

(11) Número de Publicação: **PT 1583529 E**

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/421** (2011.01) **A61K 31/422** (2011.01)  
**A61K 31/426** (2011.01) **A61K 31/427** (2011.01)  
**C07D 277/34** (2011.01) **C07D 263/44** (2011.01)  
**A61P 3/04** (2011.01) **A61P 3/06** (2011.01)  
**A61P 3/08** (2011.01) **A61P 3/10** (2011.01)  
**A61P 19/02** (2011.01) **A61P 25/00** (2011.01)  
**A61P 29/00** (2011.01) **A61P 37/02** (2011.01)

(22) Data de pedido: **2004.01.13**

(30) Prioridade(s): **2003.01.17 US 440772 P**  
**2003.01.31 US 356113**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.10.12**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.11.09**  
**031/2012**

(73) Titular(es):

**BEXEL PHARMACEUTICALS INC**  
**32990 ALVARADO NILES ROAD SUITE 910**  
**UNION CITY, CA 94587** **US**

(72) Inventor(es):

**BISHWAJIT NAG** **US**  
**ABHIJEET NAG** **US**  
**DEBENDRANATH DEY** **US**  
**SHIV KUMAR AGARWAL** **IN**

(74) Mandatário:

**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS**  
**RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA** **PT**

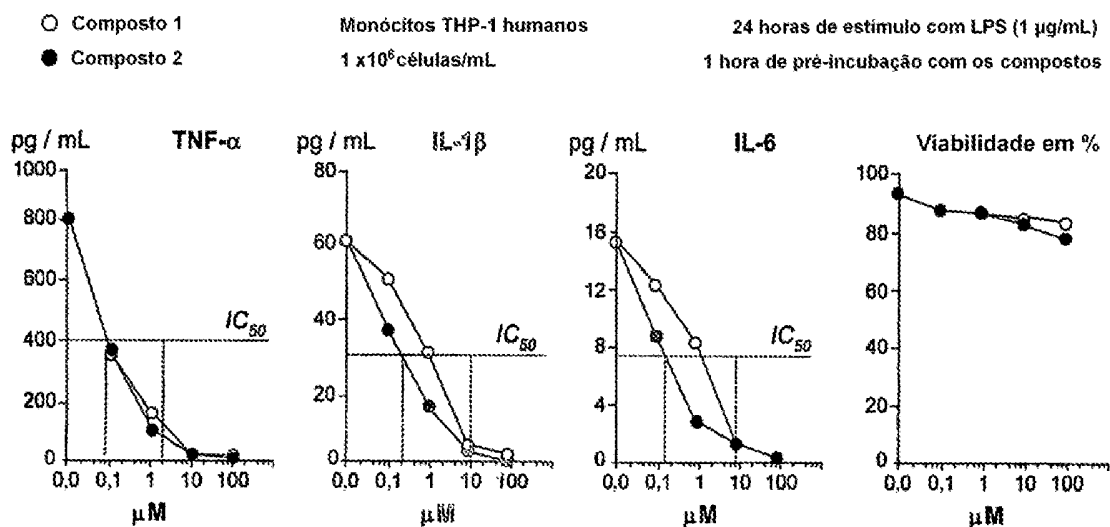
(54) Epígrafe: **ÉTERES FENÓXIDO DE AMINOÁCIDOS**

(57) Resumo:

SÃO PROPORCIONADOS NOVOS ÉTERES FENÍLICOS DE AMINOÁCIDOS QUE EXIBEM ACTIVIDADE PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS IMUNOLÓGICAS, INFLAMAÇÃO, OBESIDADE, HIPERLIPI-DEMIA, HIPERTENSÃO, DOENÇAS NEUROLÓGICAS E DIABETES.

RESUMO**"ÉTERES FENÓXIDO DE AMINOÁCIDOS"**

São proporcionados novos éteres fenílicos de aminoácidos que exibem actividade para o tratamento de doenças imunológicas, inflamação, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão, doenças neurológicas e diabetes.

**Inibição de Citocinas Pró-inflamatórias em Células THP-1**

## DESCRIÇÃO

### "ÉTERES FENÓXIDO DE AMINOÁCIDOS"

#### Área da invenção

A presente invenção refere-se a novos éteres fenílicos de aminoácidos para o tratamento de doenças imunológicas, inflamação, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão, doenças neurológicas e diabetes.

#### **Antecedentes da invenção**

Os principais elementos do sistema imunológico são macrófagos ou células que apresentam antígeno, as células T e células B. É conhecido o papel de outras células imunitárias, como as células NK, basófilos, células mastócitos e células dendríticas, mas o seu papel em distúrbios imunológicos primários é incerto. Os macrófagos são mediadores importantes da inflamação e proporcionam o "auxílio" necessário para estímulo e proliferação de células T. De maior importância, os macrófagos produzem IL 1, IL 12 e  $\text{TNF}\alpha$ , as quais são moléculas pró-inflamatórias potentes e também proporcionam auxílio às células T. Além disso, a activação de macrófagos resulta na indução de

enzimas, tal como a ciclooxigenase II (COX-2), óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e produção de radicais livres capazes de danificar células normais. Vários factores activam macrófagos, incluindo produtos bacterianos, superantigénios e interferão gama (IFN  $\gamma$ ). Crê-se que fosfotirosina cinases (PTKs) e outras cinases celulares não definidas estejam envolvidas no processo de activação.

As citocinas são moléculas segregadas por células imunitárias que são importantes na mediação de respostas imunitárias. A produção de citocinas pode conduzir à secreção de outras citocinas, função celular alterada, divisão ou diferenciação celular. A inflamação é a resposta normal ao dano ou infecção. No entanto, em doenças inflamatórias, tal como artrite reumatóide, os processos inflamatórios patológicos podem conduzir a morbilidade e mortalidade. O factor de necrose tumoral alfa de citocina (TNF- $\alpha$ ) desempenha um papel central na resposta inflamatória e tem sido considerado um ponto de intervenção na doença inflamatória. O TNF- $\alpha$  é uma hormona polipeptídica libertada por macrófagos activados e outras células. Em concentrações baixas, o TNF- $\alpha$  participa na resposta inflamatória protectora por activação de leucócitos e promoção da sua migração para locais de inflamação extravasculares (Moser *et al.*, J Clin Invest, 83:444-55, 1989). A concentrações mais elevadas, o TNF- $\alpha$  pode actuar como um pirogénio potente e induzir a produção de outras

citocinas pró-inflamatórias (Haworth *et al.*, Eur J Immunol, 21:2575-79, 1991; Brennan *et al.*, Lancet, 2:244-7, 1989). O TNF- $\alpha$  também estimula a síntese de proteínas de fase aguda. Na artrite reumatóide, uma doença inflamatória crónica e progressiva, que afecta aproximadamente 1% da população adulta dos EUA, o TNF- $\alpha$  medeia a cascata de citocinas que conduz a dano e destruição das articulações (Arend *et al.*, Arthritis Rheum, 38:151-60, 1995). Os inibidores de TNF- $\alpha$ , incluindo receptores de TNF solúveis (etanercept) (Goldenberg, Clin Ther, 21:75-87, 1999) e anticorpo anti-TNF- $\alpha$  (infliximab) (Luong *et al.*, Ann Pharmacother, 34:743-60, 2000), foram recentemente aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) como agentes para o tratamento de artrite reumatóide.

Os níveis de TNF- $\alpha$  elevados também foram associados a vários outros distúrbios e condições de doença, incluindo caquexia, síndrome de choque séptico, osteoartrites, doença inflamatória do intestino, tal como doença de Crohn e colite ulcerativa, etc.

A produção excessiva de IL-6 está associada a vários estados de doença, é altamente desejável desenvolver compostos que inibem a secreção de IL-6.

A citocina IL-1 $\beta$  também participa na resposta inflamatória. Estimula a proliferação de timócitos, a

actividade do factor de crescimento de fibroblastos, e a libertação de prostaglandina a partir de células sinoviais.

Os níveis elevados ou desregulados da citocina IL-1 $\beta$  têm sido associados a várias doenças inflamatórias e outros estados de doença incluindo, mas sem estar limitado a, síndrome da dificuldade respiratória no adulto, alergia, doença de Alzheimer, etc.

Uma vez que a produção excessiva de IL-1 $\beta$  está associada a várias condições de doença, é desejável desenvolver compostos que inibem a produção ou a actividade da IL-1 $\beta$ .

Entender-se-á a partir do exposto que, embora tenha havido esforços anteriores extensos para proporcionar compostos para inibir, por exemplo, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, COX-2 ou outros agentes considerados responsáveis pela resposta imunitária, inflamação ou doenças inflamatórias, e.g., artrite, ainda existe uma necessidade de compostos novos e melhorados para tratar ou inibir eficazmente tais doenças.

Parece haver uma correlação entre TNF- $\alpha$  e adipogénese (obesidade) e outros distúrbios metabólicos, tal como diabetes mellitus. Apesar de ter havido, nas passadas duas décadas, um aumento explosivo no número de

peessoas diagnosticadas com diabetes a nível mundial [Amos A., McCarty, D., Zimmet, P. (1997) Diabetic Med. 14, S1-S85; King, H., Aubert, R., Herman, W. (1998) Diabetes Care, 21, 1414-1431], tem havido relativamente pouco desenvolvimento de novas terapêuticas para o tratamento de diabetes e suas condições associadas [Moller, D.E. (2001) Nature 414, 821-827]. A diabetes existe em dois tipos: Tipo I dependente de insulina e Tipo II não dependente de insulina (resistente à insulina). A diabetes mellitus resistente à insulina do Tipo II contabiliza 90-95% de toda a diabetes. Este distúrbio metabólico síndrome afecta actualmente mais de 150 milhões de pessoas em todo o mundo e está previsto o crescimento até 300 milhões no ano de 2005 [Amos, A., McCarty, D., Zimmet, P. (1997) Diabetic Med. 14, S1-S85; Kopelman, P.G., Hitaman, G.A. (1998) Lancet, 352, SIV5). A principal força motriz deste crescimento na incidência de diabetes do tipo II é um aumento da obesidade, a contribuição individual mais importante para a patogénese da diabetes do tipo II [Kopelman, P.G., Hitaman, G.A. (1998) Lancet, 352, SIV5].

Actualmente, a terapia para a diabetes do tipo II baseia-se principalmente em várias abordagens destinadas a reduzir a própria hiperglicemia. Estas são: sulfonilureias e secretogénios de insulina relacionados que são conhecidos por libertar mais insulina a partir das células  $\beta$  pancreáticas; metformina, que actua para reduzir a produção

de glucose hepática; agonistas de receptor activado por proliferadores de peroxissoma (PPAR) que melhoram a acção da insulina; inibidores de  $\alpha$ -glicosidase que retardam a absorção de glucose a partir do intestino; e insulina em si, que suprime a produção de glucose e aumenta a utilização de glucose (resumido na tabela I a seguir). Todas estas terapias têm eficácia limitada, tolerância limitada e efeitos secundários significativos com base em mecanismos importantes. A preocupação em particular é a tendência da maioria dos tratamentos em aumentar o ganho de peso corporal. Vários tratamentos actuais para diabetes do tipo II estão associados a episódios de hipoglicemia, e poucas das terapias disponíveis focam adequadamente os defeitos subjacentes, tais como obesidade e um fenómeno conhecido como resistência à insulina. Entre estes medicamentos orais, as sulfonilureias representam a forma de tratamento mais antiga e amplamente utilizada. Muitos doentes que reagem às sulfonilureias inicialmente tornam-se refractários ao tratamento ao longo do tempo (falha secundária). Além do nível de glucose e obesidade, a diabetes do tipo II está agora ligada a níveis de triglicéridos e colesterol elevados. Assim, existe uma necessidade para novas classes de fármacos que foquem a questão subjacente de defeitos metabólicos (cada vez mais conhecida como Síndrome-X), tais como obesidade, hiperglicemia e condições hiperlipidémicas, para tratar diabetes do tipo II e sua condição associada.



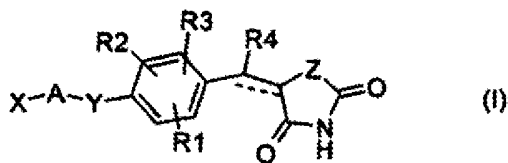
Tabela 1: Agentes Terapêuticos Correntes para Diabetes do  
Tipo II

| Classe de fármaco                                     | Administração | Alvo Molecular                             | Sítio de Acção                  | Efeitos<br>Adversos                |
|-------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Insulina                                              | Intramuscular | Receptor de insulina                       | Fígado,<br>Músculo,<br>Gordura  | Ganho de peso                      |
| Hipoglicemia<br>Sulfonilureias<br>(glibenclamida)     | Oral          | Receptores SU<br>Canal K <sup>+</sup> /ATP | Células $\beta$<br>pancreáticas | Ganho de peso                      |
| Hipoglicemia<br>(repaglinida)<br>(nateglinida)        |               |                                            |                                 |                                    |
| Metformina<br>(biguanidas)                            | Oral          | Desconhecido                               | Fígado<br>(músculo)             | Distúrbio GI<br>Acidose<br>láctica |
| Inibidores de $\alpha$ -<br>Glucosidase<br>(Acarbose) | Oral          | $\alpha$ -Glucosidase                      | Intestino                       | Distúrbio                          |
| Agonista de PPAR<br>(Rosiglitazona)<br>(Pioglitazona) | Oral          | PPAR-gama                                  | Gordura,<br>Músculo, Fígado     | Ganho de peso<br>Anemia<br>Edema   |

Além disso, o documento US5441971 descreve derivados de tiaxolidinodiona para o tratamento de diabetes.

### Sumário da invenção

A presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I)



suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, em que ---- representa uma ligação dupla opcional; Y representa oxigénio, enxofre ou NR, em que R representa hidrogénio ou alquilo; Z representa oxigénio ou enxofre; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> podem ser iguais ou diferentes e representam independentemente hidrogénio, halogéneo, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo ou alcoxilo; A representa uma ligação ou arilo substituído ou não substituído, anel heterociclilo ou heteroarilo; X representa um alfa-amino-ácido carboxílico ou derivado de alfa-aminoácido carboxílico, em que o grupo amino está carboxilado ou o grupo ácido carboxílico está esterificado ou é uma amida, em que X está ligado a A ou Y através de uma cadeia lateral alfa.

A presente invenção também se refere a um processo para a preparação dos compostos novos acima referidos, suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, novos intermediários e composições farmacêuticas contendo os mesmos. As formas tautoméricas são formas isoméricas que existem num estado de equilíbrio capaz de reagir de acordo com ambas as formas. Os estereoisómeros incluem isómeros de configuração, tal como ligações duplas cis e trans, bem como isómeros opticamente activos tendo diferentes arranjos espaciais de seus átomos. Os polimorfos são moléculas que

podem cristalizar em duas ou mais formas. Os solvatos são complexos moleculares ou iônicos de moléculas ou iões de solvente com as de um soluto. Um alfa-aminoácido carboxílico inclui, mas não está limitado a, aminoácidos de ocorrência natural. A cadeia lateral alfa é um grupo, incluindo hidrogénio, ligado covalentemente ao carbono alfa de um alfa-aminoácido carboxílico. Os derivados incluem compostos que resultam de funcionalização de átomos rotineira, tais como derivados encontrados pela protecção de grupos amino ou carboxilo, por carboxilação ou esterificação, respectivamente.

Os compostos da presente invenção são eficazes na redução de níveis de glucose no sangue, insulina sérica, ácidos gordos livres, colesterol e triglicéridos e são úteis no tratamento e/ou profilaxia da diabetes. Os compostos da presente invenção são eficazes no tratamento de obesidade, inflamação, doenças auto-imunes, tais como esclerose múltipla e artrite reumatóide. Surpreendentemente, estes compostos aumentam o nível de leptina e não têm toxicidade hepática.

Além disso, os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de distúrbios associados a resistência à insulina, tais como a síndrome dos ovários poliquísticos, bem como hiperlipidemia, doença arterial coronariana e doença vascular periférica, e para o tratamento de doenças de inflamação e imunológicas, particularmente as mediadas por citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-1 $\beta$  e ciclooxigenase, tal como COX-2.

### Breve Descrição de Figuras

A figura 1 mostra que os compostos no Exemplo 1 diminuem as citocinas pró-inflamatórias em células de macrófago humanas.

A figura 2 mostra a eficácia do composto 2 no Exemplo 1 num modelo de inflamação animal.

A figura 3 mostra a eficácia dos compostos 1 e 2 no Exemplo 1 num modelo animal de auto-imunidade.

A figura 4 representa a ilustração esquemática de várias citocinas e seus papéis na gestão de várias doenças inflamatórias e auto-imunes.

A figura 5 é uma ilustração esquemática de como o TNF $\alpha$  está ligado a vários distúrbios metabólicos além de suas propriedades inflamatórias e auto-imunes.

A figura 6 mostra o efeito do composto na redução da glucose no sangue no Exemplo 1 em murganhos ob/ob e db/db.

A figura 7 mostra o efeito dos compostos 1 e 2 no Exemplo 1 na redução do ganho de peso num modelo animal de obesidade.

A figura 8 mostra o efeito do composto 2 no Exemplo 1, uma actividade de sensibilização à insulina e de redução de lípidos.

A figura 9 mostra o efeito da acumulação de lípidos em pré-adipócitos humanos quando tratados com várias dosagens de um composto da invenção em comparação com rosiglitazona.

#### **Descrição pormenorizada da invenção**

Numa forma de realização da presente invenção, os grupos representados por  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  são seleccionados de hidrogénio, halogéneo, tais como flúor, cloro, bromo ou iodo; hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, grupo ( $C_1$ - $C_{12}$ )alquilo linear ou ramificado, substituído ou não substituído, tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, nonilo, octilo, e semelhantes; grupo ( $C_1$ - $C_{12}$ )alcoxilo substituído ou não substituído, tais como metoxilo, etoxilo, propoxilo e butoxilo.

Numa forma de realização da presente invenção, o grupo representado por A é seleccionado de arilo, tais como fenilo e naftilo; anel heteroarilo, tais como piridilo, pirrolilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo e furilo; anel heterociclilo, tais como piperazina, morfolina, piperidina e pirrolidina. O grupo A pode ser mono, di ou tri-

substituído e os substituintes são seleccionados de halogéneo, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo, haloalquilo, alcoxilo e haloalcoxilo.

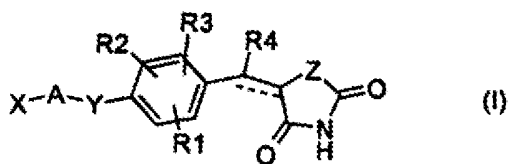
Numa forma de realização da presente invenção, o aminoácido e cadeia lateral representado por X, X-A ou X-A-Y é seleccionado de alanina, glicina, arginina, asparagina, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, ornitina, prolina, serina, treonina, triptofano e tirosina, os quais podem estar substituídos ou não substituídos e seus derivados, tais como éster e amidas de ácido carboxílico. Os substituintes preferidos são seleccionados de halogéneo, alquilo, alcoxilo, arilo, heteroarilo e amino.

O aminoácido X-A-Y representa, de um modo preferido, arginina, asparagina, cisteína, glutamina, histidina, lisina, metionina, ornitina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina, substituídos ou não substituídos, e seus derivados, em que o grupo amino está carboxilado ou o grupo ácido carboxílico está esterificado ou é uma amida. O grupo X-A representa também, de um modo preferido, alanina, glicina, isoleucina, leucina e seus derivados, em que o grupo amino está carboxilado ou o grupo ácido carboxílico está esterificado ou é uma amida. Noutra forma de realização, A representa um alquilo, anel heterociclilo ou heteroarilo, substituído ou não substituído.

Noutra forma de realização, Z é enxofre e Y é oxigénio. De um de modo preferido, R, através de R<sub>4</sub> é hidrogénio.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis que fazem parte da presente invenção incluem sais de adição de base, tais como sais de metal alcalino, como sais de Li, Na e K, sais de metais alcalino-terrosos, como sais de Ca e Mg, sais de bases orgânicas, tais como lisina, arginina, guanidina, dietanolamina e colina, sais de amónio ou amónio substituído. Os sais podem incluir sais de adição de ácido, que são sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidro-haletos, acetatos, tartaratos, maleatos, citratos, succinatos, palmoatos, metanossulfonatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, benzenossulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos e cetoglutaratos. Os solvatos farmaceuticamente aceitáveis podem ser hidratos ou compreendendo outros solventes de cristalização, tais como álcoois.

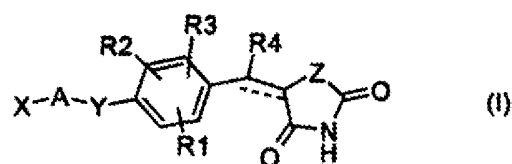
De um modo preferido, a presente invenção refere-se a novos éteres fenílicos de aminoácidos de fórmula (I)



suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, em que -- representa

uma ligação dupla opcional; Y representa oxigénio, enxofre ou NR, em que R representa hidrogénio ou alquilo; Z representa oxigénio ou enxofre; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> podem ser iguais ou diferentes e representam independentemente hidrogénio, halogéneo, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo, ou alcóxido; A representa anilo substituído ou não substituído; X representa um alfa-aminoácido carboxílico ou um seu derivado, em que o grupo amino está carboxilado ou o grupo ácido carboxílico está esterificado ou é uma amida, em que X está ligado a A ou Y através da sua cadeia lateral alfa.

De um modo mais preferido, a presente invenção refere-se a novos éteres fenílicos de aminoácidos de fórmula (I)



suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, em que --- representa ligação dupla opcional; Y representa oxigénio, enxofre ou NR, em que R representa hidrogénio ou alquilo; Z representa oxigénio ou enxofre; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> podem ser iguais ou diferentes e representam independentemente hidrogénio, halogéneo, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo ou alcóxido; A representa fenilo substituído



ou não substituído; X representa alanina ou um seu derivado, em que o grupo amino está carboxilado ou o grupo ácido carboxílico está esterificado ou é uma amida, em que X está ligado a A ou Y através do seu grupo metilo alfa.

Os compostos particularmente úteis de acordo com a invenção incluem:

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)benzil]-tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)benzil]-oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2,6-difluorobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-2,6-difluorobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2,6-difluorobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-2,6-difluorobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2,6-difluorobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-2,6-difluorobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2,6-difluorobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-2,6-difluorobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2,3-difluorobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-2,3-difluorobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2,3-difluorobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-2,3-difluorobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2,3-difluorobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-2,3-difluorobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2,3-difluorobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-2,3-difluorobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-metilbenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-metilbenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-metilbenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-metilbenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-metilbenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-metilbenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-metilbenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-metilbenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-nitrobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-nitrobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-nitrobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-nitrobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-nitrobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-nitrobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-nitrobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-nitrobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-aminobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-aminobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-aminobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-aminobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-aminobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-aminobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-amino-benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-aminobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2-fluorobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-2-fluorobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2-fluorobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-2-fluorobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2-fluorobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-2-fluorobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2-fluorobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-2-fluorobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-fluorobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-fluorobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-fluorobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-fluorobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-fluorobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-fluorobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-fluorobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-fluorobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2-trifluorometilbenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl)fenoxi)-2-trifluorometilbenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietíl)fenoxi)-2-trifluorometilbenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl)fenoxi)-2-trifluorometilbenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietíl)fenoxi)-2-trifluorometilbenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl)fenoxi)-2-trifluorometilbenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietíl)fenoxi)-2-trifluorometilbenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl)fenoxi)-2-trifluorometilbenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietíl)fenoxi)-3-trifluorometilbenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl)fenoxi)-3-trifluorometilbenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;



5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-trifluorometilbenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)fenoxi)-3-trifluorometilbenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-trifluorometilbenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)fenoxi)-3-trifluorometilbenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-trifluorometilbenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)fenoxi)-3-trifluorometilbenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2,6-difluorofenoxi)-benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-2,6-difluorofenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2,6-difluorofenoxi)-benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2,6-difluorofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2,6-difluorofenoxi)-benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2,6-difluorofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2,6-difluorofenoxi)-benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2,6-difluorofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2,3-difluorofenoxi)-benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2,3-difluorofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2,3-difluorofenoxi)-benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2,3-difluorofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2,3-difluorofenoxi)-benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2,3-difluorofenoxi)benzilideno]-oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2,3-difluorofenoxi)-benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2,3-difluorofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-metilfenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-metilfenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-metilfenoxi)benzil]-oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-metilfenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-metilfenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-metilfenoxi)-benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-metilfenoxi)benzil]-tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl)-3-metilfenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietíl)-3-nitrofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl)-3-nitrofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietíl)-3-nitrofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl)-3-nitrofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietíl)-3-nitrofenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl)-3-nitrofenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietíl)-3-nitrofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl)-3-nitrofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-aminofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-aminofenoxi)-benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-aminofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-aminofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-aminofenoxi)-benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-aminofenoxi)-benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-aminofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-aminofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2-fluorofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2-fluorofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2-fluorofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-2-fluorofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2-fluorofenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-2-fluorofenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2-fluorofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-2-fluorofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-fluorofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-3-fluorofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-fluorofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-fluorofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-fluorofenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-fluorofenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-fluorofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-fluorofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2-trifluorometilfenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2-trifluorometilfenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2-trifluorometilfenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2-trifluorometilfenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2-trifluorometil-fenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2-trifluorometilfenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2-trifluorometil-fenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2-trifluorometilfenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-trifluorometilfenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-trifluorometilfenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-trifluorometilfenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-trifluorometilfenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-trifluorometil-fenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;



5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletel)-3-trifluorometilfenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietel)-3-trifluorometilfenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletel)-3-trifluorometilfenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-metoxycarboniletel)fenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-metoxycarboniletel)fenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-metoxycarboniletel)fenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

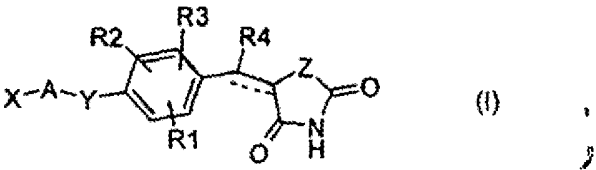
5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-metoxycarboniletel)fenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais.

5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-carboxietel)fenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-carboxietel)fenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-carboxietil)fenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais e

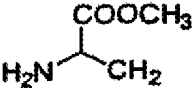
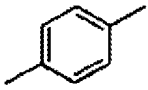
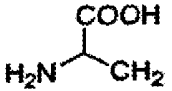
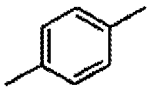
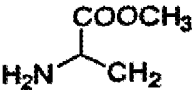
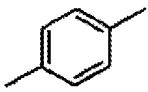
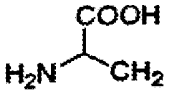
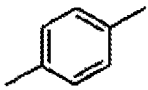
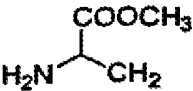
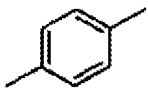
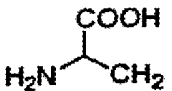
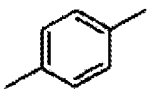
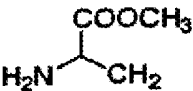
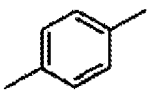
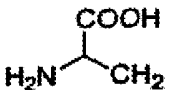
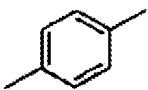
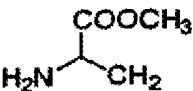
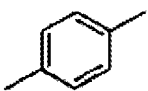
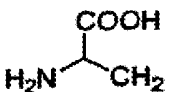
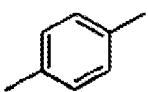
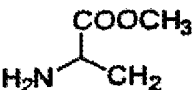
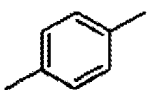
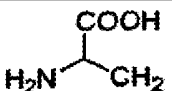
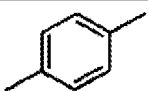
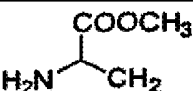
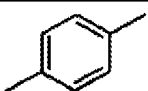
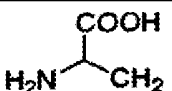
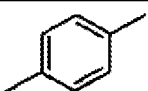
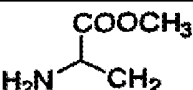
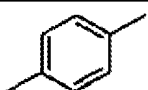
5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-carboxietil)fenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais.



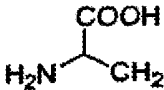
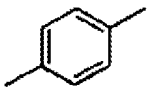
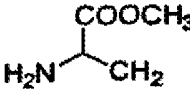
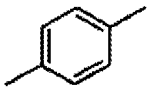
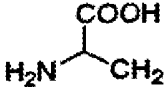
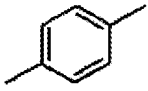
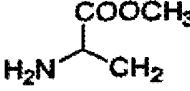
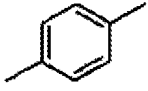
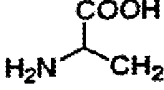
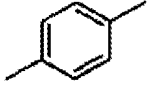
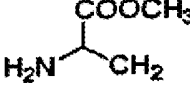
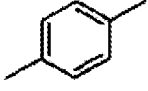
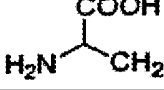
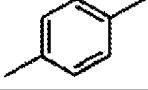
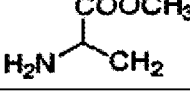
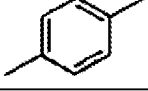
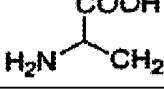
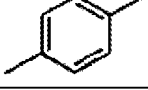
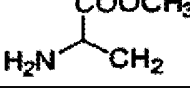
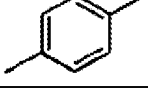
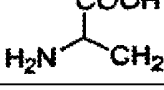
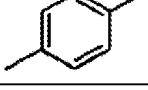
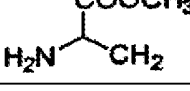
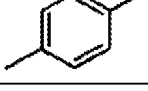
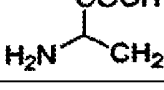
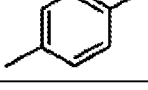
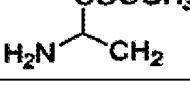
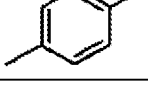
R<sub>1</sub> é H

| Comp. N° | X | A | Y | R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Z |
|----------|---|---|---|---------------------------------|----------------|---|
| 1        |   |   | O | H, H                            | H              | S |
| 2        |   |   | O | H, H                            | H              | S |
| 3        |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 4        |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 5        |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 6        |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 7        |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |
| 8        |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |
| 9        |   |   | O | 2-F, 6-F                        | H              | O |

(continuação)

| Comp. N° | X                                                                                   | A                                                                                   | Y | R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Z |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------|----------------|---|
| 10       |    |    | O | 2-F, 6-F                        | H              | O |
| 11       |    |    | O | 2-F, 6-F                        | 2H             | O |
| 12       |    |    | O | 2-F, 6-F                        | 2H             | O |
| 13       |    |    | O | 2-F, 6-F                        | H              | S |
| 14       |    |    | O | 2-F, 6-F                        | H              | S |
| 15       |  |  | O | 2-F, 6-F                        | 2H             | S |
| 16       |  |  | O | 2-F, 6-F                        | 2H             | S |
| 17       |  |  | O | 2-F, 3-F                        | H              | S |
| 18       |  |  | O | 2-F, 3-F                        | H              | S |
| 19       |  |  | O | 2-F, 3-F                        | 2H             | S |
| 20       |  |  | O | 2-F, 3-F                        | 2H             | S |
| 21       |  |  | O | 2-F, 3-F                        | H              | O |
| 22       |  |  | O | 2-F, 3-F                        | H              | O |
| 23       |  |  | O | 2-F, 3-F                        | 2H             | O |
| 24       |  |  | O | 2-F, 3-F                        | 2H             | O |

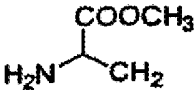
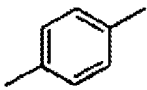
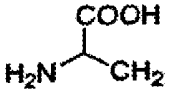
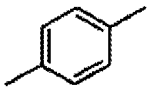
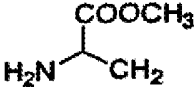
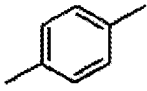
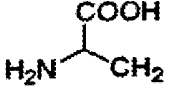
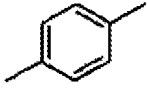
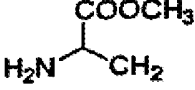
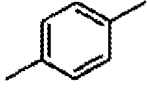
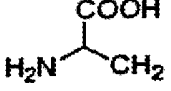
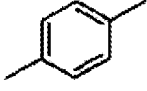
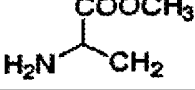
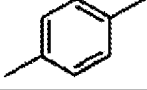
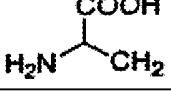
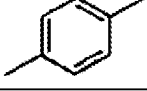
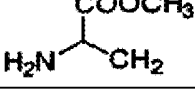
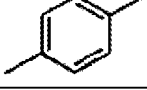
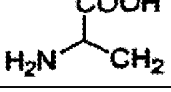
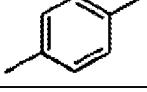
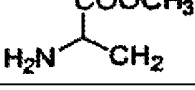
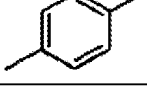
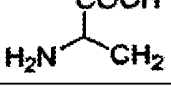
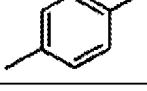
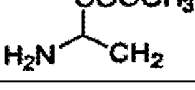
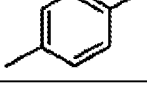
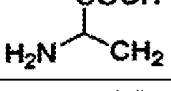
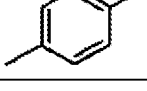
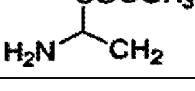
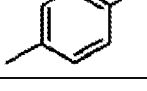
(continuação)

| Comp. N° | X                                                                                   | A                                                                                   | Y | R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Z |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------|----------------|---|
| 25       |    |    | O | 3-Me                            | H              | O |
| 26       |    |    | O | 3-Me                            | H              | O |
| 27       |    |    | O | 3-Me                            | 2H             | O |
| 28       |    |    | O | 3-Me                            | 2H             | O |
| 29       |    |    | O | 3-Me                            | H              | S |
| 30       |  |  | O | 3-Me                            | H              | S |
| 31       |  |  | O | 3-Me                            | 2H             | S |
| 32       |  |  | O | 3-Me                            | 2H             | S |
| 33       |  |  | O | 3-NO <sub>2</sub>               | H              | S |
| 34       |  |  | O | 3-NO <sub>2</sub>               | H              | S |
| 35       |  |  | O | 3-NO <sub>2</sub>               | 2H             | S |
| 36       |  |  | O | 3-NO <sub>2</sub>               | 2H             | S |
| 37       |  |  | O | 3-NO <sub>2</sub>               | H              | O |
| 38       |  |  | O | 3-NO <sub>2</sub>               | H              | O |

(continuação)

| Comp. N° | X | A | Y | R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Z |
|----------|---|---|---|---------------------------------|----------------|---|
| 39       |   |   | O | 3-NO <sub>2</sub>               | 2H             | O |
| 40       |   |   | O | 3-NO <sub>2</sub>               | 2H             | O |
| 41       |   |   | O | 3-NH <sub>2</sub>               | H              | S |
| 42       |   |   | O | 3-NH <sub>2</sub>               | H              | S |
| 43       |   |   | O | 3-NH <sub>2</sub>               | 2H             | S |
| 44       |   |   | O | 3-NH <sub>2</sub>               | 2H             | S |
| 45       |   |   | O | 3-NH <sub>2</sub>               | H              | O |
| 46       |   |   | O | 3-NH <sub>2</sub>               | H              | O |
| 47       |   |   | O | 3-NH <sub>2</sub>               | 2H             | O |
| 48       |   |   | O | 3-NH <sub>2</sub>               | 2H             | O |
| 49       |   |   | O | 2-F                             | H              | S |
| 50       |   |   | O | 2-F                             | H              | S |
| 51       |   |   | O | 2-F                             | 2H             | S |

(continuação)

| Comp. N° | X                                                                                   | A                                                                                   | Y | R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Z |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------|----------------|---|
| 52       |    |    | O | 2-F                             | 2H             | S |
| 53       |    |    | O | 2-F                             | H              | O |
| 54       |    |    | O | 2-F                             | H              | O |
| 55       |    |    | O | 2-F                             | 2H             | O |
| 56       |    |    | O | 2-F                             | 2H             | O |
| 57       |  |  | O | 3-F                             | H              | S |
| 58       |  |  | O | 3-F                             | H              | S |
| 59       |  |  | O | 3-F                             | 2H             | S |
| 60       |  |  | O | 3-F                             | 2H             | S |
| 61       |  |  | O | 3-F                             | H              | O |
| 62       |  |  | O | 3-F                             | H              | O |
| 63       |  |  | O | 3-F                             | 2H             | O |
| 64       |  |  | O | 3-F                             | 2H             | O |
| 65       |  |  | O | 2-CF <sub>3</sub>               | H              | S |
| 66       |  |  | O | 2-CF <sub>3</sub>               | H              | S |

(continuação)

| Comp. N° | X | A | Y | R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Z |
|----------|---|---|---|---------------------------------|----------------|---|
| 67       |   |   | O | 2-CF <sub>3</sub>               | 2H             | S |
| 68       |   |   | O | 2-CF <sub>3</sub>               | 2H             | S |
| 69       |   |   | O | 2-CF <sub>3</sub>               | H              | O |
| 70       |   |   | O | 2-CF <sub>3</sub>               | H              | O |
| 71       |   |   | O | 2-CF <sub>3</sub>               | 2H             | O |
| 72       |   |   | O | 2-CF <sub>3</sub>               | 2H             | O |
| 73       |   |   | O | 3-CF <sub>3</sub>               | H              | S |
| 74       |   |   | O | 3-CF <sub>3</sub>               | H              | S |
| 75       |   |   | O | 3-CF <sub>3</sub>               | 2H             | S |
| 76       |   |   | O | 3-CF <sub>3</sub>               | 2H             | S |
| 77       |   |   | O | 3-CF <sub>3</sub>               | H              | O |
| 78       |   |   | O | 3-CF <sub>3</sub>               | H              | O |
| 79       |   |   | O | 3-CF <sub>3</sub>               | 2H             | O |
| 80       |   |   | O | 3-CF <sub>3</sub>               | 2H             | O |

(continuação)

| Comp. N° | X | A | Y | R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Z |
|----------|---|---|---|---------------------------------|----------------|---|
| 81       |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 82       |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 83       |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |
| 84       |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |
| 85       |   |   | O | H, H                            | H              | S |
| 86       |   |   | O | H, H                            | H              | S |
| 87       |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 88       |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 89       |   |   | O | H, H                            | H              | S |
| 90       |   |   | O | H, H                            | H              | S |



(continuação)

| Comp. N° | X | A | Y | R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Z |
|----------|---|---|---|---------------------------------|----------------|---|
| 91       |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 92       |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 93       |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 94       |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 95       |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |
| 96       |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |
| 97       |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 98       |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 99       |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |
| 100      |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |

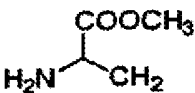
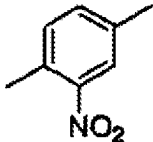
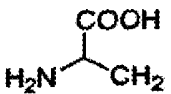
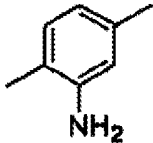
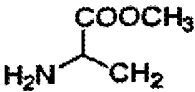
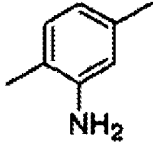
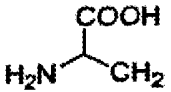
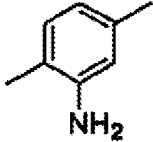
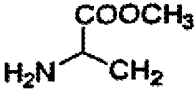
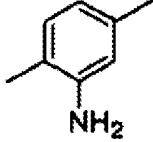
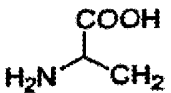
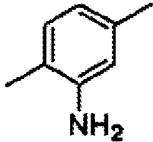
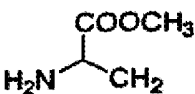
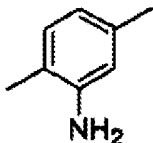
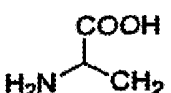
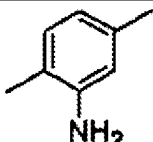
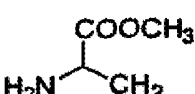
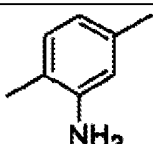
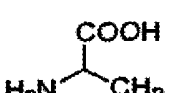
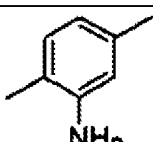
(continuação)

| Comp. N° | X | A | Y | R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Z |
|----------|---|---|---|---------------------------------|----------------|---|
| 101      |   |   | O | H, H                            | H              | S |
| 102      |   |   | O | H, H                            | H              | S |
| 103      |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 104      |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 105      |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 106      |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 107      |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |
| 108      |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |
| 109      |   |   | O | H, H                            | H              | S |
| 110      |   |   | O | H, H                            | H              | S |

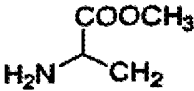
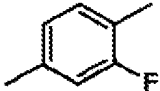
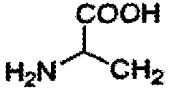
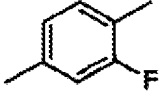
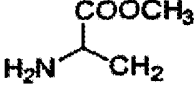
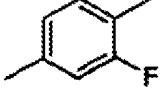
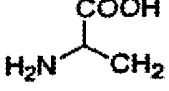
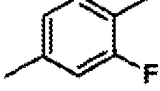
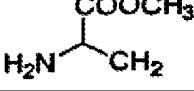
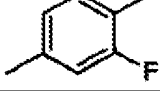
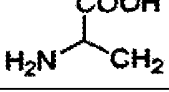
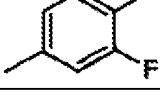
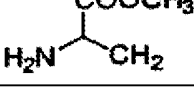
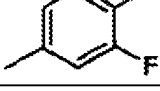
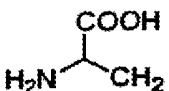
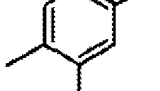
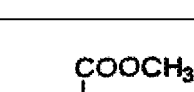
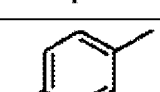
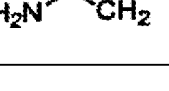
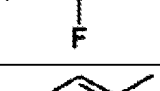
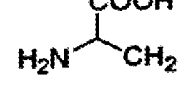
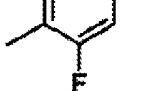
(continuação)

| Comp. N° | X | A | Y | R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Z |
|----------|---|---|---|---------------------------------|----------------|---|
| 111      |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 112      |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 113      |   |   | O | H, H                            | H              | S |
| 114      |   |   | O | H, H                            | H              | S |
| 115      |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 116      |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 117      |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 118      |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 119      |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |

(continuação)

| Comp. N° | X                                                                                   | A                                                                                   | Y | R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Z |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------|----------------|---|
| 120      |    |    | O | H, H                            | 2H             | O |
| 121      |    |    | O | H, H                            | H              | S |
| 122      |    |    | O | H, H                            | H              | S |
| 123      |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 124      |  |  | O | H, H                            | 2H             | S |
| 125      |  |  | O | H, H                            | H              | O |
| 126      |  |  | O | H, H                            | H              | O |
| 127      |  |  | O | H, H                            | 2H             | O |
| 128      |  |  | O | H, H                            | 2H             | O |
| 129      |  |  | O | H, H                            | H              | S |

(continuação)

| Comp. N° | X                                                                                   | A                                                                                   | Y | R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Z |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------|----------------|---|
| 130      |    |    | O | H, H                            | H              | S |
| 131      |    |    | O | H, H                            | 2H             | S |
| 132      |    |    | O | H, H                            | 2H             | S |
| 133      |    |    | O | H, H                            | H              | O |
| 134      |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 135      |  |  | O | H, H                            | 2H             | O |
| 136      |  |  | O | H, H                            | 2H             | O |
| 137      |  |  | O | H, H                            | H              | S |
| 138      |  |  | O | H, H                            | H              | S |
| 139      |  |  | O | H, H                            | 2H             | S |
| 140      |  |  | O | H, H                            | 2H             | S |

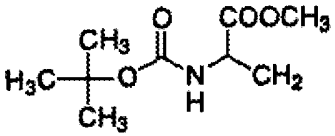
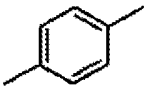
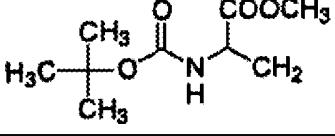
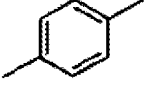
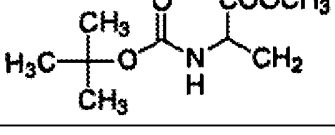
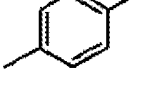
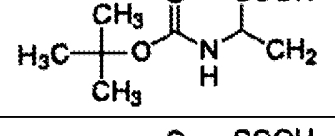
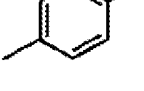
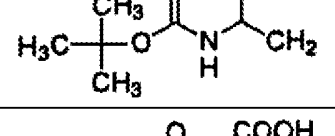
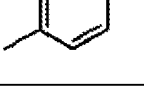
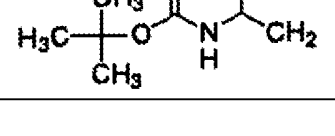
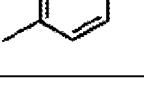
(continuação)

| Comp. N° | X | A | Y | R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Z |
|----------|---|---|---|---------------------------------|----------------|---|
| 141      |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 142      |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 143      |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |
| 144      |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |
| 145      |   |   | O | H, H                            | H              | S |
| 146      |   |   | O | H, H                            | H              | S |
| 147      |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 148      |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 149      |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 150      |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 151      |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |
| 152      |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |

(continuação)

| Comp. N° | X | A | Y | R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Z |
|----------|---|---|---|---------------------------------|----------------|---|
| 153      |   |   | O | H, H                            | H              | S |
| 154      |   |   | O | H, H                            | H              | S |
| 155      |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 156      |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 157      |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 158      |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 159      |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |
| 160      |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |
| 161      |   |   | O | H, H                            | H              | S |
| 162      |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |

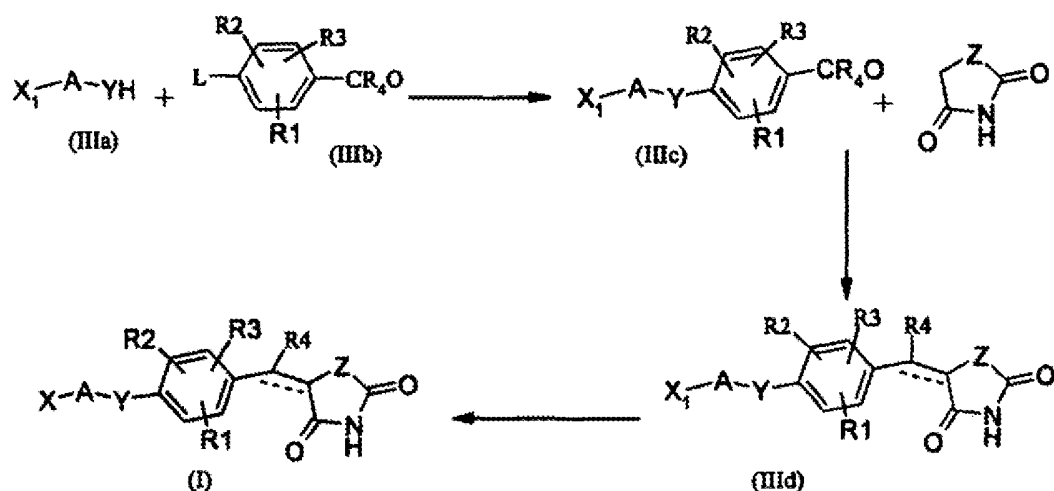
(continuação)

| Comp. N° | X                                                                                   | A                                                                                   | Y | R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Z |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------|----------------|---|
| 163      |    |    | O | H, H                            | H              | O |
| 164      |    |    | O | H, H                            | 2H             | O |
| 165      |    |    | O | H, H                            | H              | S |
| 166      |  |  | O | H, H                            | 2H             | S |
| 167      |  |  | O | H, H                            | H              | O |
| 168      |  |  | O | H, H                            | 2H             | O |

Os sais preferidos para a lista dos compostos acima são cloridrato, bromidrato, sódio, potássio ou magnésio.

De acordo com outra característica da presente invenção, é proporcionado um processo para a preparação de compostos de fórmula (I), em que --- representa uma ligação e todos os outros símbolos são como definidos anteriormente, tal como apresentado no esquema I



Esquema I

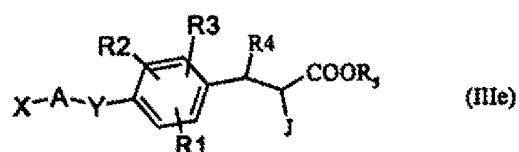
A reacção do composto de fórmula (IIIa, em que  $X_1$  representa um grupo alfa-aminoácido carboxílico protegido e todos os outros símbolos são como definidos anteriormente, com o composto de fórmula (IIIb), em que  $L$  representa um grupo abandonante de substituição aromática nucleófila, e todos os outros símbolos são como definidos anteriormente para produzir um composto de fórmula (IIIc), pode ser realizada na presença de solventes, tais como THF, DMF, DMSO e DME ou podem ser utilizadas misturas de solventes. A reacção pode ser realizada numa atmosfera inerte que pode ser mantida por utilização de gases inertes, tais como  $N_2$ , Ar ou He. A reacção pode ser realizada na presença de uma base, tais como  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ , NaH ou suas misturas. A temperatura de reacção pode variar de  $20^\circ C$  até  $150^\circ C$ , de um modo preferido, a uma temperatura na gama de  $30^\circ C$  a  $100^\circ C$ . A duração da reacção pode variar de 1 a 24 horas, de um modo preferido, de 2 a 6 horas.

Os grupos de protecção convencionais utilizados são os que podem ser facilmente removidos e são seleccionados de t-Boc, CBZ, F-moc, etc.

A reacção do composto da fórmula geral (IIIc) com 2,4-tiazolidinodiona ou 2,4-oxazolidinodiona, para proporcionar um composto de fórmula (IIId), pode ser realizada de forma limpa na presença de acetato de sódio ou na presença de um solvente, tais como benzeno, tolueno, metoxietanol ou suas misturas. A temperatura de reacção pode variar de 80 a 180°C, quando a reacção é realizada de forma limpa na presença de acetato de sódio. Também pode ser utilizado um catalisador adequado, tais como acetato ou benzoato de piperidínio, acetato de sódio ou misturas de catalisadores. O acetato de sódio pode ser utilizado na presença de solvente, mas é preferível que o acetato de sódio seja utilizado puro. A água produzida na reacção pode ser removida, por exemplo, por utilização de um separador de água Dean Stark ou por utilização de agentes absorventes de água como peneiros moleculares.

A desprotecção do grupo aminoácido de fórmula (IIId) para proporcionar o composto de fórmula (I) pode ser realizada utilizando ácidos, tais como HCl, ácido sulfúrico, ácido acético, na presença de solventes, tais como DCM, acetato de etilo e água ou mistura dos mesmos a uma temperatura na gama de -10°C a 50°C.

Noutra forma de realização da presente invenção, os compostos de fórmula geral (I), em que Z representa enxofre, --- representa nenhuma ligação, podem ser preparados por reacção do composto de fórmula (IIIe)



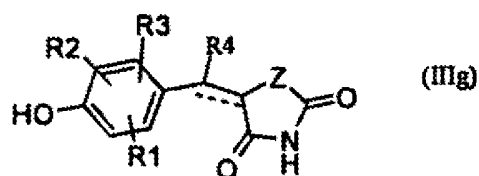
em que J é átomo de halogéneo, tais como cloro, bromo ou iodo e R<sub>5</sub> é um grupo alquilo inferior com tioureia seguido de tratamento com um ácido.

A reacção do composto de fórmula geral (IIIe) com tioureia é realizada na presença de solvente alcoólico, tais como metanol, etanol, propanol, isobutanol, 2-metoxibutanol, etc ou DMSO ou sulfolano. A reacção pode ser conduzida a uma temperatura na gama entre 20°C e a temperatura de refluxo do solvente utilizado. Podem ser utilizadas bases, tais como NaOAc, KOAc, NaOMe, NaOEt, etc.

Ainda noutra forma de realização da presente invenção, os compostos da fórmula geral (I), em que --- representa uma ligação e todos os outros símbolos são como definidos anteriormente, também podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula



em que L é um abandonante nucleófilo, tais como átomo de halogéneo, como cloro, bromo ou iodo; metanossulfonato, trifluorometanossulfonato e p-toluenossulfonato, com um composto de fórmula (IIIg).

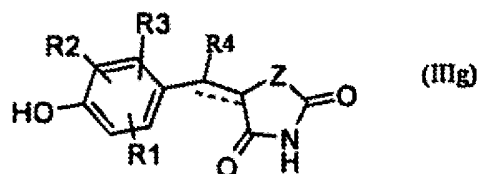


A reacção de um composto de fórmula geral (IIIIf) com um composto de fórmula geral (IIIg), para produzir um composto de fórmula geral (I), pode ser realizada na presença de solventes, tais como THF, DMF, DMSO e DME, ou suas misturas. A reacção pode ser realizada numa atmosfera inerte que pode ser mantida por utilização de gases inertes, tais como N<sub>2</sub>, Ar ou He. A reacção pode ser realizada na presença de uma base, tais como soluções alcalinas, como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio; carbonatos de metal alcalino, como carbonato de sódio ou carbonato de potássio; hidretos de metal alcalino, como hidretos de sódio; bases organometálicas, como n-butil-lítio; amidas de metal alcalino, como sodamida, ou suas misturas. Podem ser utilizados solventes e bases múltiplos. A quantidade de base pode variar de 1 a 5 equivalentes, de um modo preferido, de 1 a 3 equivalentes. A temperatura de reacção pode estar na gama de 0°C a 120°C, de um modo preferido, a uma temperatura na gama de 20°C a 100°C. A duração da reacção pode variar de 0,5 a 24 horas, de um modo preferido, de 0,5 a 6 h.

Ainda noutra forma de realização da presente invenção, os compostos da fórmula geral (I), em que --- representa uma ligação e todos os outros símbolos são como definidos anteriormente, também podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula (IIIh)



em que A e X são como definidos anteriormente, com um composto da fórmula (IIIg).

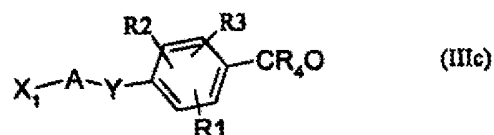


A reacção do composto de fórmula geral (IIIh) com um composto de fórmula geral (IIIg), para produzir um composto de fórmula geral (I), pode ser realizada na presença de solventes, tais como THF, DMF, DMSO e DME, ou suas misturas. A reacção pode ser realizada numa atmosfera inerte que pode ser mantida por utilização de gases inertes, tais como N<sub>2</sub>, Ar ou He. A reacção pode ser realizada na presença de uma base, tais como soluções alcalinas, como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio; carbonatos de metal alcalino, como carbonato de sódio ou carbonato de potássio; hidretos de metal alcalino, como hidreto de sódio; bases organometálicas, como n-butil-lítio; amidas de metal alcalino, como sodamida, ou suas

misturas. Podem ser utilizados solventes e bases múltiplos. A quantidade da base pode variar de 1 a 5 equivalentes, de um modo preferido, de 1 a 3 equivalentes. A temperatura da reacção pode ser na gama de 0°C a 120°C, de um modo preferido, a uma temperatura na gama de 20°C a 100°C. A duração da reacção pode variar de 0,5 a 24 horas, de um modo preferido, de 0,5 a 6 h.

Noutra forma de realização da presente invenção, é proporcionado um processo para a preparação de compostos de fórmula (I), em que --- representa nenhuma ligação, por redução de compostos de fórmula (I), em que --- representa uma ligação e todos os outros símbolos são como definidos anteriormente. A redução pode ser realizada na presença de hidrogénio gasoso e um catalisador, tais como Pd/C, Rh/C, Pt/C e Níquel de Raney. Podem ser utilizadas misturas de catalisadores. A reacção pode ser realizada na presença de solventes, tais como dioxano, ácido acético e acetato de etilo. Podem ser utilizadas misturas de solventes. Pode ser utilizada uma pressão entre a pressão atmosférica e 100 psi. O catalisador pode ser Pd/C a 5-10% e a quantidade de catalisador utilizada pode variar de 50-300% p/p. A reacção também pode ser realizada por redução com metal em solvente, tal como magnésio em metanol ou amálgama de sódio em metanol. A reacção também pode ser realizada com boro-hidretos de metal alcalino, tais como  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$  e  $\text{KBH}_4$ , na presença de sal de cobalto, tal como  $\text{CoCl}_2$  e ligandos, de um modo preferido, ligandos bidentados, tais como 2,2'-bipiridilo, 1,10-fenantrolina e bisoximas.

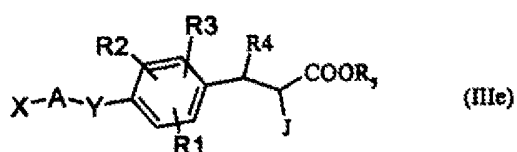
Ainda noutra forma de realização da presente invenção, é proporcionado um intermediário de fórmula (IIIc)



suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, em que

Y representa oxigénio, enxofre ou NR, em que R representa hidrogénio ou alquilo; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> podem ser iguais ou diferentes e representam independentemente hidrogénio, halogéneo, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo ou alcóxido; A representa anelo substituído ou não substituído; X representa um alfa-aminoácido carboxílico ou um seu derivado, em que o grupo amino está carboxilado ou o grupo ácido carboxílico está esterificado ou é uma amida, em que X está ligado a A ou Y através da sua cadeia lateral alfa.

Ainda noutra forma de realização da presente invenção, é proporcionado um intermediário de fórmula (IIIe)



suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, em que Y representa oxigénio, enxofre ou NR, em que R representa hidrogénio ou alquilo; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> podem ser iguais ou diferentes e representam independentemente hidrogénio, halogéneo, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo ou alcóxilo; A representa anilo substituído ou não substituído; X representa um alfa-aminoácido carboxílico ou um seu derivado, em que o grupo amino está carboxilado ou o grupo ácido carboxílico está esterificado ou é uma amida, em que X está ligado a A ou Y através da sua cadeia lateral alfa; J representa átomo de halogéneo e R<sub>5</sub> representa grupo alquilo inferior.

Constatou-se surpreendentemente que, ao contrário de outros compostos tiazolidina (moléculas TZD), os compostos da invenção não apresentam nenhuma diferenciação de adipócito. Também é surpreendente que a administração reduz o ganho de peso corporal. Finalmente, os compostos da invenção parecem não ter afinidade para PPAR- $\gamma$ . Estas três características dos compostos são diferentes das moléculas TZD conhecidas, as quais normalmente têm actividade de diferenciação de adipócito, aumento de ganho de peso corporal e são agonistas de PPAR- $\gamma$ . Além disso, os compostos da invenção têm propriedades anti-inflamatórias. Por exemplo, os compostos inibem TNF $\alpha$ , IL-6 e IL 1 $\beta$ .

Os compostos de acordo com a presente invenção



podem ser combinados com um veículo fisiologicamente aceitável numa composição farmacêutica. A forma particularmente preferida de composição é uma cápsula administrada por via oral, ou solução na qual o composto é administrado em água, solução salina, tampão fosfato ou pó liofilizado numa forma de comprimidos ou cápsulas, que também incluem vários enchimentos e ligantes. As dosagens eficazes de composto numa composição serão seleccionadas pelos peritos na técnica e podem ser determinadas empiricamente.

Os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de inflamação, doenças auto-imunes, tais como esclerose múltipla, IBD, obesidade, doenças neurológicas, hipertensão e doenças, tal como diabetes caracterizada pela presença de níveis de glucose no sangue elevados, ou seja distúrbios hiperglicémicos, tal como diabetes mellitus, incluindo diabetes do tipo I e tipo II, bem como outros distúrbios hiperglicémicos relacionados, tais como hiperlipidemia e distúrbios renais relacionados.

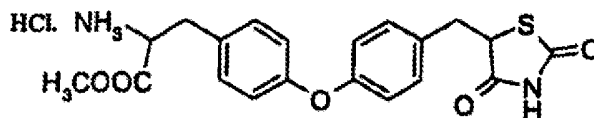
Por "tratamento" entende-se que o composto é administrado pelo menos para reduzir a inflamação, hipertensão, obesidade, níveis de lipídios no sangue, níveis de glucose no sangue ou sintomas associados à doença ou distúrbio auto-imune ou neurológico do qual o doente padece. O composto é administrado numa quantidade suficiente, por exemplo, para reduzir o nível de glucose no sangue até uma gama aceitável, em que uma gama aceitável significa  $\pm 10\%$ , normalmente  $\pm 8\%$  e, normalmente,  $\pm$  -

5% do nível médio normal de glucose no sangue para o sujeito. Uma variedade de sujeitos pode ser tratada com os compostos, tais como gado, animais valiosos ou raros, animais de estimação, bem como humanos. Os compostos podem ser administrados ao sujeito utilizando uma técnica de administração conveniente, incluindo administração intravenosa, intradérmica, intramuscular, subcutânea e oral. No entanto, a via de administração oral é particularmente preferida. A dosagem administrada ao hospedeiro irá necessariamente depender da via pela qual o composto é administrado, mas geralmente varia de 5 a 500 mg/70 kg de peso corporal humano.

A invenção é explicada em pormenor nos exemplos apresentados a seguir.

### Exemplo 1

Preparação de sal cloridrato de 5-[4-(4-(2-amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)benzil]-tiazolidin-2,4-diona



### Passo (i)

Preparação de metil-2-[(t-butoxycarbonil)amino]-3-[-(4-formilfenoxi)fenil]propanoato

A uma suspensão de hidreto de sódio fresco (0,813 g, 33,9 mmol) em DMF seco (20 mL), sob atmosfera de azoto, foi lentamente adicionada a solução de metil-2-[(t-butoxicarbonil)amino]-3-(4-hidroxifenil)propanoato (10 g, 33,9 mmol) em DMF (20 mL). A mistura foi agitada durante 15 minutos. Foi adicionado 4-fluorobenzaldeído (4,20 g, 33,9 mmol) e a mistura foi aquecida a 80°C. Após a reacção estar completa, o solvente foi removido por alto vácuo e a mistura foi parada com adição de cloreto de amónio aquoso saturado. A mistura foi extraída com acetato de etilo (3 x 50 mL). Após lavagem com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi evaporado e o produto foi purificado com coluna flash a partir de eluente de hexanos:éter etílico; 12/30 a 12/22 para proporcionar o composto em epígrafe como um óleo (rendimento de 11,5 g, 85,0%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz):  $\delta$  9,92 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,60 (t, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,09 (d, 2H), 1,42 (s, 9H). A estrutura foi confirmada por Espectroscopia de Massa. Calculado (M+1) 400,4; Determinado 400,3.

#### Passo (ii)

**Preparação de 5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona**

Foi adicionado a uma solução de metil-2-[(t-

butoxicarbonil)amino]-3-[-(4-formilfenoxi)fenil]propanoato obtido no passo (i) acima, em tolueno anidro (10 g, 25 mmol), 2,4-tiazolidinodiona (3,53 g, 30 mmol) seguido de ácido benzóico (0,46 g, 3,75 mmol) e piperidina (0,28 g, 3,25 mmol). A solução foi aquecida ao refluxo a 145-155°C com remoção contínua de água utilizando um aparelho de Dean-Stark durante 5 h. A solução foi arrefecida à RT e o sólido amarelo foi precipitado para proporcionar o composto em epígrafe (rendimento de 11,9 g, 96%, pureza de 96,5% por HPLC, pf: 160-164°C).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz): 7,82 (s, 1H), 7,47 (d, 2H); 7,05 (d, 2H), 7,00 (d, 2H); 6,75 (d, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,54 (M, 1H), 3,71 (s, 3H); 3,02 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). A estrutura foi confirmada por Espectrometria de Massa. Calculado (M +1) 498,5; Determinado 498,5.

### Passo (iii)

**Preparação de 5-[4-(4-(2-amino-2-metoxicarboniletil)fenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona**

Uma solução de 5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-metoxicarboniletil)fenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona (2 g, 4,0 mmol) em DCM (100 mL) a 0°C foi borbulhada com gás HCl. Após agitação durante 1 hora, o precipitado amarelo foi filtrado e 1,7 g (3,9 mmol) de HCl-Tyr ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH-TD27-OMe}$ ) foi recolhido com rendimento de 97,5%, pf: 187-190°C. A pureza de HPLC do produto foi de 94,5%. Composto

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 360 MHz): 7,46 (s, NH, 1H); 7,24 (d, 2H); 7,16 (d, 2H); 6,94 (d, 2H); 6,78 (d, 2H); 4,80 (s,  $\text{NH}_3$ , 3H); 4,40 (m,  $\text{C}\alpha\text{-H}$ , 1H); 3,80 (s, OMe). A estrutura foi confirmada por Espectrometria de Massa. Calculado (M+1) 501,5; Determinado 501,5.

#### Passo (iv)

#### **Preparação de 5-[4-(4-(2-amino-2-metoxycarbonil-etil)fenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona**

A uma solução de 5-[4-(4-(2-amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona (0,7 g, 1,6 mmol) em metanol (20 mL) foi adicionado Pd/C seco (0,15 g). Após hidrogenação a 60 psi a 40°C durante a noite, a solução foi filtrada com Celite e evaporada sob pressão reduzida para produzir o composto em epígrafe quantitativamente. Este composto não apresentou fusão em DSC mas muda para cor negra, em capilar e diminui de volume a 97-133°C. Composto 2.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser preparados por reacção do composto de fórmula (I) com 1 a 4 equivalentes de uma base, tais como hidróxido de sódio, metóxido de sódio, hidreto de sódio, t-butóxido de potássio, hidróxido de cálcio e hidróxido de magnésio, em solventes, tais como éter, THF, metanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, etanol, etc. Podem ser utilizadas

misturas de solventes. Também podem ser utilizadas bases orgânicas, tais como lisina, arginina, dietanolamina, colina, guanidina e seus derivados, etc. Em alternativa, os sais de adição de ácido são preparados por tratamento com ácidos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maléico, ácido salicílico, ácido hidroxinaftóico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido benzenossulfônico e ácido tartárico, em solventes, tais como acetato de etilo, éter, álcoois, acetona, THF, dioxano, etc. Também podem ser utilizadas misturas de solventes.

A presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica, contendo um ou mais dos compostos da fórmula geral (I), como definidos acima, suas formas tautoméricas, seus estereoisômeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, em combinação com os veículos e diluentes farmaceuticamente correntemente utilizados.

A composição farmacêutica pode estar nas formas normalmente utilizadas, tais como comprimidos, cápsulas, pós, xaropes, soluções e suspensões, pode conter aromatizantes, edulcorantes, etc. em veículos ou diluentes sólidos ou líquidos adequados, ou em meios esterilizados adequados para formar soluções injectáveis ou suspensões. Tais composições contêm tipicamente de 1 a 25%, de um modo

preferido, de 1 a 15% em peso de composto activo, sendo o restante da composição veículos, diluentes, excipientes ou solventes farmacêuticamente aceitáveis.

Os veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados incluem enchimentos sólidos ou diluentes e soluções aquosas ou orgânicas esterilizadas. O composto activo estará presente nas referidas composições farmacêuticas nas quantidades suficientes para proporcionar a dosagem desejada na gama como descrito acima. Assim, para administração oral, os compostos podem ser combinados com um veículo ou diluente sólido ou líquido adequados para formar cápsulas, comprimidos, pós, xaropes, soluções e suspensões. As composições farmacêuticas podem conter, se desejado, componentes adicionais, tais como aromatizantes, adoçantes e excipientes. Para administração parentérica, os compostos podem ser combinados com meios aquosos ou orgânicos esterilizados para formar soluções ou suspensões injectáveis. Por exemplo, podem ser utilizadas soluções em óleo de sésamo ou de amendoim e propilenoglicol aquoso, bem como soluções aquosas de sais de adição de ácido ou sais de metal alcalino ou alcalino-terroso farmacêuticamente aceitáveis, solúveis em água, dos compostos. As soluções injectáveis preparadas deste modo podem então ser administradas por via intravenosa, intraperitoneal, subcutânea ou intramuscular, sendo a administração intramuscular preferida em humanos.

A composição farmacêutica da presente invenção é

particularmente eficaz na redução de glucose no sangue, insulina sérica e níveis de triglicéridos em modelos animais de diabetes do tipo II.

As composições farmacêuticas da presente invenção também são eficazes no tratamento da obesidade, inflamação, doenças auto-imunes. Além disso, a composição farmacêutica da presente invenção é útil para o tratamento de distúrbios associados à resistência à insulina, tal como a síndrome dos ovários poliquísticos, bem como hiperlipidemia, doença coronária arterial e doença vascular periférica, e para o tratamento de inflamação e doenças imunológicas, particularmente as mediadas por citocinas, tais como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e ciclooxigenase, tal como COX-2.

#### **Protocolos para Ensaios Biológicos**

Os compostos da presente invenção têm sido ensaiados para redução de nível de citocinas inflamatórias, inflamação induzida quimicamente, obesidade e glucose no sangue, em diferentes modelos, para a sua actividade biológica. As figuras 1-9 em anexo apresentam o perfil de actividade do composto representativo.

**FIGURA 1. Os compostos 1 e 2 no Exemplo 1 inibem as principais citocinas pró-inflamatórias em células de monócito humanas.**

As células de monócito THP-1 humanas foram cultivadas



e incubadas com dois compostos do exemplo 1 a concentrações diferentes. As células foram então desafiadas com lipopolissacáridos (LPS) a uma concentração de (1 micrograma/mL) durante 24 horas. Os sobrenadantes celulares foram então analisados relativamente à presença de citocinas  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL1}\beta$  e  $\text{IL-6}$  por ensaio imunológico enzimático de ligação a enzima dirigida a anticorpo. Como apresentado na Figura 1, os compostos exemplo podem inibir a produção de três citocinas importantes pró-inflamatórias numa forma dependente da dosagem. Não foi observada nenhuma alteração significativa na viabilidade celular com a incubação de células na presença da maior concentração do composto. Tal indica fortemente que o composto do exemplo 1 é muito eficaz na redução da produção de citocinas pró-inflamatórias.

**FIGURA 2. O composto 2 no Exemplo 1 pode diminuir a inflamação induzida por Carragenina em ratos.**

Ratos Spague-Dowley com 250 g de peso médio (6-7 semanas de idade) foram randomizados em três grupos, e administrados com o composto do exemplo 1 numa dose de 50 mg/kg por via oral. Após trinta minutos, foi administrada carragenina na região sub-plantar das patas traseiras direitas. O grupo de controlo recebeu igual volume de água sem qualquer composto. O volume da pata foi medido após 2 e três horas. Nesta experiência foi utilizada dexametasona numa

concentração de 5 mg/kg como controlo positivo. Como apresentado na Figura 2, o composto do exemplo 1 pode reduzir substancialmente a inflamação induzida por carragenina. No tempo de 3 horas o efeito do composto do exemplo 1 foi tão eficaz como a dexametasona (um fármaco anti-inflamatório conhecido que actua por diferentes vias de mecanismo).

**FIGURA 3. Os compostos 1 e 2 no Exemplo 1 previnem EAE em ratos (Modelo de Esclerose Múltipla)**

A esclerose múltipla (EM) é uma doença auto-imune e é regulada pelos níveis de citocina. Para ensaiar o efeito do exemplo 1 em modelo EM, foi induzida encefalomielite alérgica experimental (EAE) em murganhos SJL/J. A EAE é uma doença inflamatória auto-imune do sistema nervoso central (SNC). A doença apresenta várias semelhanças com a EM humana e assim é utilizada como um modelo para ensaiar a potencial eficácia de novos fármacos que possam ter aplicabilidade em EM. A EAE foi induzida por injeção de homogeneizado de medula espinal, em que os animais foram tratados com compostos exemplo. A gravidade da EAE foi estabelecida por resultados clínicos de paralisia. Como apresentado na Figura 3, o grupo tratado com o novo composto apresentou prevenção completa da EAE. Estes resultados indicam utilidade dos compostos exemplo para o tratamento de EM e outros distúrbios neurológicos.

**FIGURA 4. A representação esquemática de modulação de citocina e distúrbios imunológicos.**

O macrófago produz várias citocinas após estimulação por mitogénios e outros factores desconhecidos. Poucas destas citocinas chave são conhecidas como estando envolvidas em vários distúrbios imunológicos, incluindo uma série de doenças auto-imunes.

**FIGURA 5. Ligação Directa e Indirecta de  $\text{TNF}\alpha$  em Doenças Metabólicas.**

Foi bem estabelecido que  $\text{TNF}\alpha$  desempenha um papel principal em doenças inflamatórias e distúrbios auto-imunes com tratamentos disponíveis para a artrite reumatóide utilizando anticorpo contra  $\text{TNF}\alpha$ . Além disso, vários estudos em anos recentes previram o possível papel de  $\text{TNF}\alpha$  em biologia adiposa e distúrbios metabólicos, tais como diabetes, obesidade, complicações hiperlipidémicas e vasculares. A ilustração esquemática reflecte como a regulação do  $\text{TNF}\alpha$  pode ter impacto em várias doenças metabólicas, as quais podem proporcionar diferentes vias para tratar estas doenças.

**FIGURA 6. O composto 2 no Exemplo 1 melhora substancialmente a hiperglicemia em murganhos diabéticos.**

O efeito hipoglicémico do composto foi analisado em dois modelos animais espontâneos de diabetes

(murganhos ob/ob e db/db). Os murganhos ob/ob carecem do gene da leptina e também é considerado um modelo típico para obesidade. Os murganhos db/db têm receptor de leptina defeituoso e apresentam hiperglicemia com ganho de peso significativo. O composto na dose de 5, 10 e 50 mg/kg de peso corporal foi administrado por via oral nestes animais durante um período de 15-21 dias. O tratamento de ambos os animais ob/ob e db/db diabéticos resultou em melhoria significativa das condições hiperglicêmicas. Os resultados são essencialmente os mesmos para o composto 1.

**FIGURA 7. Os compostos 1 e 2 no Exemplo 1 reduzem o ganho de peso corporal em modelo animal de obesidade.**

Os murganhos (ob/ob) knock-out de leptina são considerados um modelo adequado para obesidade além de diabetes. De modo a ensaiar a eficácia destes compostos relativamente à obesidade, os murganhos ob/ob foram tratados com composto durante 21 dias. Como apresentado na Figura 7, o tratamento diário de dose única de murganhos ob/ob com o composto pode resultar numa melhoria de 35% no ganho de peso corporal, indicando a utilidade destes compostos para o tratamento da obesidade. Esta constatação é contrária à da utilização de outras tiazolidinas, que tipicamente aumentam o peso.

**FIGURA 8. O composto 2 no Exemplo 1 pode melhorar a resistência à insulina e homeostase lipídica.**

Os murganhos ob/ob knock-out de leptina também são considerados um bom modelo para a resistência à insulina. O tratamento destes animais com o composto 2 diminuiu a concentração de insulina sérica em > 70%. Da mesma forma, uma diminuição de 48% no nível de triglicéridos e diminuição > 50% nas concentrações de colesterol sérico foram observadas num estudo de tratamento de 15 dias. Estes resultados indicam que os compostos têm propriedades anti-lipidémicas fortes e podem melhorar a sensibilidade à insulina.

Num estudo separado, observou-se surpreendentemente que estes compostos não são adipogénicos contrariamente a outras tiazolidinodionas conhecidas e têm muito baixa ou nenhuma afinidade para receptores de proliferador de peroxissoma activador de gama (PPAR- $\gamma$ ). Todas estas constatações biológicas sugerem que os compostos têm propriedades novas e actuam por um mecanismo de acção muito diferente da ligação PPAR- $\gamma$ .

**FIGURA 9. O conhecido agonista de PPAR-g, rosiglitazona, é um agente adipogénico, mas o Composto 2 não é.**

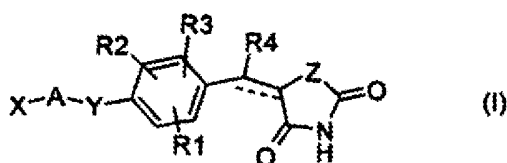
Os pré-adipócitos subcutâneos humanos foram cultivados em placa de 96 poços, na presença de veículo ou doses diferentes (0,01, 0,1, 1,0 e 10 microMolar) de

rosiglitazona (BRL) ou composto 2 (BLX), durante 13 dias. A cada 72 horas, o meio foi mudado por composto novo. Como o TNF inibe o processo de adipogénese, foi mantido como controlo negativo da experiência, em que a co-incubação com rosiglitazona mostrou uma redução significativa em adipogénese em comparação com rosiglitazona sozinho. No dia 13, as células foram fixadas e foi determinado a acumulação de lípidos (triglicéridos) por coloração com Oil Red O e foram tiradas fotografias no microscópio. Para ter mais dados quantitativos, o Oil Red O foi extraído por adição de isopropanol e determinado espectrofotometricamente a 540 nm (como apresentado no gráfico de barras). Pode ser visto que, independentemente da dosagem, o composto 2 não provocou acumulação de lípidos. A rosiglitazona apresentou um aumento na produção de lípidos dependente da dose, a qual poderia ser inibida por adição de  $\text{TNF}\alpha$ .

Lisboa, 2 de Fevereiro de 2012

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I)



suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, em que -- representa uma ligação dupla opcional; Y representa oxigénio, enxofre ou NR, em que R representa hidrogénio ou alquilo; Z representa oxigénio ou enxofre; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> podem ser iguais ou diferentes e representam independentemente hidrogénio, halogéneo, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo ou alcoxilo; A representa uma ligação ou anelo substituído ou não substituído; X representa um alfa-aminoácido carboxílico ou derivado de alfa-aminoácido carboxílico, em que o grupo amino está carboxilado ou o grupo ácido carboxílico está esterificado ou é uma amida, em que X está ligado a A ou Y através da sua cadeia lateral alfa.

2. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, em que o X-A-Y- representa um aminoácido seleccionado do grupo que consiste em arginina, asparagina, cisteína, glutamina, histidina, lisina, metionina,

ornitina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina substituída ou não substituída e seus derivados, em que o grupo amino está carboxilado ou o grupo ácido carboxílico está esterificado ou é uma amida.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que A representa um anel arilo, heterociclilo ou heteroarilo substituído ou não substituído

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que X-A- representa um aminoácido seleccionado do grupo que consiste em alanina, glicina, isoleucina e leucina e seus derivados, em que o grupo amino está carboxilado ou o grupo ácido carboxílico está esterificado ou é uma amida.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que A representa uma ligação.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 em que Z é enxofre e Y é oxigénio.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 em que R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> são hidrogénio.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 em que a ligação dupla --- está presente.

9. Composto de acordo com qualquer uma das



reivindicações 1 a 5 em que a ligação dupla --- está ausente.

10. Composto de acordo com a reivindicação 2 em que X-A-Y- compreende tirosina.

11. Composto de acordo com a reivindicação 2 em que X-A-Y compreende um derivado de tirosina, em que o grupo amino está carboxilado ou o grupo ácido carboxílico está esterificado ou é uma amida.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11 em que o referido derivado compreende um éster alquílico de tirosina.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12 em que o referido éster é o éster metílico.

14. Composto de acordo com a reivindicação 10 ou 11 em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  são hidrogénio e Z é enxofre.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14 em que a ligação dupla --- está presente.

16. Composto de acordo com a reivindicação 14 em que a ligação dupla --- está ausente.

17. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é seleccionado do grupo que consiste em:

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)benzilideno]-  
tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)ben-  
zilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)benzil]tiazol-  
idid-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)ben-  
zil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)benzilideno]oxa-  
zolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)ben-  
zilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)benzil]oxa-  
zolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)benzil]-  
oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2,6-difluoro-  
benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-2,6-  
difluorobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2,6-difluorobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)fenoxi)-2,6-difluorobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2,6-difluorobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)fenoxi)-2,6-difluorobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2,6-difluorobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)fenoxi)-2,6-difluorobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2,3-difluorobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)fenoxi)-2,3-difluorobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2,3-difluorobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)fenoxi)-2,3-difluorobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2,3-difluorobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl)fenoxi)-2,3-difluorobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2,3-difluorobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl)fenoxi)-2,3-difluorobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-metilbenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl)fenoxi)-3-metilbenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-metilbenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl)fenoxi)-3-metilbenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-metilbenzilideno]tiiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl)fenoxi)-3-metilbenzilideno]tiiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-metilbenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-metilbenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-nitrobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-nitrobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-nitrobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-nitrobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-nitrobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-nitrobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-nitrobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-nitrobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-aminobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)fenoxi)-3-aminobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-aminobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)fenoxi)-3-aminobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-aminobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)fenoxi)-3-aminobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-aminobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)fenoxi)-3-aminobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2-fluorobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)fenoxi)-2-fluorobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2-fluorobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-2-fluorobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2-fluorobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-2-fluorobenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-2-fluorobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-2-fluorobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-fluorobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-fluorobenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-fluorobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-fluorobenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil) fenoxi)-3-fluoroben-  
zilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil) fenoxi)-3-fluo-  
robenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil) fenoxi)-3-fluoroben-  
zil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil) fenoxi)-3-  
fluorobenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil) fenoxi)-2-trifluoro-  
metilbenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil) fenoxi)-2-tri-  
fluorometilbenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus  
sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil) fenoxi)-2-trifluoro-  
metilbenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil) fenoxi)-2-tr-  
fluorometilbenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil) fenoxi)-2-trifluoro-  
metilbenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;



5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl) fenoxi)-2-tri-fluorometilbenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietíl) fenoxi)-2-trifluoro-metilbenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl) fenoxi)-2-tri-fluorometilbenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietíl) fenoxi)-3-trifluoro-metilbenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl) fenoxi)-3-tri-fluorometilbenzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietíl) fenoxi)-3-trifluoro-metilbenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl) fenoxi)-3-tri-fluorometilbenzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietíl) fenoxi)-3-trifluoro-metilbenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletíl) fenoxi)-3-tri-fluorometilbenzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)fenoxi)-3-trifluorometilbenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)-3-trifluorometilbenzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2,6-difluorofenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2,6-difluorofenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2,6-difluorofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2,6-difluorofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2,6-difluorofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2,6-difluorofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2,6-difluorofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2,6-difluorofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2,3-difluorofenoxi)-benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2,3-difluorofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2,3-difluorofenoxi)-benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2,3-difluorofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2,3-difluorofenoxi)-benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2,3-difluorofenoxi)benzilideno]-oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2,3-difluorofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2,3-difluorofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-metilfenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-metilfenoxi)-benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-metilfenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-3-metilfenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-metilfenoxi)-benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-3-metilfenoxi)-benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-metilfenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-3-metilfenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-nitrofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-3-nitrofenoxi)-benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-nitrofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-3-nitrofenoxi)-benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-nitrofenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-nitrofenoxi)-benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-nitrofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-nitrofenoxi)-benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-aminofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-aminofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-aminofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-aminofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-aminofenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-aminofenoxi)-benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-aminofenoxi)benzil]-oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-3-aminofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2-fluorofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-2-fluorofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2-fluorofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-2-fluorofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2-fluorofenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-2-fluorofenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2-fluorofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-2-fluorofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-fluorofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-fluorofenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-fluorofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-fluorofenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-fluorofenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-fluorofenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-fluorofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-fluorofenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2-trifluorometilfenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-2-trifluorometilfenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2-trifluorometil-fenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-2-trifluorometilfenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2-trifluorometilfenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-2-trifluorometilfenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-2-trifluorometilfenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-2-trifluorometilfenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-trifluorometilfenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxicarboniletil)-3-trifluorometilfenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-trifluorometilfenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;



5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-trifluorometilfenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-trifluorometilfenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-trifluorometilfenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-carboxietil)-3-trifluorometilfenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-Amino-2-metoxycarboniletil)-3-trifluorometilfenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-metoxycarbonietil)fenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais.

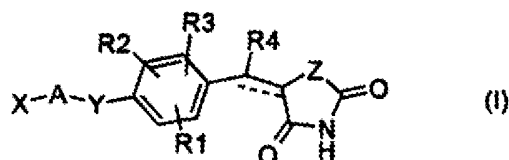
5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-carboxietil)fenoxi)benzilideno]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-carboxietil)fenoxi)benzil]tiazolidin-2,4-diona ou seus sais;

5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-carboxietil)fenoxi)benzilideno]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais e

5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-carboxietil)fenoxi)benzil]oxazolidin-2,4-diona ou seus sais.

18. Processo para a preparação de éteres fenílicos de aminoácido de fórmula (I)



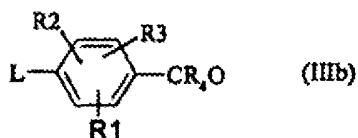
suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, em que ---- representa uma ligação; Y representa oxigénio, enxofre ou NR, em que R representa hidrogénio ou alquilo; Z representa oxigénio ou enxofre; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> podem ser iguais ou diferentes e representam independentemente hidrogénio, halogéneo, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo ou alcoxilo; A representa uma ligação ou arilo substituído ou não substituído, anel heterociclilo ou heteroarilo; X

representa um alfa-aminoácido carboxílico ou um seu derivado, em que o grupo amino está carboxilado ou o grupo ácido carboxílico está esterificado ou é uma amida, em que X está ligado a A ou Y através da sua cadeia lateral alfa, que compreende

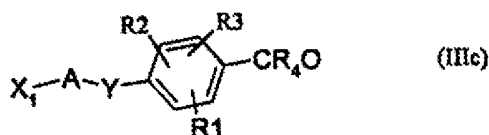
i) reagir o composto de fórmula (IIIa)



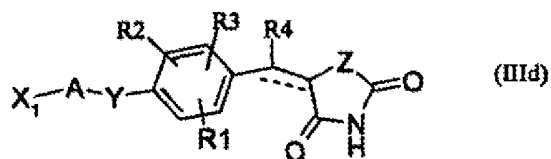
que representa um aminoácido protegido e todos os outros símbolos são como definidos acima com o composto de fórmula (IIIb)



em que em que L representa um grupo abandonante de substituição aromática nucleófila, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> são como definido acima, para produzir um composto de fórmula (IIIc)

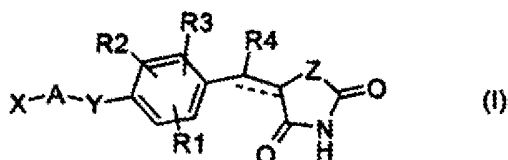


ii). reagir o composto de fórmula (IIIc) com 2,4-tiazolidinodiona ou 2,4-oxazolidinodiona para proporcionar um composto de fórmula (IIIId) e



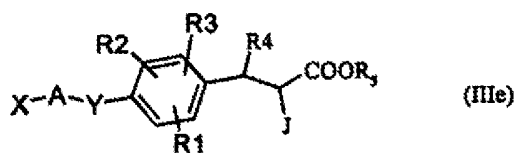
iii). desproteger o grupo aminoácido de fórmula (IIIId) para proporcionar o composto de fórmula (I).

19. Processo para a preparação de éteres fenílicos de aminoácido de fórmula (I)



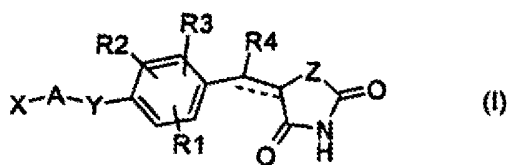
suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, em que ---- representa nenhuma ligação; Y representa oxigénio, enxofre ou NR, em que R representa hidrogénio ou alquilo; Z representa enxofre; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> podem ser iguais ou diferentes e representam independentemente hidrogénio, halogéneo, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo ou alcoxilo; A representa uma ligação ou arilo substituído ou não substituído, anel heterociclilo ou heteroarilo; X representa um ácido alfa amino carboxílico ou um seu derivado, em que o grupo amino está carboxilado ou o grupo ácido carboxílico está esterificado ou é uma amida, em que X está ligado a A ou Y através da sua cadeia lateral alfa;

por reacção do composto de fórmula (IIIe)



em que J é átomo de halogéneo e R é um grupo alquilo com tioureia seguido de tratamento com um ácido.

20. Processo para a preparação de um éter fenílico de aminoácido de fórmula (I)

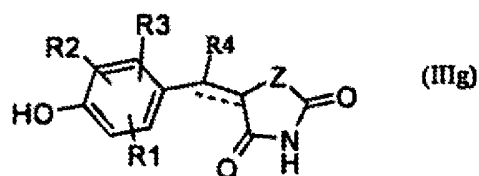


suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, em que ---- representa nenhuma ligação; Y representa oxigénio, enxofre ou NR, em que R representa hidrogénio ou alquilo; Z representa oxigénio ou enxofre; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> podem ser iguais ou diferentes e representam independentemente hidrogénio, halogéneo, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo ou alcóxido; A representa uma ligação ou anel substituído ou não substituído, anel heterocíclico ou heteroanil; X representa um ácido alfa amino carboxílico ou um seu derivado, em que o grupo amino está carboxilado ou o grupo ácido carboxílico está esterificado ou é uma amida, em que X está ligado a A ou Y através da sua cadeia

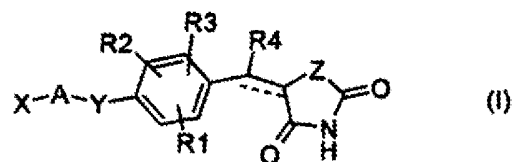
lateral alfa; por reacção de um composto de fórmula (IIIIf)



em que L é um grupo abandonante nucleófilo com um composto de fórmula (IIIIfg).



21. Processo para a preparação de um éter fenílico de aminoácido de fórmula (I)

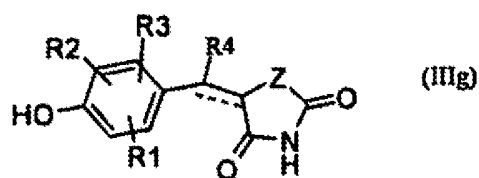


suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, em que ---- representa nenhuma ligação; Y representa oxigénio, enxofre ou NR, em que R representa hidrogénio ou alquilo; Z representa oxigénio ou enxofre; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> podem ser iguais ou diferentes e representam independentemente hidrogénio, halogéneo, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo ou alcóxilo; A representa uma ligação ou arilo substituído ou não substituído, anel heterociclilo ou heteroarilo; X representa um ácido alfa amino carboxílico

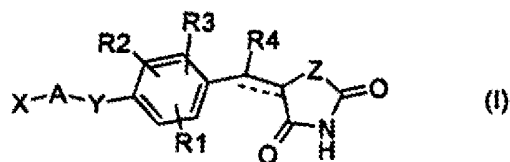
ou um seu derivado, em que o grupo amino está carboxilado ou o grupo ácido carboxílico está esterificado ou é uma amida, em que X está ligado a A ou Y através da sua cadeia lateral alfa; por reacção de um composto de fórmula (IIIh)



em que A e X são como definidos acima com um composto de fórmula (IIIg).

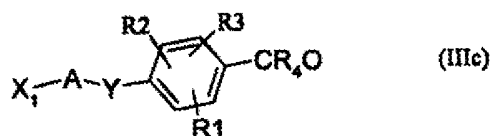


22. Processo para a preparação de composto de fórmula (I)



em que "---" representa nenhuma ligação, por redução de compostos de fórmula (I), em que "-" representa uma ligação e todos os outros símbolos são como definidos na reivindicação 1.

23. Composição farmacêutica, que compreende uma quantidade farmacologicamente eficaz de um éter fenílico de aminoácido de fórmula (I)



como definido na reivindicação 1 e um veículo, diluente, excipiente ou solvato farmacêuticamente aceitável.

24. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 para utilização na redução de glicose no plasma.

25. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 para utilização na redução de ácidos gordos no plasma.

26. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 para utilização na redução de colesterol no plasma.

27. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 para utilização na redução de níveis de triglicéridos no plasma.

28. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 para utilização no tratamento de obesidade.

29. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 para utilização no tratamento de doenças auto-imunes.

30. Composto de fórmula (I) de acordo com a



reivindicação 1 para utilização no tratamento de inflamação.

31. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 para utilização no tratamento de doenças auto-imunológicas.

32. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 29, em que a doença auto-imune é esclerose múltipla.

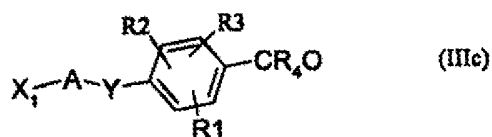
33. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 29, em que a doença auto-imune é artrite reumatóide.

34. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 30, em que a inflamação é mediada por ciclo-oxigenase.

35. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 31, em que a inflamação é mediada por citocinas.

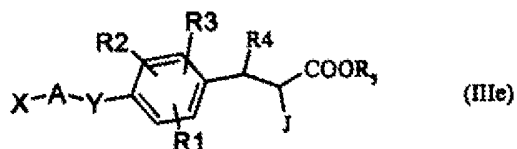
36. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 1, para utilização no tratamento de um distúrbio associado a resistência à insulina.

37. Um intermediário de fórmula (IIIc)



suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, em que Y representa oxigénio, enxofre ou NR, em que R representa hidrogénio ou alquilo; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> podem ser iguais ou diferentes e representam independentemente hidrogénio, halogéneo, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo ou alcoxilo; A representa arilo substituído ou não substituído, anel heterociclilo ou heteroarilo; X representa um ácido alfa amino carboxílico ou um seu derivado, em que o grupo amino está carboxilado ou o grupo ácido carboxílico está esterificado ou é uma amida, em que X está ligado a A ou Y através da sua cadeia lateral alfa.

38. Um intermediário de fórmula (IIIc)



suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, em que Y representa oxigénio, enxofre ou NR, em que R representa hidrogénio ou alquilo; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> podem ser iguais ou diferentes e

representam independentemente hidrogénio, halogéneo, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo ou alco-xilo; A representa arilo substituído ou não substituído, anel heterociclico ou heteroarilo; X representa um ácido alfa amino carboxílico ou um seu derivado, em que o grupo amino está carboxilado ou o grupo ácido carboxílico está esterificado ou é uma amida, em que X está ligado a A ou Y através da sua cadeia lateral alfa; J representa átomo de halogéneo e R<sub>5</sub> representa grupo alquilo inferior

39. Composto como reivindicado na reivindicação 1, em que o referido sal farmaceuticamente aceitável é seleccionado de cloridrato, bromidrato, sal de sódio, potássio ou magnésio.

Lisboa, 2 de Fevereiro de 2012

Inibição de Citocinas Pró-inflamatórias em Células THP-1

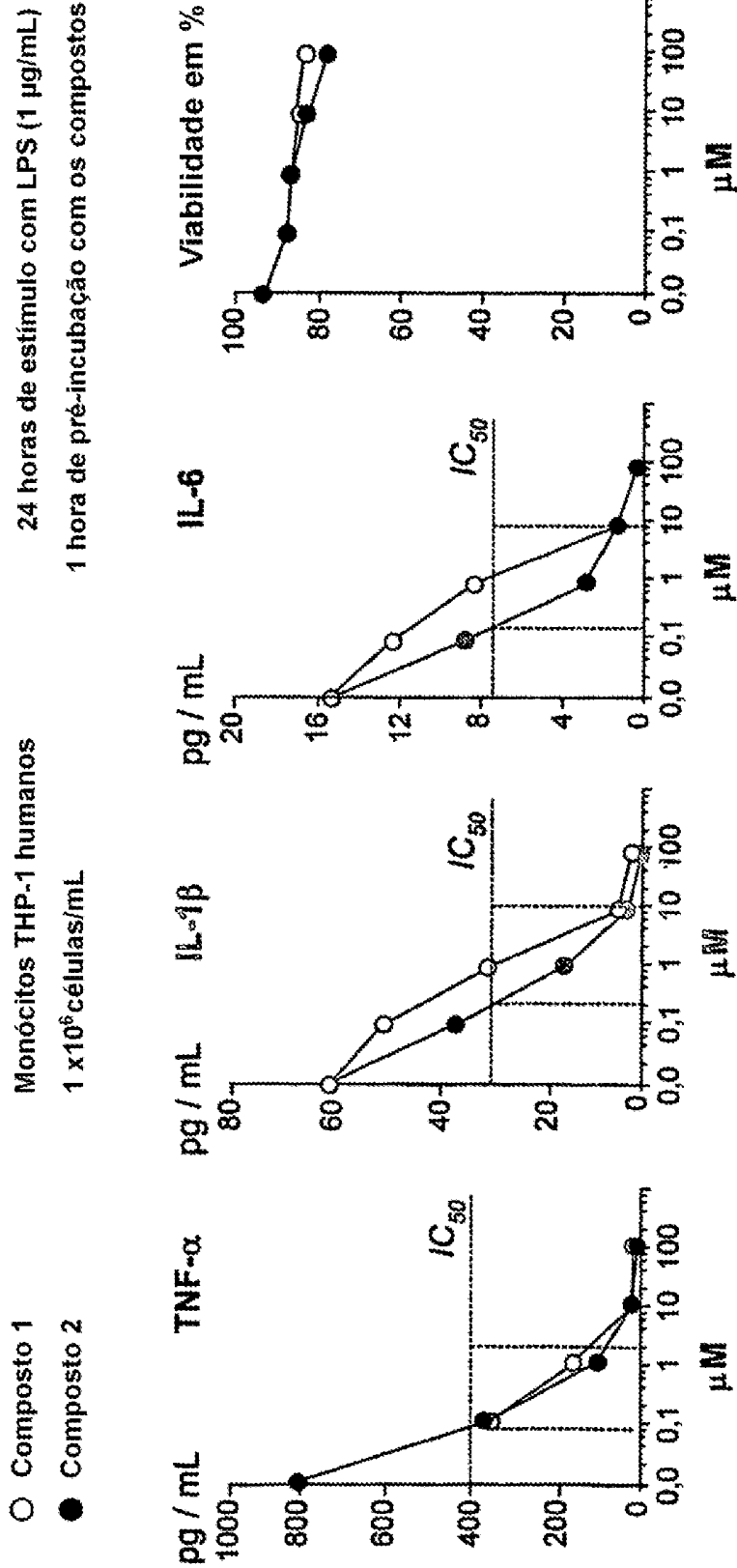
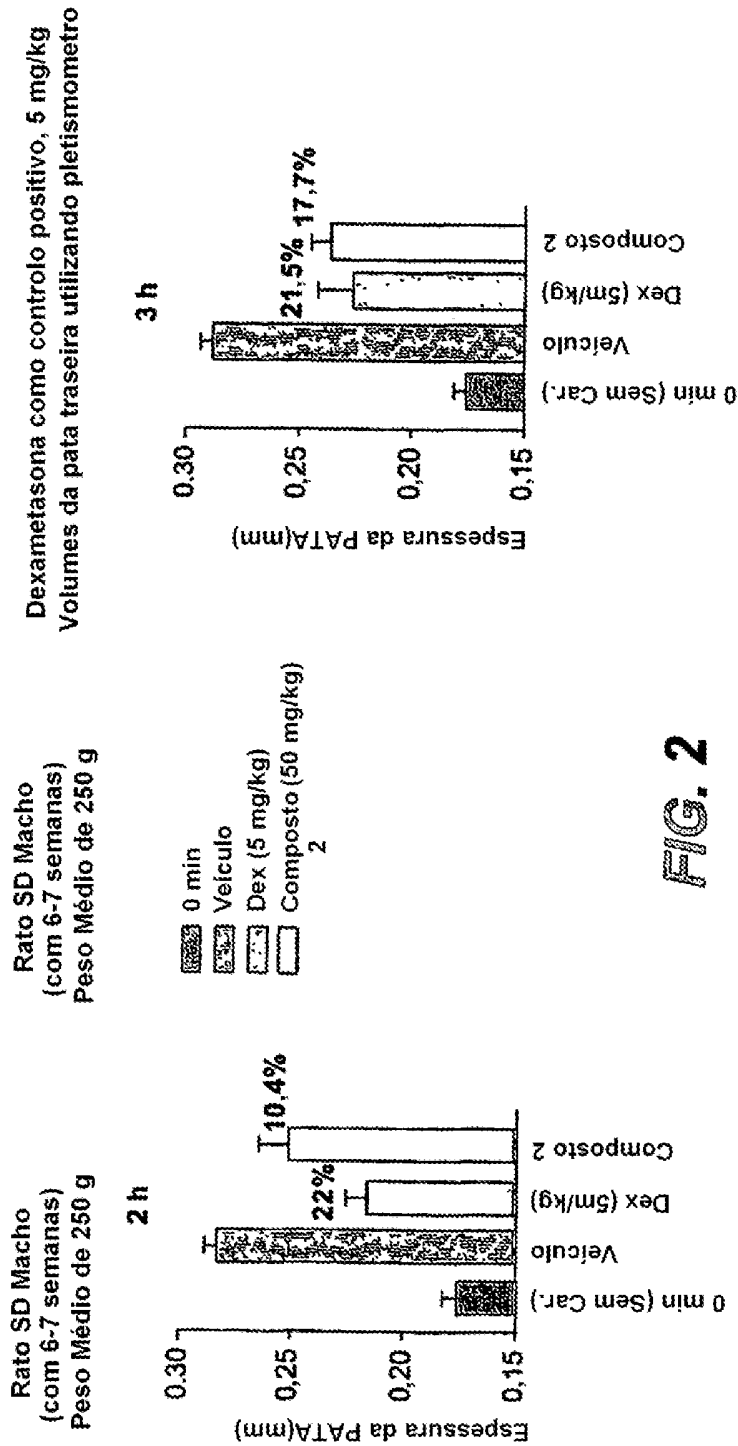


FIG. 1

Inibição de edema na PATA induzida por Carragenina



15 ratos aleatórios em três grupos, via oral, volume 2 mL/kg, dose 50 mg/kg  
Após 30 minutos, a carragenina foi administrada na região sub-plantar da pata traseira direita  
Volume da pata foi determinado após 2 e 3 horas  
Amostras de sangue recolhidas a 0,2 e 3 horas para perfil de citocina

Prevenção de EAE em Murganhos SJL/J

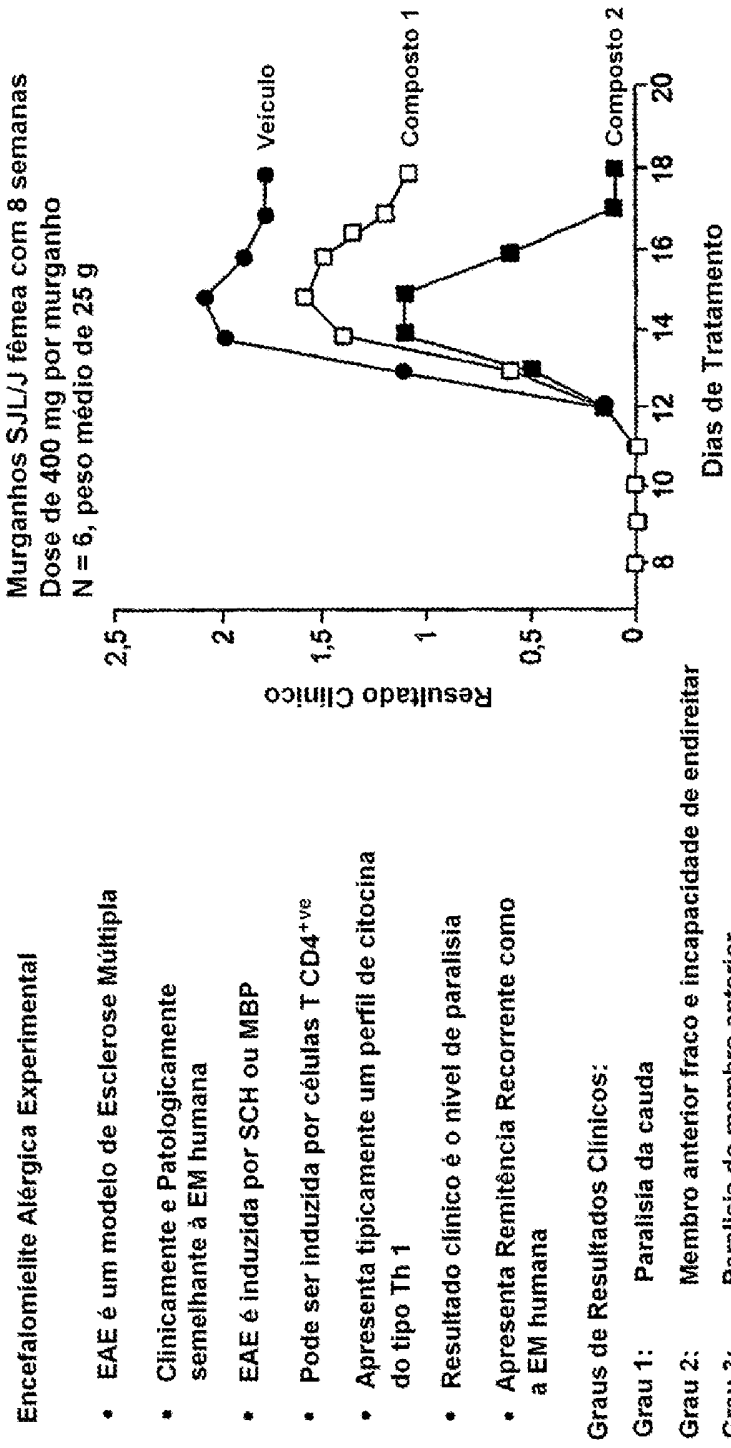
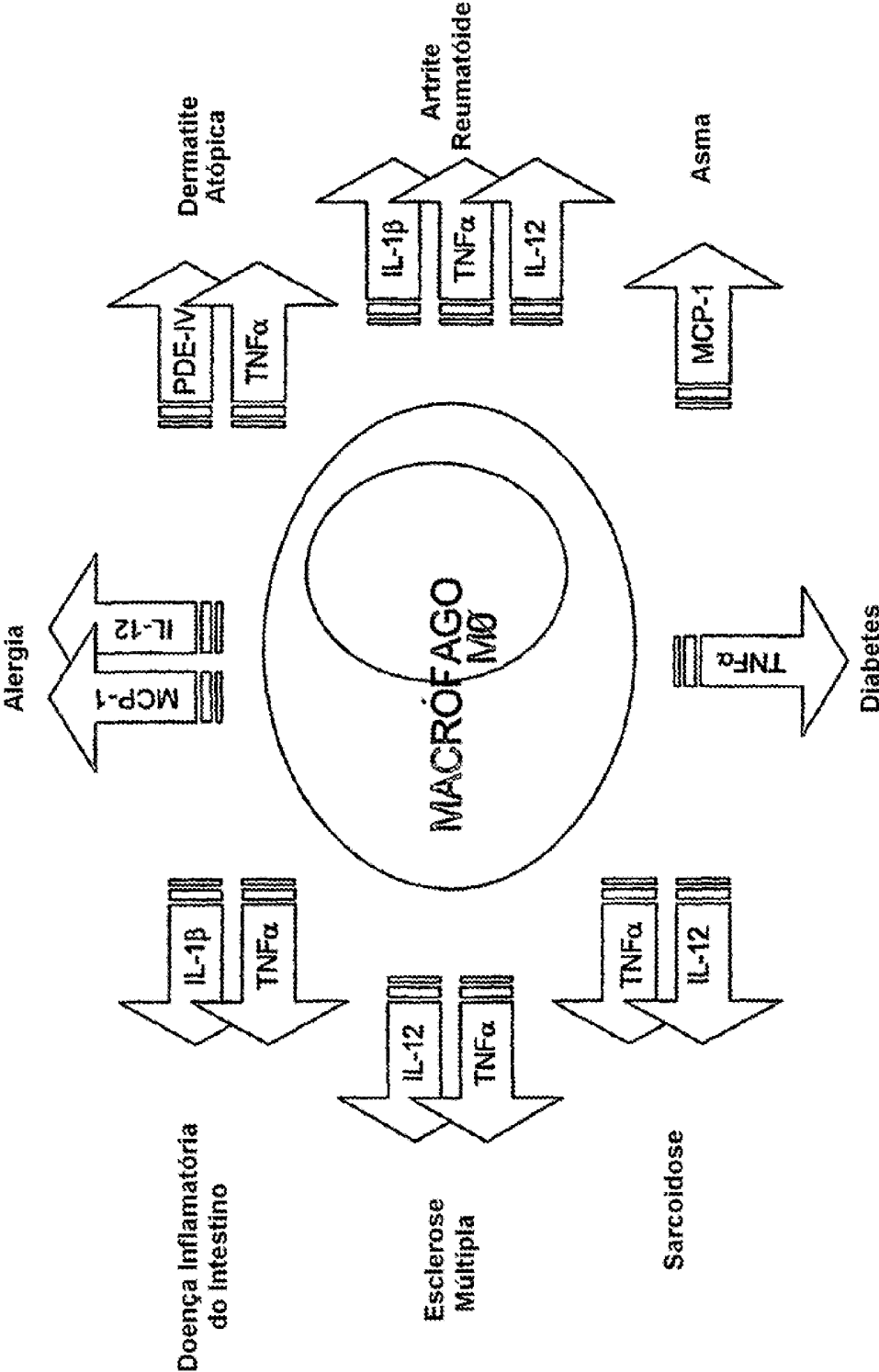
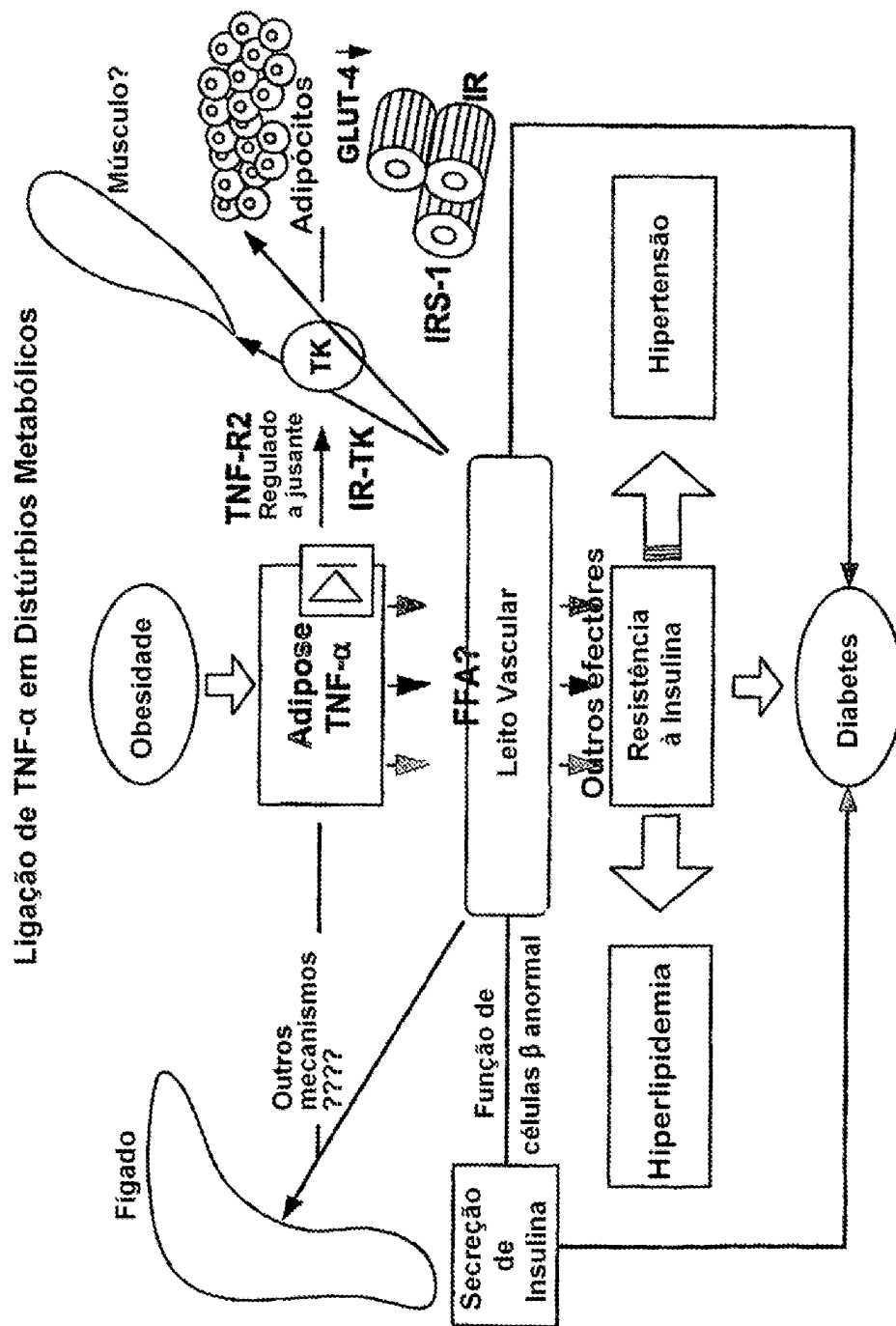


FIG. 3

Modulação de citocina em Distúrbios de Macrófago e Imunitários

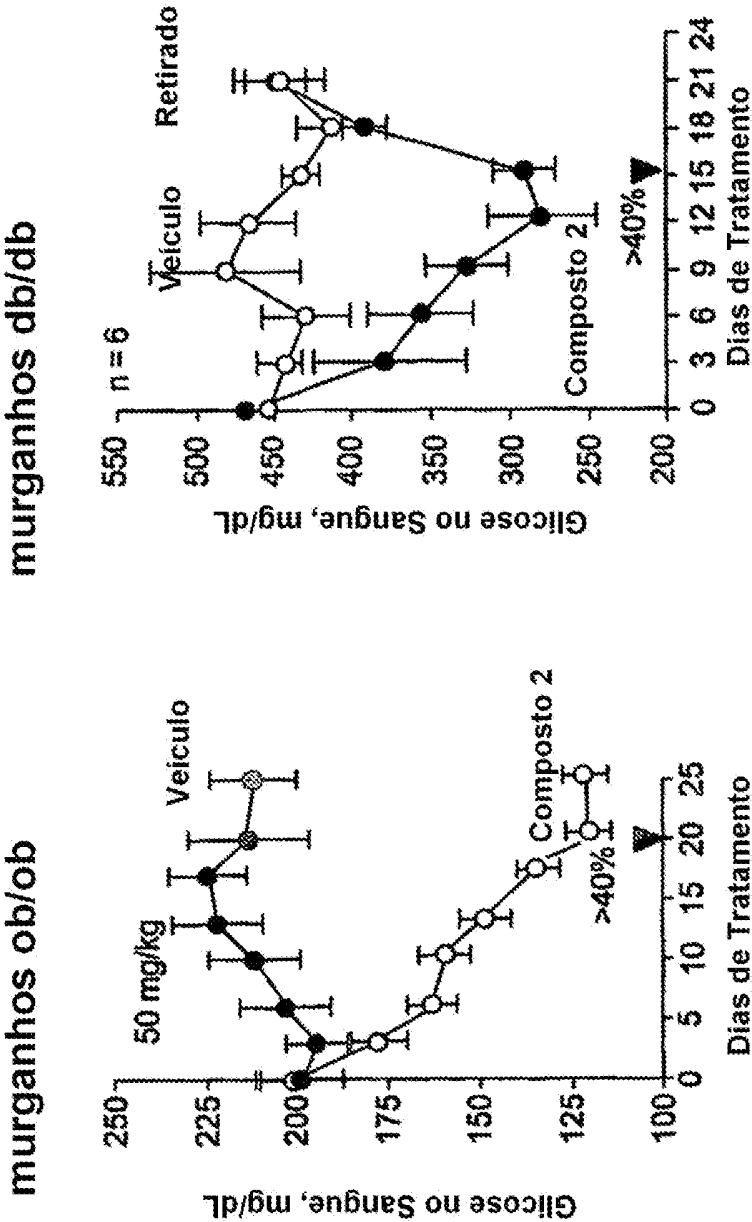


**FIG. 4**

**FIG. 5**

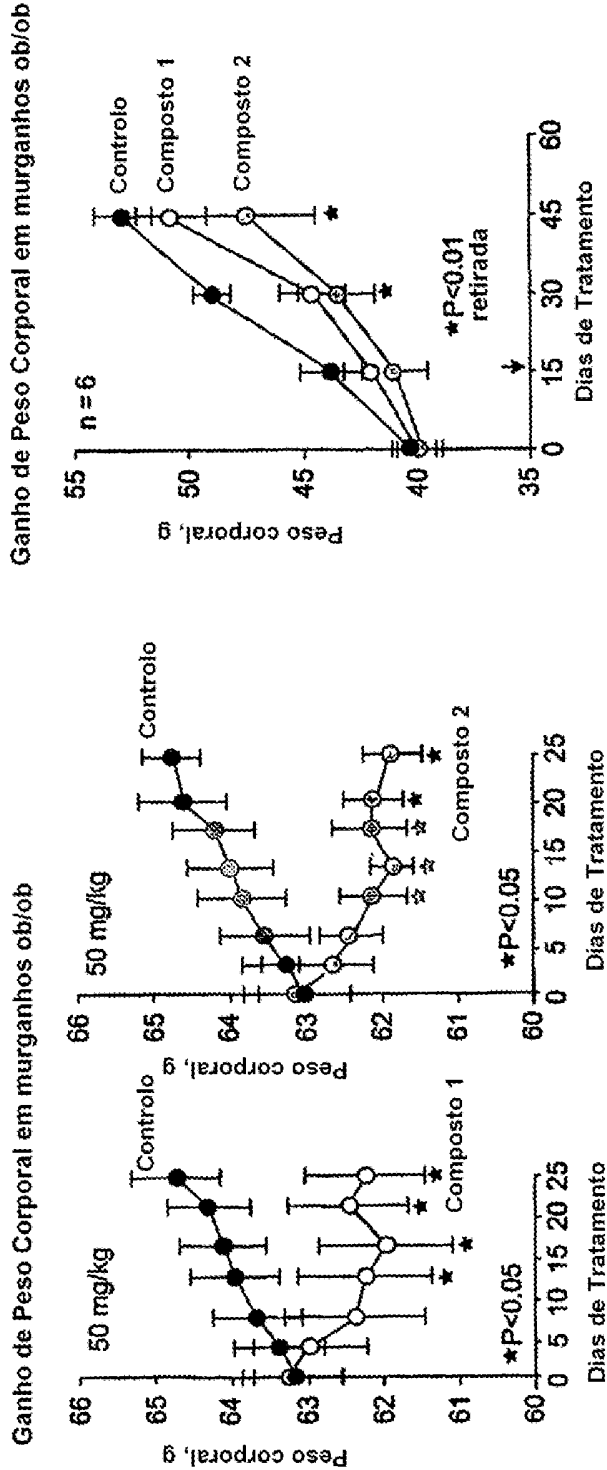


Actividade Hipoglicémica do Composto 2 em murganhos ob/ob e db/db



**FIG. 6**

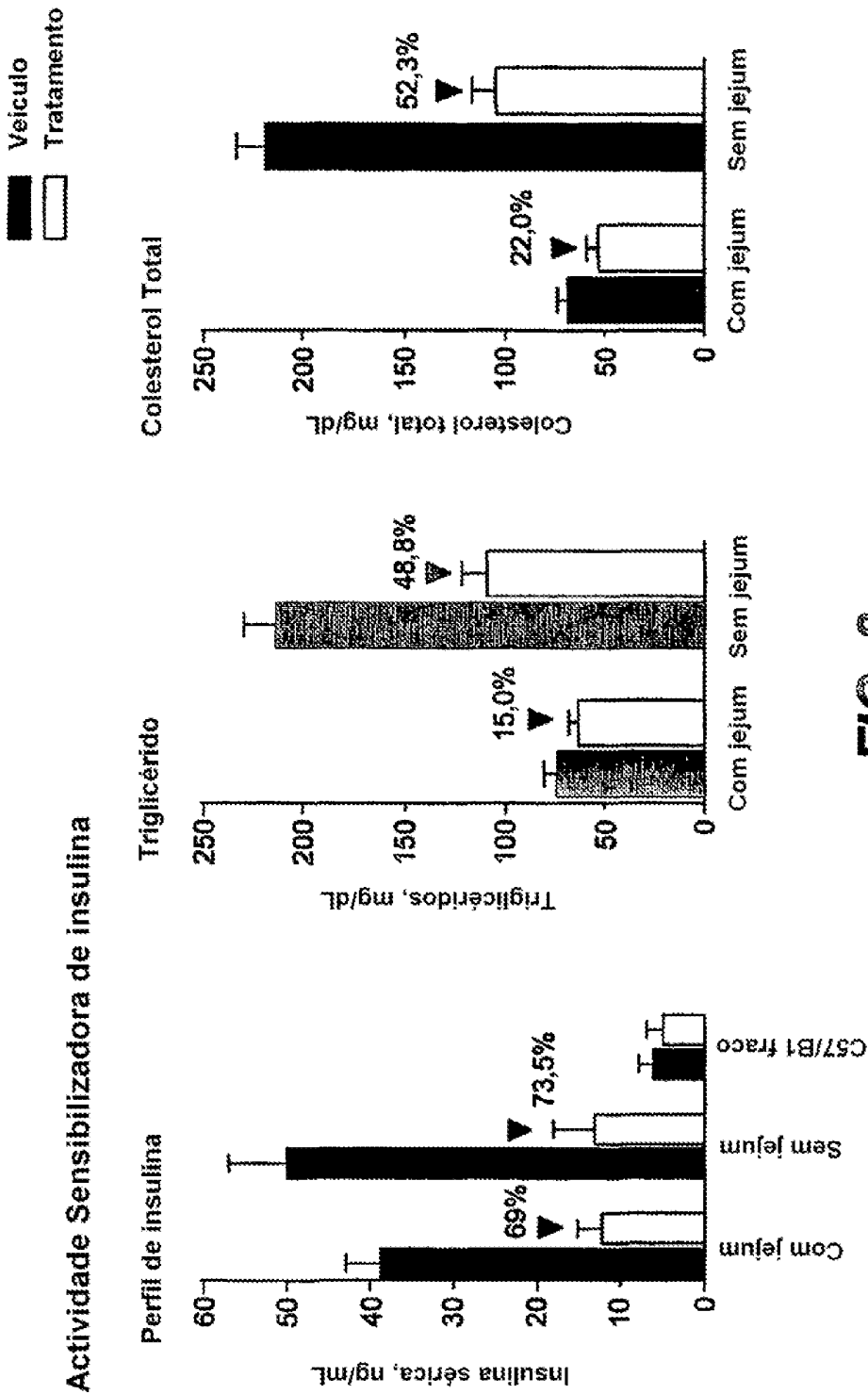
Inibição de aumento no ganho de peso corporal em modelos de murganhos obesos



A inibição de ganho de peso corporal permanece eficaz após retirada de tratamento

FIG. 7

O composto 2 diminui a insulina sérica, TG e colesterol em Murganinhos ob/ob



**FIG. 8**

| Composto      | conc.  | OD 1  | OD 2  | OD 3  | OD médio | SD    | OD médio Corrigido | Grau de ind. |
|---------------|--------|-------|-------|-------|----------|-------|--------------------|--------------|
| PreAd         |        | 0,091 | 0,074 | 0,078 | 0,081    | 0,009 | -0,014             |              |
| Composto 2    | 0,01µM | 0,141 | 0,125 | 0,123 | 0,130    | 0,010 | 0,035              | 0,80         |
|               | 0,1µM  | 0,129 | 0,134 | 0,130 | 0,131    | 0,003 | 0,036              | 0,83         |
|               | 1µM    | 0,130 | 0,122 | 0,117 | 0,123    | 0,007 | 0,028              | 0,65         |
|               | 10µM   | 0,120 | 0,123 | 0,126 | 0,123    | 0,003 | 0,028              | 0,65         |
| Rosiglitazona | 0,01µM | 0,134 | 0,128 | 0,127 | 0,130    | 0,004 | 0,035              | 0,80         |
|               | 0,1µM  | 0,148 | 0,155 | 0,170 | 0,158    | 0,011 | 0,063              | 1,45         |
|               | 1µM    | 0,243 | 0,267 | 0,235 | 0,248    | 0,017 | 0,153              | 3,54         |
|               | 10µM   | 0,290 | 0,275 | 0,311 | 0,292    | 0,018 | 0,197              | 4,55         |
| BRL + TNFa    | 1µM    | 0,162 | 0,151 | 0,139 | 0,151    | 0,012 | 0,056              | 1,28         |
| Veículo       |        | 0,130 | 0,129 | 0,155 | 0,136    | 0,015 | 0,043              |              |
| Branco        |        | 0,106 | 0,089 | 0,088 | 0,095    | 0,011 | 0,000              |              |

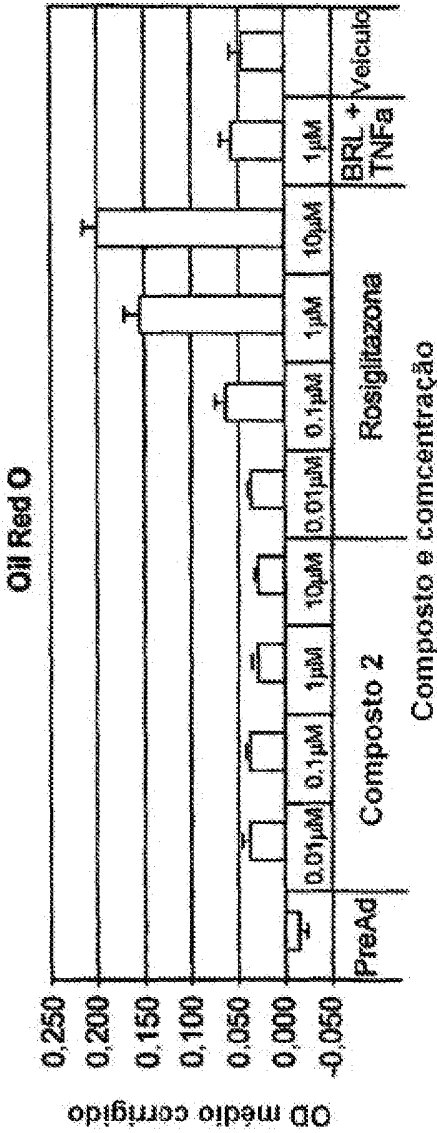


FIG. 9

## REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

## Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 5441971 A

## Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- |                                                                |                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| • Moser et al. <i>J Clin Invest</i> , 1989, vol. 83, 444-55    | • Amos A. ; McCarty, D. ; Zimmet, P. <i>Diabetic Med.</i> , 1997, vol. 14, S1-S85    |
| • Haworth et al. <i>Eur J Immunol</i> , 1991, vol. 21, 2575-79 | • King, H. ; Aubert, R. ; Herman, W. <i>Diabetes Care</i> , 1998, vol. 21, 1414-1431 |
| • Brennan et al. <i>Lancet</i> , 1989, vol. 2, 244-7           | • Moller, D.E. <i>Nature</i> , 2001, vol. 414, 821-827                               |
| • Arand et al. <i>Arthritis Rheum</i> , 1995, vol. 38, 151-60  | • Amos, A. ; McCarty, D. ; Zimmet, P. <i>Diabetic Med.</i> , 1997, vol. 14, S1-S85   |
| • Goldenberg. <i>Clin Ther</i> , 1989, vol. 21, 75-87          | • Kopelman, P.G. ; Hitaman, G.A. <i>Lancet</i> , 1998, vol. 352, S1V5                |
| • Luong et al. <i>Ann Pharmacother</i> , 2000, vol. 34, 743-80 |                                                                                      |