,74 (s, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,41-7,56 (m, 4H), 7,85 (m, 3H), 8,19 (m, 1H), 8,71 (br s, 1H) e 8,98 (br s, 1H). MS ES+ (398,09), HPLC (método I) Rt = 16,07 min.

Esquema 38:



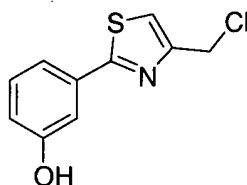
X=Me, Y=H; Exemplo 303
 X=OH, Y=H; Exemplo 304
 X=F, Y=H; Exemplo 305
 X=OCF₃, Y=H; Exemplo 307
 X=Cl, Y=H; Exemplo 306
 X=H, Y=OH; Exemplo 308

4-Clorometil-2-p-tolil-tiazol (Exemplo representativo)

A uma solução de 1,3 dicloroacetona (0,84 g, 6,62 mmols) em tolueno (5 ml) foi adicionada 4-metiltiobenzamida (0,50 g, 3,31 mmols) and a mistura de reação foi aquecida para 120°C for 1 h. Depois de completada a

5 mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de gel de sílica (230-400 M, 15% EtOAc-hexane), para obter o produto dese-

jado (0,49 g, 67%). Os outros derivados também foram preparados pelo mesmo método geral.

10 3-(4-Clorometil-tiazol-2-il)-fenol

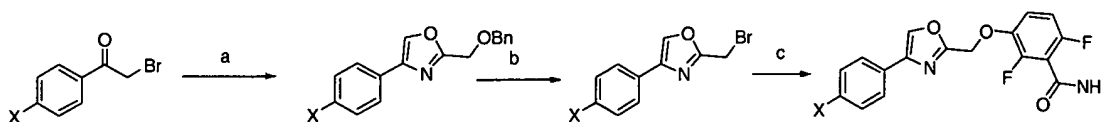
A uma solução de 1,3 dicloroacetona (0,42 g, 3,26 mmols) em tolueno (5 mL) foi adicionada 3-hidroxitio benzamida (0,25 g, 1,63 mmol) e a mistura de reação foi aquecida para 120°C por 1 h. Depois de completada a

15 mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem, água foi adicionada e extraída com EtOAc (x 3). As fa-

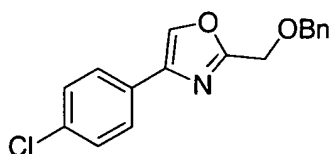
ses orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado através de gel de sílica (230-400 M, 10% EtOAc-hexano), para obter o produto deseja-

do (0,14 g, 38%).

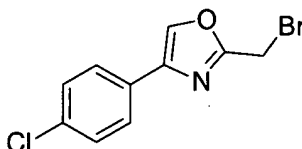
20 Esquema 39: (a) 2-Benzilóxi acetamida, DMF; (b) BBr₃, DCM; (c) 2,6-difluor-3-hidroxibenzamida, K₂CO₃, DMF.



X=H, Exemplo 310
X=Cl. Exemplo 309

2-Benziloximetil-4-(4-cloro-fenil)-oxazol (Procedimento Representativo)

- A uma solução de 2-benzilóxi-acetamida (1,40 g, 8,56 mmols) em 4 ml de DMF foi adicionada 2-bromo-1-(4-cloro-fenil)-etanona (2,0 g, 8,56 mmols) e a mistura de reação foi aquecida para 130°C por 6 h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), água (25 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado através de gel de sílica (230-400 M, 10% EtOAc-hexane), para obter o produto desejado (1,1 g, 44%).

2-Bromometil-4-(4-cloro-fenil)-oxazol (Procedimento Representativo)

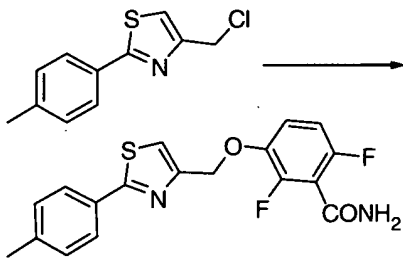
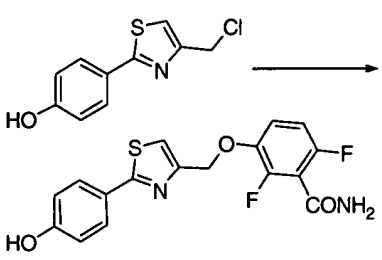
- Uma solução de 2-benziloximetil-4-(4-cloro-fenil)-oxazol (1,10 g, 3,6 mmols) em 10 ml de DCM foi refrigerada para -78° C, seguido de adição de BBr₃ (1,76 ml, 18,0 mmols). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 2 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), uma solução de NaHCO₃ (20 mL) foi adicionada a 0°C e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas, para obter o produto desejado (0,5 g, 49%, bruto).

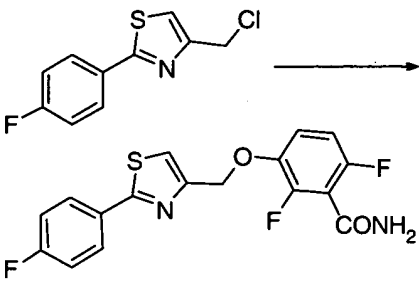
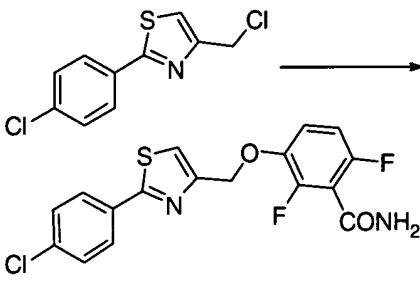
Exemplos 303-310 (Tabela Q)

- Os compostos dos Exemplos 303-310 foram sintetizados de acordo com o seguinte procedimento geral: a uma solução de reagente (A) em 2 ml de DMF anidro foram adicionados 2,6-diflúor-3-hidróxi-benzamida (B) e carbonato de potássio (C). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 24 h sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia

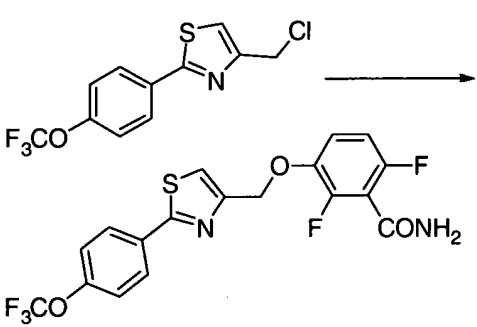
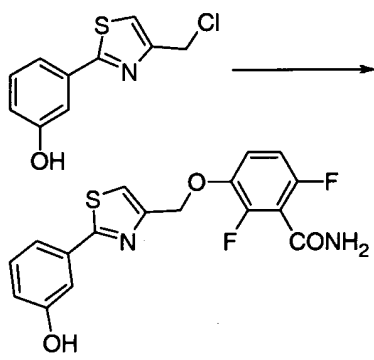
de coluna em sílica (60-120 M) usando etil acetato/hexane (50:50) como agente de extração para dar o composto de produto.

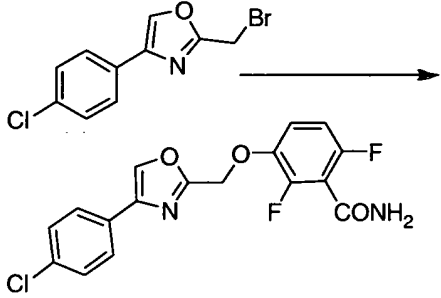
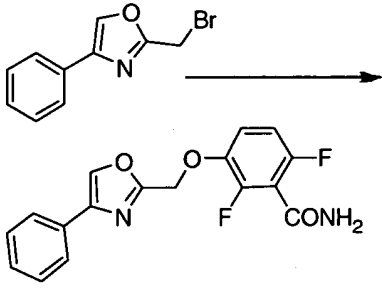
Tabela Q

Exemplo	303	304
Produto	2,6-Diflúor-3-(2-p-tolil-tiazol-4-ilmetóxi)-benzamida	2,6-Diflúor-3-[2-(4-hidróxi-fenil)-tiazol-4-ilmetóxi]-benzamida
Esquema de reação		
Reagente (A)	4-Clorometil-2-p-tolil-tiazol	4-(4-Clorometil-tiazol-2-il)-fenol
Quantidades A; B; C	0,100 g, 0,4 mmol; 0,069 g, 0,40 mmol; 0,18 g, 1,30 mmol	0,25 g, 1,10 mmol; 0,17 g, 0,99 mmol; 0,535 g, 3,87 mmol
Rendimento	0,022 g, 13%, sólido branco	0,012 g, 3%, sólido branco
¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz)	δ 2,36 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 7,09 (t, J= 8,40 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,84 (m, 3H) e 8,13 (br s, 1H)	δ 5,25 (s, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,85 (br s, 1H), 8,13 (br s, 1H) e 10,03 (br s, 1H)
MS-ES+	361,14	363,14
HPLC método nº, Rt (min)	8, 16,63	8, 14,53

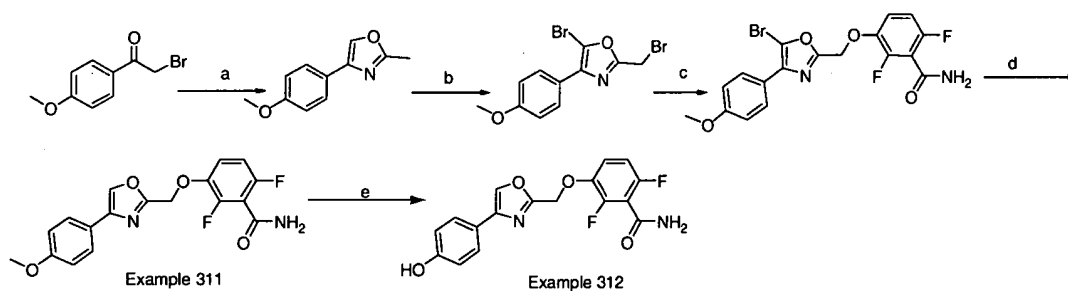
305	306
2,6-Diflúor-3-[2-(4-flúor-fenil)-tiazol-4-ilmetóxi]-benzamida	3-[2-(4-Cloro-fenil)-tiazol-4-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida
	
4-Clorometil-2-(4-flúor-fenil)-tiazol	4-Clorometil-2-(4-cloro-fenil)-tiazol
0,15 g, 0,65 mmol; 0,10 g, 0,59 mmol;	0,06 g, 0,27 mmol; 0,04 g, 0,27 mmol;

305	306
0,27 g, 1,97 mmol	0,12 g, 0,93 mmol
0,06 g, 25%, sólido branco	0,035 g, 34%, sólido branco
δ 5,29 (s, 2H), 7,11 (t, J= 8,80 Hz, 1H), 7,33-7,43 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,85 (br s, 1H), 8,0 (m, 2H) e 8,13 (br s, 1H)	δ 5,30 (s, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,59 (d, J= 8,80 Hz, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,97 (d, J= 8,80 Hz, 2H) e 8,14 (br s, 1H)
365,03	381,16
8, 16,18	8, 16,88

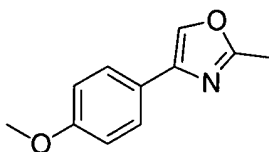
307	308
2,6-Difluór-3-[2-(4-trifluormetóxi-fenil)-tiazol-4-ilmetóxi]-benzamida	2,6-Difluór-3-[2-(3-hidróxi-fenil)-tiazol-4-ilmetóxi]-benzamida
	
4-Clorometil-2-(4-trifluormetóxi-fenil)-tiazol	3-(4-Clorometil-tiazol-2-il)-fenol
0,04 g, 0,11 mmol; 0,02 g, 0,11 mmol; 0,056 g, 0,38 mmol	0,12 g, 0,53 mmol; 0,08 g, 0,49 mmol; 0,26 g, 1,93 mmol
0,008 g, 16%, sólido branco	0,014 g, 7%, sólido branco
δ 5,31 (s, 2H), 7,12 (t, J= 8,80 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,52 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,87 (br s, 2H), 8,09 (d, J= 8,40 Hz, 2H) e 8,15 (br s, 1H)	δ 5,29 (s, 2H), 6,89 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,28-7,41 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 7,86 (br s, 1H), 8,13 (br s, 1H) e 9,79 (s, 1H)
431,21	363,12
8, 17,13	8, 14,66

309	310
3-[4-(4-Cloro-fenil)-oxazol-2-ilmetóxi]- 2,6-diflúor-benzamida	2,6-Diflúor-3-(4-fenil-oxazol-2-ilmetóxi)- benzamida
	
2-Bromometil-4-(4-cloro-fenil)-oxazol	2-Bromometil-4-fenil-oxazol
0,07 g, 0,24 mmol; 0,037 g, 0,24 mmol; 0,11 g, 0,84 mmol	0,2 g, 0,84 mmol; 0,14 g, 0,84 mmol; 0,405 g, 2,94 mmol
0,02 g, 22%, sólido branco	0,04 g, 14%, sólido amarelo claro
δ 5,38 (s, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,52 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,80 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,88 (br s, 1H), 8,16 (br s, 1H) e 8,73 (s, 1H)	δ 5,39 (s, 2H), 7,13 (t, J= 8,80 Hz, 1H), 7,32-7,46 (m, 4H), 7,78 (d, J= 7,20 Hz, 2H), 7,88 (br s, 1H), 8,16 (br s, 1H) e 8,70 (s, 1H)
365,03	331,15
9, 16,25	8, 15,46

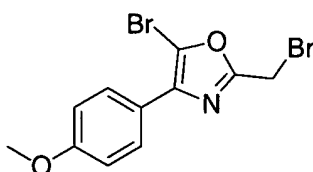
Esquema 40: (a) Acetamida; (b) NBS, AIBN, CCl_4 ; (c) 2,6-diflúor-3-hidróxi benzamida, K_2CO_3 , DMF; (d) Zn/Ácido acético; (e) BBr_3 , DCM.



4-(4-Metóxi-fenil)-2-metil-oxazol

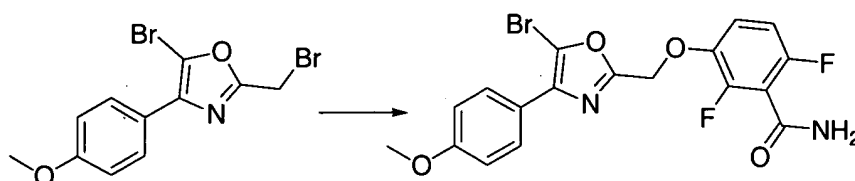


Preparado de acordo com o método mencionado no Esquema

5-Bromo-2-bromometil-4-(4-metóxi-fenil)-oxazol

Preparado de acordo com o método mencionado no Esquema

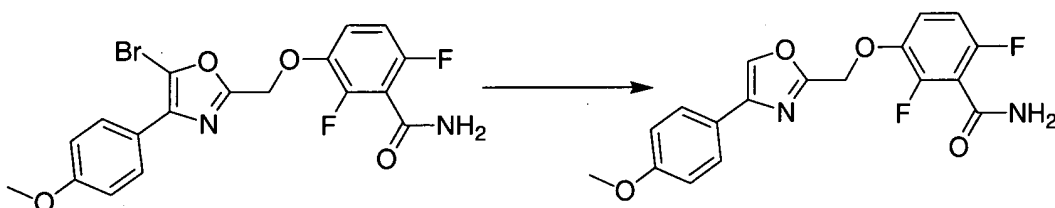
31,

3-[5-Bromo-4-(4-metóxi-fenil)-oxazol-2-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida

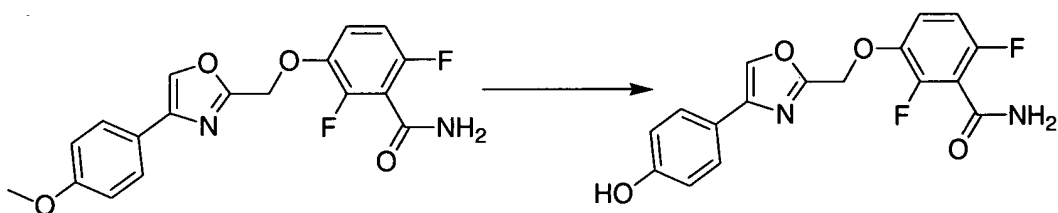
5

Preparado de acordo com o método mencionado no Esquema

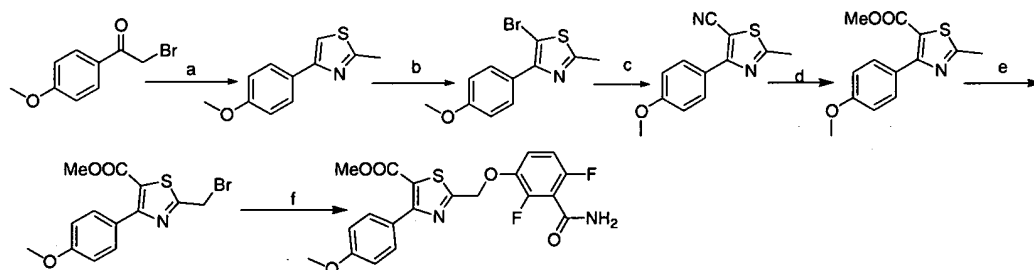
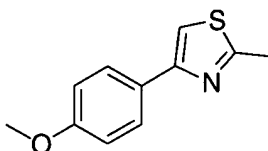
31,

Exemplo 311: 2,6-Diflúor-3-[4-(4-metóxi-fenil)-oxazol-2-ilmetóxi]-benzamida

A uma solução de 3-[5-bromo-4-(4-metóxi-fenil)-oxazol-2-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida (0,06 g, 0,13 mmol) em 5 ml de ácido acético foram adicionados 50 mg de pó Zn. A mistura de reação foi aquecida para 120°C por 1 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), água (25 mL) foi adicionada e o pH foi ajustado para 8-9 com solução de NaOH e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas, para obter o produto desejado (0,02 g, 40%) como um sólido branco. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,77 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,99 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,71 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,87 (br s, 1H), 8,15 (br s, 1H) e 8,56 (s, 1H). MS ES⁺ (361,24), HPLC (método I) Rt = 15,41 min.

Exemplo 312: 2,6-Diflúor-3-[4-(4-hidróxi-fenil)-oxazol-2-ilmetóxi]-benzamida

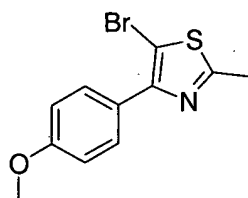
- Uma solução de 2,6-diflúor-3-[4-(4-metóxi-fenil)-oxazol-2-ilmetóxi]-benzamida (0,20 g, 0,55 mmol) em 10 ml de DCM foi refrigerada para -78°C, seguido de adição de BBr₃ (0,10 ml, 2,20 mmols). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 2 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), uma solução de NaHCO₃ (20 mL) foi adicionada a 0°C e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (60-120 M), usando etil acetato/hexano (50:50) como agente de extração, para dar o composto do título como sólido branco (0,012 g, 6%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5,35 (s, 2H), 6,82 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,87 (br s, 1H), 8,15 (br s, 1H), 8,47 (s, 1H) e 9,63 (s, 1H). MS ES+(347,22), HPLC (método I) Rt = 14,00 min.
- Esquema 41:** (a) Tioacetamida; (b) NBS, AIBN, CCl₄; (c) CuCN, Piridina; (d) MeOH, HCl seco; (e) NBS, AIBN, CCl₄; (f) 2,6-diflúor-3-hidróxi benzamida, K₂CO₃, DMF.

**4-(4-Metóxi-fenil)-2-metil-tiazol**

Uma mistura de tioacetamida (16,0 g, 213 mmols) e 2-bromo-1-

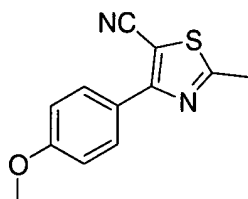
(4-metóxi-fenil)-etanona (4,0 g, 17,5 mmols) foi aquecida para 140°C por 24 h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), água (25 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado através de gel de sílica (230-400 M, 1% EtOAc-hexano), para obter o produto desejado (2,5 g, 69%).

5-Bromo-4-(4-metóxi-fenil)-2-metil-tiazol



À solução de 5-bromo-2-bromometil-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol (5,0 g, 24,3 mmols) em 20 ml de CCl₄ foram adicionados NBS (4,32 g, 24,3 mmols) e AIBN (0,4 g, 2,43 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 100°C por 2 h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400 M), usando 1% etil acetato/hexano como agente de extração, para dar o produto desejado (4,0 g, 58%).

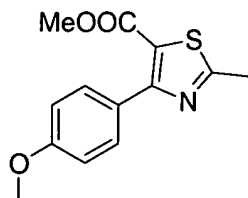
4-(4-Metóxi-fenil)-2-metil-tiazol-5-carbonitrile



A uma solução de 5-bromo-4-(4-metóxi-fenil)-2-metil-tiazol (2,0 g, 7,0 mmols) em 15 ml de piridina foi adicionado CuCN (3,10 g, 35,2 mmols) e a mistura de reação foi aquecida para 150°C em microondas por 2 h. Depois de completada a reação, o pH foi ajustado para 3-4 com solução de 1 N de HCl e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado através de gel de sílica (60-

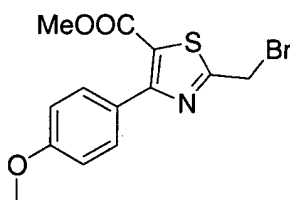
120 M, 12% EtOAc-Hexano), para obter o produto desejado (1,5 g, 92%) como um sólido branco.

4-(4-Metóxi-fenil)-2-metil-tiazole-5-éster metílico de ácido carboxílico



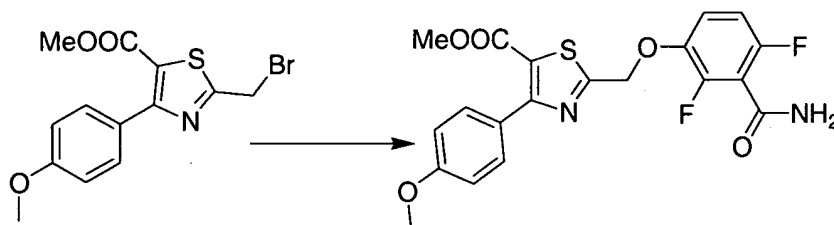
Em uma solução de 4-(4-metóxi-fenil)-2-metil-tiazol-5-carbonitrila (0,50 g, 2,1 mmols) em 15 ml de metanol foi passado gás HCl seco por 1 h a 0° C. A mistura de reação foi agitada a 25°C por 24 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida. Água (50 ml) foi adicionada e o pH foi ajustado para 7-8 com solução de NaHCO₃ e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas, para obter o produto desejado (0,25 g, 44%) como um sólido branco.

2-Bromometil-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-5-éster metílico de ácido carboxílico



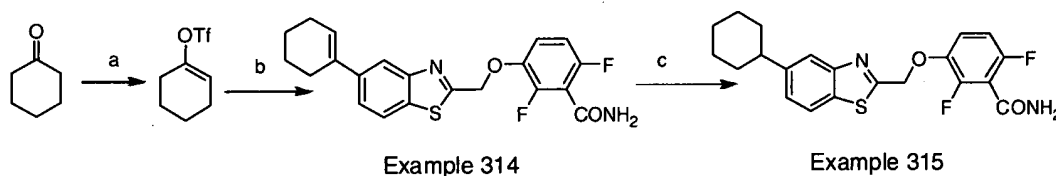
À solução de 4-(4-metóxi-fenil)-2-metil-tiazol-5-éster metílico de ácido carboxílico (0,25 g, 0,94 mmol) em 20 ml de CCl₄ foram adicionados NBS (0,16 g, 0,94 mmol) e AIBN (0,015 g, 0,094 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 100°C por 2 h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400 M), usando 10% etil acetato/hexano como agente de extração, para dar o produto desejado (0,078 g, 24%).

Exemplo 313: 2-(3-Carbamoil-2,4-difluór-fenoximetil)-4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-5-éster metílico de ácido carboxílico

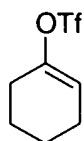


A uma solução de 2-bromometil-4-(4-metóxi-fenil)-tiazole-5-éster metílico de ácido carboxílico (0,05 g, 0,14 mmol) em 2 ml de DMF anidro foi adicionada 2,6-difluór-3-hidróxi-benzamida (0,025 g, 0,14 mmol) e carbonato de potássio (0,07 g, 0,50 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 24 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (60-120 M), usando etil acetato/hexano (50:50) como agente de extração, para dar o composto do título como sólido branco (0,025 g, 40%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,76 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,60 (s, 2H), 7,01 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,74 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,90 (br s, 1H) e 8,18 (br s, 1H)). MS ES+(435,06), HPLC (método I) Rt = 15,86 min.

Esquema 42: (a) Anidrido trifílico, piridina, DCM; (b) 2,6-difluór-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-inden-2-ilmetóxi]-benzamida, Catalisador de Pd, Fosfato de potássio; (c) H₂, Pd-C.



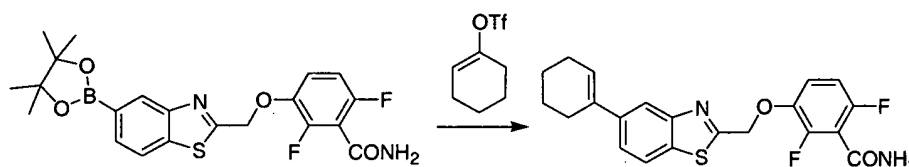
Ácido trifluor metanossulfônico ciclohex-1-enil éster



A uma solução de ciclohexanona (5,0 g, 51 mmols) em 80 ml de DCM foi adicionada piridina (4,48 ml, 56,0 mmols) e a mistura de reação resultante foi refrigerada para -78°C. À mistura de reação foi adicionada, so-

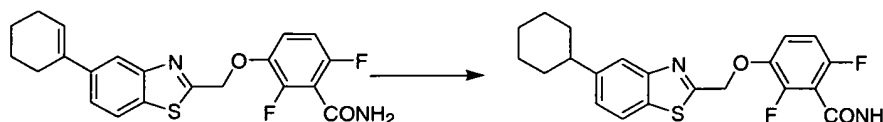
bre o período de uma hora, uma solução de anidrido trifílico (7,40 ml, 56,0 mmols) em 30 ml de DCM. A mistura de reação foi agitada a 25°C por 24 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida. O resí-
 5 duo foi misturado com n-pentano e a camada orgânica foi decantada, seca-
 da (Na₂SO₄), filtrada e concentrada, para dar o produto desejado (5,0 g, 42%).

Exemplo 314: 3-(5-Ciclohex-1-enil-1H-inden-2-ilmetóxi)-2,6-difluór-benzamida



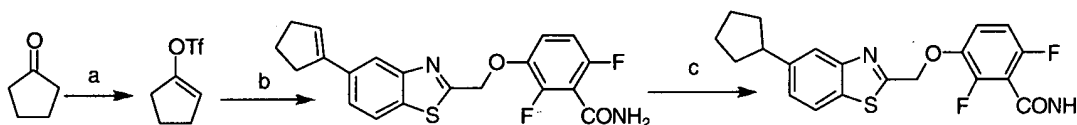
10 A uma solução de 2,6-difluór-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-1H-inden-2-ilmetóxi]-benzamida (0,10 g, 0,20 mmol) em 3 ml de DMF anidro e água (1,5 ml) foram adicionados ácido trifluormetanossulfônico ciclohex-1-enil éster (0,15 g, 0,60 mmol) e fosfato de potássio (0,057 g, 0,20 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada por 10 minutos, se-
 15 guido da adição de diclorobis(trifenil fosfina) paládio (II) (0,02 g, 0,03 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 80°C por 1 h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), água (25 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas
 20 (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado através de gel de sílica (230-400 M, 45% EtOAc-hexano), para obter o produto desejado (0,017 g, 19%) como um sólido branco. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,63 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 5,67 (s, 2H), 6,29 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,90 (br s, 1H), 8,03 (d, J= 8,40 Hz, 1H) e 8,18 (br s, 1H). MS ES+ (401,16), HPLC (método II) Rt = 14,13 min.
 25

Exemplo 315: 3-(5-Ciclohexil-1H-inden-2-ilmetóxi)-2,6-difluór-benzamida



A uma solução de 3-(5-ciclohex-1-enil-1H-inden-2-ilmetóxi)-2,6-difluór-benzamida (0,01 g, 0,25 mmol) em 5 ml de metanol anidro foi adicionado Pd-C (10%, 100 mg). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 48 h, sob atmosfera de hidrogênio. A mistura de reação foi filtrada sobre a camada de celite e evaporada até a secagem, sob pressão reduzida, para dar o composto do título como sólido branco (0,01 g, 10%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 1,40 (m, 6H), 1,72 (m, 4H), 2,63 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,83 (br s, 1H), 7,89 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 7,99 (d, J= 8,40 Hz, 1H) e 8,18 (br s, 1H). MS ES+ (403,33), HPLC (método II) Rt = 18,76 min.

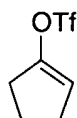
- 10 **Esquema 43:** (a) Anidrido trifílico, piridina, DCM; (b) 2,6-difluór-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-inden-2-ilmetóxi]-benzamida, Catalisador de Pd, Fosfato de potássio; (c) H₂, Pd-C.metanossulfônico



Example 316

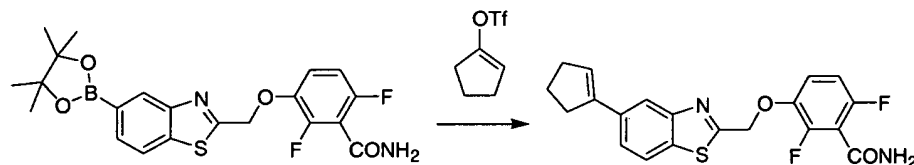
Example 317

Trifluór-ácido metanossulfônico ciclopent-1-enil éster



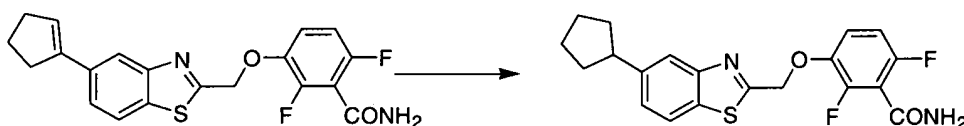
- A uma solução de ciclopentanona (5,0 g, 59 mmols) em 80 ml de DCM foi adicionada piridina (5,2 ml, 65,0 mmols) e a mistura de reação resultante foi refrigerada para -78°C. À mistura de reação foi adicionada uma solução de anidrido trifílico (9,2 ml, 65,0 mmols) em 30 ml de DCM foi adicionada ao longo do período de 1 h. A mistura de reação foi agitada a 25°C por 24 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida. O resíduo foi misturado com n-pentane e a camada orgânica foi decantada, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada, para dar o produto desejado (2,4 g, 22%).

Exemplo 316: 3-(5-Ciclopent-2-enil-1H-inden-2-ilmetóxi)-2,6-difluór-benzamida



A uma solução de 2,6-Difluór-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-1H-inden-2-ilmetóxi]-benzamida (0,25 g, 0,56 mmol) em 7 ml de DMF anidro e água (3,5 ml) foram adicionados ácido trifluor metanossulfônico ciclopent-1-enil éster (0,37 g, 1,70 mmol) e fosfato de potássio (0,14 g, 0,60 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada por 10 minutos, seguido de adição de diclorobis(trifenilfosfina) paládio (II) (0,05 g, 0,08 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 80°C por 1 h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), água (25 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado através de gel de sílica (230-400 M, 45% EtOAc-hexano), para obter o produto desejado (0,14 g, 65%) como um sólido branco. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,22 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,01 (t, J= 9,20 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,67 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,07 (d, J= 8,40 Hz, 1H) e 8,18 (br s, 1H). MS ES⁺ (387,15), HPLC (método II) Rt = 13,74 min.

Exemplo 317: 3-(5-Ciclopentil-1H-inden-2-ilmetóxi)-2,6-difluór-benzamida

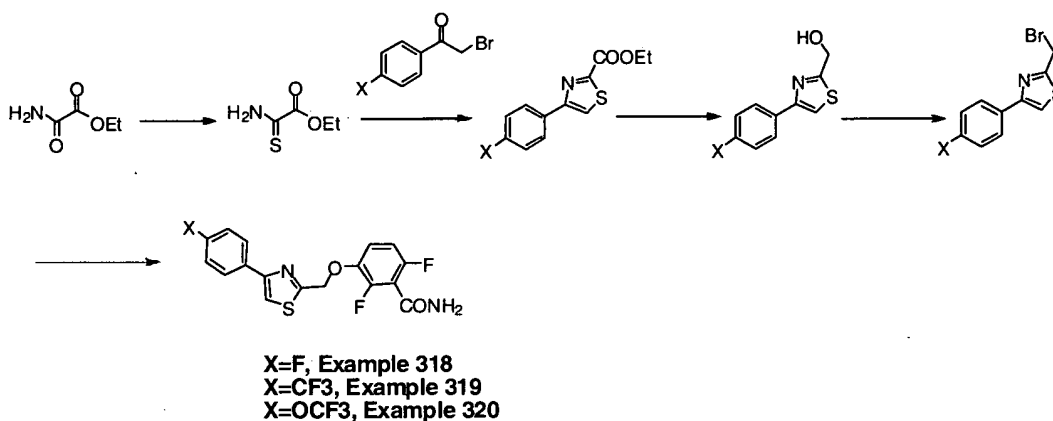


A uma solução de 3-(5-ciclopent-1-enil-1H-inden-2-ilmetóxi)-2,6-difluór-benzamida (0,05 g, 0,10 mmol) em 5 ml de metanol anidro foi adicionado Pd-C (10%, 100 mg). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 48 h, sob atmosfera de hidrogênio. A mistura de reação foi filtrada sobre a camada de celite e evaporada até a secagem, sob pressão reduzida, para dar o com-

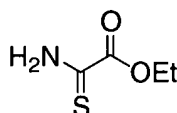
posto do título como sólido branco (0,005 g, 10%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 1,22 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 8,0 (m, 1H) e 8,18 (br s, 1H). MS ES+ (389,12), HPLC (método II) Rt = 18,19 min.

5 Exemplos 318 a 333

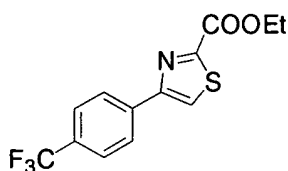
Esquema 44 (Exemplos 318-320): (a) Reagente de Lawesson; (b) bromoaacetofenonas substituídas; (c) LAH, THF; (d) PBr_3 , Tolueno; (e) 2,6-difluór-3-hidróxi benzamida, K_2CO_3 , DMF.



Etiltio-oxamato

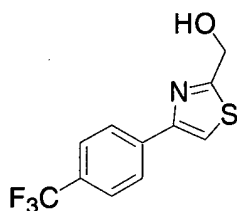


- 10 À solução de etil oxamato (10,0 g, 85,30 mmols) em 120 ml de tolueno foi adicionado reagente de Lawesson (24,15 g, 59,7 mmols) e a mistura de reação foi aquecida para 120°C por 12 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400 M), usando etil acetato/hexano (5:95) como agente de extração, para dar o composto do título (1,8 g, 16%).
- 15 4-(4-Trifluormetil-fenil)-tiazol-2-éster etílico de ácido carboxílico (Exemplo representativo)



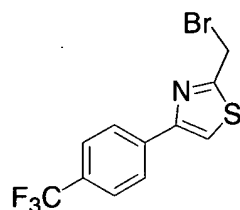
À solução de 2-bromo-1-(4-trifluormetil-fenil)-etanona (0,50 g, 0,80 mmol) em 7 ml de etanol foi adicionado etil tio-oxamato (0,15 g, 1,14 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 80°C por 2 h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi concentrada, sob pressão reduzida, água (25 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado através de gel de sílica (230-400 M, 2% EtOAc-hexano), para obter o produto desejado (0,21 g, 76%). Os outros derivados também foram preparados pelo mesmo método geral.

4-(4-Trifluormetil-fenil)-tiazol-2-il]-metanol



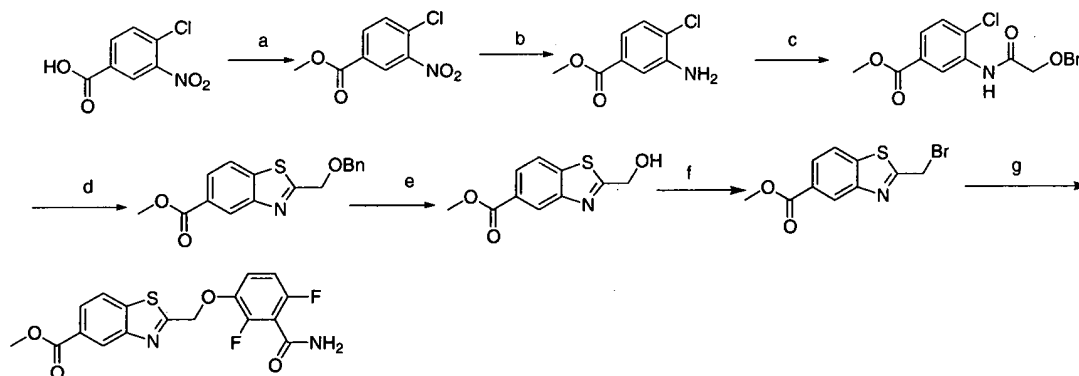
A uma suspensão gelada de LAH (0,056 g, 1,40 mmol) em 8 ml de THF anidro foi adicionada, em gotas, uma solução de 4-(4-trifluormetil-fenil)-tiazol-2-éster etílico de ácido carboxílico (0,21 g, 0,71 mmol) em 5 ml de THF. A mistura de reação foi agitada a 25°C por 1h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi refrigerada para 0°C e extinta com 2,5 ml de água, seguido da adição de solução de 15% de NaOH (2 mL) e, finalmente, 4 ml de água. A solução resultante foi filtrada através de uma camada de celite e o produto de filtração foi concentrado, sob pressão reduzida. Água (50 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas, para dar o produto desejado (0,13 g, 70%). Os outros derivados também foram preparados pelo mesmo método geral.

2-Bromometil-4-(4-trifluormetil-fenil)-tiazol

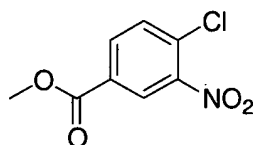


- À solução de [4-(4-trifluormetil-fenil)-tiazol-2-il]-metanol (0,13 g, 0,50 mmol) em 2 ml de tolueno foi adicionado PBr_3 (0,072 ml, 0,752 mmol) e a mistura de reação foi aquecida para 120°C por 20 min, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), água (25 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado através de gel de sílica (230-400 M, 1% EtOAc-hexano) para obter o produto desejado (0,04 g, 25%). Os outros derivados também foram preparados de acordo com o mesmo método geral.

Esquema 45 (Exemplo 321): (a) MeOH, H_2SO_4 ; (b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH; (c) Cloreto de 2-benziloxiacetil; (d) Reagente de Lawesson; (e) BBr_3 , DCM; (f) PBr_3 , tolueno-DMF; (g) 2,6-difluór-3-hidróxi benzamida, K_2CO_3 , DMF.



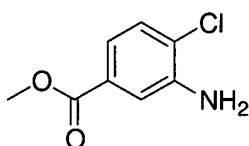
4-Cloro-3-nitro-éster metílico de ácido benzóico



A uma solução de 4-cloro-3-ácido nitrobenzóico (5,0 g, 24,81 mmols) em 50 ml de metanol foi adicionado H_2SO_4 (2 ml, 37,02 mmols) e a

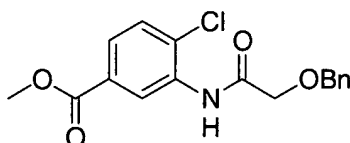
mistura de reação foi aquecida para 70°C por 5 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida. Água (50 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas, para dar o produto desejado (5,04 g, 94%).

3-Amino-4-cloro-éster metílico de ácido benzóico



A uma solução de 4-cloro-3-nitro-éster metílico de ácido benzóico (5,0 g, 23,19 mmols) em 100 ml de etanol foi adicionado SnCl₂·2H₂O (26,0 g, 115,96 mmols) e a mistura de reação foi aquecida para 80°C por 2 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida. Água (100 mL) foi adicionada, a mistura de reação foi basificada com solução de NaOH e extraída com EtOAc quente (3 x 250 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas, para dar o produto desejado (3,0 g, 69%).

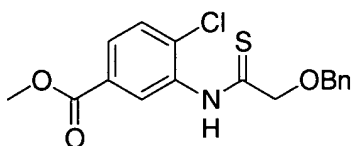
3-(2-Benzilóxi-acetilamino)-4-cloro-éster metílico de ácido benzóico



Uma solução de éster monobenzílico de ácido carbônico (3,50 g, 21,0 mmols) em 50 ml de DCM e 0,50 ml de DMF foi refrigerada para -78°C, seguido de adição de cloreto de oxalila (11,79 ml, 105 mmols). A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mesma foi concentrada, para dar cloreto de 2-benziloxiacetil (3,0 g, 96%). A uma solução gelada de 3-amino-4-cloro-éster metílico de ácido benzóico em 10 ml de DCM foi adicionada trietilamina (2,47 ml, 17,78 mmols), seguido da adição de cloreto de benziloxiacetil (3,0 g, 17,78 mmols) em 10 ml de DCM. A mis-

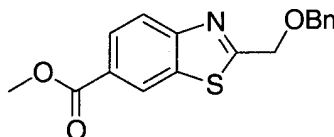
tura de reação foi agitada a 25°C por 12 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (60-120 M), usando etil acetato/hexano (5:95) como agente de extração, para dar o composto do título (1,70 g, 31%).

3-(2-Benzilóxi-tioacetilamino)-4-cloro-éster metílico de ácido benzóico



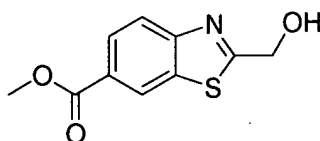
À solução de 3-(2-benzilóxi-acetilamino)-4-cloro-éster metílico de ácido benzóico (1,70 g, 5,10 mmols) em 20 ml de tolueno foi adicionado reagente de Lawesson (1,03 g, 2,50 mmols) e a mistura de reação foi aquecida para 120°C por 2 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (60-120 M), usando etil acetato/hexano (5:95) como agente de extração, para dar o composto do título (1,20 g, 67%).

2-Benziloximetil-benzotiazol-6-éster metílico de ácido carboxílico



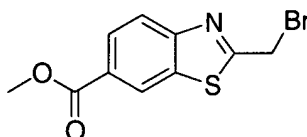
A uma solução de 3-(2-benzilóxi-tioacetilamino)-4-cloro-éster metílico de ácido benzóico (1,20 g, 3,40 mmols) em 8 ml de NMP foi adicionado NaH (0,12 g, 5,10 mmols), em porções. A mistura de reação foi aquecida para 160°C por 3 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi despejada em 150 ml of água gelada e extraída com etil acetato (3 x 150 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas, para dar o produto desejado (1,07 g, 56%).

2-Hidroximetil-benzotiazol-6-éster metílico de ácido carboxílico



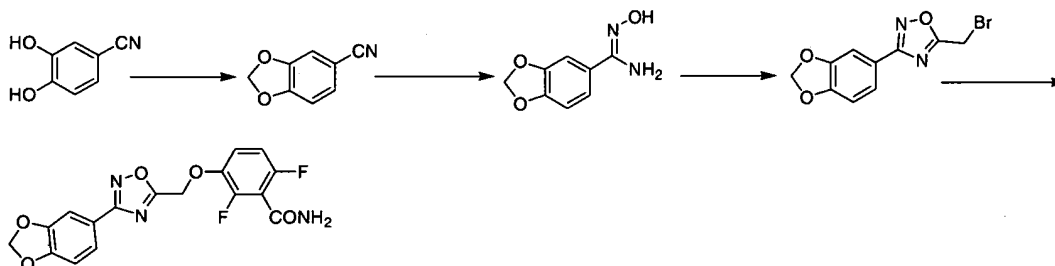
- Uma solução de 2-benziloximetil-benzotiazol-6-éster metílico de ácido carboxílico (0,10 g, 0,32 mmol) em 2 ml de DCM foi refrigerada para -78° C, seguido de adição de BBr₃ (0,06 ml, 0,64 mmol). A mistura de reação
- 5 foi agitada a 25°C por 2 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), uma solução de NaHCO₃ (20 mL) foi adicionada a 0°C e extraído com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas, para obter o produto desejado (0,08 g, rendimento bruto).

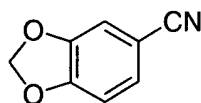
10 2-Bromometil-benzotiazol-6-éster metílico de ácido carboxílico



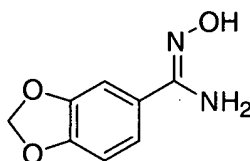
- A uma solução de 2-hidroximetil-benzotiazol-6-éster metílico de ácido carboxílico (0,08 g, 0,40 mmol) em 5 ml de tolueno e 1 ml de DMF foi adicionado PBr₃ (0,06 ml, 0,60 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 120°C por 20 min, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), água (25 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas para obter o produto desejado (0,044 g, 36%).
- 15

Esquema 46 (Exemplo 322):

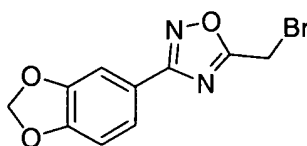


Benzo[1,3]dioxol-5-carbonitrila

A uma solução de 3,4 dihidróxi benzonitrila (5,0 g, 37,0 mmols) em 20 ml de DMF foi adicionado dibromometano (19,25 g, 110,0 mmols) e carbonato de potássio (25,50 g, 184,90 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 120°C por 20 min, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramente por TLC), a mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente. Água (50 ml) foi adicionada à mistura de reação e o composto foi extraído com etil acetato (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, e evaporadas até a secagem, sob pressão reduzida, para dar o composto do título como sólido amarelo (5,16 g, 94,8%).

N-Hidróxi-benzo[1,3]dioxol-5-carboxamidina

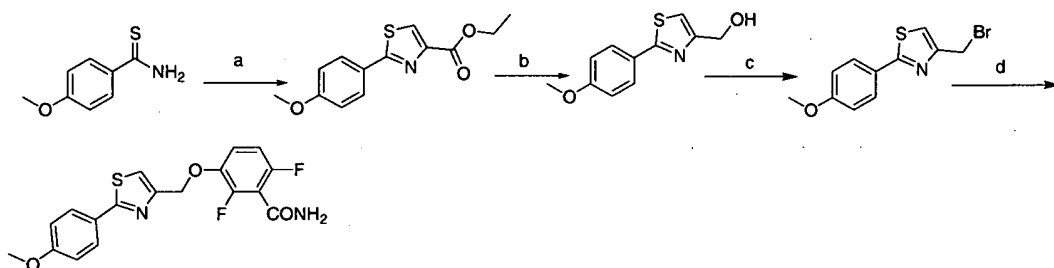
A uma solução de benzo[1,3]dioxol-5-carbonitrila (5,0 g, 33,9 mmols) em EtOH (100 mL) foram adicionados hidrocloreto de hidroxilamina (4,68 g, 67,90 mmols) e NaOH (2,71 g, 67,9 mmols). A mistura de reação resultante foi submetida a refluxo por 12 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura foi concentrada, EtOH foi adicionado e filtrada. O produto de filtração foi evaporado sob pressão reduzida e usado como tal para a etapa seguinte (rendimento bruto 4,8 g, 78,68%).

3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-bromometil-[1,2,4]oxadiazol

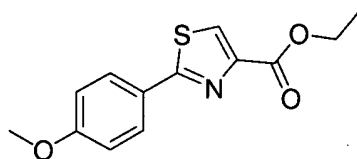
Brometo de bromoacetil (0,22 g, 1,10 mmol) foi adicionado a N-hidróxi-benzo[1,3]dioxol-5-carboxamidina (0,40 g, 0,55 mmol) e K₂CO₃ (0,38 g, 0,78 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 100°C por 15 min. De-

pois de completada a mistura de reação (monitoramente por TLC), água (25 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado sobre gel de sílica (60-120 M, 5% EtOAc-hexano), para obter o produto desejado (0,05 g, 31%).

Esquema 47 (Exemplo 323): (a) Bromopiruvato etílico, EtOH; (b) LAH, THF; (c) PBr_3 , tolueno; (d) 2,6-difluór-3-hidróxi benzamida, K_2CO_3 , DMF.

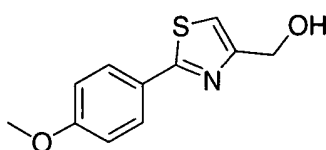


2-(4-Metóxi-fenil)-tiazol-4-éster etílico de ácido carboxílico



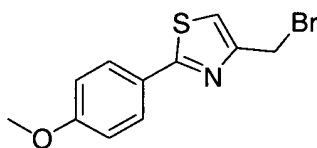
A uma solução gelada de 4-metóxi-tiobenzamida (0,50 g, 2,98 mmols) em etanol (25 ml) foi adicionado trietilaminea (0,41 ml, 2,98 mmols), seguida pela adição, em gotas, de bromopiruvato etílico (0,56 ml, 4,40 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 65°C por 12 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramente por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem sob pressão reduzida, água (25 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado sobre gel de sílica (60-120 M, 10% EtOAc-hexano), para obter o produto desejado (0,38 g, 48%).

[2-(4-Metóxi-fenil)-tiazol-4-il]-metanol



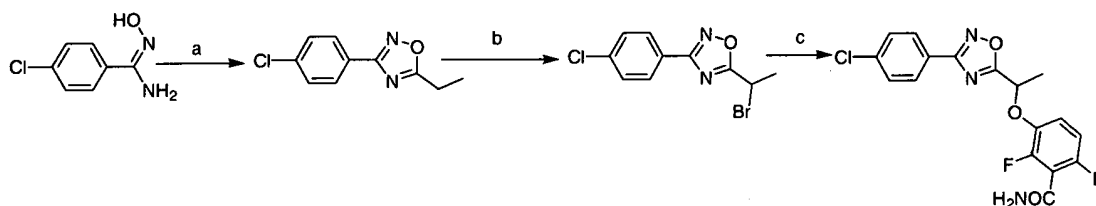
de THF anidro foi adicionada uma solução de 2-(4-metóxi-fenil)-tiazol-4-éster etílico de ácido carboxílico (0,26 g, 0,98 mmol) em 5 ml de THF. A mistura de reação foi aquecida para até 60°C por 1h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi refrigerada para 0°C, água (2,0 ml) foi adicionada, seguida da adição de solução de 15% de NaOH (2 mL) e, finalmente, 4 ml de água. A solução resultante foi filtrada através de uma camada de celite e concentrada sob pressão reduzida; água (25 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas para dar o produto desejado (0,14 g, 64%).

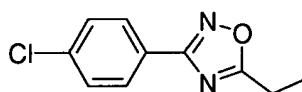
4-Bromometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol



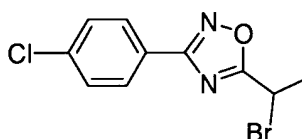
A uma solução de [2-(4-metóxi-fenil)-tiazol-4-il]-metanol (0,12 g, 0,50 mmol) em 3 ml de tolueno foi adicionado PBr₃ (0,078 ml, 0,813 mmol) e a mistura de reação foi aquecida para 120°C por 20 min, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), água (25 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas, para obter o produto desejado (0,13 g, 84%).

Esquema 48 (Exemplo 324): (a) Anidrido propiônico, K₂CO₃; (b) NBS, AIBN, CCl₄; (c) 2,6-difluór-3-hidróxi benzamida, K₂CO₃, DMF.



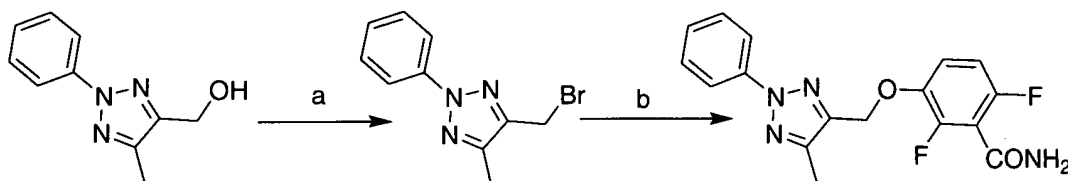
3-(4-Cloro-fenil)-5-etil-[1,2,4]oxadiazol

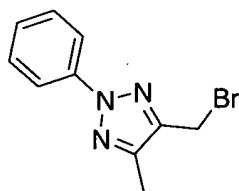
Anidrido propiônico (0,75 mL, 5,79 mmols) foi adicionado a 4-cloro-N-hidróxi-benzamida (0,50 g, 2,89 mmols) e K_2CO_3 (2,0 g, 14,48 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 100°C por 30 min. Depois de completada a mistura de reação (monitoramente por TLC), a mistura de reação foi refrigerada para 0°C, água (25 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado sobre gel de sílica (60-120 M, 5% EtOAc-hexano), para obter o produto desejado (0,29 g, 48%).

5-(1-Bromo-etil)-3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol

A uma solução de 3-(4-cloro-fenil)-5-etil-[1,2,4]oxadiazol (0,29 g, 1,38 mmol) em CCl_4 (10 mL) foram adicionados NBS (0,24 g, 1,38 mmol) e AIBN (0,02 g, 0,0001 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 100°C por 2 h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramente por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400 M) usando 1% etil acetato/hexano como agente de extração, para dar o produto desejado (0,12 g, 30%).

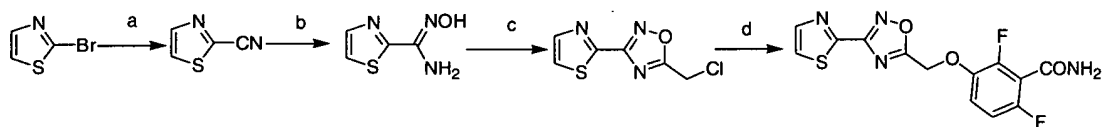
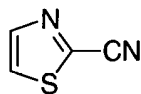
Esquema 49 (Exemplo 325): (a) PBr_3 , tolueno; (b) 2,6-difluór-3-hidróxi benzamida, K_2CO_3 , DMF.



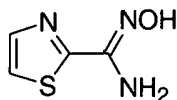
4-Bromometil-5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol

A uma solução de (5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol (0,25 g, 1,30 mmol) em 10 ml de tolueno foi adicionado PBr_3 (0,53 g, 1,90 mmol) e a mistura de reação foi aquecida para 120°C por 20 min, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramente por TLC), água (25 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas, para obter o produto desejado (0,30 g, 90%) como um sólido amarelo.

- 10 Esquema 50 (Exemplo 326): (a) CuCN , Piridina; (b) Hidrocloreto de hidroxilamina, etanol; (c) cloreto de cloroacetil, K_2CO_3 ; (d) 2,6-difluór-3-hidróxi benzamida, K_2CO_3 , DMF.

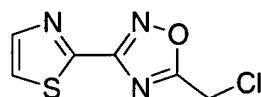
Tiazol-2-carbonitrila

- 15 A uma solução de 2-bromotiazol (1,0 g, 6,09 mmols) em 4 ml de piridina foi adicionado CuCN (1,09 g, 12,19 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 150°C por 3 h. Depois de completada a mistura de reação, o pH foi ajustado para 3-4 com uma solução de 1N de HCl e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas, para obter o produto desejado (0,42 g, 63%).

N-Hidróxi-tiazol-2-carboxamidina

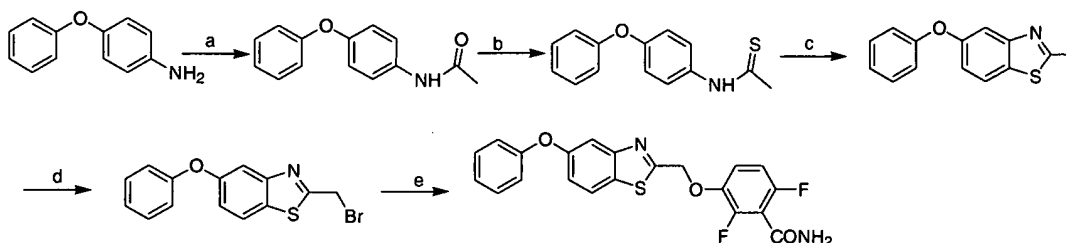
A uma solução de tiazol-2-carbonitrila (0,42 g, 3,80 mmols) em EtOH (20 mL) foram adicionados hidrocloreto de hidroxilamina (0,53 g, 7,60 mmols) e piridina (0,27 g, 3,40 mmols). A mistura de reação resultante foi submetida a refluxo por 15 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), a mistura foi concentrada, adicionado e EtOH e filtrada. O produto de filtração foi evaporado sob pressão reduzida e usado como tal para a etapa seguinte (rendimento bruto 0,50 g, 91% de rendimento bruto).

5-Clorometil-3-tiazol-2-il-[1,2,4]oxadiazol

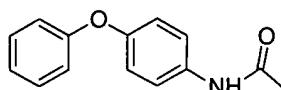


Cloreto de cloroacetil (5,0 mL, 44,5 mmols) foi adicionado a N-Hidróxi-tiazol-2-carboxamida (0,50 g, 3,49 mmols) e K_2CO_3 (1,0 g, 7,20 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 100°C por 15 min. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), água (25 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado sobre gel de sílica (230-400 M, 10% EtOAc-hexano), para obter o produto desejado (0,18 g, 25%) como um sólido branco.

Esquema 51 (Exemplo 327): (a) cloreto de acetil, Et_3N ; (b) Reagente de Lawesson; (c) Br_2 , DCM; (d) NBS, AIBN, CCl_4 ; (e) 2,6-difluór-3-hidróxi benza-mida, K_2CO_3 , DMF.



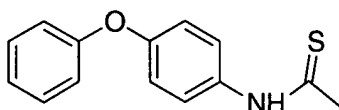
N-(4-Fenóxi-fenil)-acetamida



A uma solução gelada de 4-fenóxi-fenilamina (1,0 g, 5,39 mmols)

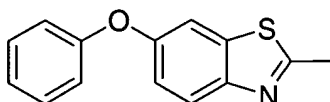
em 10 ml of DCM foi adicionada trietilamina (0,90 ml, 5,93 mmols), seguida de cloreto de acetil (0,50 g, 6,47 mmols). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 12 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramente por TLC), água foi adicionada e extraída com DCM (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas, para obter o produto desejado (1,20 g, rendimento bruto).

N-(4-Fenóxi-fenil)-tioacetamida

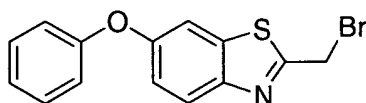


A uma solução de N-(4-fenóxi-fenil)-acetamida (1,20 g, 5,28 mmols) em 10 ml de tolueno foi adicionado reagente de Lawesson (1,50 g, 3,70 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 120°C por 2 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramente por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (60-120 M), usando etil acetato/hexano (5:95) como agente de extração, para obter o produto desejado (0,78 g, 60,7%).

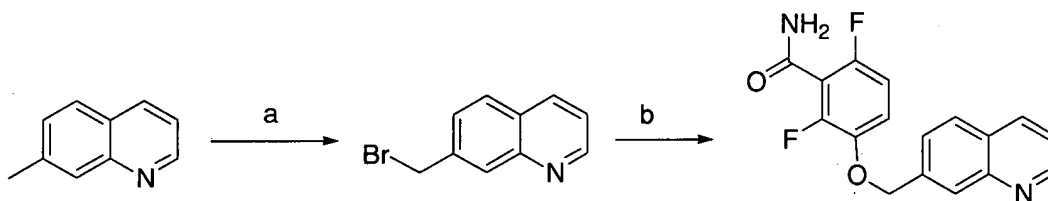
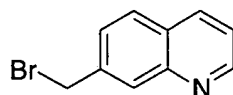
2-Metil-6-fenóxi-benzotiazol



A uma solução gelada de N-(4-fenóxi-fenil)-tioacetamida (0,78 g, 3,20 mmols) em 10 ml de DCM foi adicionado, em gotas, Br₂ (0,32 ml, 6,40 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 45°C por 2 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramente por TLC), a mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi basificado com solução de NH₄OH e extraído com etil acetato. As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400 M), usando etil acetato/hexano (3:97) como agente de extração, para dar o composto do título (0,08 g, 10,3%).

2-Bromometil-6-fenóxi-benzotiazol

- A uma solução de 2-metil-6-fenóxi-benzotiazol (0,06 g, 0,24 mmol) em 5 ml of CCl_4 foram adicionados NBS (0,039 g, 0,22 mmol) e AIBN (0,004 g, 0,024 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 100°C por 2 h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramente por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400 M), usando 1% etil acetato/hexano (5:95) como agente de extração, para dar o produto desejado (0,005 g, 6,3%).
- 10 Esquema 52 (Exemplo 330): (a) NBS, AIBN, CCl_4 ; (b) 2,6-difluór-3-hidróxi benzamida, K_2CO_3 , DMF.

7-Bromometil-quinolina

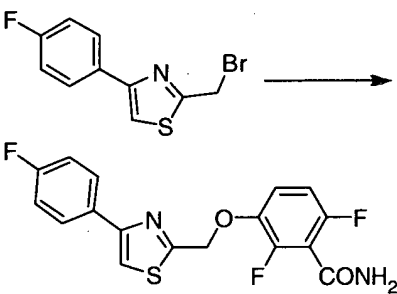
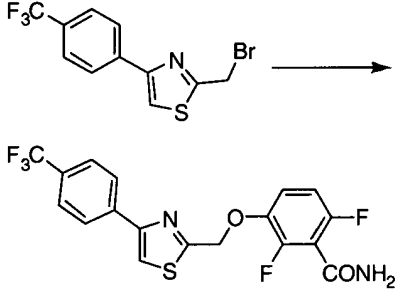
- A uma solução de 7-metilquinolina (0,10 g, 0,70 mmol) em 5 ml of CCl_4 foram adicionados NBS (0,14 g, 0,77 mmol) e AIBN (0,025 g, 0,15 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 100°C por 2 h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação (monitoramente por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400 M), usando 1% etil acetato/hexano, para dar o produto desejado (0,090, 58%).
- 20

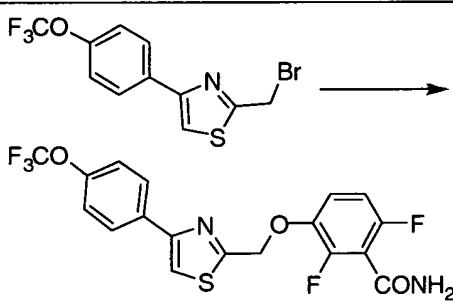
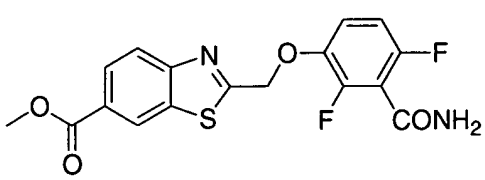
Exemplos 318-333 (Tabela R)

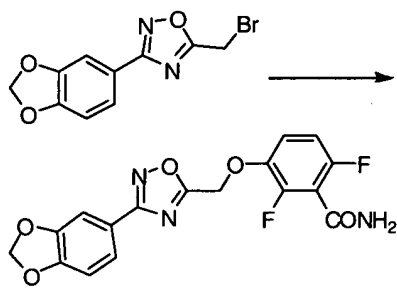
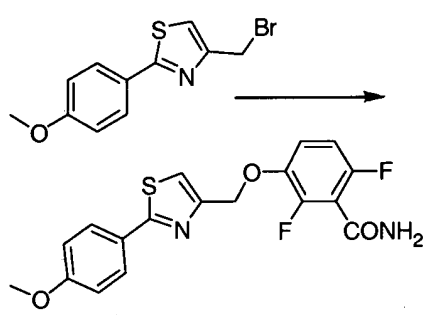
Os compostos dos Exemplos 318-333 foram sintetizados de acordo com o seguinte procedimento geral: A uma solução de reagente (A)

- em DMF anidro foram adicionados 2,6-diflúor-3-hidróxi-benzamida (B) e carbonato de potássio (C). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 24 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, usando etil acetato/hexano como agente de extração, para obter o composto de produto.
- 5

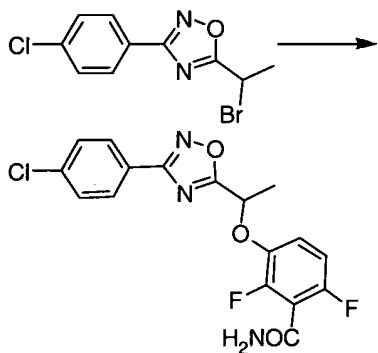
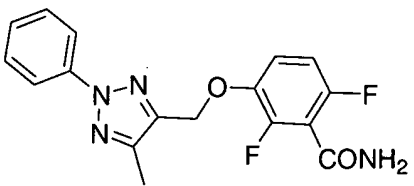
Tabela R

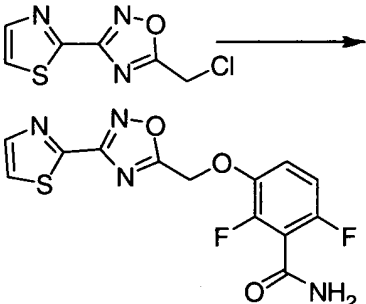
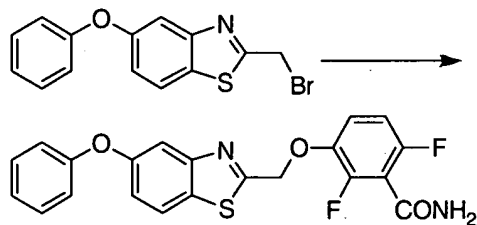
Exemplo	318	319
Produto	2,6-Diflúor-3-[4-(4-flúor-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida	2,6-Diflúor-3-[4-(4-trifluormetil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida
Esquema de reação		
Reagente (A)	2-Bromometil-4-(4-flúor-fenil)-tiazol	2-Bromometil-4-(4-trifluormetil-fenil)-tiazol
Quantidades A; B; C; volume DMF	0,30 g, 1,10 mmol; 0,17 g, 0,99 mmol; 0,52 g, 3,5 mmol; 2 ml	0,04 g, 0,01 mmol; 0,02 g, 0,01 mmol; 0,05 g, 0,30 mmol; 2 ml
Relação de etil acetato: hexano	50:50	50:50
Sílica	230-400 M	60-120 M
Rendimento	0,035 g, 8%, sólido branco	0,017 g, 33%, sólido branco
¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz)	δ 5,58 (s, 2H), 7,15 (d, J= 8,80 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,89 (br s, 1H), 8,03 (m, 2H) e 8,18 (s, 2H)	δ 5,61 (s, 2H), 7,15 (t, J= 8,80 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,84 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,89 (br s, 1H), 8,20 (m, 3H) e 8,43 (s, 1H)
MS-ES+	364,97	415,23
HPLC método nº, Rt (min)	9, 16,50	8, 16,96

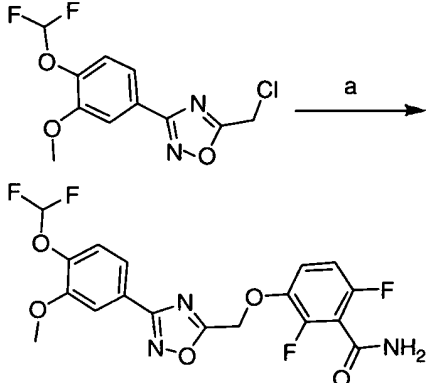
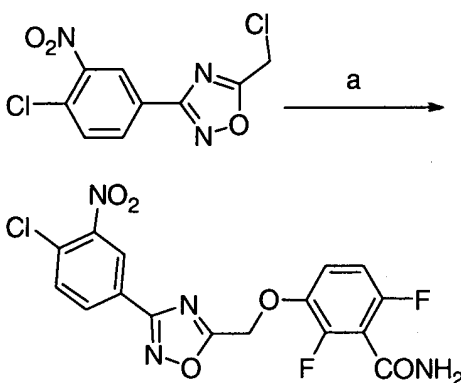
320	321
2,6-Diflúor-3-[4-(4-trifluormetóxi-fenil)- tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida	2-(3-Carbamoil-2,4-diflúor-fenoximetil)- benzotiazol-6-éster metílico de ácido carboxílico
	
2-Bromometil-4-(4-trifluormetóxi-fenil)- tiazol	2-Bromometil-benzotiazol-6-éster metí- lico de ácido carboxílico
0,14 g, 0,40 mmol; 0,07 g, 0,04 mmol; 0,16 g, 1,2 mmol; 2 ml	1,40 g, 4,89 mmol; 0,76 g, 4,40 mmol; 2,37 g, 17,12 mmol; 15 ml
50:50	50:50
230-400 M	60-120 M
0,005 g, 2%, sólido branco	1,20 g, 64,8%, sólido branco
δ 5,59 (s, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,46 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,87 (br s, 1H), 8,09 (d, J= 8,80 Hz, 2H), 8,16 (br s, 1H) e 8,27 (s, 1H)	δ 3,91 (s, 3H), 5,74 (s, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,90 (br s, 1H), 8,0 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 8,18 (br s, 1H), 8,32 (d, J= 8,40 Hz, 1H) e 8,52 (s, 1H)
431,28	379,11
8, 17,10	9, 15,22

322	323
3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-il- [1,2,4]oxadiazol-5-ilmetóxi)-2,6-diflúor- benzamida	2,6-Diflúor-3-[2-(4-metóxi-fenil)-tiazol-4- ilmetóxi]-benzamida
	
3-Benzo [1,3] dioxol-5-il-5-bromometil- [1,2,4]oxadiazol	4-Bromometil-2-(4-metóxi-fenil)-tiazol
0,30 g, 1,06 mmol; 0,18 g, 1,06 mmol;	0,11 g, 0,40 mmol; 0,063 g, 0,36 mmol;

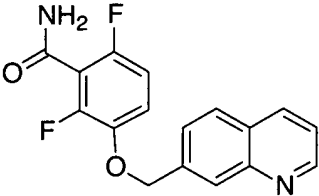
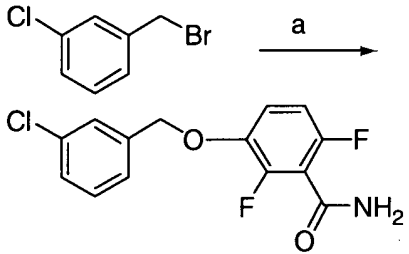
322	323
0,312 g, 3,70 mmol; 2 ml	0,19 g, 1,40 mmol; 2 ml
50:50	50:50
60-120 M	60-120 M
0,13 g, 32,67%, sólido branco	0,035 g, 23%, sólido branco
δ 5,66 (s, 2H), 6,14 (s, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,90 (br s, 1H) e 8,18 (br s, 1H)	δ 3,82 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 7,07 (d, J= 8,80 Hz, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,89 (m, 3H) e 8,14 (br s, 1H)
376,16	377,21
8, 15,43	8, 15,93

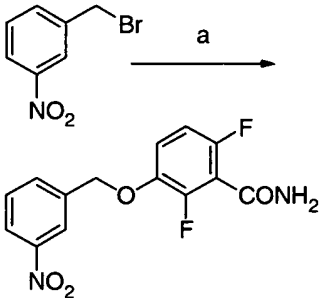
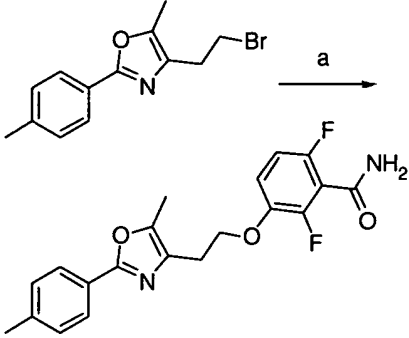
324	325
3-{1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-etóxi}-2,6-difluór-benzamida	2,6-Difluór-3-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetóxi)-benzamida
	
5-(1-Bromo-etil)-3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	4-Bromometil-5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol
0,11 g, 0,38 mmol; 0,05 g, 0,34 mmol; 0,18 g, 1,33 mmol; 2 ml	0,23 g, 0,90 mmol; 0,15 g, 0,90 mmol; 0,44 g, 3,1 mmol; 5 ml
50:50	50:50
60-120 M	60-120 M
0,06 g, 41%, sólido branco	0,03 g, 9,5%, sólido branco
δ 1,81 (d, J= 6,80 Hz, 3H), 5,98 (q, J= 6,80 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,66 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,88 (br s, 1H), 8,02 (d, J= 8,40 Hz, 2H) e 8,16 (br s, 1H)	δ 2,39 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,86 (br s, 1H), 7,96 (d, J= 8,0 Hz, 2H) e 8,14 (br s, 1H)
380,09	345,20
8, 16,81	8, 16,18

326	327
2,6-Difluór-3-(3-tiazol-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetóxi)-benzamida	2,6-Difluór-3-(5-fenóxi-benzotiazol-2-ilmetóxi)-benzamida
	
5-Clorometil-3-tiazol-2-il-[1,2,4]oxadiazol	2-bromometil-5-fenóxi-benzotiazol
0,18 g, 0,89 mmol; 0,014 g, 0,89 mmol; 0,36 g, 2,68 mmol; 2 ml	0,005 g, 0,015 mmol; 0,003 g, 0,015 mmol; 0,008 g, 0,054 mmol; 1 ml
45:55	50:50
230-400 M	60-120 M
0,10 g, 33%, sólido amarelo-limão	0,001 g, 16%, sólido branco
δ 5,73 (s, 2H), 7,11-7,16 (m, 1H), 7,37- 7,43 (m, 1H), 7,90 (br s, 1H) e 8,16- 8,19 (m, 3H)	δ 5,76 (s, 2H), 7,03-7,23 (m, 5H), 7,35- 7,43 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,90 (br s, 1H) e 8,14-8,18 (m, 2H)
339,20	413,24
8, 13,99	n/a

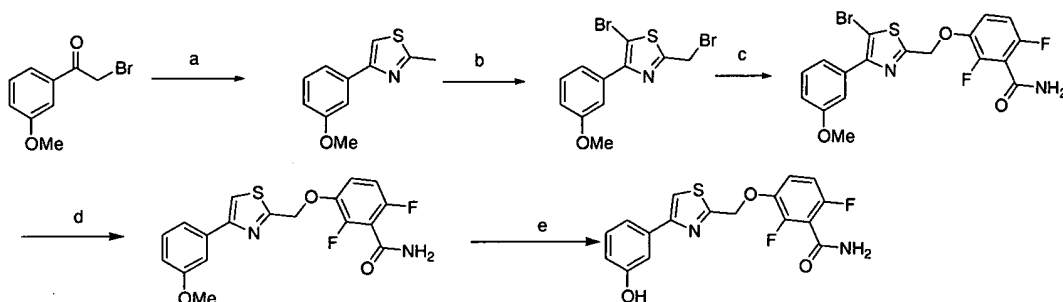
328	329
3-[3-(4-Difluormetóxi-3-metóxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetóxi]-2,6-difluór-benzamida	3-[3-(4-Cloro-3-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetóxi]-2,6-difluór-benzamida
	
(a) 2,6-difluór-3-hidróxi benzamida, K ₂ CO ₃ , DMF	(a) 2,6-difluór-3-hidróxi benzamida, K ₂ CO ₃ , DMF

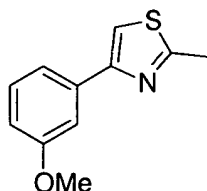
328	329
5-clorometil-3-(4-difluormetóxi-3-metóxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	5-clorometil-3-(4-cloro-3-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol
0,10 g, 0,34 mmol; 0,059 g, 0,34 mmol; 0,16 g, 1,20 mmol; 2 ml	0,15 g, 0,54 mmol; 0,085 g, 0,49 mmol; 0,26 g, 1,90 mmol; 2 ml
50:50	50:50
60-120 M	60-120 M
0,035 g, 23%, sólido branco	0,06 g, 26%, sólido branco
δ 3,92 (s, 3H), 5,70 (s, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,91 (br s, 1H) e 8,19 (br s, 1H)	δ 5,76 (s, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,90 (br s, 1H), 8,01 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 8,18 (br s, 1H), 8,29 (m, 1H) e 8,61 (s, 1H)
428,27	411,15
8, 15,96	8, 16,20

330	331
2,6-Diflúor-3-(quinolin-7-ilmetóxi)-benzamida	3-(3-Cloro-benzilóxi)-2,6-diflúor-benzamida
	 (a) 2,6-diflúor-3-hidróxi benzamida, K_2CO_3, DMF
7-bromometilquinolina	1-bromometil-3-clorobenzeno
0,90 g, 0,40 mmol; 0,071 g, 0,40 mmol; 0,19 g, 1,40 mmol; 2 ml	0,20 g, 0,98 mmol; 0,17 g, 0,98 mmol; 0,47 g, 3,45 mmol; 2 ml
50:50	40:60
60-120 M	60-120 M
0,012 g, 10%, sólido branco	0,14 g, 48%, sólido branco
δ 5,44 (s, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,86 (br s, 1H), 8,04 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,15 (br s, 1H), 8,37 (d, J= 8,40 Hz, 1H) e 8,91 (m, 1H)	δ 5,19 (s, 2H), 7,07 (t, J= 9,20 Hz, 1H), 7,27 m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,86 (br s, 1H) e 8,14 (br s, 1H)
315,02	298,05
9, 12,46	9, 16,37

332	333
2,6-Diflúor-3-(3-nitro-benzilóxi)-benzamida	2,6-Diflúor-3-[2-(5-metil-2-p-tolil-oxazol-4-il)-etóxi]-benzamida
 (a) 2,6-diflúor-3-hidróxi benzamida, K_2CO_3, DMF	 (a) 2,6-diflúor-3-hidróxi benzamida, K_2CO_3, DMF
1-Bromometil-3-nitro-benzeno	4-(2-Bromo-etil)-5-metil-2-p-tolil-oxazol
0,216 g, 1,0 mmol; 0,17 g, 1,0 mmol; 0,48 g, 3,5 mmol; 2 ml	0,10 g, 0,35 mmol; 0,061 g, 0,35 mmol; 0,17 g, 1,24 mmol; 2 ml
50:50	50:50
60-120 M	60-120 M
δ 5,34 (s, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,72 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,15 (br s, 1H), 8,23 (d, J= 8,40 Hz, 1H) e 8,33 (br s, 1H)	δ 2,34 (br s, 6H), 2,93 (t, J= 6,40 Hz, 2H), 4,26 (t, J= 6,40 Hz, 2H), 7,04 (t, J= 8,80 Hz, 1H), 7,21-7,31 (m, 3H), 7,80 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,84 (br s, 1H) e 8,11 (br s, 1H)
0,11 g, 35%, sólido branco	0,022 g, 16%, sólido branco
309,23	373,21
9, 15,32	8, 16,61

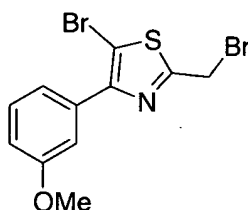
Esquema 53: (a) Tioacetamida, DMF; (b) NBS, AIBN, CCl_4 , (c) 2,6-diflúor-3-hidroxibenzamida, K_2CO_3 , DMF (d) Zn, AcOH (e) BBr_3 , DCM.



4-(3-Metóxi-fenil)-2-metil-tiazol

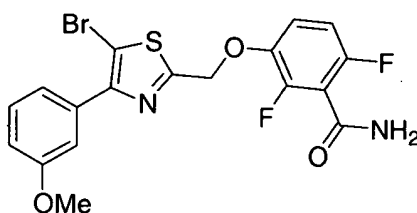
Uma mistura de tioacetamida (8,0 g, 106,0 mmols) e 2-bromo-1-(3-metóxi-fenil)-etanona (2,0 g, 8,81 mmols) foi aquecida para 140°C por 6 h, sob atmosfera de nitrogênio. Após completada a mistura de reação (monito-

5 ramento por TLC), água (50 mL) foi adicionada e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado sobre gel de sílica (230-400 M, 2% EtOAc-Hexano), para obter o produto desejado (1,5 g, 83%).

10 5-Bromo-2-bromometil-4-(3-metóxi-fenil)-tiazol

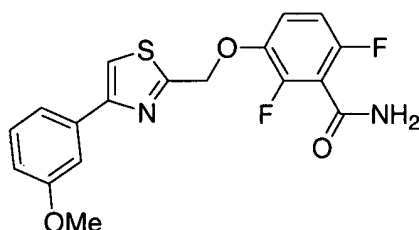
A uma solução de 4-(3-metóxi-fenil)-2-metil-tiazol (1,50, 7,30 mmols) em 20 ml de CCl₄ foram adicionados NBS (2,60 g, 14,60 mmols) e AIBN (0,12 g, 0,73 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 100°C por 2 h, sob atmosfera de nitrogênio. Depois de completada a mistura de reação

15 (monitoramente por TLC), a mistura de reação foi evaporada até a secagem sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (230-400 M), usando 2% etil acetato/hexano como agente de extração, para dar o produto desejado (1,20 g, 45%).

3-[5-Bromo-4-(3-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-difluór-benzamida

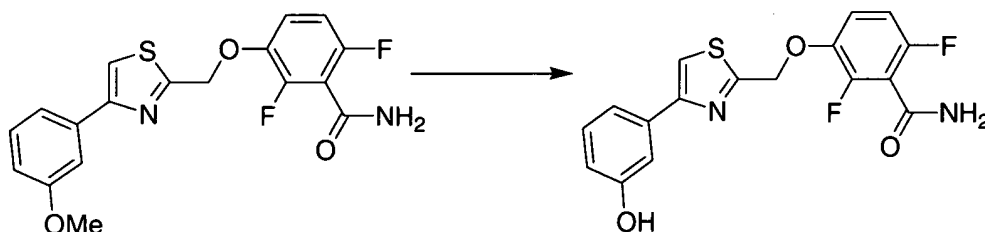
(0,80 g, 2,20 mmols) em 5 ml de DMF anidro foram adicionados 2,6-diflúor-3-hidróxi-benzamida (0,38 g, 2,20 mmols) e carbonato de potássio (1,06 g, 7,70 mmols). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 24 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi evaporada até a secagem sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (60-120 M), usando etil acetato/hexano (50:50) como agente de extração, para obter o composto do título como sólido branco (0,50 g, 49%).

2,6-Diflúor-3-[4-(3-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida



À solução de 3-[5-bromo-4-(3-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2,6-diflúor-benzamida (0,50 g, 1,10 mmol) em 10 ml de ácido acético foi adicionado pó de Zn (0,50 g, w/w). A mistura de reação foi aquecida para 120°C por 1 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramente por TLC), água (50 mL) foi adicionada e o pH foi ajustado para 8-9 com solução de NaOH e extraída com etil acetato (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas, para obter o produto desejado (0,22 g, 53%).

Exemplo 334: 2,6-Diflúor-3-[4-(3-hidróxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida



Uma solução de 2,6-diflúor-3-[4-(3-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-benzamida (0,20 g, 0,53 mmol) em 15 ml de DCM foi refrigerada para -78°C, seguido de adição de BBr₃ (0,20 ml, 2,14 mmols). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 2 h. Depois de completada a mistura de reação (monitoramento por TLC), uma solução de NaHCO₃ (20 mL) foi adicionada a 0°C e extraída com etil acetato (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram

lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (60-120 M), usando etil acetato/hexano (50:50) como agente de extração, para obter o composto do título como sólido branco (0,065 g, 33%). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 5,60 (s, 2H), 6,74 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 3H), 7,90 (br s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,17 (br s, 1H) e 9,55 (s, 1H). MS ES+(362,99), HPLC (método II) Rt = 14,95 min.

Teste de Concentração Inibidora Mínima (MIC)

Compostos da presente invenção foram testados em relação à atividade antimicrobiana por teste de suscetibilidade em meios líquidos. MICs para compostos contra cada variedade foram determinados por um método de microdiluição de calda de acordo com diretrizes da Comitê Nacional para Padrões de Laboratórios Clínicos (NCCLS). (NCCLS. 2000, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically—fifth edition. Approved standard M7-A5, NCCLS, Wayne, Pa.)

Em resumo, os compostos de teste são preparados em 100 μl de solução de 1,6% de DMSO em placas de cavidades múltiplas. Diversas colônias de bactérias de uma placa recém-inoculada são transferidas para uma calda rica apropriada, tal como Mueller Hinton. A suspensão de células é ajustada para uma densidade óptica de 0,09 e diluída adicionalmente 1:100 com 2 x de calda quente. Essa suspensão é distribuída nas cavidades que contêm solução de composto, de modo que o volume final é de 200 μl . As placas são incubadas durante a noite (16-20 horas) a 37°C e a turbidez é avaliada visualmente e quantificada espectrofotometricamente. O MIC é definido como a concentração mais baixa que inibe crescimento visível.

Verificou-se que compostos da presente invenção têm atividade antimicrobiana no teste de MIC descrito acima.

Resultados

A Tabela 1 mostra a Concentração Inibidora Mínima (MIC) dos Exemplos contra *Bacillus subtilis* 168_{CA}. As atividades foram classificadas como 'A' se o MIC era de ≤ 8 microgramas/ml, 'B', se o MIC era de 16 a 64 microgramas/ml e 'C', se o MIC era maior do que 64 microgramas/ml.

Tabela 1 *Bacillus subtilis* MICs

Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade
1	A	33	C	65	A
2	C	34	B	66	A
3	C	35	B	67	A
4	C	36	A	68	A
5	B	37	C	69	A
6	C	38	A	70	A
7	C	39	B	71	A
8	B	40	A	72	B
9	C	41	B	73	A
10	A	42	B	74	A
11	C	43	B	75	A
12	B	44	A	76	A
13	B	45	A	77	B
14	B	46	A	78	A
15	B	47	A	79	B
16	C	48	A	80	B
17	B	49	A	81	A
18	C	50	A	82	A
19	A	51	A	83	A
20	A	52	A	84	A
21	B	53	C	85	A
22	B	54	B	86	A
23	B	55	A	87	A
24	A	56	A	88	A
25	C	57	A	89	A
26	C	58	A	90	A
27	C	59	A	91	A
28	A	60	B	92	A
29	B	61	A	93	A
30	C	62	A	94	A
31	B	63	A	95	B
32	A	64	A		

Tabela 1 (continuação) *Bacillus subtilis* MICs

Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade
96	B	153	A	210	A
97	A	154	A	211	A
98	A	155	A	212	A
99	A	156	A	213	A
100	A	157	A	214	B
101	B	158	A	215	A
102	A	159	A	216	A
103	A	160	A	217	A
104	A	161	A	218	A
105	A	162	A	219	A
106	A	163	A	220	A
107	A	164	A	221	A
108	B	165	A	222	A
109	A	166	C	223	A
110	A	167	B	224	B
111	A	168	C	225	C
112	A	169	C	226	B
113	A	170	C	227	A
114	A	171	B	228	A
115	B	172	C	229	A
116	B	173	C	230	A
117	A	174	B	231	A
118	A	175	A	232	B
119	A	176	A	233	A
120	A	177	A	234	A
121	A	178	B	235	A
122	A	179	C	236	A
123	A	180	A	237	B
124	A	181	A	238	B
125	A	182	C	239	B
126	A	183	B	240	A
127	A	184	B	241	A

Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade
128	A	185	C	242	A
129	C	186	A	243	A
130	A	187	B	244	
131	B	188	B	245	A
132	A	189	C	246	A
133	A	190	B	247	A
134	B	191	B	248	A
135	A	192	C	249	A
136	A	193	B	250	A
137	B	194	C	251	B
138	C	195	A	252	A
139	A	196	A	253	B
140	C	197	B	254	A
141	A	198	B	255	A
142	A	199	C	256	A
143	C	200	A	257	A
144	C	201	A	258	A
145	B	202	A	259	A
146	A	203	C	260	A
147	B	204	B	261	B
148	A	205	A	262	B
149	A	206	A	263	A
150	A	207	A	264	B
151	A	208	A	265	A
152	B	209	B	266	B

Tabela 1 (continuação) *Bacillus subtilis* MICs

Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade
267	A	290	A	314	A
268	A	291	A	315	A
269	A	292	A	316	A
270	A	293	A	317	A
271	A	294	A	318	A
272	A	295	A	319	A

Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade
273	A	296	A	320	A
274	A	297	A	321	A
275	B	298	A	322	A
276	A	299	A	323	A
277	A	301	A	324	A
278	A	302	A	325	A
279	A	303	A	326	B
280	A	304	A	327	A
281	A	305	A	328	A
282	A	306	A	329	A
283	A	307	A	330	B
284	A	308	A	331	A
285	A	309	A	332	B
286	A	310	A	333	A
287	A	311	A	334	B
288	A	312	B		
289	A	313	A		

Alguns dos compostos dos exemplos também foram testados em relação à atividade contra o organismo patogênico *Staphylococcus aureus* ATCC29213, A Tabela 2 mostra os MICs dos Exemplos contra *Staphylococcus aureus*. Novamente, as atividades foram classificadas como 'A' se o MIC era de ≤ 8 micrograms/ml, 'B' se o MIC era de 16 a 64 micrograms/ml e 'C' se o MIC era maior do que 64 micrograms/ml.

Tabela 2 *Staphylococcus aureus* MICs

Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade
1	A	46	A	72	B
5	B	47	B	73	A
8	B	49	A	74	A
12	A	51	B	75	A
15	B	52	A	76	A
17	B	53	C	77	B
18	C	54	B	78	A
19	A	55	A	79	B

Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade
24	A	56	A	80	B
26	C	57	B	81	A
27	C	58	A	82	A
28	C	59	B	83	B
29	B	60	B	84	A
30	C	61	A	85	A
31	B	62	A	86	A
32	B	64	A	87	A
36	C	65	A	88	A
39	B	66	A	89	A
40	A	67	A	90	A
41	B	68	A	91	A
42	B	69	A	93	B
43	B	70	A	94	A
45	A	71	A	95	C

Tabela 2 (continuação) *Staphylococcus aureus* MICs

Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade
98	A	153	A	208	A
99	A	155	A	209	C
100	A	156	A	210	A
101	B	157	A	211	B
102	A	158	A	212	B
103	A	159	A	213	B
104	A	161	A	214	B
105	A	162	A	215	A
106	A	163	A	216	A
107	A	164	A	217	A
108	B	165	A	218	A
109	B	166	C	219	A
111	A	167	B	220	A
114	A	168	C	221	A
115	A	169	C	222	A
116	B	170	C	223	A

Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade
117	A	171	B	224	C
118	A	172	C	225	C
119	A	173	C	226	B
120	A	174	B	227	A
121	A	175	A	228	B
122	A	176	B	229	A
123	A	177	A	230	A
124	A	178	B	231	A
125	A	179	C	232	A
126	A	180	B	233	A
127	A	181	B	235	A
128	B	182	C	236	A
129	B	183	B	237	B
130	A	184	B	239	B
132	A	185	C	240	A
133	A	186	B	241	A
134	B	187	B	242	A
135	A	188	B	243	A
136	A	189	C	245	A
137	B	190	B	246	A
138	C	191	B	247	A
139	A	192	C	248	A
140	A	193	B	249	A
141	A	194	C	250	A
143	A	195	B	251	B
144	C	196	B	252	A
145	C	197	B	256	B
146	B	200	B	257	A
147	B	201	B	260	A
148	A	202	B	262	B
149	B	204	B	263	B
150	B	205	A	265	B
151	B	206	C	266	B
152	B	207	B		

Tabela 2 (continuação) *Staphylococcus aureus* MICs

Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade
267	A	289	A	311	A
268	B	290	A	312	A
269	A	291	A	313	A
270	A	292	A	314	B
271	A	293	A	315	A
272	A	294	A	316	A
273	A	295	A	317	A
274	A	296	A	318	A
275	B	297	A	319	A
276	A	298	A	320	A
277	A	299	A	321	A
278	A	300	B	322	A
279	A	301	B	323	A
280	A	302	A	324	A
281	A	303	A	325	B
282	A	304	A	326	B
283	A	305	A	327	A
284	A	306	A	331	B
285	A	307	A	333	A
286	A	308	B	334	A
287	A	309	A		
288	A	310	B		

Alguns dos Exemplos também foram testados em relação à atividade contra outras espécies bacterianas. A Tabela 3 mostra os MICs dos Exemplos contra diversas espécies bacterianas. Novamente, as atividades foram classificadas como 'A' se o MIC era de ≤ 8 microgramas/ml, 'B', se o MIC era de 16 a 64 microgramas/ml e 'C' se o MIC era maior do que 64 microgramas/ml.

Tabela 3 MICs contra diversas bactérias

Exemplo	Atividade			
	<i>Bacillus cereus</i> ATCC 14579	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ATCC 29970	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ATCC 15305
46		A		
84		A		
87		A		
88		A		
175		A		
215		A		
177		A		
217	A	A		A
218	A	A	A	A
236	A			A
111				A
208	A			A
114	A			A
106	A	A	A	A
246	A	A	A	A
242		A	A	
135			A	
139		A	A	
287			A	
271		A		
282		A		
311		A		

Alguns dos Exemplos também foram testados em relação à atividade contra amostras isoladas clinicamente estafilocóccicas. Tabela 4 mostra os MICs dos exemplos contra diversas amostras isoladas clinicamente. Novamente, as atividades foram classificadas como 'A' se o MIC era de ≤ 8 micrograms/ml, 'B', se o MIC era de 16 a 64 micrograms/ml e 'C,' se o MIC era maior do que 64 micrograms/ml.

Tabela 4 MICs contra amostras isoladas clinicamente

Organismo	Nº	Oxacillina (S/R ¹)	Suscetibilidade a antibiótico ²	Outras Informações	Exemplo - Atividade		
					217	236	218
<i>S. aureus</i>	0100	S		ATCC 29213	A	A	A
	1134	S		Hospital	A	A	A
	753	S		Hospital	A	A	A
	1662	S		Hospital	A	A	A
	1015	R	Van-S, LZD-S	Hospital	A	A	A
	1135	R	Van-S, LZD-S	Hospital	A	A	A
	2012	R	Van-I, LZD-S	Hospital	A	A	A
	2018	R	Van-I, LZD-S	Hospital	A	A	A
	1651	R	Van-S, LZD-R	Hospital (G2576T,G)	A	A	A
	1652	R	Van-S, LZD-R	Hospital (T2500T,A)	A	A	A
	1725	R	Van-S, LZD-R	Hospital (G2576T)	A	A	A
	2011	R	Tet-R, MI-S	Hospital (tetK)	A	A	A
	757	R	Tet-R, MI-R	Hospital (tetM)	A	A	A
	1729	R	Tet-R, MI-R	Hospital	A	A	A
	2147	R	CC-S, SXT-S	Comunidade	A	A	A

Tabela 4 (continuação) MICs contra amostras isoladas clinicamente

Organismo	Nº	Oxacilina (S/R ¹)	Suscetibilidade a antibiótico ²	Outras Informações	Exemplo - Atividade		
					217	236	218
	2142	R	CC-S, SXT-S	Comunidade	A	A	A
	2158	R	CC-R, Dóxi-I	Comunidade	A	A	A
	2150	R	CC-R, SXT-S	Comunidade	A	A	A
	2149	R	CC-R (iMLS), SXT-S	Comunidade	A	A	A
	2175	R	TMP-R	Comunidade	A	A	A
	2143	R	Rif-R	Comunidade	A	A	A
<i>S. epidermidis</i>	835	S			A	A	A
	1139	S			A	A	A
	831	R			A	A	A
	1142	R			A	A	A
	1144	R			A	A	A

¹ S, suscetível; I, intermediário; R, resistente² Van, vancomicina; LZD, linezolida; Tet, tetraciclina; ML, minociclina; CC, clindamicina, SXT, trimetoprima/sulfametoxazol; Dóxi, doxiciclina; iMLS, resistência indutível a macrolida-lincosamida-streptogramina B; TMP, trimetoprima; Rif, rifampina.

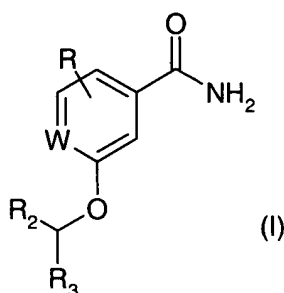
- Alguns dos Exemplos também foram testados em relação à atividade em um modelo de infecção de septicemia por *Staphylococcus aureus* em camundongos. A Tabela 5 mostra a sobrevivência no dia 7 de camundongos tratados com uma única dose intraperitoneal de 100 mg/kg de cada
- 5 Exemplo, a 1 hora após a inoculação intraperitoneal com uma dose letal de *Staphylococcus aureus*.

Tabela 5 Sobrevivência Murina

Exemplo	Percentual de sobrevivência
Controle de veículo	0
218	100
106	100
241	100
247	100
246	100

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto, que é uma benzamida ou piridilamida substituída da fórmula (I) ou um sal, hidrato ou solvato da mesma, na produção de um medicamento para uso no tratamento de infecção bacteriana:



5 na qual

R representa hidrogênio ou 1, 2 ou 3 substituintes opcionais;

W é =C(R₁)- ou =N-;

R₁ é hidrogênio ou um substituinte opcional e R₂ é hidrogênio, metila ou flúor; ou R₁ e R₂, em conjunto, são -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, ou, em
10 qualquer orientação, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂-;

R₃ é um radical da fórmula -(Alk¹)_m-(Z)_p-(Alk²)_n-Q, sendo que

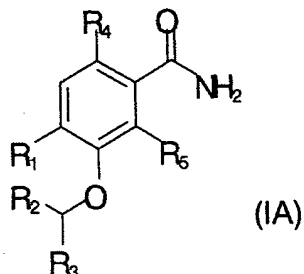
m, p e n são, independentemente um do outro, 0 ou 1, desde
que pelo menos um de m, p e n seja 1,

Z é -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -NH-, -N(CH₃)-, -N(CH₂CH₃)-,
15 -C(=O)-, -O-, -(C=O)-, -C(=O)-O-, ou um radical divalente, monocíclico carbocíclico ou heterocíclico, opcionalmente substituído, com 3 a 6 átomos anelares; ou um radical divalente, heterocíclico, bicíclico, opcionalmente substituído, com 5 a 10 átomos anelares;

Alk¹ e Alk² são radicais de C₁-C₆ alquileno, C₂-C₆ alquenileno, ou
20 C₂-C₆ alquinileno, opcionalmente substituídos, que, opcionalmente, podem terminar, com ou estar interrompidos por -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -NH-, -N(CH₃)-, ou -N(CH₂CH₃)-; e

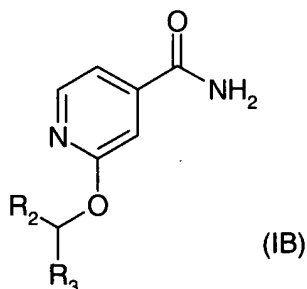
Q é hidrogênio, halogênio, nitrila ou hidroxila ou um radical monocíclico, carbocíclico ou heterocíclico, opcionalmente substituído, com 3 a 7
25 átomos anelares; ou um radical heterocíclico, bicíclico, opcionalmente substituído, com 5 to 10 átomos anelares.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, sendo que o composto tem a fórmula (IA)



na qual R_4 e R_5 são, independentemente um do outro, flúor ou cloro, ou um de R_4 e R_5 é hidrogênio, enquanto o outro é flúor ou cloro, e R_1 , R_2 e R_3 são
5 tais como definidos na reivindicação 1.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1, sendo que o composto tem a fórmula (IB)



na qual R_2 é hidrogênio, metila ou flúor; e R^3 é tal como definido na reivindicação 1.

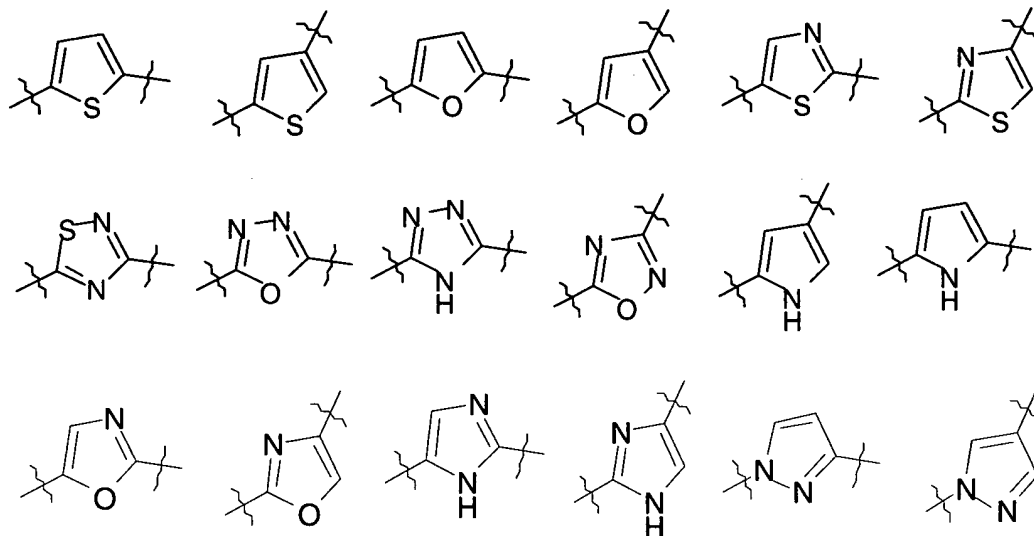
10 4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, sendo que R_1 e R_2 são hidrogênio.

5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, sendo que p é 0 e m e/ou n é 1.

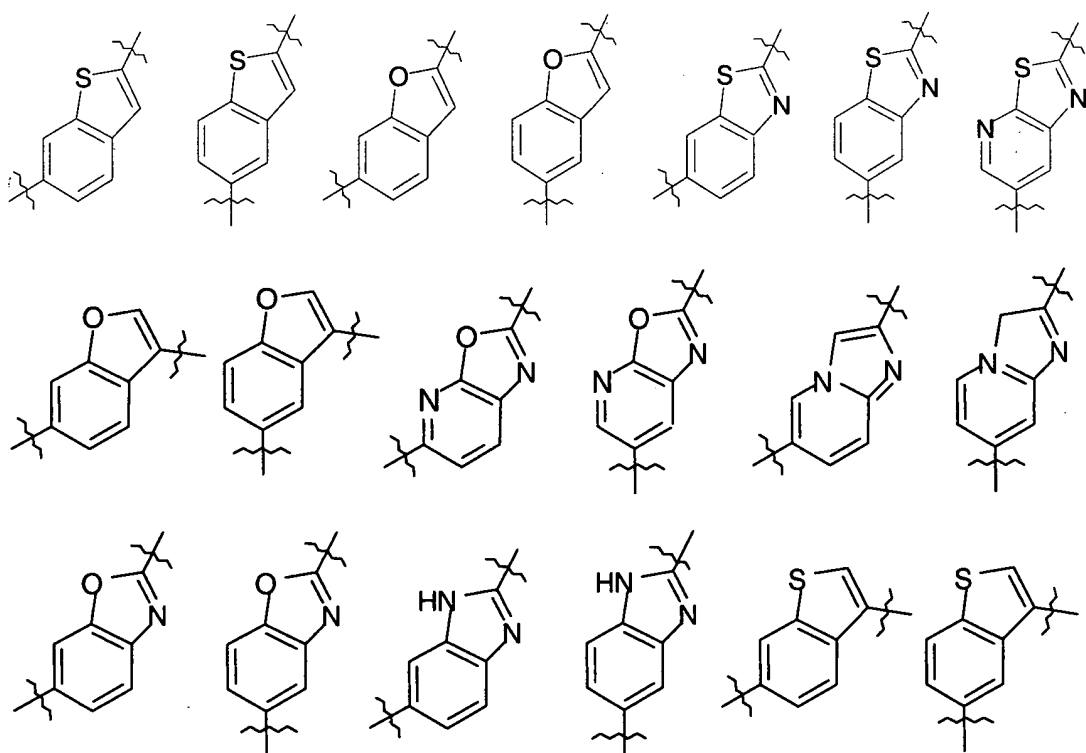
6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4,
15 sendo que p é 1, e Z é um radical heteroarila opcionalmente substituído, com 3 a 6 átomos anelares ou um radical heteroarila bicíclico, opcionalmente substituído, com 5 a 10 átomos anelares, que está ligado à parte de $-(Alk^1)_m$ - de R_3 e à parte de $-(Alk^2)_n$ -Q de R_3 por meio de átomos de carbono anelares ou de nitrogênio.

20 7. Uso de acordo com a reivindicação 6, sendo que o radical Z divalente é selecionado dos seguintes, opcionalmente substituídos, em qual-

quer orientação:

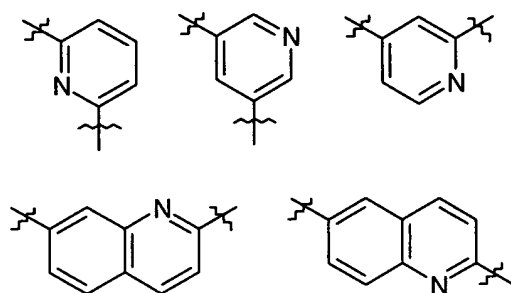


8. Uso de acordo com a reivindicação 6, sendo que o radical Z divalente é selecionado dos seguintes, opcionalmente substituídos, em qualquer orientação:



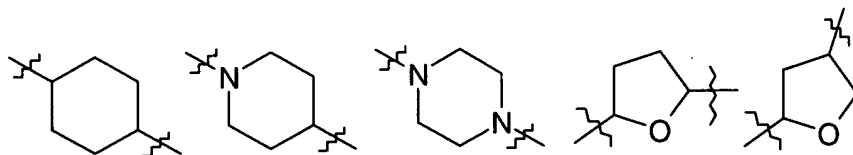
5

9. Uso de acordo com a reivindicação 6, sendo que o radical Z divalente é selecionado dos seguintes, opcionalmente substituídos, em qualquer orientação:



10. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, sendo que p é 1, e Z é um radical carbocíclico ou heterocíclico, monocíclico, não aromático, opcionalmente substituído, com 3 a 6 átomos anelares, ou um radical carbocíclico ou heterocíclico, bicíclico, não aromático, opcionalmente substituído, com 5 a 10 átomos anelares, que está ligado à parte de $-(Alk^1)_m-$ de R_3 e à parte de $-(Alk^2)_n-Q$ de R_3 por meio de átomos anelares de carbono ou de nitrogênio.

11. Uso de acordo com a reivindicação 10, sendo que o radical Z divalente é selecionado dos seguintes, opcionalmente substituídos, em qualquer orientação:



12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 11, sendo que Q é hidrogênio.

13. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, sendo que Q é um radical selecionado de qualquer um dos radicais divalentes especificados em qualquer uma das reivindicações 6 a 9, com uma das valências não satisfeitas dos mesmos satisfeita com hidrogênio ou um substituinte opcional.

14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 13, sendo que n é 0.

15. 20 15. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 14, sendo que m é 0.

16. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, sendo que o comprimento do radical R_3 não excede o comprimento

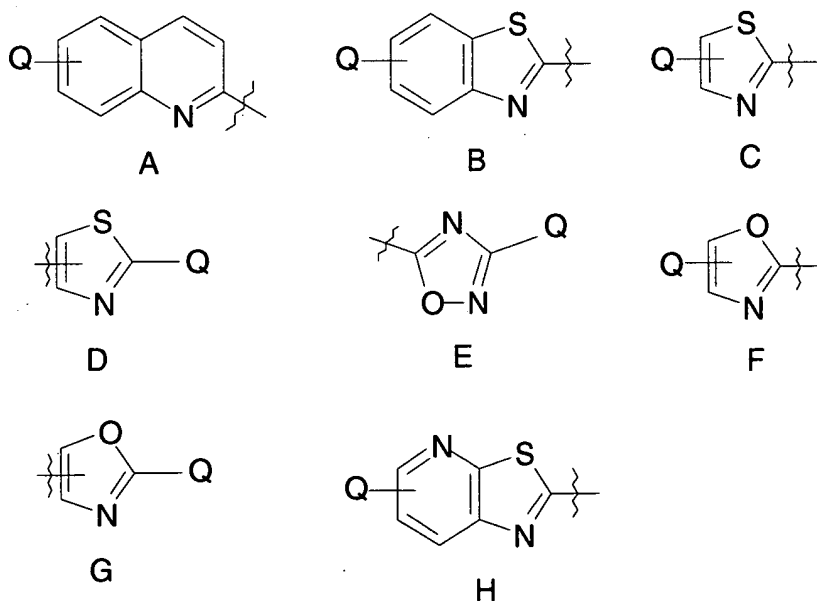
de uma cadeia de hidrocarboneto saturada, não ramificada, de 14 átomos de carbono.

17. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, sendo que o comprimento do radical R_3 é equivalente ao de uma de uma
5 cadeia de hidrocarboneto saturada, não ramificada, de de 6 a 12 ou 9 a 12 átomos de carbono.

18. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações prece-
dentes, sendo que Alk^1 e Alk^2 , quando presentes, são radicais de C_1 - C_6 al-
quileno, C_2 - C_6 alquenileno ou C_2 - C_6 alquinileno de cadeia linear, opcional-
10 mente substituídos, cada um dos quais, opcionalmente, pode terminar ou
estar interrompido por $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O_2)-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$ ou
 $-N(CH_2CH_3)-$, $-C(=O)-$, $-O-(C=O)-$, $-C(=O)-O-$.

19. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações prece-
dentes, sendo que quaisquer substituintes R opcionais e quaisquer substitu-
15 intes opcionais presentes em Alk^1 , Alk^2 , Z e Q são selecionados de metila,
etila, ciclopropila, oxo, hidroxila, halogênio, ciano, acetila, amino, metilamino,
dimetilamino, acetilamino, carbamato e CH_2OH .

20. Uso de acordo com a reivindicação 2, sendo que R_2 é hidro-
gênio e R_3 é um radical selecionados dos das fórmulas A-H:



20 sendo que Q é tal como definido na reivindicação 1 e sendo que qualquer
carbono anelar não substituído é opcionalmente substituído.

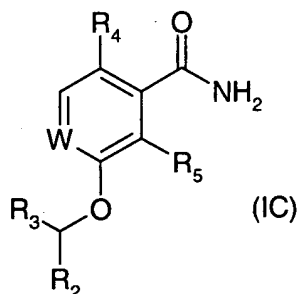
21. Uso de acordo com a reivindicação 20, sendo que Q é hidrogênio ou fenila opcionalmente substituída.

22. Uso de acordo com a reivindicação 2, sendo que R₂ é hidrogênio e R₃ é quinolin-2-il, benzotiazol-2-il, tiazolopiridin-2-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxadiazol-3-il or oxadiazol-5-il, opcionalmente substituído.

23. Uso de acordo com a reivindicação 22, sendo que R₃ está substituído por fenila opcionalmente substituída.

24. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22, sendo que quaisquer substituintes opcionais em R₃ são selecionados de metila, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, etila, ciclopropila, oxo, hidroxila, -F, -Cl, -Br, ciano, acetil, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, carbamato, -CONH₂, nitro, -COOH e -CH₂OH.

25. Composto que é uma benzamida ou piridilamida da formula (IC) ou um sal, hidrato ou solvato da mesma:

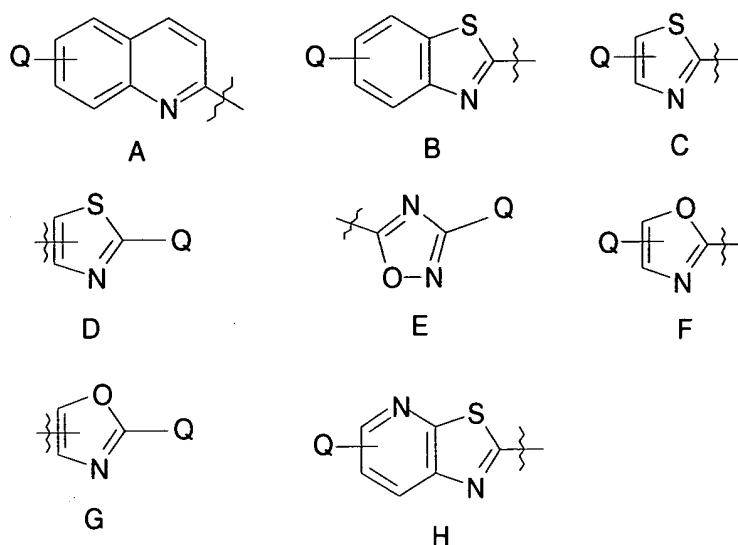


na qual W é =C(R₁)- ou =N-;

R₁ é hidrogênio ou um substituinte opcional e R₂ é hidrogênio, metila, ou flúor; ou R₁ e R₂, em conjunto, são -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, ou, em qualquer orientação, -O-CH₂- ou -OCH₂CH₂-;

20 R₄ e R₅ são, independentemente um do outro, flúor ou cloro, ou um de R₄ e R₅ é hidrogênio, enquanto o outro é flúor ou cloro;

R₃ é um radical selecionado das seguintes fórmulas A-H, nas quais qualquer posição anelar vazia está opcionalmente substituída:



sendo que Q é hidrogênio, halogênio, nitrila, ou hidroxila; ou um radical carbocíclico ou heterocíclico, monocíclico, com 3 to 6 átomos anelares; ou um radical heterocíclico, bicíclico, opcionalmente substituído, com 5 a 10 átomos anelares.

5 26. Composto de acordo com a reivindicação 25, sendo que W é =CH- e R₂ é hidrogênio.

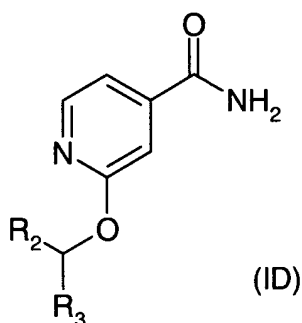
27. Composto de acordo com a reivindicação 25 ou reivindicação 26, sendo que Q no radical R₃ é hidrogênio ou fenila opcionalmente substituída.

10 28. Composto de acordo com a reivindicação 25 ou reivindicação 26, sendo que R₃ é quinolin-2-il, benzotiazol-2-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, oxadiazol-3-il, oxadiazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il ou tiazolopiridin-2-il opcionalmente substituído.

15 29. Composto de acordo com a reivindicação 28, sendo que R₃ está substituído por fenila opcionalmente substituída.

30. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 29, sendo que quaisquer substituintes opcionais em R₃ são selecionados de metila, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, etila, ciclopropila, oxo, hidroxila, -F, -Cl, -Br, ciano, acetil, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, carbamato, 20 -CONH₂, nitro, -COOH e -CH₂OH.

31. Composto que é uma piridilamida da fórmula (ID) ou um sal, hidrato ou solvato da mesma:



sendo que R_2 é hidrogênio, metila, ou flúor; e R_3 é tal como definido na reivindicação 25.

32. Composto de acordo com a reivindicação 31, sendo que R_2 é hidrogênio.

5 33. Composto de acordo com a reivindicação 31 ou reivindicação 32, sendo que Q no radical R_3 é hidrogênio ou fenila opcionalmente substituída.

34. Composto de acordo com a reivindicação 31 ou reivindicação 32, sendo que R_3 é quinolin-2-il, benzotiazol-2-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, oxadiazol-3-il, oxadiazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il ou tiazolopiridin-2-il opcionalmente substituído.

35. Composto de acordo com a reivindicação 34, sendo que R_3 está substituído por fenila opcionalmente substituída.

36. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 25, sendo que quaisquer substituintes opcionais em R_3 são selecionados de metila, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, etila, ciclopropila, oxo, hidroxila, $-F$, $-Cl$, $-Br$, ciano, acetil, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, carbamato, $-CONH_2$, nitro, $-COOH$ e $-CH_2OH$.

37. Composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 36, junto com um veículo farmacêuticamente aceitável.

38. Composição antibacteriana, que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 36, em uma quantidade eficaz para inibir o crescimento bacteriano, junto com um veículo farmacêuticamente aceitável.

39. Composto tal como definido em qualquer uma das reivindi-

cações 1 a 36, para uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal.

40. Composto tal como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 36, para uso no tratamento de infecção bacteriana.

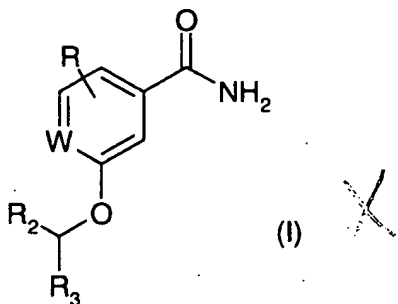
5 41. Método para tratar infecção bacteriana em um indivíduo que está sofrendo dessa infecção, que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade de um composto, tal como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 36 suficiente para inibir o crescimento bacteriano.

10 42. Método para tratar contaminação bacteriana de um substrato, que compreende aplicar ao local dessa contaminação uma quantidade de um composto tal como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 36 suficiente para inibir crescimento bacteriano.

RESUMO

Patente de Invenção: "AGENTES ANTIBACTERIANOS".

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula (I)



têm atividade antibacteriana, sendo que R representa hidrogênio ou 1, 2 ou 3 substituintes opcionais; W is =C(R₁)- ou =N-; R₁ é hidrogênio ou um substituinte opcional e R₂ é hidrogênio, metila ou flúor; ou R₁ e R₂, em conjunto, são-CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, ou, em qualquer orientação, -O-CH₂- ou -OCH₂CH₂-; R₃ é um radical da fórmula -(Alk¹)_m-(Z)_p-(Alk²)_n-Q, sendo que m, p e n são, independentemente um do outro, 0 ou 1, desde que pelo menos um de m, p e n seja 1, Z é -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -NH-, -N(CH₃)-, -N(CH₂CH₃)-, -C(=O)-, -O-(C=O)-, -C(=O)-O-, ou um radical carbocíclico ou heterocíclico, divalente, monocíclico, opcionalmente substituído, com 3 a 6 átomos anelares; ou um radical heterocíclico, divalente, bicíclico, opcionalmente substituído, com 5 a 10 átomos anelares; Alk¹ e Alk² são radicais de C₁-C₆ alquilenos, C₂-C₆ alquenileno ou C₂-C₆ alquinileno, opcionalmente substituídos, que, opcionalmente, podem terminar com ou estar interrompidos por -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -NH-, -N(CH₃)- ou -N(CH₂CH₃)-; e Q é hidrogênio, halogênio, nitrila ou hidroxila ou um radical carbocíclico ou heterocíclico, monocíclico, opcionalmente substituído, com 3 a 6 átomos anelares; ou um radical heterocíclico, bicíclico, opcionalmente substituído, com 5 a 10 átomos anelares.